

T.C.
Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kardiyoloji Anabilim Dalı

**KORONER EKTAZİLİ HASTALARDA KALP
HIZI DEĞİŞKENLİĞİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Emel Özkan

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Yrd. Doç. Dr. Süleyman Murat Aslan

2009-İSPARTA

ÖNSÖZ

Bu tezin hazırlanmasında katkısı olan danışman hocam Yrd. Doç. Dr. Süleyman Murat Aslan'a, asistanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım değerli hocalarım Prof. Dr. Ahmet Altınbaş, Doç. Dr. Abdullah Doğan, Doç. Dr. Doğan Erdoğan, Doç. Dr. Mehmet Özyayın ve Doç. Dr. Ercan Varol'a, beş yılımı paylaştığım tüm asistan arkadaşlarıma, tüm anabilim dalı çalışanlarımıza teşekkür ederim.

SİMGELER VE KISALTMALAR

- ACE:** Anjiotensin dönüştürücü enzim
Cx: Circumflex coronary artery
CK: Kreatin kinaz
DM: Diabetes mellitus
EST: Egzersiz stres test
HF: High frequency
KAE: Koroner arter ektazisi
KAG: Koroner anjiografi
KAH: Koroner arter hastalığı
KHD: Kalp hızı değişkenliği
LAD: Left anterior desenden coronary artery
LF: Low frequency
LM: Left main coronary artery
MI: Miyokard enfarktüsü
PSD: Power spectral density
RAS: Renin anjiotensin sistemi
RCA: Right coronary artery
HT: Hipertansiyon
TP: Toplam güç
ULF: Ultra low frequency
VLF: Very low frequency

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Koroner Arter Ektazisi	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Epidemiyoloji	3
2.1.3. Etyoloji	4
2.1.4 Sınıflandırma	6
2.1.5 Histopatolojik bulgular	6
2.1.6 Miyokard iskemisi ve anjiyografik bulgular	7
2.1.7. Semptomlar, tedavi ve prognoz	8
2.2. Kalp Hızı Değişkenliği (KHD)	10
2.2.1. Tanım	10
2.2.2. Ölçüm Yöntemleri ve Parametreleri	10
2.2.2.1. Zamana bağlı ölçümler	11
2.2.2.2. Frekans Bağımlı Ölçümler	12
2.2.3. Fizyolojisi	14
2.2.4. Spesifik Patolojilerde KHD	14
2.2.4.1 Koroner Arter Hastalığı (KAH)	14
2.2.4.2 Miyokard İnfarktüsü (MI)	15
2.2.4.3 Diyabetik Nöropati	16
2.2.4.4 Miyokardiyal Disfonksiyon	16
2.2.4.5 Esansiyel Hipertansiyon	17
2.2.4.6 Sol Ventrikül Hipertrofisi	18
2.2.4.7 Tiroid Hastalıkları	18
2.2.4.8 Kronik Böbrek Yetmezliği (KBY)	18
2.2.4.9 Valvuler Kalp Hastalığı	19
2.2.4.10 Diyastolik Kalp Yetmezliği	19
2.2.4.11 Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı (KOAH)	20
2.2.4.12 Kronik Karaciğer Hastalığı	20
2.2.4.13 Kardiyovasküler ilaçlar	20
2.2.5 KHD'nin Klinik Kullanım	21
2.2.5.1 Akut MI sonrası riskin değerlendirilmesi	21
2.2.5.2 Diyabetik nöropatinin değerlendirilmesinde	21
3. MATERYAL VE METOD	23
3.1. Çalışmanın Yapıldığı Yer	23
3.2. Çalışmaya Alınan Olguların Seçimi	23
3.3. Koroner anjiyografi İşlemi	24
3.4. KHD'nin Ölçülmesi	24
3.5. İstatistiksel Analiz	25
4. BULGULAR	26
5. TARTIŞMA	29
ÖZET	34
İNGİLİZCE ÖZET	35
KAYNAKLAR	36

1.GİRİŞ

Koroner arter ektazisi (KAE), en az bir koroner arterin komşu normal koroner arter segmentinin 1,5 katı veya daha fazlası olacak şekilde genişlemesi olarak tanımlanmıştır (1). KAE'lerin anjiyografik sıklığı değişik serilerde %0,3 ile %5,3 arasında bildirilmektedir (2,3).

Koroner ektazili hastalarda, ektatik arterlerin beslediği miyokard bölgelerinde, bozulmuş perfüzyon alanları izlenmektedir. KAE'de mikrovasküler düzeyde bozulma olabilmektedir (1,4). Ektatik segmentlerde kan akımının türbülant özellik kazanması, laminer akımın kaybına bağlı gelişen eritrosit agregasyonları ve trombojenite artışı ve bunun sonucunda oluşan trombüslerin distale embolizasyonu, koroner ektazi ile mikrovasküler perfüzyon bozukluğu arasındaki ilişkinin önemli nedenleridir (4,5). Sonuç olarak KAE'li hastalarda, miyokard iskemisi ve anjina pektorisin temel nedeni, bozulmuş mikrovasküler perfüzyon olarak kabul edilmektedir (4).

Koroner ektaziler büyük oranda koroner arter hastalığı (KAH) ile birlikte görülmektedir. En sık görülen semptom anjina'dır. Anjina bu hastaların %80'inde görülmektedir. KAE'ye ciddi koroner arter darlığı veya diğer kardiyak bozuklukların eşlik etmediği durumlarda da tipik anjinal yakınmalar söz konusu olabilmektedir. Bu hastalarda kararsız anjina pektoris ve miyokard enfarktüsü (MI) meydana gelebilmektedir. Bu duruma ektazi bölgesinde gelişen diseksiyon ve trombüs oklüzyonunun neden olduğu gösterilmiştir. Ayrıca ektatik segmentlerde gelişen trombüsler, distal damarlarda emboliye neden olarak mikroinfarktlara yol açabilmektedirler (4,6).

Yapılan bazı çalışmalarda efor testi ile KAE'de iskemi geliştiği gösterilmiştir. Egzersizin indüklediği iskeminin difüz ektazisi olan hastalarda, segmental ektazisi olan hastalara göre daha fazla olduğu gösterilmiştir. İskemi yaygınlığı ve şiddetinin, sol ön inen arter (LAD) proksimal ve mid segmentleri ile sirkumflex (Cx) arterin mid segmentlerindeki koroner arter çapı ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır (4,7).

Kalp hızı değişkenliği (KHD), kalp hızında vurudan vuruya olan değişikliklerdir. KHD, otonom fonksiyonlar hakkında bilgi verir ve sinoatriyal düzeyde sempatovagal dengeyi değerlendirmede kullanılan basit ve noninvaziv metoddur (8).

Kardiyak fonksiyonlar üzerinde sempatik aktivitede artma veya vagal aktivitede azalma KHD ile değerlendirilir. KHD'de azalma kardiyovasküler hastalık, koroner ateroskleroz progresyonu, aritmi ve ani kardiyak ölüm riskinde artış ile ilişkilidir (8).

İskemik kalp hastalığında, geçirilmiş Mİ'dan bağımsız olarak kalp hızı değişkenliği azalmaktadır. Kronik Mİ ventriküler nöral reseptörlerde yıkıma neden olmaktadır ve sonuç olarak vagal kalp hızı kontrolünde ve otonomik regülasyonda olumsuz yönde değişiklikler olmaktadır (9).

Bu çalışmanın amacı, KAE saptanan olgularda KHD'nin, KAH ve koroner arterleri normal olan olgularla karşılaştırılmasıdır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Koroner Arter Ektazisi

2.1.1.Tanım

KAE, en az bir koroner arterin komşu normal koroner arter segmentinin 1,5 katı veya daha fazlası olacak şekilde genişlemesi olarak tanımlanmaktadır (1). Koroner anevrizma ise, normal koroner arter segmentinin 2 katının üzerindeki genişlemelere denilmektedir (2). Tunick ve ark. na göre diskret anevrizma koroner arterlerin lokalize anormal dilatasyonu olup sferik ya da sakküler genişlemeler şeklindedir (10). Difüz ektaziler ise koroner arter segmentlerinin fuziform ya da iç şeklindeki genişlemeleri olarak tanımlanmaktadır (1).

KAE'lerin anjiyografik sıklığı değişik serilerde %0,3 ile %5,3 arasında bildirilmektedir (1). KAE izole olabileceği gibi aterosklerotik koroner arter hastalığı ile birlikte de olabilir. KAE'nin aterosklerotik koroner arter hastalığı (KAH) ile birlikteliğinin insidansı %3'tür (1). Önemli koroner arter stenozunun eşlik etmediği koroner arter dilatasyonuna izole koroner ektazi veya pür koroner ektazi denilmektedir (11).

2.1.2. Epidemiyoloji

KAE'nin insidansı hakkında farklı sonuçlar bulunmaktadır. Bu farklı insidans tanı kriterlerinin farklılığından ve farklı ölçümlerin kullanılmasından kaynaklanmaktadır. Markis ve ark. nın ilk prospektif incelemesinde, 2500 kardiyak kateterizasyonun 30'unda ektazi saptanmıştır (11). Hartnell ve ark. 5000 hastadaki retrospektif çalışmalarında %1,4 insidans saptanmıştır (1). Kliniğimizde yapılan bir çalışmada bu insidans %3 olarak bulunmuştur (7).

Sağ koroner arter (RCA) %40 oranında en sık tutulan damar olup bunu %34 oranında circumflex (Cx) koroner arter tutulumu ve %29 oranında sol ön inen arter (LAD) tutulumu takip etmektedir (1,4). 1125 koroner anjiyografinin (KAG)

incelendiği başka bir çalışmada ise KAE insidansı %6 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada KAE tesbit edilen hastaların %47'sinde RCA'da, %30'unda Cx'de, %21'inde LAD'de ve %2'sinde sol ana koroner arterde (LM) tutulum izlenmiştir ve sıklıkla proksimal segmentlerin etkilendiği bildirilmiştir (12).

2.1.3. Etyoloji

KAE'nin en sık nedeni aterosklerotik KAH'dır (%50). Diğer etyolojik nedenler, %20–30 konjenital koroner anomaliler, %10–20 inflamatuvar veya bağ dokusu hastalığıdır (13).

KAE'lerinin familial hiperkolesterolemi ve abdominal aort anevrizması ile sıklıkla birlikte görülebildikleri saptanmıştır. Familial hiperkolesterolemili %15'in üzerinde olguda KAE gözlenmiştir (14). Abdominal aort anevrizması nedeni ile opere olan hastalarda %26,8 oranında koroner ektazi saptanmıştır (15,16). Bu hastalıklar dışında mediadaki destek dokuyu zayıflatan kollojen doku hastalıkları (Sistemik lupus eritematozus, Poliarteritis nodosa, Ehler Danlos, Romatoid artrit, Marfan sendromu vs), Kawasaki hastalığı, perkutan transluminal koroner anjioplasti (PTKA) hikâyesi, nitrat ve herbisite maruziyet gibi durumlarda da koroner ektaziler daha sık görülmektedir (1,11). Stent Restenoz Çalışması'nda (STRES) anevrizma formasyonu oluşumu, PTKA grubunda %7, stent grubunda %3,9 olarak verilmiştir (17). Perkutan koroner invaziv girişim (PKG) sonrası oluşan anevrizmalar genelde gerçek anevrizmalardır (18). KAE ve koroner anevrizmaların nadiren ‘‘Herediter Hemorajik Telenjiektazi’’ (Osler-Weber-Rendu Hastalığı) ve 4 günlük sıtma (Quartian Malarya) ile birlikte olabileceği gösterilmiştir (19,20). KAE için anjiotensin dönüştürücü enzim-1 (ACE-1) gen delesyon polimorfizminin potent bir risk faktörü olabileceği ileri sürülmüştür ancak predispozan faktörler hala tam anlaşılammıştır (21).

Koroner ektazi prevalansı ve KAH risk faktör ilişkisinin incelendiği bir çalışmada, ailevi hiperlipidemili asemptomatik 197 hasta, aynı yaş ve cinsiyetteki KAH ön tanısıyla tanısal amaçlı KAG yapılan benzer sayıda hasta ile karşılaştırılmış ve ektazi prevalansının ailevi hiperlipidemili hasta grubunda daha yüksek olduğu saptanmıştır (14). KAE'nin erkeklerde kadınlara göre üç kat daha sık saptandığı bu

çalışmada; yaş, hipertansiyon, sigara ve ırkın etkisi gelişmesinde rolü olmadığı, düşük HDL kolesterol ve yükselmiş LDL/HDL oranı ile KAE oluşumu arasında ise pozitif bir ilişki olduğu saptanmıştır (14). Bu çalışma, lipoprotein metabolizmasındaki bozukluğun, KAE gelişmesinde rolü olabileceğini düşündürmektedir. Genda ve ark. yaptığı çalışmada ise lipoprotein düzeyleri ile KAE arasında bir ilişki saptanmamıştır (22). Markis ve ark. tıkalı koroner arter hastalığı olmayan fakat KAE saptanan hastaların ailelerinde sık koroner arter hastalığı hikayesinin olduğunu; bu hastalarda anormal elektrokardiyogram (sol dal bloğu, sol ventrikül hipertrofisi ve geçirilmiş miyokard infarktüsü) ve hipertansiyon sıklığının kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu saptamışlardır (11).

Üçbindokuzyüz KAG'ın incelendiği bir çalışmada; KAE ile birlikte kritik darlığı olan hasta grubu, izole KAE saptanan hasta grubu ve KAE olmayan önemli koroner arter hastalığı olan hasta grupları arasında, hiperlipidemi, hipertansiyon, diabetes mellitus (DM) sıklığı bakımından fark saptanmamıştır. Bu çalışmada KAE'nin her iki cinsten eşit sıklıkta olduğu ve sigaranın KAE için risk oluşturmadığı bildirilmiştir (23). Bir başka çalışmada da 4332 hastanın KAG verileri retrospektif olarak incelenmiş ve KAE olmayan hastalarla karşılaştırıldığında, KAE hastalarının çoğunluğunun erkek(%91.2), sigara içicisi (%56.5) ve genç olduğu saptanmıştır (24). Koroner arter hastalığı eşdeğeri kabul edilen DM ile KAE arasında farklı çalışmalarda ters yönde korelasyon saptanmıştır (25). KAE ile tanımlanmış kardiyovasküler risk faktörlerinin ilişkisinin araştırıldığı başka bir çalışmada KAE ile hipertansiyon, sigara içiciliği ve hiperlipidemi arasında ilişki gözlenmiştir. Ayrıca KAE ile artmış C reaktif protein (CRP) düzeyleri arasında da anlamlı ilişki saptanmıştır (26).

Uzun süreli herbisidlere maruziyet ile KAE arasında ilişki olabileceğine dair kanıtlar bulunmaktadır. Retrospektif bir çalışmada Avustralya çiftçilerinde bireysel olarak herbisit sprey kullanımı ile KAE arasında ilişki kurulmuştur. Herbisidlerde yaygın olarak kullanılan 2,4-D (dichlorophenoxy asetik acid) ve 2,4,5-T (trichlorophenoxy asetik acid) asetilkolin esteraz inhibitörüdürler. Bu ajanlarla uzun süreli maruziyet koroner intertisyumda asetilkolin (Ach) konsantrasyonunu kronik olarak artırmaktadır. Ach nitrik oksit (NO)'in potent bir stimülatörüdür. Herbisidler fokal olarak NO konsantrasyonunu artırabilirler. NO stimülasyonu

guanilat siklaz yoluyla ve endoplazmik retikulumdan kalsiyum salımıyla vasküler düz kaslarda relaksasyona neden olmaktadır (27).

2.1.4. Sınıflandırma

A. Markis ve ark. KAE'yi tutulan damar segmentlerine göre dört gruba ayırmışlardır (11). Bu sınıflamaya göre;

Tip 1: İki veya daha fazla damarda diffüz ektazi,

Tip 2: Bir damarda diffüz ektazi, diğer bir damarda lokalize ektazi,

Tip 3: Bir damarda diffüz ektazi,

Tip 4: Bir damarda lokalize ektazi.

B. Morfolojik sınıflandırma

1. Fuziform ektaziler

2. Sakkuler ektaziler

3. Sferik ektaziler

4. Diffüz ektaziler

5. Miks tip

İlia ve ark. KAE'ni komşu normal koroner segmente göre olan genişlemelerine göre üç dereceye ayırmışlardır (28).

Birinci Derece: Komşu normal segmentten 1,2–1,5 kat daha fazla genişleme,

İkinci Derece: Komşu normal segmentten 1,5–2 kat daha fazla genişleme,

Üçüncü Derece: Komşu normal segmentten 2 kattan daha fazla genişleme.

2.1.5. Histopatolojik bulgular

Koroner ektazilerde medianın muskuloelastik elementlerinde değişen derecelerde atrofi ve destruksiyon saptanmıştır. Otopsi serilerinde etyolojinin ağırlıklı olarak ateroskleroz olduğu belirlenmiştir (7,11). Markis ve ark. mikroskopi ile mediada geniş kalsifikasyon ve damar duvarında palpe edilebilen kalsifikasyon alanları olduğunu belirlemişlerdir (11). Berkoff ve Rowe, KAE'lerde ilk olarak

medianın atrofiye uğradığını ve intimanın ikincil olarak etkilendiğini öne sürmüşlerdir (15). İntimada elastin ve kollajen fibrillerinin çevresinde immünohistokimyasal olarak LDL'nin temel proteini olan Apolipoprotein B gösterilmiştir. Aterogenez oluşumunda LDL'nin oksidasyonu temeldir (29).

Köpük hücre oluşmasıyla, arter duvarı bağ dokusunun zayıflaması arasında direk bağlantı vardır. Koroner arter duvarının bağ dokusunun özellikle proteaz aktivite ile zayıflaması pozitif koroner yeniden biçimlenmeye neden olmaktadır. KAE pozitif yeniden biçimlenme sürecinin abartılmış bir biçimi olarak kabul edilmektedir (30,31).

Bir çalışmada; 19 yıldır koroner ektazi ve familyal hiperkolesterolemisi olduğu bilinen ve akut Mİ sonucu ölen hastanın otopsi sonrası yapılan incelemesinde koroner arterlerin mikroskopik muayenesinde; bol miktarda plazma hücreleri, makrofajlar ve lenfositlerle intima ve tunika media tabakasının infiltre edilerek hasara uğratıldığı gösterilmiştir (32). İmmünolojik yöntemlerle de; düz kas hücreleri, makrofajlar, lenfositler ve vasa vasorum veya yeni oluşan damarların endotel hücrelerinde matrix metalloproteinaz (MMP)-1 ve MMP-2'nin immünoaktivitesinde artış tespit etmişlerdir. MMP-9'un immünoaktivitesinin ise adventisia ve media tabakasının intimal köpük makrofajlarında ve çevre adventisya hücrelerinde (makrofajlar ve lenfositler) lokalize kaldığını göstermişlerdir. MMP-1, ektatik arterlerin lümen çapıyla orantılı olarak artmıştır. Doku metalloproteinaz inhibitörü (TIMP)-2 ise lümen çapı daha küçük arterlerde daha yüksek olarak tespit edilmiştir. Bu verilere göre MMP-TIMP sisteminin KAE gelişmesinde anlamlı rol oynadığı düşünülmektedir (32).

2.1.6 Miyokard iskemisi ve anjiyografik bulgular

KAE'si saptanan olgularda KAG'da bozulmuş kan akımının göstergesi olarak üç akım paterni izlenmektedir (7,11).

1. Radyopak maddenin dolması ve boşalmasında gecikme (yavaş akım)
2. Segmental ileri-geri akım fenomeni
3. Dilate koroner segmentte radyopak maddenin lokal birikimi (stazis).

Koroner ektazili hastalarda, ektatik arterlerin beslediği miyokard bölgelerinde, bozulmuş perfüzyon alanları izlenmektedir. Mikrovasküler düzeyde bozulma KAE'lere eşlik edebilmektedir. Ektatik segmentlerde kan akımının türbülant özellik kazanması, aksiyal akımın kaybına bağlı gelişen eritrosit agregasyonları ve ektatik bölgede oluşan trombojenite artışı ve bunun sonucunda oluşan trombüslerin distale embolizasyonu, koroner ektazi ile mikrovasküler perfüzyon bozukluğu arasındaki ilişkinin önemli nedenleridir (4,5). Sonuç olarak KAE'li hastalarda miyokard iskemisi ve anjina pektorisin temel nedeni, bozulmuş mikrovasküler perfüzyon olarak kabul edilmektedir (4).

Akyürek ve ark. izole diffüz KAE'si olan 17 hastada yaptıkları bir çalışmada; bu hastaların tamamında efor stres testinde iskemi olduğu ve bu hastaların 16'sında ise anjiyografik olarak yavaş akım, ileri-geri akım ve staz varlığı saptanmıştır (33). Bu hastalarda papaverin ile hiperemik stimülüs sonrasında, koroner akım rezervinin kontrol grubundan daha düşük olduğu bildirilmiştir. Azalmış koroner akım rezervi mikrosirkülasyon disfonksiyonu yansıtmakta ve egzersize bağlı miyokardiyal iskeminin nedeni olarak açıklanmaktadır (33).

2.1.7. Semptomlar, tedavi ve prognoz

Koroner ektaziler büyük oranda KAH ile birlikte görülmektedir. En sık görülen semptom anjina'dır. Anjina bu hastaların %80'inde saptanmaktadır. Ciddi koroner arter darlığı veya diğer kardiyak bozuklukların eşlik etmediği durumlarda KAE saptanan hastalarda tipik anjinal yakınmalar söz konusu olabilmektedir (4). Bu hastalarda kararsız anjina pektoris ve Mİ meydana gelebilmektedir. Bu duruma ektazi bölgesinde gelişen diseksiyon ve trombüs oklüzyonunun nedeni olduğu gösterilmiştir. Ayrıca ektatik segmentlerde gelişen trombüsler, distal damarlarda emboliye nedeni olarak mikroinfarktlara yol açabilmektedirler (4,6). Demopoulos ve ark. yaptığı çalışmada; KAE'li hastalardaki angina pektoris sıklığını ciddi koroner arter darlığı olan vakalarla benzer olarak tespit edilmiştir (23). Bu nedenle aterosklerotik tıkaçıcı koroner arter hastalığı ve KAE'yi klinik olarak ayırmak mümkün olmamaktadır.

Koroner arter anevrizmaları ise sıklıkla asemptomatik seyretmelerine rağmen, angina nedeni olabilirler. Akut miyokard infarktüsü, trombus oluşumu, periferik embolizasyon veya rüptür nedeniyle ani ölüm nedeni olabilmektedirler (20).

Ciddi koroner damar hastalığının eşlik etmediği koroner ektazilerde belirlenmiş kesin bir tedavi yaklaşımı yoktur. Trombus oluşumu ve mikroemboliye bağlanan iskemik sendromları önlemek için proflaktik olarak trombosit inhibitörlerinin kullanılması gerekmektedir (34). Warfarin ile antikoagulasyon yaygın olarak kullanılsa da aspirine kıyasla terapötik bir üstünlük henüz gösterilememiştir. Standart tedaviden farklı olarak nitrogliserin iskemiye artırması nedeni ile kullanılmamalıdır (4). Damarın trombotik tıkanmasında hem farmakolojik hem de girişimsel tedavi uygulanabilmektedir (35). İskemik hastalarda beta blokörlerin miyokard iskemisini önledikleri gösterilmiştir (36).

Kliniğimizde yapılan bir çalışmada; trimetazidinin izole KAE'li hastalarda egzersize bağlı anginayı azalttığı ve egzersiz performansını artırdığı gösterilmiştir (37). Ancak kalsiyum kanal blokerlerinin egzersize bağlı angina üzerine etkili olmadığı görülmüştür (38).

Koroner ektazilerin ilerlemiş bir formu olan koroner anevrizmalarda en çok korkulan komplikasyon koroner rüptürdür (30). Koroner arter anevrizmalarının tedavisinde farmakolojik tedavi dışında girişimsel yöntemler de kullanılmaktadır. Cerrahi ekzizyon, koroner bypass ile beraber ligasyon uygulanan cerrahi yöntemlerdir (40). Obstrüktif koroner arter hastalığının eşlik etmediği vakalarda "Polytetrafluoroethylene (PTFE)" kaplı stent greft, coil embolizasyon ve trombotik tıkama şeklinde perkütan girişimler de alternatif tedavi yaklaşımlarıdır (41).

Markis ve ark. yaptığı bir çalışmada; obstrüktif damar hastalığı olmadan KAE'nin yıllık mortalitesi %15 bulunmuştur (11). Hartnell ve ark. yaptığı çalışmada ise KAE'nin medikal tedavi ile 3 ila 5 yıllık mortalitesi %13-%16 arasında tespit edilmiştir (1).

2.2. Kalp Hızı Değişkenliği (KHD)

2.2.1. Tanım

KHD, kalp hızında vurudan vuruya olan değişikliklerdir. İstirahatte, sağlıklı bireylerde EKG'de R-R intervallerinde periyodik varyasyonlar saptanır. Respiratuar sinüs aritmisi (RSA), inspirasyon ve ekspirasyonla ilişkili olarak kalp periyodunda ritmik dalgalanmalardır. İspirasyonla kalp hızı artar, ekspirasyonla ise azalır. RSA birçok çalışmada kalbin vagal kontrolünün belirleyicisi olarak kullanılmaktadır. Sinus nod üzerindeki vagal uyarı ekspirasyonla ortaya çıkar, inspirasyonla ise azalır (42).

Normal sinüs ritmindeki sağlıklı kişilerde, kalp vuruları arasındaki aralıkların sürekli değişmesi beklenen bir özelliktir. Kalp hızındaki değişikliklerin başlıca nedeni otonom tonüs değişiklikleridir. Parasempatik uyarılma kalp hızını yavaşlatırken, sempatik uyarılma ise kalbi hızlandırmaktadır. İstirahatte kalbin otonomik kontrolü parasempatik sistem tarafından düzenlenmektedir (43).

KHD, kalp üzerindeki sempatik ve parasempatik aktivite dengesini yansıtır. Frekans ve zamana dayalı olmak üzere iki şekilde analiz edilen, girişimsel olmayan bir testtir. KHD ölçümü, 5 dakikalık kısa veya 24 saatlik uzun süreli EKG kayıtları üzerinden yapılabilmektedir. Kardiyovasküler olay ya da ani ölümü göstermede kullanılmaktadır. Akut Mİ geçirenlerde mortaliteyi öngörmede, ejeksiyon fraksiyonu (EF) kadar değerli bulunmuştur (44,45).

2.2.2. Ölçüm Yöntemleri ve Parametreleri

KHD, elektrokardiyografik monitörizasyonla zamana ve frekansa dayalı olmak üzere iki yöntemle ölçülür. KHD ölçümünde ilk basamak, yüzey EKG'sinde ölçülen ardışık R dalgalarının analizidir. R dalgaları kullanıldığı için anormal vuruların (erken vuru gibi) kayıttan temizlenmesi gerekmektedir. Eğer kaydedilen R dalgalarının %85 ve fazlası normal R vurusu ise ölçüm geçerli kabul edilir. EKG kayıtları yapıldıktan sonra özel bilgisayar aracılığıyla istatistiksel metodlarla birlikte

KHD parametreleri hesaplanabilmektedir. KHD ölçümü genellikle holter monitörizasyon esnasında elde edilen kayıtlar kullanılarak yapılır (46).

2.2.2.1. Zamana bağlı ölçümler

En basit ölçüm, zamana dayalı olan yöntemdir. Bu yöntemde, herhangi bir zamandaki kalp hızı ve normal kompleksler arasındaki intervaller incelenir. Devamlı bir EKG kaydında her bir QRS kompleksi taranır ve bu kompleksler normal-normal (NN) intervaller olarak adlandırılır. Aynı zamanda anlık kalp hızı da ölçülür. Zamana bağlı değişkenler; ortalama NN intervali, ortalama kalp hızı, en uzun ve en kısa NN intervali arasındaki fark ve gündüz-gece kalp hızı arasındaki farkı içerir. Diğer zamana dayalı ölçümler ise solunum, tilt, valsava manevrası ve fenilefrin infüzyonuna sekonder anlık kalp hızındaki değişimlerdir (47).

Kompleks istatistiksel zamana dayalı ölçümlerin hesaplanması iki grupta incelenir:

1. NN intervalleri veya anlık kalp hızının direk ölçülmesi

2. NN intervalleri arasındaki farklılıkların ölçülmesi ki bu metod istirahat, uyku gibi farklı aktivitelerdeki KHD'nin karşılaştırılmasını sağlar (48).

En basit değişken NN intervallerinin standart deviasyonunun (SDNN) hesaplanmasıdır. SDNN, kayıt süresindeki tüm siklik komponentleri yansıtır. Pratikte farklı sürelerde alınan kayıtlardaki SDNN ölçümlerini karşılaştırmak uygun değildir. Kısa süreli 5 dakikalık ve uzun dönem 24 saatlik kayıtlar uygun seçeneklerdir (47,48).

SDANN, ortalama kısa süreli (genellikle 5 dakikalık) NN intervallerinin standart deviasyonudur. 5 dakikalık döngülerde kalp hızı değişikliklerini tahmin eder (47,48).

RMSSD, ardıl NN intervalleri arasındaki farkın kareköküdür. NN50, 50 ms'den uzun süreli ardıl NN intervalleri arasındaki fark, pNN50 ise bu farkın total NN interval sayısına bölünmesidir (47,48).

En sık kullanılan zaman-alan analiz ölçümleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. KHD'nin zaman-alan yönteminde değerlendirilen parametreleri

Parametre	Birim	Tanım
SDNN	msn	Tüm NN intervallerinin standart sapması
SDANN	msn	5 dakikalık segmentlerin ortalama NN intervallerinin standart sapması
RMSSD	msn	Komşu NN intervallerinin arasındaki farkların karelerinin toplamı alındıktan sonra ortalamasının karekökü
SDSD	msn	Komşu NN farklarının standart sapması
NN50		24 saatlik kayıta arasında 50 msn'den daha fazla fark olan ardışık NN interval çiftinin sayısı
pNN50	%	NN50 sayısının total NN interval sayısına oranı

KHD: Kalp hızı değişkenliği

2.2.2.2 Frekans Bağımlı Ölçümler

Bu yöntem kalp hızı sinyallerini frekans ve yoğunluklarına göre ayırır. Değişik frekanslardaki periyodik kalp hızı dalgalanmalarından faydalanılarak kalp hızındaki tüm değişme miktarları hakkında bilgi edilir. Güç spektral yoğunluk (power spectral density=PSD) analizi kullanılarak frekans bazında yapılan ölçümler 0–0,5 Hz arasında değişen 5 frekans bandından oluşur (49,50). Bu frekans bandları ve özellikleri Tablo 2'de özetlenmiştir. PSD'yi hesaplamak için parametrik ve nonparametrik olmak üzere 2 metod kullanılmaktadır (8). Parametrik olmayan metod kullanılan algoritmin basitliği ve işlemin hızlı olması nedeni ile tercih edilir.

Tablo 2. KHD'nin frekans-alan yönteminde değerlendirilen parametreleri

Parametre	Birim	Tanım	Frekans aralığı
TP	msn ²	Tüm NN intervallerinin varyansı	≤0,4 Hz
VLF	msn ²	VLF aralığındaki band	0,03-0,4 Hz
LF	msn ²	LF aralığındaki band	0,04-0,15 Hz
HF	msn ²	HF aralığındaki band	0,15 Hz-0,4 Hz
LF/HF		LF(msn ²)/HF(msn ²)	

HF: Yüksek frekans, LF: Düşük frekans, MF:Orta frekans, VLF: Çok düşük frekans, ULF:Ultra düşük frekans TP:Toplam güç

Bu frekans bantlarından en sık LH, HF ve bunların oranı (LF/HF) kullanılmaktadır. HF'nin artması parasempatik etkiyi, LF'nin artması ise sempatik etkiyi göstermektedir (46). Sağlıklı bireylerde LF/HF, sempatik ve vagal tonus arasındaki dengeyi göstermektedir. Bu oranın yüksek olması sempatik aktivitenin dominant olduğunu gösterir. Zaman bağımlı parametreler ile frekans bağımlı parametrelerin birbirleriyle güçlü bir şekilde korele olduğu görülmüştür (49).

KHD parametrelerinin normal değerleri Tablo 3'de gösterilmiştir.

Tablo 3. KHD parametrelerinin normal değerleri

İNDEKS	NORMAL
SDNN (msn)	141±39
SDANN (msn)	127±35
RMSSD (msn)	27±12
Toplam güç (msn ²)	3466±1018
LF (msn ²)	1170±416
HF(msn ²)	975±203
LF/HF	1,5-2

KHD: Kalp hızı değişkenliği

2.2.3 Fiziyojisi

Sinüs ritminde olan sağlıklı bireylerde kalp atımları arasındaki aralıkların sürekli olarak değişmesi fizyolojik bir olaydır. Kalp hızındaki bu değişiklikler solunum, termoregulasyon ve barorefleks mekanizmalarla olur. Kalp hızı ve ritm otonom sinir sistemi kontrolü altındadır (51).

Kalp hızı üzerindeki parasempatik etki asetilkolinin pacemaker akımını baskılamasıyla oluşur. İstirahatte parasempatik sistem egemendir ve kalp hızındaki değişiklikler vagal tonusa bağlıdır. Parasempatik etki sonucu norepinefrin salınımını azalır ve sempatik uyarıya verilen cevap azalır (52).

Kalp hızı üzerindeki sempatik etki epinefrin, norepinefrin salınımı ve bunların beta adrenerjik reseptörleri aktive etmesi ile ortaya çıkar.

Parasempatik aktivitenin ana belirleyicilerinden birisi HF'dir. LF daha çok sempatik aktivitenin belirleyicisi olarak kabul edilmektedir. Uzun süreli kayıtlarda LF ve HF bileşenleri total gücün %5'ini oluşturmaktadır. ULF ve VLF total gücün %95'ini oluşturmasına rağmen bunların fizyolojik etkileri tam bilinmediğinden kullanımları kısıtlıdır (51,52).

2.2.4 Spesifik Patolojilerde KHD

Bazı kardiyak ve nonkardiyak olaylarda KHD azalmaktadır.

2.2.4.1 Koroner Arter Hastalığı (KAH)

KAH olan hastalar, hayatı tehdit eden aritmiler ve ani kardiyak ölüm açısından risk altındadırlar (53). Miyokardiyal iskemiye bağlı kalbin nöral kontrolünde değişiklik olmaktadır. Vagal aktivitenin azalması ve sempatik aktivitenin dominant hale gelmesi, aritmik olayların oluşmasında major rol oynamaktadır. (54,55). Vagal aktivitenin, koruyucu ve antifibrilatuar etkisi bulunmaktadır. Bazı hayvan çalışmalarında gösterilmiştir ki Mİ sonrası azalan KHD ventriküler fibrilasyonla ilişkilidir (56,57). Vagal aktivitenin artması, iskemi ile ilişkili aritmilere karşı koruyucudur (58,59).

KAH'da endojen ve ekzojen uyarılara bağlı vagal yanıtın azalması sonucu HF azalmaktadır. LF/HF ve LF dışında diğer KHD parametreleri de azalmaktadır. LF/HF artma daha çok HF'deki azalmaya bağlı olmaktadır. HF'deki azalma parasempatik aktivitenin azalması sonucudur. Aynı Şekilde sempatik aktiviteyi gösteren LF artmaktadır. Yeni geçirilmiş Mİ sonunda kontrol grubuna göre LF ve LF/HF artmaktadır. Kronik Mİ sonucunda ventriküler nöral reseptörlerde destruksiyon olmaktadır ve sonuçta vagal kalp hızı kontrolü etkilenmektedir (60).

KHD'de azalma, ani kardiyak ölüm, tüm nedenlere bağlı mortalite ve kardiyak olaylarda rekürens açısından bağımsız risk faktörüdür. SDNN, sol ventrikül disfonksiyonu, pik kreatin kinaz ve Killip sınıfı ile belirgin ilişkilidir. KHD'nin Mİ'da, kalp yetmezliğinde ve KAH'da prognostik değeri bulunmaktadır. Azalmış SDNN ve artmış LF/HF gibi KHD parametreleri, otonom imbalans ile karakterize klinik durumlarda artmış mortalite ile ilişkilidir. Komplike olmayan KAH'da HF azalmıştır (61).

Bazı alışmalar sonucunda KHD'de azalma Mİ sonrası tüm nedenlere bağlı mortalite ile ilişkilidir (62,63). Toplum bazlı çalışma sonucunda düşük KHD ile koroner ateroskleroz gelişme riski arasında ilişki bulunmaktadır (64,65). Otonom sinir sistemi koroner ateroskleroz gelişimini etkilemektedir (66,67). Sempatik tonusta artışa bağlı olarak katekolamin düzeyleri artmaktadır. Katekolamin düzeyinin artması vasküler düz kas hücrelerini direk olarak etkilemektedir ve ateroskleroz progresyonu tetiklenmektedir (68).

KAH'da KHD'de azalma anjiyografik olarak KAH ciddiyei ile ilişkilidir (69).

2.2.4.2 Miyokard İnfarktüsü (Mİ)

Akut Mİ hastalarında parasempatik aktivite azalmış, sempatik aktivite dominant duruma gelmiştir. Sempatik aktivite fibrilasyon eşiğini düşürmekte ve ventriküler fibrilasyona neden olmaktadır. Vagal aktivite, aritmi eşiğini artırarak malign ventriküler taşiaaritmilere karşı koruyucu rol oynamaktadır. Parasempatik kardiyak kontrol ile solunumsal sinüs aritmisinin derecesi arasında lineer ilişki bulunmaktadır. Dolayısıyla parasempatik kardiyak kontrol, MI hastalarında prognostik belirteç olarak kullanılabilmektedir (70,71,72).

MI'ın akut ve kronik fazında otonom dengesizlik ani ölüme neden olan mekanik ve elektriki komplikasyonları tetiklemektedir. KHD'de azalma MI sonrası geç komplikasyonların gelişmesinde prognostik belirleyicidir (72).

MI sonrası kalp üzerinde vagal aktivitenin azalması ve sempatik aktivitenin artması sonucu KHD azalmaktadır. SDNN, toplam güç, ULF MI sonrası mortalitenin güçlü belirleyicileridir. MI'nın akut fazında 24 saatlik SDNN'de azalma sol ventrikül disfonksiyonu, pik kreatin kinaz (CK) ve Killip sınıfı ile ilişkilidir (73). MI sonrası KHD'deki azalmanın mekanizması tam bilinmemektedir. Bir hipoteze göre nekrotik ve nonkontraktıl segmentlere bağlı olarak kalp geometrisinde değişiklikler olmakta ve sempatik afferent liflerdeki uyarılma artışına bağlı olarak kalpteki duysal sonlanmalarda mekanik bozulmalar olmaktadır (74,75).

Akut Mİ sonrası 24 saatlik kayıtlarda, istirahatte LF'nin arttığı, HF'nin azaldığı görülmüştür. Bunun sonucunda da LF/HF oranında da değişiklik olmaktadır. Bu değişiklik, sempatovagal dengenin bozulmasının sonucudur (51,76).

Mİ sonrası KHD analizi için önerilen zaman net değildir. MI sonrası otonom tonusun 2 hafta sonra iyileşmeye başladığı düşünülerek KHD'nin bir hafta içinde değerlendirilmesi önerilebilir. MI sonrası taburculuk öncesi KHD analizinin prognostik önemi bulunmaktadır (51).

2.2.4.3 Diyabetik Nöropati

Diyabetes mellituslu hastalarda otonom sinir sisteminde dejenerasyon ve sonuç olarak KHD'de azalma olmaktadır (77,78). KHD, diyabetik nöropati gelişen hastalarda diyabetik nöropati gelişmeyen hastalara göre daha düşüktür. Düşük KHD olan hastalarda diyabetik hastalarda prognoz daha kötüdür (79).

2.2.4.4 Miyokardiyal Disfonksiyon

Konjestif kalp yetmezliğinde otonom sinir sistemi önemli rol oynamaktadır. Bu hastalarda dolaşımdaki norepinefrin artışına bağlı sempatik sinir sistemi aktivasyonu olmaktadır. Kalp yetmezliğinde kardiyak sempatik sinir aktivitesi, aritmilere ve ani kardiyak ölüme neden olmasından dolayı önemlidir. Otonom

dengelesizlik, hastalığın patogenezinde belirleyicidir ve progresyonuna katkıda bulunmaktadır. Kötü prognoz açısından hemodinamik ölçütlerden daha iyi belirleyicidir (80,81)

Sempatik aktivasyonda artış, parasempatik aktivitede azalma kalp yetmezliğinde nöroendokrin aktivasyonun tipik özelliğidir. Sempatik aktivasyona bağlı dolaşımdaki katekolamin düzeyi ve kalp hızı artmaktadır (80,81).

Kalp yetmezliğinde sistolik disfonksiyona bağlı olarak KHD azalmıştır. Toplam güç ve ULF kalp yetmezliği olan hastalarda, tüm nedenlere bağlı mortalite, kardiyak ölüm ve aritmik ölüm ile ilişkilidir (80). KHD'de azalma hastalığın ciddiyeti ile koreledir. Son dönem kalp yetmezliğinde KHD dramatik olarak azalmakla beraber, sempatik aktivitenin klinik bulguları olmasına rağmen LF komponenti tespit edilememektedir (81).

UK-Heart çalışmasında SDNN, progresif kalp yetmezliğine bağlı ölüm riskinde kreatin, serum sodyum, non-sustained ventriküler taşikardi, kardiyotorasik oran, diyastol sonu çap gibi konvensiyonel klinik ölçümlerden daha güçlü belirleyicidir (82).

2.2.4.5 Esansiyel Hipertansiyon

Esansiyel hipertansiyonda periferik vasküler rezistansda artışa neden olan artmış sempatik aktivasyon vardır. Sistolik kan basıncı kardiyak outputa bağlıyken, diyastolik kan basıncı sempatik tonusun fonksiyonu olan vasküler rezistansa bağlıdır (83).

Otonom sinir sistemi esansiyel hipertansiyonun gelişmesinde rol oynamaktadır. Esansiyel hipertansiyonda kardiyovasküler otonom sinir sisteminde değişiklik olmaktadır. Sempatik aktivasyonda artış, parasempatik aktivasyonda azalma olmaktadır (84).

Hipertansif bireylerde kan basıncındaki yükseklik ile indüklenen, kardiyovasküler sistemde yapısal ve fonksiyonel değişiklikler olmaktadır. Sol ventrikül hipertrofisi artmış morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. Barorefleks sensitivite KHD ile koreledir ve hipertansif, sol ventrikül hipertrofisi bulunan hastalarda barorefleks sensitivitenin azaldığı gözlenmiştir (85).

Esansiyel hipertansiyonun erken döneminde sempatik aktivitede artış ve KHD'de azalma olmaktadır. LF bileşeninde artış, HF'de ise azalma tespit edilmiştir. Ayağa kalkma ile LF'de oluşan artış ve HF'deki düşüş sağlıklı kişilere göre daha az olmaktadır (86).

2.2.4.6 Sol Ventrikül Hipertrofisi

Hipertansiyon ve aort kapak hastalığına bağlı olan sol ventrikül hipertrofinde KHD azalmaktadır. KHD ve sol ventrikül kitle indeksi arasında negatif korelasyon mevcuttur (87).

2.2.4.7 Tiroid Hastalıkları

Tiroid hormonları doğrudan etkilerini miyositlere reseptör ve nükleer düzeyde etkileyerek, dolaylı etkilerini ise hemodinamiyi ve otonomik sinir sisteminde sempatik tonusu değiştirerek gösterir (88).

Hipertiroidide sinüzal tasikardi en sık görülen kardiyovasküler bulgudur. Sıklıkla kalp hızı 100/dakikanın üzerindedir, geceleri de devam etmektedir. Sempatik tonus artışı, parasempatik tonus azalması ve miyokardiyal hücrelerin aksiyon potansiyeli ve depolarizasyon sürelerinin kısalmasına bağlı olarak karşımıza çıkmaktadır. Sonuç olarak KHD azalmaktadır (88).

Hipotiroidide kalp hızındaki düşme atriyoventriküler bloklara neden olabilir. Ventriküler ektopiler ve QT intervalinde uzama görülebilir (iyon kanallarında oluşan değişikliklere bağlı). KHD'nin azalmış olduğu belirlenmiştir (88).

2.2.4.8 Kronik Böbrek Yetmezliği (KBY)

KBY olan hastalarda otonom disfonksiyonun olduğu iyi bilinmektedir. Bu hastalarda anormal parasempatik aktivite vardır (89).

Son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda ani ölüm sık rastlanılan ölüm nedenidir. KHD'de azalma ve otonom disfonksiyon ani ölüm riski açısından rol oynarlar. SDBY'de saptanan azalmış KHD bulguları anjiyotensin dönüştürücü

enzim inhibitörleri, anjiyotensin reseptör blokörleri ve beta blokörleri içeren agresif tedavi gerektirir. SDBY’de hemodiyalizin KHD’yi iyileştirdiği görülmüştür (89).

2.2.4.9 Valvuler Kalp Hastalığı

Mitral darlığında (MD) sempatik aktivitede artış, hastalığın ciddiyetinin göstergesi olabilir. Sol atriyum (LA) basıncında ve pulmoner hemodinamide değişiklik, kardiyak outputta azalma sempatik aktiviteyi etkilemektedir. Sempatik aktivitede artış, platelet formasyonunu ve trombüs oluşumunu artırmaktadır. Ayrıca pulmoner basınçta artışa, böbreklerden renin salınımını artırarak pulmoner konjesyona neden olabilir. Bu nedenle artmış sempatik aktivite, MD’de klinik bulguların ortaya çıkmasında ve hastalığın ciddiyetini göstermede risk faktörü olabilir (90).

KHD, LA basıncı, LA çapı ve mitral kapak alanı ile korele olarak otonom fonksiyonu yansıtır. KHD parametreleri, MD’li hastalarda sempatik durum ile ilişkilidir. Perkutan balon valvotomi sonucu sempatik aktivite azalmakta, parasempatik aktivite artmakta ve sonuç olarak KHD artmaktadır (90).

Mitral yetmezliği (MY) olan hastalarda KHD, LA çapı ve sol ventrikül çapları ile ters orantılı olarak azalmaktadır. KHD, MY’nin ciddiyetinin belirlenmesinde önemli bilgi verebilir (91).

Asemptomatik veya minimal semptomları olan ciddi aort yetmezliğinde SDANN ve ULF’de azalma, kapak cerrahisi gereksinimi ile koreledir. Ciddi aort kapak hastalığı ile ilgili bir çalışmada (ciddi aort darlığı ve kombine ciddi aort darlığı ve yetmezliği) cerrahi gereksinimi olan hastalarda KHD’nin azaldığı gözlenmiştir (92).

2.2.4.10 Diyastolik Kalp Yetmezliği

Diyastolik kalp yetmezliği, kalp yetmezliği olan hastaların %40’ını oluşturmaktadır. Sistolik kalp yetmezliği olan hastalara göre bu hastaların prognozu daha iyidir (93).

Diyastolik kalp yetmezliğinde bazı KHD parametreleri azalmakla birlikte, bu azalma sol ventrikül sistolik fonksiyonu kadar belirgin değildir. KHD azalma, B-adrenarjik tonus ve artmış sempatik aktivite ile ilişkili olabilir. KHD, diyastolik kalp yetmezliğine sahip olan yüksek riskli hastaların tanımlanmasında kullanılabilir (93).

2.2.4.11 Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı (KOAH)

KOAH'lı hastalarda KHD azalmıştır. Hipoksemi, hiperkapni, pulmoner basınçta artış, konjestif kalp yetmezliğinin ortaya çıkması, egzersizin kısıtlanması, kas güçsüzlüğü ve kaşeksi KHD'yi etkileyebilmektedir. KOAH'da artmış hava yolu rezistansı, respirasyonda efor artışına neden olmaktadır ve sonuç olarak otonom sinir sistemi etkilenmektedir (94).

2.2.4.12 Kronik Karaciğer Hastalığı

Kronik karaciğer hastalığında artmış kan volümü ve kardiyak outputa neden olan hiperdinamik dolaşım vardır. Ayrıca bu hastalarda periferik vasküler direnç azalmıştır. Otonom disfonksiyon bu hastalarda sık rastlanılan bulgudur. KHD belirgin olarak azalmıştır. Karaciğer hastalığının ciddiyeti ile KHD'de azalmanın büyüklüğü doğru orantılıdır (95).

2.2.4.13 Kardiyovasküler ilaçlar

KAH olan hastalarda verapamil ve beta blokörlerin KHD'yi iyileştirdiği gösterilmiştir. Beta blokörler vagal aktivitede artışa, sempatik aktivitede azalmaya neden olmaktadır. LF komponentin sabah saatlerinde yükselmesini önlemektedirler (96). Flekainid, enkainid ve moricizine gibi bazı antiaritmik ajanlar post MI hastalarda KHD'yi artırmaktadırlar (97). Digoksin kardiyak vagal tonusu artırmasına rağmen mortalite üzerine olumlu etkisi yoktur (97). ACE inhibitörleri kardiyak vagal kontrolü artırarak, toplam güç, ULF ve VLF'de artışa neden olurlar (98). MI sonrası kinapril, lisinopril ve kaptoprilin KHD'yi iyileştirdiği gözlenmişken bu etki silazapril ve enalapril ile gözlenmemiştir (98). Felodipinin sempatik

aktiviteyi artırdığı gözlenmişken, verapamil hipertansif hastalarda otonom fonksiyonu olumlu etkilemektedir (99).

2.2.5 KHD'nin Klinik Kullanımı

KHD, kardiyolojik ve kardiyolojik olmayan birçok çalışmada kullanılmasına rağmen, KHD'nin kullanılması pratikte iki klinik durumda olmaktadır. KHD'nin azalması, akut Mİ sonrası riskin ve diyabetik nöropatinin erken belirleyicisi olarak kullanılmaktadır.

2.2.5.1 Akut Mİ sonrası riskin değerlendirilmesi

Akut Mİ sonrası KHD'nin azalması mortalite ve aritmik komplikasyonların güçlü belirleyicisidir (100). Akut Mİ geçiren hastalarda respiratuar sinüs aritmisinin olmamasının artmış hastane içi mortalite ile ilişkili olduğu gözlenmiştir (101).

MI sonrası risk stratifikasyonunda KHD, sol ventrikül EF, artmış ventriküler ektopik aktivite, geç potansiyellerin varlığı gibi risk faktörlerinden bağımsızdır (101). Tüm nedenlere bağlı mortalitenin tahmininde KHD ve sol ventrikül EF benzerdir. KHD, ani kardiyak ölüm ve ventriküler taşikardi gibi aritmik olayları tahmin etmede sol ventrikül EF'den daha üstündür (75) ve nonaritmik mortaliteye göre aritmik mortalitenin daha güçlü belirleyicisidir. Aritmi, fatal reinfarkt, diğer kardiyovasküler olaylar ve ani kardiyak ölümü tanımlamakta kullanılmaktadır (102).

MI sonrası risk belirlenmesinde genellikle 24 saatlik kayıtlar kullanılmaktadır. Kısa süreli kayıtlar da kullanılabilirle beraber azalmış KHD'nin prediktif değeri kayıt süresi ile orantılı olarak artmaktadır (103,104). MI'dan sağ kalan hastalarda, ULF ve VLF komponentlerinin prediktif değeri güçlüdür (104).

2.2.5.2 Diyabetik nöropatinin değerlendirilmesinde

Diyabetik nöropatinin klinik semptomları postural hipotansiyon, gastroparezi, yutmada güçlük, mesane atonisi, persistan taşikardi, nokturnal diaredir. Otonom nöropati geliştiğinde beş yıllık mortalite yaklaşık %50'dir. KHD, diyabetik

nöropatinin belirlenmesinde yararlıdır (78). Erken dönemde, diyabetik nöropati komplikasyonu gelişebilecek ve prognozu kötü olan hastaların belirlenmesinde KHD'nin kullanılabileceği bildirilmiştir (105).

3.MATERYAL VE METOD

3.1.Çalışmanın Yapıldığı Yer:

Bu çalışma Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı Şevket Demirel Kalp Merkezi'nde gerçekleştirilmiştir. Çalışma öncesi tüm hastalar bilgilendirilmiş, çalışmaya katıldıklarını kabul etmişlerdir.

3.2.Çalışmaya Alınan Olguların Seçimi:

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı Şevket Demirel Kalp Merkezi'ne Haziran 2007-Ekim 2008 tarihleri arasında koroner angiografi yapılan hastalar alınmıştır. Çalışmaya dâhil edilen hastalar üç gruba ayrılmıştır:

Grup 1- Koroner arter hastalığı olmayan koroner arter ektazisi tesbit edilen 30 hasta

Grup 2- %50 ve üzerinde darlık saptanan koroner arter hastalığı olan 30 hasta

Grup 3- KAH ve KAE saptanmamış, koroner arterleri normal olan 27 hasta

3.2.1 Çalışmadan Dışlanma Kriterleri:

1. Otonom sinir sistemi üzerine etkili olduğu bilinen ilaç kullananlar
2. KAE ile birlikte %50 ve üzerinde tıkaçıcı koroner lezyonu olan hastalar
3. Atriyal fibrilasyonu olan hastalar
4. Kronik böbrek ve karaciğer hastalığı
5. Kronik obstruktif akciğer hastalığı
6. Tip 2 DM olanlar
7. Hipertirodi veya hipotiroidi
8. Anemi
9. Orta-ciddi kapak hastalığı
10. Sol ventrikül diyastolik ve sistolik disfonksiyonu
11. Sol ventrikül hipertrofisi

3.3. KAG İşlemi:

Hastaların KAG'ları Shimadzu Digitex 2400 cihazı ile yapıldı. Anjiografi femoral arter ponksiyonu ile standart 6 F Judkins sağ ve sol kateterler kullanılarak yapıldı. Sol ventrikülografi pigtail kateter kullanılarak yapıldı. Radyopak olarak İopamidol (İopamiro 370 flakon) kullanıldı. Sol koroner sistemi için en az 4, sağ koroner sistemi için en az 2 projeksiyonda görüntü alınıp dijital hafızaya ve sine filme kaydedildi. LAD'de ana koroner ayırımından birinci septal dal hizasına kadar olan bölge proksimal, birinci septal dal hizasından ikinci septal dal hizasına kadar olan bölge mid, ikinci septal dal sonrası distal; sirkumfleks arterde ana koroner ayırımından birinci optus dalına kadar olan bölge proksimal, birinci ve ikinci optus arası mid, ikinci optus sonrası distal; RCA'da ostiumdan sağ ventrikül dalına kadar olan bölge proksimal, sağ ventrikül dalı ile akut marjinal dal arası mid, akut marjinal dal sonrası distal segmentler olarak değerlendirildi.

3.4. KHD'nin Ölçülmesi:

KHD, kardiosis yüksek rezolüsyonlu EKG analiz sistemi ile ölçüldü. Kardiosis yüksek rezolüsyonlu EKG analiz sistemi şunları kapsar;

1. Sinyal ortalama yöntemi kullanılarak geç potansiyellerin bulunması ve analizi
2. Kısa dönem nabız değişkenliği RR takogramının bulunması ve spektral analizi
3. T dalgası alternansı spektral analizi

Hastalardan 5 dakikalık kayıt alınarak kısa dönem KHD spektral analizi yapıldı. KHD analizi Fourier yöntemi ile yapıldı. RR takogramı elde edildikten sonra aşağıdaki parametreler hesaplandı.

1. Zaman Uzayı Parametreleri
SDNN, RMSSD
2. Frekans uzayı parametreleri
LF, HF, LF/HF, Toplam güç

3.5. İstatistiksel Analiz:

Çalışmanın istatistiksel analizi SPSS sürüm 13 istatistik programı kullanılarak yapıldı. Veriler aritmetik ortalama±standart deviasyon şeklinde sunuldu. Grupların karşılaştırılmasında tek yönlü ANOVA testi, Kruskal-Wallis testi, ki-kare testi kullanıldı. Tüm analizlerde istatistiksel olarak anlamlılık sınırı $p<0.05$ olarak kabul edildi.

4.BULGULAR

Hastaların klinik özellikleri: Tanımlanan KAE kriterlerine uygun olarak, yaş ortalaması $51 \pm 7,4$ olan 30 hasta, KAH tanısı konan, yaş ortalaması 61 ± 10 olan 30 hasta ile koronerleri normal olan, yaş ortalaması $49,7 \pm 12$ olan 27 hasta çalışmaya alındı.

Tüm hastaların koroner anjiyografileri yapıldı ve KAH risk faktörleri açısından araştırıldı. Tüm hastaların demografik özellikleri Tablo 4’de özetlenmiştir.

Tablo–4. Hastaların demografik özellikleri

	KAE (n:30)	KAH (n:30)	Normal koroner (n:27)	p1	p2	p3	p4
Yaş ortalaması (yıl)	51±7	60±9	49±10	<0,001	0,9	<0,001	<0,001
Cinsiyet (Erkek)	14 (%46,7)	20 (%66,7)	11 (%40,7)				0,1
Risk Faktörleri							
HT	8 (%26,7)	14 (%46,7)	13 (%48,1)	0,085	0,09	0,9	0,1
HL	15 (%50)	17 (%56,7)	9 (%33,3)	0,1	0,2	0,08	0,196
Heredité	4 (%13,3)	8 (%26,7)	5 (%18,5)				0,423
Sigara içimi	9 (%30)	16 (%53)	7 (%25,9)		0,74	0,093	0,09

p1: KAE ile KAH arası, p2: KAE ile normal koronerler arası, p3: KAH ile normal koronerler p4: tüm gruplar arasındaki anlamlılık değerlerini ifade etmektedir. HT: Hipertansiyon HL:Hiperlipidemi

Gruplar arasında cinsiyet, hipertansiyon, hiperlipidemi, heredité ve sigara alışkanlığı gibi risk faktörleri açısından anlamlı fark izlenmedi. Yaş ortalaması koroner ektazi ve normal koronerler arasında benzer iken, KAH grubunda yaş ortalaması normal koroner ve KAE’ye göre anlamlı olarak daha fazla bulundu.

KHD Parametreleri: Zaman bağımlı ölçümlerinden olan SDNN değeri üç grup arasında anlamlı olarak farklı bulundu. SDNN, normal koroner grubuna göre KAH ve KAE grubunda azalmıştır. Her 3 grup arasında RMSSD değerinde anlamlı fark

bulunmadı ($p = 0,07$). Frekans bağımlı ölçümlerden TP, VLF, LF/HF, HF ve LF değerlerinde üç grup arasında anlamlı fark bulundu. TP ve HF değerleri KAH grubunda normal koroner grubuna göre anlamlı azalmışken ($p = 0,008$ ve $p = 0,01$), LF ve LF/HF değerleri anlamlı olarak artmış idi ($p = 0,01$ ve $p = 0,047$). VLF değerinde ise her 2 grup arasında anlamlı fark bulunmadı. VLF ve HF değerleri KAE grubunda normal koroner grubuna göre anlamlı olarak azalmışken ($p = 0,017$ ve $p = 0,047$), diğer frekans bağılı parametreler arasında fark gözlenmedi. KAH grubunda KAE grubuna göre SDNN, TP, VLF değerleri anlamlı olarak azalmışken, LF değeri anlamlı olarak artmış olarak bulundu ($p = 0,01$). RMSSD, LF/HF, HF değerlerinde her 2 grup arasında anlamlı fark izlenmedi.

Tablo-5. Hasta gruplarının KHD Parametreleri

	KAE (n:30)	KAH (n:30)	Normal koroner (n:27)	p1	p2	p3	p4
SDNN	140,9±44,4	96,4±31,2	181±48,6	0,001	0,002	0,001	0,001
RMSSD	34,4±25,5	30,6±23,1	46,1±30	0,86	0,247	0,09	0,07
TP	3219,2±1592	1806,8±770	2955±1566	0,001	0,76	0,008	0,001
VLF	354,1±223	201±133	225±115	0,003	0,017	0,86	0,001
LF/HF	1,58±1,2	2,2±1,4	1,4±0,8	0,15	0,964	0,047	0,049
HF	902±556	773±547	1446±1208	0,82	0,047	0,01	0,006
LF	943±538	1922±1402	568±301	0,001	0,29	0,001	0,001

KAE: koroner ektazi, KAH: koroner arter hastalığı, KHD: Kalp hızı değişkenliği HF: Yüksek frekans, LF: Düşük frekans, MF:Orta frekans, VLF: Çok düşük frekans, ULF:Ultra düşük frekans TP:Toplam güç, p1: KAE ile KAH arası, p2: KAE ile normal koronerler arası, p3: KAH ile normal koronerler p4: tüm gruplar arasındaki anlamlılık değerlerini ifade etmektedir.

Hastaların boy, kilo ve BSA(vücut yüzey alanı)'larının ortalamaları tablo 6'da verilmiştir.

Tablo-6. Hastaların boy, kilo ve VYA'ları

	KAE (n:30)	KAH (n:30)	Normal koroner (n:27)	P değeri
Boy (cm)	166,5±7,9	168,7±7,45	167,9±8,1	0,5
Kilo (kg)	75,4±9,6	75,3±10,5	74,8±12,8	0,981
VYA (m²)	27,3±3,5	26,2±4	26,3±4,08	0,53

KAE: Koroner arter ektazisi, KAH:Koroner arter hastalığı,VYA:Vücut yüzey alanı

Gruplar arasında boy, kilo ve vücut yüzey alanı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

KAE hastalarının anjiyografik özellikleri: Çalışmaya dahil edilen 30 KAE hastasının %26,7'sinde tek damar, %30'unda iki damar, %43,3'ünde üç damar ektazisi bulunmaktadır. KAE hastalarının anjiyografik özellikleri tablo-7'de gösterilmiştir.

Tablo-7. Koroner arter ektazili hastalarının anjiyografik özellikleri

Ektaziye sahip damar sayısı	
Tek damar	8 (%26,7)
Çok damar	22 (%73,3)
İki damar	9 (%30)
Üç damar	13 (%43,3)

5.TARTIŞMA

KAE'nin en sık nedeni aterosklerotik koroner arter hastalığıdır. KAE'lerin anjiyografik sıklığı %0,3 ile %5,3 arasında değişmektedir. Ektatik segmentlerde rastlanabilen ateramatöz ülserasyonlar KAE'nin major nedeninin ateroskleroz olduğunun düşündürmektedir (1). Histopatolojik olarak KAE'ye yol açan ortak mekanizma koroner arterin media tabakasındaki zayıflamadır (15).

Koroner ektazili hastalarda, ektatik arterlerin beslediği miyokard bölgelerinde bozulmuş perfüzyon alanları izlenmektedir. Mikrovasküler düzeyde bozulma KAE'lere eşlik edebilmektedir. Ektatik segmentlerde kan akımının türbülant özellik kazanması, aksiyal akımın kaybına bağlı gelişen eritrosit agregasyonları, ektatik bölgede oluşan trombojenite artışı ve bunun sonucunda oluşan trombüslerin distale embolizasyonu, koroner ektazi ile mikrovasküler perfüzyon bozukluğu arasındaki ilişkinin önemli nedenleridir (4,5). Sonuç olarak KAE'li hastalarda miyokard iskemisi ve anjina pektorisin temel nedeni, bozulmuş mikrovasküler perfüzyon olarak kabul edilmektedir.

KAE'de en sık görülen semptom anjina pectoris ve Mİ meydana gelebilmektedir. Bu duruma ektazi bölgesinde gelişen diseksiyon ve trombüs oklüzyonunun neden olduğu gösterilmiştir. Ayrıca ektatik segmentlerde gelişen trombüsler, distal damarlarda emboliye neden olarak mikroinfarktlara yol açabilmektedirler (4,6)

Koroner ektazi prevalansı ve KAH risk faktör ilişkisinin incelendiği bir çalışmada, ektazi prevalansının ailevi hiperlipidemili hasta grubunda daha yüksek olduğu saptanmıştır. KAE'nin erkeklerde kadınlara göre üç kat daha sık saptandığı bu çalışmada; yaş, hipertansiyon, sigara ve ırkın ektazi gelişmesinde rolü olmadığı; düşük HDL kolesterol ve yükselmiş LDL/HDL oranı ile KAE oluşumu arasında ise pozitif bir ilişki olduğu saptanmıştır (14). KAE saptanan hastaların ailelerinde sık koroner arter hastalığı hikayesinin olduğunu; bu hastalarda anormal elektrokardiyogram (sol dal bloğu, sol ventrikül hipertrofisi ve geçirilmiş miyokard infarktüsü) ve hipertansiyon sıklığının kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu bulunmuştur (11). 3900 KAG'ın incelendiği bir çalışmada; KAE ile birlikte kritik

darlığı olan hasta grubu, izole KAE saptanan hasta grubu ve KAE olmayan önemli koroner arter hastalığı olan hasta grupları arasında, hiperlipidemi, hipertansiyon, DM sıklığı bakımından fark saptanmamıştır. Bu çalışmada KAE'nin her iki cinste eşit sıklıkta olduğu ve sigaranın KAE için risk oluşturmadığı bildirilmiştir (23). Bir başka çalışmada da 4332 hastanın KAG verileri retrospektif olarak incelenmiş ve KAE olmayan hastalarla karşılaştırıldığında KAE hastalarının çoğunluğunun erkek (%91.2), sigara içicisi (%56.5) ve genç olduğu saptanmıştır (24). KAE ile tanımlanmış kardiyovasküler risk faktörlerinin ilişkisinin araştırıldığı başka bir çalışmada ise KAE ile hipertansiyon, sigara içiciliği ve hiperlipidemi arasında ilişki gözlenmiştir.

Bizim çalışmamızda KAE grubundaki hastalar KAH grubundaki hastalara göre daha genç idi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi. Ancak normal koronerler ile KAE arasında yaş ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. İlerleyen yaş ile birlikte KAH riski arttığı için, KAE ve KAH grubu arasındaki yaş ortalaması açısından anlamlı fark bulunması şaşırtıcı değildir. KAE etyolojisinde aterosklerozun rol oynadığı bilindiği için KAE grubundaki hastaların yaş ortalamasının normal koroner arter grubundaki hastaların yaş ortalamalarına göre daha fazla olması beklenirken bizim çalışmamızda böyle bir sonuç elde edilmedi. Yaş ortalamasına göre erkek oranının KAH grubunda fazla olması beklenirken her 3 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Bizim çalışmamızda sigara kullanılması ve hiperlipidemi, normal koronerlere göre oran olarak daha fazla iken istatistiksel olarak bu oran anlamlı bulunmadı. KAE ve normal koroner grubunda kadın cinsiyet oranı bizim çalışmamızda fazla idi fakat bu oran istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Bizim çalışmamızda sigara kullanılması ve hiperlipidemi, normal koronerlere göre oran olarak daha fazla iken istatistiksel olarak bu oran anlamlı bulunmadı. KAH'da hiperlipidemi, sigara, hipertansiyon, heredite, yaş, cinsiyet gibi kanıtlanmış risk faktörlerinin KAE ve normal koroner arter grubuna göre istatistiksel olarak daha fazla olmayışı yetersiz hasta sayısı ile ilişkilendirilebilir.

KHD, kalp atımında atımdan atıma olan değişikliklerdir. İspirasyonla kalp hızı artar, ekspirasyonla ise azalır (42). Normal sinüs ritmindeki sağlıklı kişilerde, kalp vuruları arasındaki aralıkların sürekli değişmesi beklenen bir özelliktir. Kalp hızındaki değişikliklerin başlıca nedeni otonom tonüs değişiklikleridir. Parasempatik

uyarılma kalp hızını yavaşlatırken, sempatik uyarılma ise kalbi hızlandırmaktadır. İstirahatte kalbin otonomik kontrolü, parasempatik sistem tarafından düzenlenmektedir. KHD, elektrokardiyografik monitörizasyonla zamana ve frekansa dayalı olmak üzere iki yöntemle ölçülür. En basit ölçüm, zamana dayalı olan yöntemdir. En basit değişken NN intervallerinin standart deviasyonunun (SDNN) hesaplanmasıdır. (48).

Frekans bağımlı ölçümler, kalp hızı sinyallerini frekans ve yoğunluklarına göre ayırır. Güç spektral yoğunluk (power spectral density=PSD) analizi kullanılarak frekans bazında yapılan ölçümler 0–0,5 Hz arasında değişen 5 frekans bandından oluşur (48). Bu frekans bantlarından en sık LH, HF ve bunların oranı (LF/HF) kullanılmaktadır. HF'nin artması parasempatik etkiyi, LF'nin artması ise sempatik etkiyi göstermektedir (46). Sağlıklı bireylerde LF/HF, sempatik ve vagal tonus arasındaki dengeyi göstermektedir. Bu oranın yüksek olması sempatik aktivitenin dominant olduğunu gösterir. Zaman bağımlı parametreler ile frekans bağımlı parametrelerin birbirleriyle güçlü bir şekilde korele olduğu görülmüştür (49).

KAH'da miyokardiyal iskemiye bağlı kalbin nöral kontrolünde değişiklik olmaktadır. Endojen ve ekzojen uyarılara bağlı vagal yanıtın azalması sonucu HF azalmaktadır. LF/HF ve LF dışında diğer KHD parametreleri de azalmaktadır. LF/HF artma daha çok HF'deki azalmaya bağlı olmaktadır. HF'deki azalma parasempatik aktivitenin azalması sonucudur. Aynı şekilde sempatik aktiviteyi gösteren LF artmaktadır. KHD'de azalma, ani kardiyak ölüm, tüm nedenlere bağlı mortalite ve kardiyak olaylarda rekürrens açısından bağımsız risk faktörüdür. SDNN, sol ventrikül disfonksiyonu, pik kreatin kinaz ve Killip sınıfı ile belirgin ilişkilidir. Azalmış SDNN ve artmış LF/HF gibi KHD parametreleri, otonom imbalans ile karakterize klinik durumlarda artmış mortalite ile ilişkilidir. Köşüş ve ark. çalışmasında, koroner yavaş akımlı hastalarda KHD indekslerinden SDNN ve pNN50'nin azaldığı gösterilmiştir (66).

Bizim çalışmamızda KAE olan hastalar ile KAH tanısı konan ve koroner arterleri normal olan hastalar arasındaki KHD parametreleri araştırıldı. KAH ve KAE grubunda, normal koroner arter grubuna göre zaman bağımlı parametrelerden SDNN'nin istatistiksel olarak anlamlı azaldığı, RMSSD ise fark izlenmediği görüldü.

Üç grup arasında SDNN anlamlı olarak azalmışken, RMSSD'de istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi. Yapılan birçok çalışmada zaman bağımlı parametreler içinde en sık kullanılan parametre SDNN'dir. La Rovere ve ark. MI sonrası total kardiyak mortaliteyi tahmin etmede SDNN'yi kullanmışlardır (70). Panikocus ve ark. yaptığı bir çalışmada dilate KMP'de mortalite açısından bağımsız risk faktörü olarak SDNN'nin azaldığı, RMSSD'nin değişmediği görülmüştür (82). Huikuri ve ark.'larının yaptığı koroner ateroskleroz progresyonu ve kalp hızı değişkenliği çalışmasında SDNN kullanılmıştır ve SDNN ile koroner ateroskleroz progresyonu arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (106). KAE etyolojisinde koroner ateroskleroz rol oynadığı için KAE grubunda SDNN'nin azalması beklenen bir sonuçtur.

Frekans bağımlı parametrelerden VLF ve HF değerleri KAE grubunda normal koroner arter grubuna göre anlamlı olarak azalmışken her iki grup arasında diğer frekans bağımlı parametrelerde anlamlı fark izlenmedi. KAH grubunda normal koroner arter grubuna göre TP ve HF azalmışken, LF ve LF/HF oranı artmış olarak bulundu. İskemik kalp hastalığı ile ilgili yapılan birçok çalışmada bizim çalışmamızda olduğu gibi LF'nin arttığı, HF'nin azaldığı, LF/HF'nin arttığı görülmüştür. Yapılan KHD ile ilgili çalışmalarda, frekans bağımlı parametreler içinde en sık kullanılanlar; TP, LF, HF ve LF/HF'dir. KAE grubu ile kontrol grubu arasında frekans bağımlı parametrelerde anlamlı olarak fark izlenmedi. KAH grubunda KAE grubuna göre SDNN, TP, VLF anlamlı olarak azalmış, sempatik aktivite göstergesi olan LF artmış olarak bulundu. KHD ile ilgili çalışmalarda SDNN ve frekans bağımlı parametrelerin korole olduğu görülmüştür. Bizim çalışmamızda KAE'li hasta grubunda beklenen bu korelasyonun olmaması yetersiz hasta sayısına bağlanabilir. KAE ve KHD ile ilgili daha önceye ait çalışma olmadığı için daha geniş hasta popülasyonunu içeren başka çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Biz çalışmamızda, SDNN'de beklediğimiz sonucu elde etmekle birlikte, frekans bağımlı parametrelerde beklediğimiz sonucu elde edemedik. KAE'de, KAH'da olduğu gibi miyokard bölgelerinde bozulmuş perfüzyon bozukluğu ve mikrovasküler disfonksiyon kalbin nöral kontrolünde değişikliklere neden olmakta ve sonuçta otonomik imbalans gelişmektedir. KAH'da olduğu gibi KAE'deki hastalarda da bazı KHD parametreleri azalmaktadır. KAH'da azalmış KHD aritmik olaylar, ani ölüm ve mortalite ile ilişkili olduğundan, KAE olan hastalar azalmış

KHD nedeniyle kardiyovasküler olaylar ve mortalite açısından risk altında olabileceğinden, bu hastaların medikal tedavileri düzenlenmeli ve düzenli takipleri yapılmalıdır.

ÖZET

Koroner arter ektazili hastalarda kalp hızı değişkenliğinin değerlendirilmesi

KAE, en az bir koroner arterin komşu normal koroner arter segmentinin 1,5 katı veya daha fazlası olacak şekilde genişlemesidir. KAE'nin en sık nedeni aterosklerotik koroner arter hastalığıdır (%50). Koroner ektazili hastalarda, ektatik arterlerin beslediği miyokard bölgelerinde, bozulmuş perfüzyon alanları izlenmektedir. Mikrovasküler düzeyde bozulma KAE'lere eşlik edebilmektedir. KAE'li hastalarda miyokard iskemisi ve anjina pektorisin temel nedeni, bozulmuş mikrovasküler perfüzyon olarak kabul edilmektedir.

KAH'da miyokardiyal iskemiye bağlı kalbin otonom fonksiyonlarında değişiklik olmaktadır ve kalbin sempatovagal dengesini gösteren kalp hızı değişkenliği azalmaktadır. KHD'de azalma, ani kardiyak ölüm, tüm nedenlere bağlı mortalite ve kardiyak olaylarda rekürrens açısından bağımsız risk faktörü olarak kullanılmaktadır. Biz bu çalışmada miyokard iskemisine yol açan KAE ve KHD arasındaki ilişkinin araştırılmasını amaçladık.

Çalışmaya 30 KAE, 30 KAH ve 27 tane normal koronerleri olan hasta alındı. Zaman bağımlı ölçümlerinden olan SDNN, normal koroner grubuna göre KAH ve KAE'de azalmış olarak bulundu. RMSSD değerinde ise anlamlı fark bulunmadı. Frekans bağımlı ölçümlerden TP, VLF, LF/HF, HF ve LF değerlerinde üç grup arasında anlamlı fark bulundu. TP, HF değerleri KAH'da normal koronerlere göre anlamlı azalmışken, LF ve LF/HF değerleri anlamlı olarak artmıştır. VLF ve HF değerleri KAE'de normal koronerlere göre anlamlı olarak azalmışken, diğer frekans bağımlı parametreler arasında fark gözlenmedi.

Çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçta, KAE'de bazı KHD parametreleri azalmaktadır. KHD, KAH'da mortalitenin, aritmik olayların ve ani ölümün öngörücüsü olduğu gibi KAE'de de KHD'de azalmanın mortalite ve diğer kardiyak olaylar üzerine etkili olabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: iskemi, kalp hızı değişkenliği, koroner ektazi

SUMMARY

Evaluation of heart rate variability in patients with coronary ectasia

Coronary ectasia (CE) is defined as the dilation of a segment of a coronary artery at least 1.5 times the adjacent segment. Coronary atherosclerosis is the most etiologic cause of CE. In patients with CE, myocardial perfusion defects can be observed along the related artery region. In this patients, myocardial perfusion defects are the main cause of ischemia and angina pectoris.

In the presence of coronary artery disease, cardiac autonomic functions change and heart rate variability (HRV), a measure of sympathetic and parasympathetic balance on the heart, is reduced. The reduction in HRV is an independent risk factor of sudden death, all-cause mortality and the other cardiovascular events. In this study, it is aimed to evaluate HRV in patients with CE.

In the present study, we enrolled 30 patients with coronary artery disease (CAD) , 30 patients with CE and 27 healthy subjects with normal coronary arteries. Among the time domain analysis parameters, standard deviation of the normal-to-normal NN intervals (SDNN) was significantly reduced in patients with CAD and CE compared to control group. The mean squared differences of successive N-N intervals (RMSSD) was similar among the groups. Among the frequency domain parameters, TP and HF values were significantly lower in CAD group than control group. LF and LF/HF values were significantly higher in CAD than control group. VLF and HF were significantly reduced in CE group compared with the control group. In CE group, other frequency domain parameters were similar with control group.

The results of our study showed that, some HRV parameters were reduced in patients with CE. We speculated that in CE, HRV might be associated with mortality, life-threatening arrhythmias and sudden death like CAD.

Key words: ischemia, coronary ectasia, heart rate variability

KAYNAKLAR

1. Hartnell GG, Parnell BM, Pridie RB. Coronary artery ectasia, its prevalence and clinical significance in 4993 patients. *Br Heart J* 1985; 54:392-95.
2. Befeler B, Aranda JM, Embi A, Mullin FL, El-Sherif N, Lazzara R. Coronary artery aneurysms: Study of their etiology, clinical course and effect on left ventricular function and prognosis. *Am J Med* 1977;62:597-607.
3. Falsetti HL, Carroll RJ. Coronary artery aneurysm. *Chest* 1976; 69:630-36.
4. Kruger D, Stierle U, Hermann G, Simon R, Sheikhzadeh A. Exercise-induced myocardial ischemia in isolated coronary artery ectasia. *Am J Cardiol* 1999;34:1461-70.
5. Mattern AL, Baker WP, Mchale JJ, Lee DE. Congenital coronary aneurysms with angina pectoris and myocardial infarction treated with saphenous vein bypass graft. *Am J Cardiol* 1972;30:906-9.
6. Bussolina F, Camussi G, Baglioni C, Synthesis and release of platelet-activating factor by human vascular endothelial cells treated with tumor necrosis factor or interleukin 1 alpha. *J Biol Chem* 1988;263:11856-61.
7. Altinbas A, Nazli C, Kinay O, et al. Predictors of exercise induced myocardial ischemia in patients with isolated coronary artery ectasia. *Int J Cardiovasc Imaging* 2004;20:3-17.
8. Force The European Society of Cardiology and North American Society of Pacing and Electrophysiology: Heart Rate Variability. *Circulation* 1996;93:1043-65.
9. Minisi AJ, Thames MD. Effects of chronic myocardial infarction on vagal cardiopulmonary baroreflex. *Circ Res.* 1989;65:396-403.
10. Tunick PA, Slater J, Kronzon I, Glassman E. Discrete atherosclerotic coronary artery aneurysms: A study of 20 patients: *J Am Coll Cardiol* 1990;15:279-82.
11. Markis JE, Joffe CD, Cohn PF, Feen DJ, Herman MV, Gorlin R. Clinical significance of coronary artery ectasia. *Am J Cardiol* 1976; 37:217-22.
12. Gulec S, Atmaca Y, Kilickap M, Akyürek O, Aras O, Oral D. Angiographic assessment of myocardial perfusion in patients with isolated coronary artery ectasia. *Am J Cardiol* 2003;91:996-99.
13. Androulakis AE, Andrikopoulos GK, Kartalis AN et al. Relation of coronary artery ectasia to diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2004;93:1165-7.
14. Sudhir K, Ports TA, Amidon TM, Goldberger JJ, Brushan V, Kane JP, Yock P, Malloy MJ. Increased prevalence of coronary artery ectasia in heterozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation* 1995;91:1375-80.
15. Berkoff HA, Rowe GG. Atherosclerotic ulcerative disease and associated aneurysms of the coronary arteries. *Am Heart J.* 1975;90:153-8.
16. Stajduhar KC, Laird JR, Rogan KM, Wortham DJ. Coronary arterial ectasia: Increased prevalence in patients with abdominal aortic aneurysm as compared to occlusive atherosclerotic peripheral vascular disease. *Am Heart J.* 1993;125:86-92.
17. Berkoff HA, Rowe GG. Atherosclerotic ulcerative disease and associated aneurysms of the coronary arteries. *Am Heart J.* 1975;90:153-8.
18. Daoud AS, Pankin D, Tulgan H, Florentin RA. Aneurysms of the coronary artery. Report of ten cases and review of literature. *Am J Cardiol* 1963;11:228-37.
19. Kurnik PB, Heymann WR. Coronary artery ectasia associated with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Arch Intern Med* 1989;149:2357-59.
20. Said S, El Gamal M, Van der Werf T. Congenital and atherosclerotic (acquired) coronary artery aneurysms: Coronary angiographic and morphologic observations in 10 patients. *Int J of Angiol* 1998;7:206-10.

21. Gulec S, Aras O, Atmaca Y et al. Deletion polymorphism of the angiotensin I converting enzyme gene is a potent risk factor for coronary artery ectasia. *Heart* 2003;89:213-4.
22. Genda A, Nakayama A, Shimizu M, Nunoda S, Sugihara N, Seumadzu T, Kita Y, Yoshimura A, Koizumi J, Mabuchi H, et al: Coronary angiographic characteristics in Japanese patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 1987;66:29-36.
23. Demopoulos VP, Olympios CD, Fakiolas CN, Pissimissis BG, Economides NM, Adamapoulou E, Foussas SG. The natural history of aneurysmal coronary artery disease. *Heart* 1997;78: 136-41.
24. Bermudez EP, Oalop RL, Martinez-Luengas IL, Sanchez RC, Saez PC, et al. Coronary ectasia: prevalence, and clinical and angiographic characteristics. *Inter Cardiol* 2003;56:473-9.
25. Androulakis AE, Andrikopoulos GK, Kartalis AN et al. Relation of coronary artery ectasia to diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2004;93:1165-7.
26. Sağlam M, Karakaya O, Barutcu I et al. Identifying cardiovascular risk factors in a patient population with coronary artery ectasia. *Angiology* 2008;58:698-703.
27. Sorrel VL, Davis MJ, Bove AA. Origins of coronary artery ectasia. *Lancet* 1996; 347:136-37.
28. İlia R, Kafri C, Carmal S, Goldfarb B, Gueron M, Battler A. Angiographic follow-up of coronary artery ectasia. *Cardiology* 1995; 86:388-90.
29. Le Lous M, Boudin D, Salmon S, Polonovski J. The affinity of type 1 collagen for lipid in vitro. *Biochem Biophys Acta* 1982;708:26-32.
30. Yla-Herttuala S, Jaakkola O, Solakivi T, Kuivaniemi H, Nikkari T. The effect of proteoglycans, collagen and lysisoxidase on the metabolism of low density lipoprotein by macrophages. *Atherosclerosis* 1986;62:73-80.
31. Schwartz CJ, Valente AJ, Sprague EA, Kelley JL, Nerem RM. The pathogenesis of atherosclerosis: An overview. *Clin Cardiol* 1991;14:1-16.
32. Kajinami K, Kasashimas S, Oda Y, Koizumi J, Katsuda S, Mabuchi H. Coronary ectasia in familial hypercholesterolemia: histopathologic study regarding matrix metalloproteinases. *Mod Pathol* 1999;12:1174-80.
33. Akyürek Ö, Berkalp B, Sayin T, Kumbasar D, Kervancioğlu C. Altered coronary flow properties in diffuse coronary artery ectasia. *Am Heart J* 2003;145:66-72.
34. Perlman PE, Ridgeway NA. Thrombosis and anticoagulation therapy in coronary ectasia. *Clin Cardiol* 1989;12:541-42.
35. Rab ST, Smith DW, Alimurung BN, et al. Thrombolytic therapy in coronary ectasia and myocardial infarction. *Am Heart J* 1990;119:955-57.
36. Jackson G, Atkinson L, Oram S. Improvement of myocardial metabolism in coronary arterial disease by beta-blockade. *Br Heart J* 1977;39:839-33.
37. Dogan A, Ozaydın M, Gedikli O, Altınbas A, Ergene O. Effect of trimetazidine on exercise performance in patients with coronary artery ectasia. *Jpn Heart J* 2003;44:463-70.
38. Günay G. 2001. İzole koroner ektazisi saptanan hastalarda egzersizle iskemi sıklığı, iskeminin koroner anjiyografik bulgularla ilişkisi, beta bloker ve kalsiyum kanal blokerlerinin iskemi üzerine etkisi. Tıpta uzmanlık tezi, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi.
39. Huikuri HV, Mallon SM, Myebug RJ. Cardiac arrest due to spontaneous coronary artery dissection in a patient with coronary ectasia—a case report. *Angiology* 1991;42:148-51.
40. Turkay C, Golbasi I, Sahin N, et al. Surgical management of an atherosclerotic aneurysm of left main coronary artery. *L Thorac Cardiovasc Surg* 2001;122:626-7.

41. Briguori C, Sarais C, Sivieri G, Takagi T, Di Mario C, Colombo A. Polytetrafluoroethylene-covered stent and coronary artery aneurysms. *Catheter Cardiovasc Interv* 2002;55:326-30.
42. Sloan RP, Shapiro PA, Bigger T Jr, Bagiella E, Steinman RC, Gorman JM. Cardiac autonomic control and hostility in healthy subjects. *Am J Cardiol* 1994;74:298-300.
43. Priori SG, Aliot E, Bossaert L, Brugada P et al. Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2001;22:1374-1450.
44. Lombardi F, Sandrone G, et al. Heart rate variability as an index of sympathovagal interaction after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987;59:256-62.
45. Vaishnav S, Stevenson R, et al. Relation between heart rate variability early after acute myocardial infarction and long-term mortality. *Am J Cardiol* 1994;73:653-7.
46. Iellamo F, Legramante M, et al. Effects of a Residential Exercise Training on Baroreflex Sensitivity and Heart Rate Variability in Patients With Coronary Artery Disease. *Circulation* 2000;102:2588-92.
47. Bigger JT, Albrecht P, et al. Comparison of time and frequency domain based measures of cardiac parasympathetic activity in holter recordings after myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1989;64:536-8.
48. Malik M, Xia R, et al. Influence of the recognition artefact in the autonomic analysis of long-term electrocardiograms on time-domain measurement of heart rate variability. *Med Biol Eng Comp* 1993;
49. Kayıkçıglu M, Payzın S. Kalp Hızı Değişkenliği. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2001;29:238-45.
50. Malik M. Heart rate variability. *Curr Opin Cardiology* 1998;13:36-44
51. Lombardi F, Malliani A, et al. Heart rate variability and its sympatho-vagal modulation. *Cardiovasc Res* 1996;32:208-16.
52. Sleight P, Mortara A, et al. Physiology and pathophysiology heart rate and blood pressure variability in humans: is power spectral analysis largely an index of baroreflex gain? *Clin Sci* 1995;88:103-09.
53. Zipes DP, Wellens HJJ. Sudden cardiac death. *Circulation*. 1998;98:2334-51.
54. Lown B, Verrier RL. Neurol activity and ventricular fibrillation. *N Engl J Med*. 1976;294:1165-70.
55. Baron HV, Lesh MD. Autonomic nervous system and sudden cardiac death. *J Am Coll Cardiol*. 1996;27:1053-60.
56. Billman GE, Schwartz PJ, Stone HL. Baroreceptor reflex control of heart rate: a predictor of sudden cardiac death. *Circulation*. 1982;66:874-80.
57. Hull SS Jr, Evans AR, Vanoli E, et al. Heart rate variability before and after myocardial infarction in conscious dogs at high and low risk of sudden death. *J Am Coll Cardiol*: 1990;16:978-85
58. Vanoli E, De Ferrari GM, Stramba-Badiale M, et al. Vagal stimulation and prevention of sudden death in conscious dogs with healed myocardial infarction. *Circ Res*. 1991;68:1471-81.
59. De Ferrari GM, Salvati P, Grossoni M, et al. Pharmacological modulation of the autonomic nervous system in the prevention of sudden cardiac death: a study with propranolol, methacholine and oxotremorine in conscious dogs with healed myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 1993;22:283-90.
60. Minisi AJ, Thames MD. Effects of chronic myocardial infarction on vagal cardiopulmonary baroreflex. *Circ Res*. 1989;65:396-403.
61. Adamopoulos S, Piepoli M, et al. Comparison of different methods for assessing sympathovagal balance in chronic congestive heart failure secondary to coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 1992;70:1576-82.

62. Kleiger RG, Millier JP, Bigger JT. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987;59:256-62.
63. Malik M, Farrell T, Camm AJ: Circadian rhythm of heart rate variability after acute myocardial infarction and its influence on the prognostic value of heart rate variability. *Am J Cardiol* 1990;66:1049-54.
64. Tsuji H, Larson MG, et al. Impact of reduced heart rate variability on cardiac events. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1996;94:2850-55.
65. Dekker JM, Crow RS, et al. Low heart rate variability in a two minute rhythm strip predicts risk of coronary heart disease and mortality from several causes. The ARIC Study. *Circulation* 2000;102:1239-44.
66. Beere PA, Glagov S, Zarins CK. Retarding effect of lowered heart rate on coronary atherosclerosis. *Science*. 1984;226:180-82.
67. Kukreja RS, Datta BN, Chakra-Varti RN. Catecholamine-induced aggravation of aortic and coronary atherosclerosis in monkeys. *Atherosclerosis*. 1981;40:291-98.
68. Dzau VJ, Sarbs FM. Regulation of lipoprotein metabolism by adrenergic mechanisms. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1987;10:2-6.
69. Hayano J, Sakakibara Y, Yamada A, et al. Decreased magnitude of heart rate spectral components in coronary artery disease. Its relation to angiographic severity. *Circulation* 1990;81:1217-24.
70. Schwartz PJ, La Rovere MT, et al. Autonomic nervous system and sudden cardiac death. Experimental basis and clinical observations for post-myocardial infarction risk stratification. *Circulation* 85:177-91.
71. Wharton JM, Coleman RE, Strauss HC. The role of the autonomic nervous system in sudden cardiac death. *Trends Cardiovasc Med* 2:65-71.
72. Malik M, Farrell T, et al. Heart rate variability in relation to prognosis after myocardial infarction: selection of optimal processing techniques. *Eur Heart J* 10:1060-74.
73. Casolo GC, Stroder P, Signorini C, Calzolari F, Zucchini M, Balli E, Sulla A, Lazzarini S. Heart rate variability during the acute phase of myocardial infarction. *Circulation*. 1992;85:2073-79.
74. Brown AM, Malliani A. Spinal sympathetic reflexes initiated by coronary receptors. *J Physiol*. 1971;212:685-705.
75. Malliani A, Recordati G, Schwartz PJ. Nervous activity of afferent cardiac sympathetic fibres with atrial and ventricular endings. *J Physiol (Lond)*. 1973;229:457-69.
76. Lombardi F, Sandrone G, Mortara A, La Rovere MT, Colombo E, Guzzetti S, Malliani A. Circadian variation of spectral indices of heart rate variability after myocardial infarction. *Am Heart J*. 1992;123:1521-29.
77. Freeman R, Saul JP, Roberts MS, Berger RD, Broadbridge C, Cohen RJ. Spectral analysis of heart rate in diabetic neuropathy. *Arch Neurol*. 1991;48:185-90.
78. Pagani M, Malfatto G, Pierini S, Casati R, Masu AM, Poli M, Guzzetti S, Lombardi F, Cerutti S, Malliani A. Spectral analysis of heart rate variability in the assessment of autonomic diabetic neuropathy. *J Auton Nerv Syst*. 1988;23:143-153.
79. Ewing DJ, Martin CN, Young RT, et al. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. *Diabetic care* 1985;8:491-98.
80. Casolo G, Balli E, Taddei T, Amuhasi J, Gori C. Decreased spontaneous heart rate variability on congestive heart failure. *Am J Cardiol*. 1989;64:1162-67.
81. Kienzle MG, Ferguson DW, Birkett CL, Myers GA, Berg WJ, Mariano DJ. Clinical hemodynamic and sympathetic neural correlates of heart rate variability in congestive heart failure. *Am J Cardiol*. 1992;69:482-85.
82. Saul JP, Arai Y, Berger RD, Lily LS, Wilson S, Colucci WS, Cohen RJ. Assessment of autonomic regulation in chronic congestive heart failure by the heart rate spectral analysis. *Am J Cardiol*. 1988;61:1292-99.

83. Guzzetti S, Dassi S, Pecis M, et al. Altered pattern of circadian neural control of heart period in mild hypertension. *J Hypertens*. 1991;9:831-38.
84. Parati G, Di Rienzo M, Gropelli A, Pedotti A, Mancia G. Heart rate and blood pressure variability and their interaction in hypertension. In: Malik M, Camm AJ, eds. *Heart Rate Variability*. Armonk, NY: Futura; 1995:465-78.
85. Coumel PH, Hermida JS, Wennerblöm B, Leenhardt A, Maison-Blanche P, Cauchemez B. Heart rate variability in myocardial hypertrophy and heart failure, and the effects of beta-blocking therapy: a non-spectral analysis of heart rate oscillations. *Eur Heart J*. 1991;12:412-22.
86. Guzzetti S, Picaluga E, Casati R, et al. Sympathetic predominance in essential hypertension. *J Hypertens* 1988;6:711-17.
87. Mandawat MK, Pringle SD, et al. Heart rate variability in left ventricular hypertrophy. *Br Heart J* 1993;73:139-44.
88. Osman F, Gammage MD, Franklyn JA. Thyroid disease and its treatment: Short term and long-term cardiovascular consequences. *Curr Opin Pharmacol* 2001;1:626-31.
89. Coquet I, Mousson C, Rifle G et al. Influence of ischaemia on heart rate variability in chronic haemodialysis patients. *Ren Fail* 2005; 27:7-12.
90. Nakamura M, Kawata Y, Yoshida H, et al. Relationship between plasma atrial and brain natriuretic peptide concentration and haemodynamic parameters during percutaneous transvenous mitral valvulotomy in patients with mitral stenosis. *Am Heart J* 1992;124:1283-86.
91. Stein KM, Bores JS, Hochreites C, Okin PM, Herrold EM, Devereux RB, Kligfield P. Prognostic value and physiological correlates of heart rate variability in chronic severe mitral regurgitation. *Circulation*. 1993;88:127-35.
92. Jung J, Heisel A et al. Factors influencing heart rate variability in patients with severe aortic valve disease. *Clin Cardiol*. 1997;20:341-4.
93. Vasan RS, Benjamin EJ, et al. Prevalence, clinical features and prognosis of diastolic heart failure and epidemiologic perspective. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1565-74.
94. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P, Fukuchi Y, Jenkins C, Rodriguez-Roisin R, van Weel C, Zielinski J, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176:532-555.
95. Chen KY, Chen CI et al. Cardiac autonomic dysregulation in patients with acute hepatitis. *Am J med sci*. 2006;332:164-7.
96. Molgaard H, Mickley H, Pless P, Bjerregaard P, Moller M. Effects of metoprolol on heart rate variability in survivors of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1993;71:1357-59.
97. Zuanetti G, Latini R, Neilson JMM, Schwartz PJ, Ewing DJ, and the Antiarrhythmic Drug Evaluation Group (ADEG). Heart rate variability in patients with ventricular arrhythmias: effect of antiarrhythmic drugs. *J Am Coll Cardiol*. 1991;17:604-12.
98. Binkley PF, Haas GJ, Starling RC, Nunziata E, Hatton PA, Leier CV, Cody JR. Sustained augmentation of parasympathetic tone with angiotensin converting enzyme inhibitor in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1993;21:655-661.
99. Petretta M, Canonico V, Madrid A, Mickiewicz M, Spinelli L, Marciano F, Vetrano A, Signorini A, Bonaduce D. Comparison of verapamil versus felodipine on heart rate variability in hypertensive patients. *J Hypertens*. 1999;17:707-13.
100. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, Moss AJ, and the Multicenter Post-Infarction Research Group. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1987;59:256-62.
101. Wolf MM, Varigos GA, Hunt D, Sloman JG. Sinus arrhythmia in acute myocardial infarction. *Med J Aust*. 1978;2:52-3.

102. Greene HL, Richardson DW, Barker AH, Roden DM, Capone RJ, Echt DS, Friedman LM, Gillespie MJ, Hallstrom AP, Verter J, and the CAPS Investigators. Classification of deaths after myocardial infarction as arrhythmic or nonarrhythmic (the Cardiac Arrhythmia Pilot Study). *Am J Cardiol.* 1989;63:1-6.
103. Malik M, Camm AJ. Significance of long-term components of heart rate variability for the further prognosis after acute myocardial infarction. *Cardiovasc Res.* 1990;24:793-803.
104. Malik M, Farrell T, Camm AJ. Circadian rhythm of heart rate variability after acute myocardial infarction and its influence on the prognostic value of heart rate variability. *Am J Cardiol.*
105. Smith S. Reduced sinus arrhythmia in diabetic autonomic neuropathy: diagnostic value of an age related normal range. *Br Med J.* 1982;285:1599-1601.
106. Huikuri HV, Niemela MJ, Ojala S, et al. Circadian rhythms of frequency domain measures of heart rate variability in healthy subjects and patients with coronary artery disease. *Circulation* 1994;90:121-26.