

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**DİLATE KARDİYOMİYOPATİ HASTALARINDA D VİTAMİNİ,
PARATHORMON SEVİYELERİ İLE KALP HIZI DEĞİŞKENLİĞİ VE
KALP HIZI TÜRBÜLANSI ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Dr. Metin ÇETİN

Kardiyoloji Uzmanlık Tezi

Kocaeli 2011

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**DİLATE KARDİYOMİYOPATİ HASTALARINDA D VİTAMİNİ,
PARATHORMON SEVİYELERİ İLE KALP HIZI DEĞİŞKENLİĞİ VE
KALP HIZI TÜRBÜLANSI ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Dr. Metin ÇETİN

Kardiyoloji Uzmanlık Tezi

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Güliz KOZDAĞ

Ana Bilim Dalı Başkanı: Prof. Dr. Dilek URAL

Kocaeli 2011
Etik Kurul Onay Tarihi ve Karar Numarası: 15.12.2009 – 6/6
Proje No: KKA EK 2009/26

ÖNSÖZ

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin ve kliniğimizin kurucusu, bugünlere gelmemizde büyük emeği bulunan, 2008 yılında kaybettiğimiz ve eksikliğini her an hissettiğimiz hocamız Prof. Dr. Baki Komsuoğlu'na en içten dileklerle teşekkür eder, kendisini saygı ile anarım.

Kocaeli Üniversitesindeki beş yıllık eğitim süreci içerisinde bilgi ve tecrübelerinden yararlanma imkânı bulduğum, bizi her bilimsel fikir ve projede büyük bir heyecanla destekleyen, çalışkanlığı ile kendime örnek aldığım Ana Bilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Dilek URAL'a, tez yazım aşamasında her zaman desteğini hissettiğim, büyük bir sabırla bana yaklaşan ve yardımcı olan tez hocam Doç. Dr. Güliz KOZDAĞ'a, Türkiye'nin en iyi aritmi bilgisine sahip hekimleri olarak yetişmemizde büyük katkısı olan ve Türkiye'nin en iyi aritmi ekibini oluşturan hocalarım Prof. Dr. Ahmet VURAL, Doç. Dr. Ayşen Ağaçdiken AĞIR ve Yrd. Doç. Dr. Umut ÇELİKYURT'a, bize Ekokardiyografi eğitimini veren ve kendisini her izlediğimde farklı bir şey öğrendiğim Doç. Dr. Tayfun ŞAHİN'e, iyi bir hekim olarak yetişmemde sonsuz emekleri olan değerleri hocalarım Prof. Dr. Ertan URAL, Yrd. Doç. Dr. Teoman KILIÇ ve Yrd. Doç. Dr. Ulaş BİLDİRİCİ'ye, kendisi ile çalışmaktan büyük onur duyduğum, bilgi ve tecrübelerini her an bizimle paylaşan, mesleki eğitimin ötesinde, bir ağabey olarak da kendisinden çok şey öğrendiğim değerli hocam Doç. Dr. Göksel KAHRAMAN'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Aynı klinikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma, özellikle geride kalan beş yılda çok şey paylaştığım değerli dostum Dr. Gökhan ÖNER'e, tezimin hasta grubunu oluşturmamda büyük katkısı olan Dr. Raşit ONUK, Dr. İrem YILMAZ'a ve kliniğimizin tüm yardımcı sağlık personeli çalışanlarına teşekkür ederim.

Son olarak beni tamamlayan, sevgili eşim, biricik aşkımla Yeliz ÇETİN'e, tam bir aile olmamızı sağlayan, en kıymetli varlığımız oğlumuz Umut ÇETİN'e ve bugünlere gelmemde sonsuz emekleri olan canım annem Saniye ÇETİN, babam Akif ÇETİN ve ablam Meliha ÇETİN'e sonsuz şükranlarımı sunarım.

İÇİNDEKİLER

1	AMAÇ VE KAPSAM	1
2	GENEL BİLGİLER.....	2
2.1	KALP YETERSİZLİĞİ	2
2.1.1	Tanım.....	2
2.1.2	Kalp Yetersizliğinde Tanımlayıcı Terimler	3
2.1.2.1	Akut ve Kronik Kalp Yetersizliği	3
2.1.2.2	Sistolik ve Diyastolik Kalp Yetersizliği	3
2.1.3	Epidemiyoloji.....	4
2.1.4	Etiyoloji	5
2.1.5	Fizyopatoloji	5
2.1.5.1	Frank-Starling Mekanizması	7
2.1.5.2	Nörohümorale Yanıtlar	7
2.1.5.2.1	Sempatik Sinir Sistemi.....	7
2.1.5.2.2	Renin-Anjiotensin-Aldosteron Sistemi.....	8
2.1.5.2.3	Vazopressin	8
2.1.5.2.4	Natriüretik Peptidler	9
2.1.5.2.5	Endotelin ve Nitrik Oksit	10
2.1.5.2.6	Oksidatif Stres, Ksantin Oksidaz ve Ürik Asit.....	10
2.1.5.2.7	İnflamatuar Sitokinler	10
2.1.5.3	Ventriküler Yeniden Biçimlenme	11
2.1.6	Dilate Kardiyomiopati	11
2.1.7	Kalp Yetersizliği Klinik Semptom ve Bulguları.....	14
2.1.8	Tanı.....	15
2.1.9	Kalp Yetersizliğinde Evreleme	15
2.1.10	Kalp Yetersizliği ve Ani Kardiyak Ölüm.....	16
2.2	D VİTAMİNİ	19
2.2.1	D Vitamini Metabolizması ve Etkileri.....	19
2.2.2	D Vitamini Düzeyinin Belirlenmesi	21
2.2.3	Kalp Yetersizliği Hastalarında D Vitamini Düzeyleri	23
2.2.4	D Vitamini Yetersizliğinin Kalp Yetersizliği Patogenezindeki Rolü.....	26
2.2.5	D vitamini ve Ölüm	28
2.3	PARATHORMON VE KALP YETERSİZLİĞİ	29
2.4	KALP ATIM HIZI DEĞİŞKENLİĞİ	32
2.4.1	Takogram.....	33
2.4.2	Zaman Bağımlı Ölçümler	34
2.4.3	Frekans Bağımlı Ölçümler	35
2.4.4	Kalp Yetersizliğinde Kalp Hızı Değişkenliği	39
2.5	KALP HIZI TÜRBÜLANSI	40
2.5.1	Kalp hızı türbülansı analizi.....	43
2.5.2	Kalp Hızı Türbülansı ve Kalp Yetersizliği	44

3	HASTALAR VE YÖNTEM.....	47
3.1	Hasta Popülasyonu.....	47
3.2	Yöntem	48
3.3	Holter Analizi	48
3.4	Biyokimya analizi.....	48
3.5	İstatistik analizi	49
4	BULGULAR	50
4.1	Temel Klinik Özellikler	50
4.2	D vitamini, Parathormon ve Diğer Biyokimya Parametreleri.....	52
4.3	Kalp Hızı Değişkenliği Analizi	54
4.4	Kalp Hızı Türbülansı Analizi.....	55
4.5	Diğer Holter Parametreleri	57
4.6	D Vitamini ve Parathormon Seviyeleri ile KHD Arasındaki İlişki	57
4.7	D Vitamini ve Parathormon Seviyeleri ile KHT Arasındaki İlişki	58
4.8	D Vitamini ve PTH Seviyeleri ile Korelasyon Gösteren Parametreler ...	60
5	TARTIŞMA	62
6	SONUÇ.....	70
7	ÖZET.....	71
8	SUMMARY	73
9	KAYNAKLAR	75

SİMGELER VE KISALTMALAR

KY	Kalp yetersizliği
AKÖ	Ani kardiyak ölüm
KHD	Kalp hızı değişkenliği (heart rate variability)
KHT	Kalp hızı türbülansı (heart rate turbulence)
PTH	Parathormon
RAAS	Renin – Anjiotensin - Aldosteron Sistemi
DKMP	Dilate kardiyomiyopati
NİDKMP	İskemik olmayan dilate kardiyomiyopati
İDKMP	İskemik dilate kardiyomiyopati
MI	Miyokard Enfarktüsü
KAH	Koroner arter hastalığı
HT	Hipertansiyon
SSS	Sempatik sinir sistemi
PSS	Parasempatik sinir sistemi
BNP	Brain natriüretik peptid
NT- proBNP	N terminal pro-brain natriüretik peptid
NYHA	New York Heart Association: New York Kalp Birliği
EF	Ejeksiyon fraksiyonu
UVB	Ultraviyole B
25 (OH) D	25 Hidroksivitamin D
1, 25 (OH) ₂ D	1,25 Hidroksivitamin D (Kalsitriol)
VDR	Vitami D reseptörleri
EKG	Elektrokardiyografi
NN	EKG 'de normal vurudan normal vuruya olan aralığın süresi
HF	Yüksek frekans
LF	Düşük frekans
nHF	Normalize yüksek frekans
nLF	Normalize düşük frekans
VEA	Ventriküler erken atım
TB	Türbülans başlangıcı (turbulence onset; TO)
TE	Türbülans eğimi (turbulence slope; TS)

VT	Ventriküler taşikardi
ACEi	Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü
ARB	Anjiotensin reseptör blokeri
pg/ml	Pikogram / mililitre
ng/ml	Nanogram / mililitre
nmol/L	Nanomol / litre
pmol/L	Pikomol / litre
mg/dl	Miligram / desilitre
g/dl	Gram / desilitre
U/L	Ünite / litre
ms	Milisaniye
ms ²	Milisaniye kare
mm	Milimetre
mm/Hg	Milimetre / cıva
kg/m ²	Kilogram / metrekare

TABLolar DİZİNİ

TABLO 1. KALP YETERSİZLİĞİNİN TANIMI	2
TABLO 2. KALP YETERSİZLİĞİNİN SINIFLANDIRILMASI	3
TABLO 3. KALP YETERSİZLİĞİNİN ETİYOLOJİK SEBEPLERİ	6
TABLO 4. KARDİYOMİYOPATİLERİN SIK GÖZLENEN SPESİFİK TİPLERİ	13
TABLO 5. KALP YETERSİZLİĞİNDE YAYGIN SEMPTOM VE BULGULAR	14
TABLO 6. KALP YETERSİZLİĞİNİN YAPISAL ANORMALLİĞE GÖRE (ACC/AHA) YA DA FONKSİYONEL KAPASİTEYLE İLİŞKİLİ SEMPTOMLARA GÖRE (NYHA) SINIFLANDIRILMASI	16
TABLO 7. MİYOKARD ENFARKTÜSÜ SONRASI KALP YETERSİZLİĞİ GELİŞMİŞ HASTALARDA ANİ KARDİYAK ÖLÜMÜ ÖNGÖRDÜREN ÖZELLİKLER	18
TABLO 8. D VİTAMİNİ DÜZEYİNİ BELİRLEMEDE DOLAŞIMDAKİ 25 HİDROKSİ VİTAMİN D SEVİYESİNİ ESAS ALARAK KULLANILAN TERMİNOLOJİ	22
TABLO 9. KALP YETERSİZLİĞİ HASTALARINDA 25 HİDROKSİ VİTAMİN D SEVİYELERİNİ ARAŞTIRAN ÇALIŞMALAR	23
TABLO 10. KALP HIZI DEĞİŞKENLİĞİ ZAMAN BAĞIMLI PARAMETRELERİ	35
TABLO 11. KALP HIZI DEĞİŞKENLİĞİ FREKANS BAĞIMLI PARAMETRELERİ	37
TABLO 12. KALP HIZI DEĞİŞKENLİĞİ PARAMETRELERİNİN NORMAL DEĞERLERİ	38
TABLO 13. HASTA VE KONTROL GRUPLARININ TEMEL KLİNİK ÖZELLİKLERİ	51
TABLO 14. HASTALARIN İLAÇ KULLANIM ÖZELLİKLERİ	52
TABLO 15. HASTA VE KONTROL GRUPLARININ D VİTAMİNİ VE PTH SEVİYELERİ	53

TABLO 16. HASTA VE KONTROL GRUPLARININ LABORATUVAR PARAMETRELERİ.....	54
TABLO 17. ZAMAN BAĞIMLI KHD PARAMETRELERİ	55
TABLO 18. HASTA VE KONTROL GRUPLARININ KHT PARAMETRELERİ.....	56
TABLO 19. ANORMAL KHT PARAMETRELERİNİN DAĞILIMI.....	56
TABLO 20. KHT PARAMETRELERİNİN KATEGORİZE EDİLMİŞ DAĞILIMI	56
TABLO 21. HASTA VE KONTROL GRUPLARININ EKG HOLTER PARAMETRELERİ.....	57
TABLO 22. 25 (OH) D VİTAMİNİ İLE KHD PARAMETRELERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ	58
TABLO 23. D VİTAMİNİ VE PTH İLE TÜRBÜLANS BAŞLANGICI ARASINDAKİ İLİŞKİ	59
TABLO 24. D VİTAMİNİ VE PTH İLE TÜRBÜLANS EĞİMİ ARASINDAKİ İLİŞKİ	60
TABLO 25. D VİTAMİNİ VE PTH İLE KORELÂSYON GÖSTEREN PARAMETRELER	61

ŞEKİLLER DİZİNİ

ŞEKİL 1. KALP YETERSİZLİĞİ TANISI İÇİN AKIŞ ŞEMASI.....	15
ŞEKİL 2. İNSANLARDA D VİTAMİNİ METABOLİZMASI.....	20
ŞEKİL 3. TAKOGRAM	33
ŞEKİL 4. VENTRİKÜLER ERKEN ATIM TAKOGRAMLARI	42
ŞEKİL 5. KALP HIZI TÜRBÜLANSININ HESAPLANMASI.....	44

1 AMAÇ VE KAPSAM

Kalp yetersizliği (KY) dünya genelinde ve ülkemizde yaygın görülen bir sağlık sorunudur. Tedavideki yeni gelişmelere rağmen mortalite ve morbiditesi oldukça yüksektir ve görülen ölümlerin yaklaşık yarısı ani kardiyak ölüm (AKÖ) şeklindedir (1). KY hastalarında AKÖ'lerin önemli bir kısmı ventriküler aritmilerden kaynaklanır (2). Günümüzde kalp hızı değişkenliği (KHD, heart rate variability) ve kalp hızı türbülansı (KHT, heart rate turbulence) gibi birçok klinik parametre miyokardiyal elektriksel instabiliteyi ve AKÖ'ü ön görmede kullanılmaktadır.

D vitamini ve parathormon (PTH) vücuttaki kalsiyum dengesini düzenlemenin ötesinde KY patogenezinde rol alan önemli ve bugüne kadar göz ardı edilen iki faktördür. D vitamini eksikliği PTH artışının en sık sebebidir. D vitamini inflamasyonu düzenleyici, miyokard hücre hipertrofisi ve miyokard hücre proliferasyonu ile Renin-Anjiotensin-Aldosteron Sistemi (RAAS) üzerine olan düzenleyici etkileri ile KY üzerinde önemli role sahiptir (3-5). Artmış PTH seviyelerinin de, kan basıncı ve miyokard kontraktilesini artırarak miyokard hipertrofisine neden olduğu ve kalpte interstisyel fibrozisi artırdığı iyi bilinmektedir (6). Kalsiyum dengesini düzenlemede temel teşkil eden bu iki hormonun kalbin otonom ileti sistemi üzerinde nasıl bir etkiye sahip oldukları bilinmemektedir.

Çalışmamızda KY nedeni ile tetkik ve tedavi edilen dilate kardiyomiyopati (DKMP) hastalarında D vitamini, PTH seviyeleri ile KY hastalarında AKÖ'ü öngörmede rolü olan KHD ve KHT parametreleri arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

2 GENEL BİLGİLER

2.1 KALP YETERSİZLİĞİ

2.1.1 Tanım

Kalp yetersizliğinin son yıllarda birçok tanımı yapılmıştır. Avrupa kardiyoloji derneğinin son yayınlamış olduğu KY tanı ve tedavi kılavuzunda, KY, dinlenme ya da egzersiz sırasında nefes darlığı ve/veya halsizlik gibi semptomları, pulmoner konjesyon ya da ayak bileklerinde ödem gibi sıvı retansiyonu bulguları ve dinlenme sırasında kalpte yapısal ya da işlevsel bir anormalliğin objektif bir kanıtını bulduran bir sendrom olarak tanımlanmıştır (Tablo 1) (1). Diüretik ya da vazodilatör tedaviden yanıt alınması tanıda tek başına yeterli değildir ancak uygun tanısal incelemelerden sonra tanının belirgin olmaması halinde yararlıdır.

Tablo 1. Kalp Yetersizliğinin Tanımı (1)

KY, hastalarda şu özelliklerin görüldüğü klinik bir sendromdur:
<ul style="list-style-type: none">• Tipik KY semptomları (dinlenme ya da egzersiz sırasında nefes darlığı, halsizlik, yorgunluk, ayak bileklerinde şişme)
<ul style="list-style-type: none">• KY bulguları (taşikardi, takipne, pulmoner ral, plevral efüzyon, juguler ven basıncında artış, periferik ödem, hepatomegali)
<ul style="list-style-type: none">• Dinlenme sırasında kalpte yapısal ya da işlevsel anormalliğe ilişkin objektif kanıt (kardiyomegali, üçüncü kalp sesi, kalp üfürümleri, ekokardiyografide anormallikler, natriüretik peptid konsantrasyonunda artış)

2.1.2 Kalp Yetersizliğinde Tanımlayıcı Terimler

2.1.2.1 Akut ve Kronik Kalp Yetersizliği

Akut kalp yetersizliği, hızlı başlayan ya da bulgu ve semptomlarda hızlı bir değişiklik gözlenen ve acil tedavi gerektiren KY olarak tanımlanmaktadır. Akut kalp yetersizliği, yeni başlayan KY olabileceği gibi mevcut kronik KY'nin ağırlaşması da olabilir.

Klinik tablonun özellikleri temel alınarak KY yeni başlangıçlı, geçici ve kronik KY şeklinde sınıflandırılabilir. Tablo 2'de tanımlamalar yapılmıştır.

Tablo 2. Kalp Yetersizliğinin Sınıflandırılması (1)

Yeni başlangıçlı	İlk kez gelişen, Akut veya yavaş başlangıçlı
Geçici	Yineleyen ya da ataklar halinde seyreden
Kronik	İnatçı, stabil, ağırlaşan ya da dekompanse olan

2.1.2.2 Sistolik ve Diyastolik Kalp Yetersizliği

Sistolik KY, kalbin kasılma fonksiyonunun genel veya bölgesel olarak bozulması sonucu yeterli kalp debisinin sağlanamamasıdır.

Diyastolik KY, KY semptom ve bulgularının bulunmasına rağmen ejeksiyon fraksiyonunun % 40-50'nin üzerinde olduğu ve temel patolojinin kalbin gevşeme fonksiyonunda olduğu bir durumdur.

KY bulunan hastaların çoğunda hem sistolik hem diyastolik işlev bozukluğu kanıtları birlikte mevcuttur.

2.1.3 Epidemiyoloji

Kalp yetersizliği dünya genelinde yaygın görülen bir hastalıktır. Avrupa kıtasında en az 15 milyon KY hastası bulunmaktadır. Ülke nüfuslarındaki prevalansı % 2 ile % 3 arasında değişmektedir ve artan yaşla birlikte bu oran yükselmektedir. 70-80 yaş grubu arasındaki nüfusta prevalans % 10 ile % 20 arasında seyretmektedir. KY'nin ülkemizdeki prevalansı ve insidansı ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır. KY prevalansını saptamaya yönelik ülkemizde ilk yapılan çalışma olan HAPPY (Heart failure Prevalence and Predictors in Turkey) çalışmasında, 35 yaş üstü popülasyonda sistolik fonksiyon bozukluğu ve diyastolik fonksiyon bozukluğu prevalansı sırasıyla % 1.7 ve % 9, semptomatik sistolik KY ve semptomatik diyastolik KY oranları ise sırası ile % 0.8 ve % 3.7 olarak bildirilmiştir. Daha genç bir nüfusa sahip olmamıza rağmen Avrupa ülkelerine kıyasla KY oranı ülkemizde daha fazladır (7).

Kalp yetersizliği yaşlılarda her iki cinsiyette benzer oranda görülürken, daha genç hasta grubunda erkeklerde daha sık gözlenmektedir. Bu farklılığın nedeni KY etiolojisinde en yaygın etmen olan koroner arter hastalığının erkeklerde daha erken yaşta gelişmesidir (8-12). Tedavideki yeni gelişmelerle daha fazla kalp hastası daha uzun süre yaşamakta, ortalama yaşam süresinin uzaması ile yaşlı popülasyon artmakta ve KY giderek daha büyük bir problem olarak karşımıza çıkmaktadır. KY akut hastaneye yatışlarının % 5'ini oluşturmaktadır, hastanede yatan hastaların % 10 'unda vardır ve çoğu hastaneye yatış maliyetleri olmak üzere ulusal sağlık harcamalarının % 2'sinden sorumludur (13).

Genelde hastaların % 50'si 4 yıl içinde ölmektedir. KY nedeniyle hastaneye yatırılan hastaların % 40'ı 1 yıl içinde ölmekte ya da yeniden hastaneye yatırılmaktadır (8,14,15).

2.1.4 Etiyoloji

Kalbin herhangi bir yapısal, mekanik veya elektriksel anormalliği yetersizliğe neden olabilir. Benzer şekilde KY iskemik, immün, inflamatuvar, infektif, genetik ve neoplastik süreçlerle gelişebilir. Nedenler coğrafi olarak ve zaman içinde değişkenlik gösterebilir. Miyokard enfarktüsü (MI) , erkek ve kadınlarda en önemli miyokard hastalığı nedenidir ve KY vakalarının % 70'ini oluşturur (16). Diğer hastaların % 10'u kalp kapak hastalıklarından ve %10'u kardiyomiyopatilerden kaynaklanır. Koroner arter hastalığı (KAH) ile birlikte hipertansiyon (HT) varlığı KY gelişme riskini daha da artırır. Etiyolojide rolü olan hastalıklar toplu bir şekilde Tablo 3'de gösterilmiştir.

2.1.5 Fizyopatoloji

Kalp yetersizliği, bir 'indeks olayın' kalbin pompalama kapasitesini olumsuz yönde etkilemesiyle başlar. Bu indeks olay, MI gibi ani başlangıçlı veya hemodinamik olarak basınç veya hacim yüküne neden olabilen kapak hastalıkları gibi sinsi başlangıçlı olabilir. Bu süreçte kalp debisinin ve periferik kan perfüzyonunun sağlanabilmesi bazı kompanseuar mekanizmaların devreye girmesine bağlıdır. Kalbin pompalama işlevini sürdürebilmesini sağlayan başlıca kompanseuar mekanizmalar şunlardır:

1. Frank - Starling mekanizması
2. Nörohümorale sistemlerin aktivasyonu
3. Miyokardiyal yeniden biçimlenme

Bu mekanizmaların ilk ikisi, hızlı bir şekilde, miyokard hasarı veya aşırı ventriküler yüklenmenin başlangıcından sonra dakikalar veya saatler içerisinde devreye girer ve kalbin pompalama işlevini normal düzeye getirir. Miyokardiyal remodeling ise yavaş gelişir. Haftalar aylarca sürebilir ve kalbin hemodinamik yüke uzun süreli uyumunda önemli rol oynar. Bütün bu mekanizmaların, kalbin işlevini normal sınırlarda devam ettirme kapasitesinin bir sınırı vardır. Bu sınır aşıldığında semptomsuz KY'den semptomatik KY'ye geçiş gözlenir

Tablo 3. Kalp Yetersizliğinin Etiyolojik Sebepleri (17)

Miyokard Hastalıkları <ul style="list-style-type: none">• Koroner arter hastalıkları• Hipertansiyon• Kardiyomiyopatiler (Dilate KMP, Hipertrofik KMP, Restriktif KMP, Aritmojenik Sağ Ventriküler Displazi, sınıflandırılmayan KMP)• Metabolik/İnfiltratif hastalıklar (Amiloidoz, Hemokromatoz, Sarkoidoz)• Endokrin hastalıklar (Diyabet, Hipo/Hipertiroidi, Cushing, Adrenal yetmezlik, Aşırı büyüme hormonu, Feokromasitoma)• İmmun/inflamatuar hastalıklar (Viral miyokardit, Chagas hastalığı)• Toksik (Alkol, Sitotoksik ilaçlar, Negatif inotropik ilaçlar)• İdiyopatik
Kapak hastalıkları <ul style="list-style-type: none">• Mitral darlık / yetmezlik• Aort darlığı / yetmezliği• Pulmoner darlık / yetmezlik• Triküspid darlığı / yetmezliği
Perikard hastalıkları <ul style="list-style-type: none">• Efüzyon• Konstriksiyon
Endokard / endomiyokard hastalıkları <ul style="list-style-type: none">• Löffler endokarditi• Endomiyokardiyal fibrozis
Konjenital kalp hastalıkları
Aritmiler <ul style="list-style-type: none">• Atriyal / Ventriküler bradikardiyalar• Atriyal / Ventriküler taşikardiyalar
Yüksek debili durumlar

2.1.5.1 Frank-Starling Mekanizması

Frank-Starling mekanizması, kalp dokusu akut hasar gördüğünde atım hacmini korumaya çalışan çok kesin olmamakla beraber kronik KY'de konpansetuar rol oynayan intrinsik bir mekanizmadır. Ventrikül tarafından atılan kan hacminin ani olarak düşmesi, sol ventrikül diyastol sonu hacminin ve basıncının artmasına neden olur. Bu mekanizma sayesinde oluşan ön yükteki artış (miyokard liflerindeki gerilim artışı) kasılma gücünü artırır ve bu sayede atım hacminin yerine konmasına neden olur. Miyositlerin gerilimindeki artışın, kasılma gücünün artmasına neden olması heterometrik oto regülasyon kanunu olarak ifade edilir. Kronik süreçte su, sodyum tutulumu ve venokonstruksiyon vücudun Frank-Starling mekanizmasını kullanarak ön yük ve sol ventrikül dolum basıncını arttırmaya yönelik girişimleridir. Atım volümünü belli bir seviyede tutmaya yönelik olan diyastol sonu hacim artışı adaptif bir mekanizma olarak oluşurken, diğer taraftan diyastol sonu basıncını arttırarak pulmoner kapiller yatakta basıncın artışına neden olur. Bu durum KY olan hastalardaki nefes darlığı yakınmasından primer sorumlu mekanizmadır. Ayrıca arterlerin vazokonstruksiyonu ve sertleşmesi (sodyum ve su tutulumuna bağlı) ard yükü artırır ve sonunda hasarlı ventrikülün fonksiyonlarının daha da kötüleşmesine neden olur.

2.1.5.2 Nörohümorale Yanıtlar

Kalp yetersizliğinde insan vücudu hemodinamik değişikliklere karmaşık bir şekilde yanıt verir ve farklı evrelerinde değişik nörohümorale sistemler devreye girer. Kompansetuar bir süreç olmasına rağmen devamlı aktif olmaları zararlıdır ve KY'nin ilerleyen dönemlerinde klinik tabloyu kötüleştiren kısır patofizyolojik bir döngü oluşur. Aktive olan nörohümorale sistemlerin temel etkileri, vazokonstruksiyon, su - sodyum tutulumu ve anormal hücre büyümesidir.

2.1.5.2.1 Sempatik Sinir Sistemi

Sempatik sinir sisteminin (SSS) aktivitesinin artmasına karşın parasempatik sinir sistemi (PSS) aktivitesinin azalması KY'nin karakteristik bulgusudur (18). Sağlıklı bireyler, istirahat halinde düşük sempatik deşarj gösterirler ve yüksek kalp hızı değişkenliğine sahiptir.

Sempatik sinir sisteminin terminal adrenerjik sinir uçlarından plazmaya noradrenalin salınımı artar. Plazma noradrenalin seviyelerinin artması KY’de artmış mortalite ile ilişkilidir (19). Kanda noradrenalin seviyesinin artmasına karşın miyokard dokusunda noradrenalin depoları ve beta reseptör yoğunluğu azalmıştır.

Sempatik aktivitenin KY’nin erken evresinde miyokard kontraktilitesini ve kalp hızını artırarak kalp debisini artırır. Aynı zamanda sempatik aktivasyon renin salınımını, sodyum tutulumunu artırıp, vazokonstruksiyona neden olmaktadır ve frank-starling mekanizmasını aktive etmektedir. Bu yanıtlar kısa bir süre için kalp debisinin sürdürülmesinde yararlı görünmektedir.

Uzamış sempatik aktivite, miyokard metabolizmasını değiştirir, bölgesel kan akımının yeniden dağılımına ve hatta vasküler yapıların değişimine neden olur (18). Doğrudan toksik etkili olabilir ve apoptozu artırır. Ayrıca kalbin elektriksel kararsızlığını arttırabilir. Noradrenalin hem kasılmayı hem de gevşemeyi güçlendirse de, miyokardın enerji gereksinimini arttırarak, miyokardın oksijen desteğinin kısıtlı olması durumunda iskemiye arttırır. Ventriküler taşikardiyi tetikleyebilir ve ani ölüme neden olabilir.

2.1.5.2.2 Renin-Anjiotensin-Aldosteron Sistemi

Renin-Anjiotensin-Aldosteron Sistemi (RAAS) aktivitesinin artışının kardiyovasküler sistem üzerinde olumsuz etkileri vardır ve KY’de kötü prognozla ilişkilidir. Renin salınımının artışı temel olarak renal hipoperfüzyona ve artmış sempatik aktivasyona bağlıdır. Ancak bu iki mekanizma birbirinden bağımsız olarak düzenlenmektedir. Renin sekresyonu Anjiotensin II üretimini sağlamaktadır. Anjiotensinojen II güçlü bir vazokonstrüktör olmanın yanında aldosteron aracılığıyla su ve tuz tutulumunu artırarak KY’de klinik tabloyu kötüleştirmekte miyokard hücre hipertrofisi ve fibrozuna neden olmaktadır (20,21).

2.1.5.2.3 Vazopressin

Vasopressin, bilinen en etkin vazokonstrüktör maddelerden biridir. Serbest su reabsorbsiyonu ve plazma ozmolalitesinin düzenlenmesinde merkezi rol oynayan bir nörohipofiz hormonudur. KY hastalarında her zaman olmasa da çoğu zaman

vazopressin düzeylerinde artış gözlenir. Normal koşullarda vazopressin salınımının temel belirleyicisi serum osmolaritesindeki artışa bağlı uyarılan osmoreseptörler iken, KY hastalarında osmotik olmayan nedenlerden dolayı artışı izlenir.

Bilinen osmotik olmayan uyarılar baroreseptörler, AT-II, sempatik etkinlik artışı ve atriyal gerilme reseptörlerinin duyarlılığının azalmasıdır. Böylece hiponatremi varlığında bile normalde vazopressin salınımını inhibe etmesi gereken hipoosmolariteye rağmen, KY'li hastalarda plazma vazopressin seviyeleri yüksek bulunur. Artmış vazopressin seviyeleri artmış susama hissi ve böbreklerde su tutulumu, hiponatremi, sistemik vazokonstriksiyon ve hücrel proliferasyonu artırıcı etkiler gösterir. Bu etkiler kalp fonksiyonlarının daha da bozulmasına sebep olur (22,23)

2.1.5.2.4 Natriüretik Peptidler

Natriüretik peptidler kalp ve vasküler yapılar tarafından salgılanırlar; böbrekten sodyum ve su tutulumunu artırarak sodyum hemoztazını sağlarlar. Ayrıca arter ve özellikle venlerin dilatasyonu gibi hemodinamik etkileri vardır (RAAS ve muhtemelen sempatik sinir sisteminin aktivasyonunu baskırlar). KY'de önemli koruyucu rolleri olduğu ve aktive olan vazokonstriktör, anti-natriüretik nörohümorale sistemlerin etkilerini karşıladığı düşünülmektedir. Üç tipi tanımlanmıştır. A tipi (Atriyal) natriüretik peptid (ANP) atriyumun genişlemesine yanıt olarak özellikle atriyum kasından salgılanır. B-tipi (Brain) natriüretik peptid diyastol sonu basınç ve hacim artışına bağlı olarak ventrikül kası tarafından sentezlenir. C tipi natriüretik peptid ise yeni keşfedilmiş olup endotel hücreleri tarafından salgılanır. KY'li hastalarda, natriüretik peptidlerin miktarları çok artar, fakat plazmadaki yüksek natriüretik peptid düzeyinin önemli bir kısmı, ventriküllerde yapılan BNP 'ye aittir. Plazma BNP seviyesi atriyal dolum basınçlarından az etkilendiği için miyokarda ait hastalıkların gösterilmesinde daha duyarlıdır (24).

2.1.5.2.5 Endotelin ve Nitrik Oksit

Kalp yetersizliği ve ilgili bazı kronik durumlar (hiperkolesterolemi, ateroskleroz) endotel fonksiyonlarında bozulma ve nitrik oksit üretiminin azalması ile karakterizedir. KY olan hastalarda koroner ve periferik rezistans damarlarda endotel bağımlı dilatasyon etkisi körelmiştir. Bu durum çeşitli vasküler yataklarda bozulmuş reaktif hiperemi, bozulmuş doku perfüzyonu ve muhtemelen kas fonksiyonlarının azalmasına neden olur (25).

Endotelinler, endotel hücrelerinin diğer önemli ürünüdür ve bilinen en güçlü vazokonstrüktörlerdir. Hem fonksiyonları bozulmuş endotel hem de yetersizliği olan miyokard hücreleri tarafından salınımı arttığı için KY'de plazma düzeyleri artmıştır. Proliferatif özellikleri mevcuttur ve KY'de anjiotensin II ve vazopressin gibi olumsuz etkileri mevcuttur.

2.1.5.2.6 Oksidatif Stres, Ksantin Oksidaz ve Ürik Asit

Kalp yetersizliği olan hastalarda, artmış oksidatif stres miyokard üzerindeki mekanik zorlanmaya veya nörohormonal ve inflamatuvar sitokinler tarafından baskılanmış antioksidan kapasiteye ve\veya reaktif oksijen türlerinin artmış üretimine bağılı olabilir. Serbest oksijen radikallerinin miyokard kontraktilitesini baskılayıcı ve apoptozu indükleyici etkisi bulunmaktadır (26).

Ürik asit oluşumuna neden olan pürin yıkımının son basamağında görev alan ksantin oksidaz enzimi KY'de serbest oksijen radikal yükünün artmasının diğer bir nedenidir. Hiperürisemi kalp yetersizliğinde sık gözlenen bir bulgudur. Oksidatif mekanizmanın bozulduğunu gösterir ve kötü prognozu yansıtır (27).

2.1.5.2.7 İnflamatuvar Sitokinler

İnflamasyon KY'nin ilerlemesine katkıda bulunabilir fakat rolü henüz kesinleşmemiştir. Sitokinler, inflamasyona cevap olarak başlıca nötrofil, makrofaj ve endotel hücrelerinden sentez edilen proteinlerdir. KY'de tümör nekrozis faktör- α , interlökin-1 ve interlökin-6 gibi inflamatuvar sitokinler artar. Tümör nekrozis faktör- α miyokard fonksiyon bozukluğunu indükler. İntraselüler kalsiyum birikimine yol açar. Tümör nekrozis faktör- α ve interlökin-1'in hücre kültürlerinde miyosit

hipertrofisi ve fetal gen ekspresyonuna yol açarak apoptozisi tetiklediği gösterilmiştir (22).

2.1.5.3 Ventriküler Yeniden Biçimlenme

Yetersizlik gelişen kalpte, ventrikülde oluşan şekil ve boyut değişiklikleri remodeling (yeniden biçimlenme) olarak adlandırılır.

Kalp yetersizliği sürecinde, kalp ön yük ve ard yük artışını kompanse etmek amacıyla pek çok yola başvurur. Basınç yüklenmesi konsantrik hipertrofiye neden olurken, hacim aşırı yüklenmesi ventrikül dilatasyonuna neden olur. Bu iki durum moleküler düzeyde birbirinden farklıdır. Basınç yüklenmesinde, miyositler kalınlaşır ve miyofibriller paralel çoğalır. Öte yandan hacim yüklenmesi miyositlerin uzaması ve sarkomerlerin seriler halinde çoğalmasıyla sonuçlanır.

Kompanse yeniden biçimlenmede ventrikül boyutları, şekli, fonksiyonu ve duvar kalınlıklarında çok az değişiklik olur. Bu adaptasyon mekanizmaları pompa fonksiyonunu ancak sınırlı bir süre koruyabilir. Uzun süreli aşırı yüke maruz kalan ventrikül fonksiyonlarının daha da kötüleşmesi kaçınılmazdır. Ventrikül dilatasyonu mitral kapak halkasını gererek kapak yetmezliğine neden olarak ventriküle ek bir yük getirir. Bu durum ventrikülün verimini daha da düşürerek kalp yetersizliğinin şiddetlenmesine neden olur.

2.1.6 Dilate Kardiyomiyopati

İster infarkt isterse başka bir nedenden kaynaklansın miyokardiyal hücre nekrozunun sonucu aynıdır. Yaygın veya bölgesel, miyosit kaybı fibrozis ile iyileşir, kalan miyositlerde hipertrofi olur ve etkilenen kalp boşluğunda artmış iş yüküne bağlı olarak genişleme oluşur (28). Sonuçta ortaya çıkan anatomik ve fizyopatolojik tablo dilate KMP olarak tanımlanmaktadır. Ejeksiyon fraksiyonu (EF) genellikle % 45 'in altındadır.

Miyokardın yeniden şekillenmesi, sistolik fonksiyonlarda azalmaya ve kalp boşluklarında hacim ve basınç artışına yol açar. Bu durum nörohormonal aktivasyonu tetikler ve klinik KY tablosunun kötüleşmesine neden olur. Dilate KMP

hastalarında semptomlar, başka bir etiyolojik nedene bağlı KY olan hastalardan farklı değildir.

Çoğu vakada kesin neden saptanamamasına rağmen, 75'den fazla spesifik kalp kası hastalığı dilate KMP'nin klinik belirtilerine neden olabilir. Bu durum çeşitli sitotoksik, metabolik, immünolojik, ailesel ve infeksiyöz hastalıklar tarafından oluşturulan son ortak yoldur. Amerika Birleşik Devletleri'nde KMP vakalarının % 25'ni idiopatik dilate KMP oluşturmaktadır, kalan vakaların çoğunluğunu ise KAH'ın neden olduğu iskemik DKMP ve hipertansif kalp hastalığından kaynaklanan KMP'ler oluşturmaktadır. (29). KMP'lerin sık gözlenen spesifik tipleri ve özellikleri Tablo 4'de özetlenmiştir. KMP'lerin tedavisinde, KY'e yönelik genel tedavi prensiplerinden faydalanılır.

Tablo 4. Kardiyomyopatilerin Sık Gözlenen Özgün Tipleri (17,22)

İskemik KMP	Geniş tek bir MI (miyokard kitlesinin % 20'sinden fazlasını etkileyen) veya çoklu küçük infarktlar sonucu gelişen ventrikül dilatasyonu ve fonksiyon bozukluğu ile karakterizedir. Bazen kronik iskemi zemininde gelişen yavaş miyosit kaybı da bu klinik tabloya neden olabilir.
Valvuler KMP	Kapak darlıkları ve/veya yetersizliklerinin neden olduğu anormal yüklenme durumlarıyla orantılı olmayan ventrikül fonksiyon bozukluğu olarak ortaya çıkar. Mitral yetersizliği, aort yetersizliği ve aort darlığı en sık nedenleri arasındadır.
Hipertansif KMP	Sistolik veya diyastolik fonksiyon bozukluğu ile ilişkili KY özelliklerini taşıyan öncelikle sol ventrikül hipertrofisi ve sonrasında gelişen sol ventrikül dilatasyonu ile karakterizedir.
İnflamatuvar KMP	Miyokardit sonucu ortaya çıkan kardiyak fonksiyon bozukluğudur
Metabolik KMP	Endokrin anormallikler (diyabetes mellitus, feokromositoma, tirotoksikoz vb.), glikojen depo hastalığı, elektrolit eksiklikleri (hipopotasemi, hipofosfatemi) ve beslenme bozuklukları (tiyamin, selenyum eksikliği) gibi birçok farklı nedene bağlı olarak oluşur.
Peripartum KMP	İlk kez peripartum dönemde (doğumdan önceki 1 ay ile doğumdan sonraki 5 ay) ortaya çıkan ve klinik tabloyu açıklayacak başka bir kardiyak patolojinin olmadığı miyokard fonksiyon bozukluğu ile karakterizedir.

2.1.7 Kalp Yetersizliği Klinik Semptom ve Bulguları

KY'de baskın klinik özellik ile ilişkili yaygın gözlenen semptom ve bulgular Tablo 5'de özetlenmiştir.

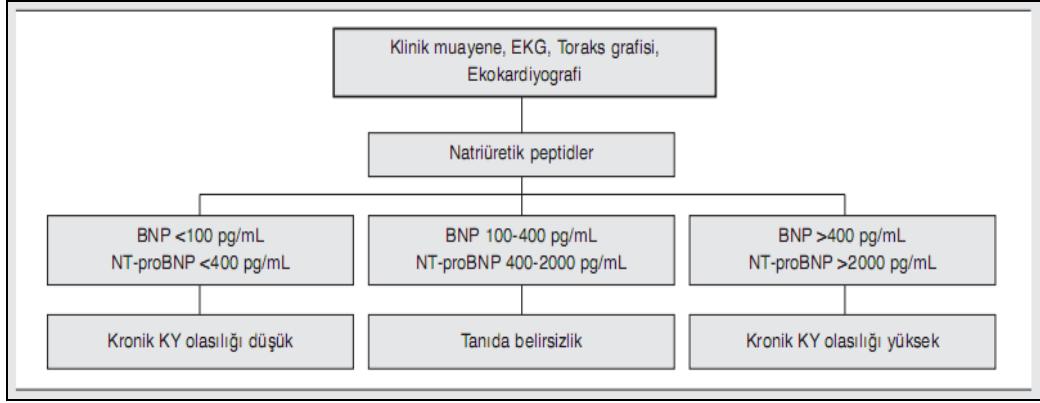
Tablo 5. Kalp Yetersizliğinde Yaygın Semptom ve Bulgular (1)

Baskın klinik özellik	Semptomlar	Bulgular
Periferik ödem / konjesyon	Nefes darlığı Yorgunluk Halsizlik Anoreksi	Periferik ödem Juguler ven basıncında artış Pulmoner ödem Hepatomegali Asit Kaşeksi
Pulmoner ödem	İstirahatte şiddetli dispne Ortopne	Akciğerde ral ya da krepitasyon Efüzyon takipne Taşikardi
Düşük kalp debisi	Konfüzyon Güçsüzlük Periferde soğukluk Terleme artışı	Yetersiz periferik perfüzyon Sistolik kan basıncı < 90 mmHg Anüri ya da oligüri
Yüksek kan basıncı (Hipertansif KY)	Nefes darlığı	Genellikle kan basıncı yükselmesi Sol ventrikül hipertrofisi Normal ejeksiyon fraksiyonu
Sağ kalp yetersizliği	Nefes darlığı Halsizlik	Sağ ventrikül fonksiyon bozukluğu Juguler ven basıncında artış Hepatojuguler reflü Periferik ödem Hepatomegali Barsaklarda konjesyon

mmHg: milimetre/cıva

2.1.8 Tanı

Tanı, KY semptom ve bulgularının varlığında uygun tanısal testler ile kalpte yapısal ya da işlevsel anormalliğe ilişkin objektif kanıtların elde edilmesiyle konulur. Ekokardiyografi bu anlamda sistolik ve diyastolik işlev bozukluğunu değerlendirmede kullanılan en yararlı tetkiktir. Elektrokardiyografide saptanan anormallikler ve akciğer grafisinde kardiomegali, konjesyon bulguları tanıyı destekler. Natriüretik peptidlerin plazma konsantrasyonları KY tanısında yararlı biyolojik göstergeler oluşturmaktadır. Tedavi edilmemiş bir hastada normal değerler saptanmasının negatif tahmin değeri yüksektir ve semptomlardan KY tablosunun sorumlu olmadığını düşündürür. Tanıda kullanılması önerilen tetkikler ve tanı algoritması Şekil 1’de özetlenmiştir.



Şekil 1. Kalp Yetersizliği Tanısı İçin Akış Şeması (1)

2.1.9 Kalp Yetersizliğinde Evreleme

Kalp Yetersizliği şiddetini belirlemede yaygın olarak iki sınıflandırma kullanılmaktadır (Tablo 6). Bunlardan birincisi ve daha sık kullanılanı semptomları ve egzersiz kapasitesini temel almaktadır [New York Heart Association (NYHA): New York Kalp Birliği fonksiyonel sınıflandırması] (30). Daha yeni olan diğer sınıflandırmada ise (ACC/AHA, Amerikan Kardiyoloji Birliği/Amerikan Kalp Birliği) kalbin yapısı ve semptomlar esas alınmaktadır (31).

Tablo 6. Kalp Yetersizliğinin Yapısal Anormalliğe Göre (ACC/AHA) ya da Fonksiyonel Kapasiteyle İlişkili Semptomlara Göre (NYHA) Sınıflandırılması (30,31)

ACC/AHA Kalp yetersizliği evreleri	
Evre A	KY gelişme riski yüksek. Saptanan herhangi bir yapısal ya da fonksiyonel anormallik yok. Herhangi bir bulgu ya da semptom yok.
Evre B	Yapısal kalp hastalığı var, Ancak KY ile ilişkili herhangi bir bulgu ya da semptom yok.
Evre C	Semptomatik KY ve altta yatan yapısal kap hastalığı mevcut
Evre D	Maksimum tıbbi tedaviye rağmen gelişmiş yapısal kalp hastalığı ve istirahat halinde saptanmış KY semptomları mevcut.
NYHA fonksiyonel sınıflaması	
Sınıf 1	Fiziksel aktivitede kısıtlanma yok. Olağan fiziksel aktivite yorgunluk, nefes darlığı ve çarpıntı gibi şikayetlere sebep olmaz
Sınıf 2	Fiziksel aktivitede hafif kısıtlanma mevcut. Olağan fizik aktivite sonucunda minimal yorgunluk, çarpıntı, nefes darlığı ve göğüs ağrısı olabilir. İstirahatte semptom görülmez.
Sınıf 3	Fiziksel aktivitede belirgin kısıtlanma mevcut. Hasta istirahatte normal olmasına rağmen olağan fizik aktivitenin altında dahi belirgin semptomlar oluşur.
Sınıf 4	Semptom olmadan herhangi bir fiziksel aktivitede bulunulamaz. İstirahat sırasında dahi semptomlar mevcuttur. Herhangi bir düzeyde fizik aktivitede semptomlarda artış gözlenir.

ACC: American College of Cardiology: Amerikan Kardiyoloji Birliği

AHA: American Heart Association: Amerikan Kalp Birliği

NYHA: New York Heart Association: New York Kalp Birliği

2.1.10 Kalp Yetersizliği ve Ani Kardiyak Ölüm

Ani kardiyak ölüm (AKÖ), kardiyak nedenlerden dolayı, akut semptomların başlangıcından itibaren 1 saat içerisinde kendini gösteren doğal ölüm olarak tanımlanmaktadır. Daha önceden var olan bir kalp hastalığı bilinse de ölümün zamanı ve şekli beklenmemektedir. KY’de görülen ölümlerin yaklaşık yarısı ani ölüm şeklindedir (1). Fonksiyonel kapasite ile ani ölüm arasındaki ilişki

incelendiğinde NYHA sınıf I ve II hastalardaki tüm ölümlerin % 50-60'ını ani kardiyak ölüm oluştururken NYHA sınıf IV hasta grubunda bu oran sadece % 20 ile % 30 arasındadır (32).

Kalp yetersizliği hastalarında AKÖ'lerin önemli bir kısmı ventriküler aritmilerden kaynaklanır (2). EF % 40'ın altında olan hastalarda aritmi gelişme riski daha fazladır. Aritmilere yol açan en önemli mekanizmalar re-entry, tetiklenmiş aktivite ve anormal otomatisitedir. KY'de iskemi epizotları, miyokard da oluşan skar ve fibrozis (enfarktüs veya progresif miyokard kaybı sonucu), ventrikülün dilate olması ve gerilmesi, artmış sempatik tonus, elektrolit dengesizlikleri ve kullanılan ilaçların pro-aritmik etkileri aritmi oluşumuna neden olur (2,32). Başlıca risk faktörleri arasında, ilerleyen yaş, erkek cinsiyet, diyabet, hipertansiyon, önceki MI öyküsü, obezite, stres, düşük sosyoekonomik düzey, ağır egzersiz, alkol ve sigara kullanımı yer alır.

Ani kardiyak ölümlerin yaklaşık 2/3'ü hastane dışında gerçekleşir. Hastaların çok büyük bir kısmında ölüm dakikalar içinde ortaya çıkar. Hayatta kalma oranı % 5-10'dur. Hayatta kalanlar tedavi edilmezse 1 yıllık mortalitesi % 32, 2 yıllık mortalitesi ise %47'dir (33).

Ani kardiyak ölüm riskinin yüksek olduğu KY hastalarının saptanması, tedavinin yönlendirilmesi açısından çok önemlidir. Bu sayede hastalara hangi tedavinin ne kadar gerekli olduğu veya yeterli ve etkin olup olmadığı öğrenilebilir, gereksiz ve pahalı tedavilerin hastaya getirdiği risklerden kaçınılır ve bu tedaviler en çok yarar görecektir hastalara uygulanır. MI sonrası KY gelişmiş hastalarda AKÖ'ü ön gördüren risk faktörleri Tablo 7'de gösterilmiştir (34). Elimizdeki veriler, yapısal hasarı gösteren sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonundaki düşmenin, KHD'deki azalma veya baroreflaks duyarlılığı gibi elektriksel instabiliteyi gösteren parametrelerle birlikte görülmesinin ani ölümü öngörmede güçlü kombinasyonlar oluşturduğunu göstermektedir. Akılcı ve dengeli risk belirleme parametrelerinin seçilmesi AKÖ insidansını başarılı şekilde azaltmak üzere kullanılacak tedavi stratejilerinin geliştirilmesine olanak tanıyacaktır

Tablo 7. Miyokard Enfarktüsü Sonrası Kalp Yetersizliği Gelişmiş Hastalarda Ani Kardiyak Ölümü Öngördüren Özellikler (34)

AKÖ belirteçleri	Öneri	Kanıt Düzeyi
Demografik özellikler	Class I	A
Sol Ventrikül EF	Class I	A
Kalp hızı değişkenliği ve Barorefleks sensitivite	Class I	A
Sol ventrikül hacmi	Class I	A
Ventriküler Erken Atımlar	Class IIa	A
Sürekli olmayan ventriküler taşikardi	Class IIa	A
İstirahat kalp hızı	Class IIa	A
Geç potansiyeller	Class IIb	A
QT intervali	Class IIb	B
Elektrofizyolojik çalışma	Class IIb	A
T dalga alternansı	Class IIb	B
Kalp hızı türbülansı analizi	Class IIb	B
İnfarktla ilişkili arterin açıklığı	Class IIb	B
QT dispersiyonu	Class III	B

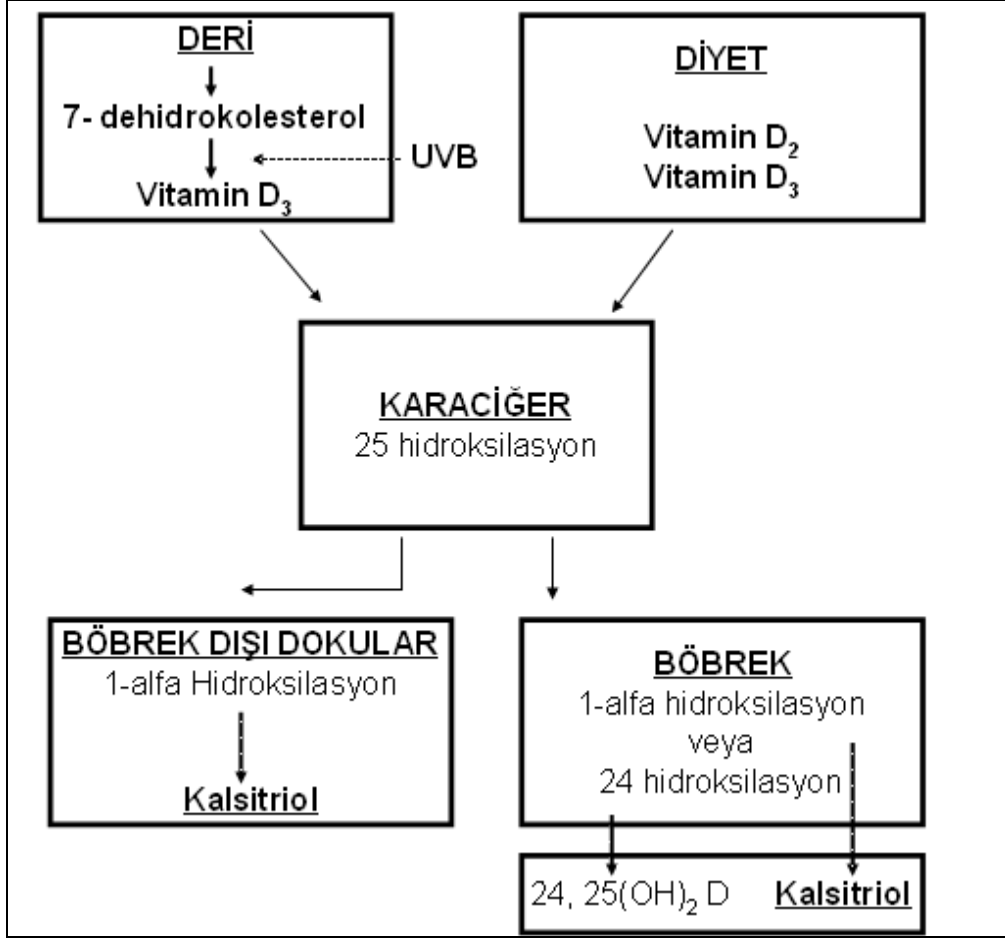
2.2 D VİTAMİNİ

2.2.1 D Vitamini Metabolizması ve Etkileri

D vitamini, iki farklı formdan oluşmaktadır (Vitamin D₂: ergokalsiferol ve vitamin D₃: kolekalsiferol) ve besin maddeleri arasında ayrı bir yere sahiptir. Oral yolla temin edilebilirken aynı zamanda ultraviyole B (UVB) ışınları aracılığı ile de vücudumuzu saran deride sentez edilebilir (Şekil 2) (35). Vitamin D₂, bitkisel kaynaklıdır, UVB ışınları aracılığı ile bitkilerde ergosterolden üretilmektedir. Vitamin D₃ ise UVB ışınları aracılığı ile insanlarda derinin epidermis tabakasında 7-dehidrokolesterolden üretilir veya bazı yağlı balık türlerinden temin edilebilir. Sadece yılan balığı, ringa balığı ve somon balığı gibi birkaç besin maddesi iyi birer D vitamini kaynağı (15-30mikrogram/100g porsiyonda) sayılabilecek iken UVB aracılığı ile deride gerçekleşen D vitamini sentezi çok etkili bir yoldur. Vücudun temel D vitamini ihtiyacı deri yolu ile karşılanır. Diyetle alınan D vitamini miktarı toplam vücut ihtiyacının sadece % 10-20 oranındaki bir kısmını sağlar.

Deride sentez edilen veya oral yolla alınan D vitamini karaciğerdeki hidroksilaz enzimi ile 25 hidroksivitamin D 'ye [25 (OH) D] ve sonrasında böbrekte 1-alfa hidroksilaz enzimi aracılığı ile aktif formu olan 1, 25 hidroksivitamin D'ye [Kalsitriol = 1, 25 (OH)₂ D] metabolize edilir. Bu basamak paratiroid hormonunun kontrolü altındadır. 25 (OH) D, D vitamininin dolaşımdaki majör metabolitidir ve hem oral alınan hem de endojen sentezlenen D vitamini seviyesinin bir yansımasıdır. 1, 25 (OH)₂ D bir hormon olarak kabul edilmektedir çünkü temel olarak bir organ (böbrek) tarafından sentez edilir, dolaşıma salınır ve tüm vücutta birçok farklı etkilere sahiptir. 1, 25 (OH)₂ D aktif form olmasına karşılık vücuttaki D vitamini durumunu tam olarak yansıtmamaktadır.

Vitamini D reseptörleri (VDR), vasküler düz kas, kardiyomyosit, vasküler endotel hücreler, pankreatik beta hücreleri, osteoblast, nöronlar, kolon hücreleri ve



UVB: Ultraviyole B ışınları, 24,25(OH) D: 24, 25 hidroksi vitamin D

Şekil 2. İnsanlarda D vitamini metabolizması (35)

immün hücreler gibi değişik birçok dokuda bulunur (35). 1, 25 (OH)₂ D hücre membranı ve sitoplazmadan geçerek nükleustaki VDR'lere bağlanır ve nükleer transkripsiyon faktör olarak gen fonksiyonlarını düzenler, protein sentezini indükler (36). 1, 25 (OH)₂ D doğrudan veya dolaylı olarak, böbreklerden renin sentezini, pankreastan insülin salınımını, lenfositlerden sitokin salınımını düzenleyen, düz kas ve kalp kası hücrelerinin büyüme ve çoğalmasında rolü olan genlerin de bulunduğu iki yüzden fazla genin regülasyonunda rol alır (36).

1, 25 (OH)₂ D temel olarak sistemik kalsiyum ve değişik dokulardaki intraselüler kalsiyum metabolizmasının önemli bir düzenleyicisidir. Kalp kası hücreleri içerisinde, Kalsitriol-bağımlı kalsiyum bağlayıcı protein ve Kalsitriol-aracılı hızlı aktivasyon gösteren kalsiyum bağımlı voltaj kanalları mevcuttur (37). Tüm bunlar, 1,

25 (OH)₂ D'nin miyokard dokusunun kontraktilitesinin düzenlenmesinde temel bir rolü olduğunu göstermektedir.

2.2.2 D Vitamini Düzeyinin Belirlenmesi

D vitamini düzeyini ifade etmek için, D vitamini yoksunluğu, yetersizliği, hipovitaminozu, uygun (yeterli) düzeyi ve toksisitesi gibi farklı tanımlamalar yapılmıştır (Tablo 8) (35). Genel olarak 20 ng/ml ve altı D vitamini yetersizliği olarak kabul edilmektedir. Uygun kabul edilen seviye ise 30 ng/ml'nin üzeridir.

D vitamini yoksunluğu hedef hücrelerde, aktif D vitamini metaboliti olan Kalsitriolün yokluğu ile karakterizedir. Dokuların ihtiyacını karşılayacak yeterli düzeyde Kalsitriol üretimi için dolaşımda fizyolojik düzeyde 25 (OH) D vitamini düzeyine ihtiyaç vardır. Onun için dolaşımda bulunan 25 (OH) D seviyesi D vitamini düzeyinin belirlenmesinde temel teşkil eder.

D vitamini yoksunluğu durumunda, rikets, osteomalazi, miyopati, ciddi sekonder hiperparatiroidizm (PTH seviyesi kullanılan ölçüm yöntemine göre > 45-65 pg/ml) ve kalsiyum malabsorpsiyonu gibi ciddi klinik tablolara sebep olur (Tablo 8).

D vitamini yetersizliği seviyesinde, hafif hiperparatiroidizm ve barsaklarda azalmış kalsiyum emilimi hızı gibi patolojik ve biyokimyasal değişiklikler gözlenir. Bununla birlikte genellikle ciddi klinik semptomlar gözlenmez. PTH seviyesindeki artış kalsiyum düzeyini normal sınırlarda tutmak için, barsaklardan kalsiyum emilimi artıran Kalsitriol sentezini böbreklerde uyarır. Bu nedenle Kalsitriol seviyeleri PTH artışı sayesinde normal seviyesinde idame ettirilir. D vitamini yetersizliği durumunda PTH seviyesi artmış olmasına rağmen bu artış normal fizyolojik sınırlar içerisinde. Kalsitriol ve serum kalsiyum seviyelerinin kontrolü ve düzenlenmesi bir hemostatik kontrol sisteminin sonuçlarıdır ve bu sistem içerisinde PTH ve 25 (OH) D seviyeleri arasında negatif korelasyon gözlenmektedir (PTH ile Kalsitriol arasında böyle bir ilişki yoktur) (38).

Tablo 8. D Vitamini Düzeyini Belirlemede Dolaşımdaki 25 (OH) D Seviyesini Esas Alarak Kullanılan Terminoloji (35)

Terminoloji	25 (OH) D seviyesi (ng/ml)	Biyokimyasal ve klinik semptomlar
D vitamini Yoksunluğu (Deficiency)	< 10	Ciddi hiperparatiroidizm, kalsiyum malabsorbsiyonu, rikets, osteomalazi, miyopati
D vitamini Yetersizliği (Insufficiency)	10 - 20	Artmış PTH seviyesi, barsaklarda azalmış kalsiyum Emilimi, azalmış kemik mineral dansitesi, subklinik miyopati
Hipovitaminoz D	21 - 29	Azalmış D vitamini deposu, hafif düzeyde PTH artışı
Yeterli D vitamini seviyesi (Adequacy)	30 - 100	D vitamini ile ilişkili bir patolojik bulgu yok
D vitamini toksitesi	> 100	Barsaklarda artmış kalsiyum Emilimi, hiperkalsemi

25 OH D seviyelerini nmol/L düzeyine çevirmek için 2.5 ile çarpılmalıdır

Hipovitaminoz D, vücuttaki D vitamini deposunun azaldığını fakat buna rağmen fizyolojik sınırlar içerisinde bulunduğunu ifade eder. Bu fazda sadece az düzeyde PTH artışı gibi hafif fonksiyonel değişiklikler gözlenebilir.

Yeterli D vitamini düzeylerinde, D vitaminine bağlı fonksiyonlarda herhangi bir düzensizlik gözlenmez. 25 (OH) D seviyesi 40 ng/ml (100 nmol/L) 'nin üzerindedir ve PTH seviyeleri normal referans sınırlar içerisinde.

D vitamini toksitesinde, barsaklarda kalsiyum absorpsiyonunda artış bulunmaktadır ve kemiklerde oluşan net kalsiyum resorpsiyonu hiperkalsemiye yol açmaktadır.

2.2.3 Kalp Yetersizliği Hastalarında D Vitamini Düzeyleri

Normal toplum da bile D vitamini eksikliği dikkate değer bir şekilde sık bir bulgu olarak görünmektedir. Amerika Birleşik Devletlerinde yetişkinlerdeki prevalansı % 25 ile % 57 arasında bildirilmektedir (39). Günümüzde KY hastalarındaki D vitamini seviyelerini gösteren az veri bulunmaktadır. KY 'de 25 (OH) D düzeylerini araştıran çalışmalar Tablo 9'da özetlenmiştir.

Bu çalışmaların biri hariç tümünde, KY hastalarında 25 (OH) D seviyeleri ortalama 20 ng/ml (50 nmol/L) düzeylerinde veya aşağısında saptanmıştır ki bu düzeyler D vitamini yetersizliği veya D vitamini yoksunluğu aralığındadır. KY hastaları ile sağlıklı kontrol grubu arasındaki sonuçları karşılaştıran tek çalışmada KY grubunda 25 (OH) D seviyelerinin kontrol grubuna kıyasla % 34 oranında daha düşük olduğu saptanmıştır (43).

Tablo 9. Kalp Yetersizliği Hastalarında 25 (OH) D Seviyelerini Araştıran Çalışmalar (3, 40–43)

Çalışan	Hasta	Yaş aralığı	25 (OH) D nmol/L (Ortalama ± SS)	Zaman	Kaynak
Christ ve ark. 1996	39 erkek	21-65	47.2 ± 32.2	Tüm yıl	40
Shane ve ark.1997	101 yetişkin	25-70	52.5 ± 25.0	Tüm yıl	41
Delgado ve ark. 2000	44 erkek	32-65	70.75 ± 20.0	Tüm yıl	42
Delgado ve ark. 2000	7 kadın	21-62	44.0 ± 19.7	Tüm yıl	42
Zittermann ve ark. 2003	20 yetişkin	< 50	24.0 ± 14.5	Kasım - Mart	43
Zittermann ve ark. 2003	34 yetişkin	> 50	27.6 ± 16.5	Kasım - Mart	43
Schleithoff ve ark. 2006	123 yetişkin	35-73	43.8 ± 27.5	Çoğunluk Mayıs-Kasım	3

25 OH D seviyelerini ng / ml düzeyine çevirmek için 2.5 ile bölünmelidir

Dolaşımdaki 25 (OH) D seviyelerindeki düşüklüğü, yetersiz UVB ışını maruziyeti ve/veya yetersiz oral D vitamini alımı, hepatic 25-hidroksilaz enzim aktivitesinin genetik anomalisi veya 25 (OH) D katabolizmasındaki artış ile teorik olarak açıklamak mümkün olabilir. Bununla birlikte hastalıklara bağlı azalmış fonksiyonel kapasite ve buna bağlı açık hava etkinliklerinde azalma muhtemelen normal popülasyonla karşılaştırıldığında UVB ışınlarına maruz kalmayı daha da azaltmaktadır. Bu varsayım kardiyak hastalıkların azalmış fonksiyonel kapasite ve fiziksel aktivite ile ilişkili olmasıyla desteklenmektedir. Sedanter yaşam tarzı D vitamini eksikliği gelişimi açısından predispozan faktör olarak görünmektedir ve tamamen hareketsiz olan hastalar D vitamini eksikliği gelişmesi açısından risk altındadırlar.

Genellikle ilerleyen yaşla birlikte 25 (OH) D seviyeleri azalmaktadır (3). Sebeplerden bir tanesi de derideki UVB ışını maruziyeti sonrası gerçekleşen D vitamini sentez kapasitesindeki azalmadır (44). Bunların dışında kış mevsimi, kapalı giyim tarzı ve/veya güneş koruyucularının kullanımı, sigara tüketimi, obezite, malabsorbsiyon, böbrek ve karaciğer hastalıkları gibi durumlar da D vitamini eksikliğine katkıda bulunmaktadır.

Beklenmedik bir bulgu da, KY bulunan genç hastalarda (yaş < 50) yaşlı kontrol grubu (yaş > 50) ile karşılaştırıldığında daha düşük D vitamini seviyeleri saptanmış olmasıdır (43). Zittermann ve ark.'larının yaptığı bir olgu kontrol çalışmasında, KY ve kontrol grubu arasında D vitamini ile ilişkili yaşam tarzı alışkanlıklarının çocukluk, adolesan ve yetişkinlik dönemlerinde farklılıklar gösterdiği tespit edilmiştir. Kontrol grubu ile KY hasta grubu karşılaştırıldığında, kontrol grubunda yer alanların daha fazlasının kırsal alanlarda yaşadığı ($p < 0.001$), daha fazlasının spor yaptığı ($p < 0.001$) ve daha sıklıkla yaz aylarında tatil yaptıkları ($p < 0.01$) saptanmıştır. Bu yaşam tarzı alışkanlıkları daha fazla UVB ışınına maruz kalmaya neden olur ve daha yüksek 25 (OH) D vitamini seviyeleri ile ilişkilidir. İki grup arasındaki D vitamini seviyeleri karşılaştırıldığında beklendiği gibi kontrol grubunda belirgin olarak yüksek saptanmıştır ($p < 0.01$). Sonuçlar, hasta grubunda, hayatlarında KY gelişmeden önceki dönemde dahi D vitamini seviyelerinin düşük olduğunu göstermiştir (45).

Kalp yetersizliği hastalarında bazı çalışmalarda aynı zamanda Kalsitriol seviyeleri de çalışılmıştır (3,41,43). Kalsitriol için referans değerler 37-137 pmol/L dir. Japonya'da yapılan bir çalışmada KY hasta grubunda Kalsitriol seviyeleri ortalama 93.5 pmol/L saptanmıştır ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında önemli derecede fark gözlenmemiştir (3). Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan diğer bir çalışmada KY hastalarında % 26 oranında Kalsitriol düzeyleri 37 pmol/L 'nin altında saptanmıştır (41). Almanya'da yapılan bir çalışmada ise ortalama Kalsitriol seviyeleri KY hastalarında yaş ve cinsiyetler göz önünde bulundurularak kontrol grubu ile karşılaştırıldığında % 22 oranında daha düşük saptanmıştır (92.0 pmol/L'ye karşılık 114.3 pmol/L, $p < 0.025$) (43). Bu çalışmada en düşük Kalsitriol seviyeleri ge KY hastalarında saptanmıştır. Kalsitriol seviyesindeki bu düşüklüğün nedeni kesin bilinmemektedir. Daha önce yapılan bazı çalışmalar düşük Kalsitriol seviyelerinin kanda dolaşan düşük 25 (OH) D vitamini seviyelerine bağlı olabileceği yönünde kanıtlar sunmuş olmakla birlikte (46,47) yakın zamanda KY hastalarında yapılan diğer bir çalışmada 25 (OH) D vitamini seviyeleri ile Kalsitriol seviyeleri arasında bir ilişki bulunamamıştır (43). Dahası günlük 50 mikrogram oral vitamin D₃ ile yapılan 9 aylık tedavinin Kalsitriol seviyelerini anlamlı düzeyde değiştirmedeği gözlenmişken, 25 (OH) D vitamini seviyelerinde alt sınır olan 36 nmol/L (14ng/ml)'den 103 nmol/L (41.2 ng/ml)'ye belirgin düzeyde artışa neden olduğu tespit edilmiştir (48).

Kalp yetersizliğinde renal fonksiyonların etkilendiği iyi bilinmektedir (25,26). Bir çalışmada serum Kalsitriol seviyelerinin, serum kreatinin değerleri ile negatif korelasyon ($r = -0.197$; $p = 0.05$), kreatinin klerensi ile pozitif korelasyon ($r = +0.279$; $p = 0.008$) gösterdiği saptanmışken (41), diğer bir alışma Kalsitriol ile kreatinin değerleri arasında bir bağlantı saptayamamıştır (43). Bu çalışmada düşük Kalsitriol seviyesine sahip ge KY hastalarında kreatinin klerensi en yüksek düzeyde bulunmuştur (43). Bu nedenle bozulmuş renal fonksiyonlar, KY hastaları ile kontrol grubu karşılaştırıldığında, 25 (OH) D vitamininin alfa-1 hidrosilasyonundaki azalmadan sorumlu olası mekanizma gibi görünmemektedir.

Yakın zamanda elde edilen önemli bir bilgi de tümör nekrozis faktör-alfa'nın Kalsitriol sentezi üzerine inhibe edici bir etkisinin mevcut olduğudur (49). Serum

tümör nekrozis faktör-alfa seviyeleri KY hastalarında normal referans değerlere göre belirgin derecede yüksektir (22,43). Bu nedenle KY’de artmış tümör nekrozis faktör-alfa düzeyleri azalmış Kalsitriol düzeylerinin önemli bir sebebi olabilir.

2.2.4 D Vitamini Yetersizliğinin Kalp Yetersizliği Patogenezindeki Rolü

Düşük D vitamini seviyelerinin KY patogenezinde rol alan önemli ve bugüne kadar göz ardı edilen bir faktör olduğunu destekleyen birçok kanıt mevcuttur. Genel popülasyonda KY genellikle hipertansiyon, koroner arter ve kalp kapak hastalıklarının son dönem ortak sonucudur.

Hipertansiyon, RAAS’ın uygunsuz uyarılması ile ilişkili olabilir. Kalsitriol’ün, RAAS üzerine negatif düzenleyici bir rolü olduğu bilinmektedir (5). Birkaç farklı çalışmada Kalsitriol tedavisinin, plazma renin aktivitesini, anjiotensin II düzeylerini, kan basıncı değerlerini ve sol ventrikül hipertrofisini azalttığı gösterilmiştir (50-51). VDR’leri harap edilmiş fare modellerinde gelişen hipertansiyonun ACE inhibitörleri ve ARB’ler ile tedavi edilebildiği gösterilmiştir (5). O halde görünmektedir ki, normal düzeylerde Kalsitriol seviyeleri, sadece kalsiyum dengesinin sağlanması için değil aynı zamanda vücuttaki diğer elektrolit dengesinin ve volüm düzeyinin düzenlenmesi kan basıncı dengesinin sağlanması için çok önemlidir. Düzenli aralıklarla 6 hafta süresince UVB ışınına maruz kalmanın dolaşımda bulunan 25 (OH) D vitamini seviyelerini 100 nmol/L (40 ng/ml) seviyesinin üzerine çıkardığını ve hipertansiyon hastalarında kan basıncını önemli derecede (ortalama 6 mmHg) düşürdüğü gösterilmiştir (52). Diğer bir çalışmada yaşlı kadınlar günlük kalsiyum ve 20 mikrogram D₃ veya sadece kalsiyum alacak şekilde iki gruba ayrılarak tedavi edilmişleridir ve bu tedavilerin kan basıncı ve PTH seviyeleri üzerindeki etkisi araştırılmıştır (53). İki grubun başlangıç 25 (OH) D vitamini seviyeleri 24.6 nmol/L (10.8 ng/ml) ve 25.7 nmol/L (11.3 ng/ml) idi. Tek başına kalsiyum tedavisi ile karşılaştırıldığında kalsiyum ile birlikte verilen D vitamini tedavisinin 25 (OH) D vitamini seviyesini 20 nmol/L (8 ng/ml; p<0.01) artırdığı, serum PTH seviyesini % 17 oranında düşürdüğü (p<0.05), sistolik kan basıncını % 9.3 (p<0.025) oranında ve kalp hızını % 5.4 oranında (p<0.025) azalttığı gösterilmiştir.

İnsanlarda D vitamini eksikliğinin KAH patogenezi üzerindeki rolünü gösteren güçlü kanıtlar son dönem böbrek hastalığı bulunan hasta gruplarında yapılan çalışmalardan kaynaklanmaktadır. Azalmış renal Kalsitriol sentezine cevap olarak böbrek hastalığının daha erken döneminde PTH düzeylerinde artış ortaya çıkmaktadır (sekonder hiperparatiroidizm). Son dönem böbrek yetersizliği hastalarında, sekonder hiperparatiroidizm, kardiyovasküler hastalık gelişimi açısından önemli bir risk faktörü kabul edilmektedir. Aynı zamanda son dönem böbrek hastalığı sıklıkla koroner kalsifikasyonlarla ilişkilidir. Hemodiyalize giren hastalarda 1-alfa D vitamini ve vitamin D analogu olan paricalcitol, kardiyovasküler hastalıklardan kaynaklanan ölümleri azaltmada oldukça önemli tedaviler olarak görünmektedir (54,55). Genel popülasyonda, koroner kalsifikasyonların varlığı azalmış 5 yıllık sağ kalımın bir belirteçidir (56). İlginç olarak diğer bir çalışmada, koroner arter hastalığı açısından yüksek ve orta riskli hasta gruplarında serum Kalsitriol seviyeleri ile koroner kalsifikasyonların yaygınlığı ters yönde ilişkili saptanmıştır (57).

Artmış PTH seviyelerinin, kan basıncı ve miyokard kontraktilesini artırarak miyokard hipertrofisine neden olduğu ve kalpte interstisyel fibrozisi artırdığı iyi bilinmektedir (6). Bu nedenle artmış PTH, kardiyovasküler hastalıkların kötüleşmesine katkıda bulunmaktadır.

Ortaya çıkan veriler ışığında, D vitamininin mineral dengesi dışındaki direk etkilerinin değeri anlaşılmış ve KY patogenezinde önemli bir rol oynadığı kabul görmüştür. Serum 25 (OH) D vitamini seviyeleri önemli ve ters bir şekilde sol ventrikül fonksiyonları ile ilişkili saptanmıştır ve 6 haftalık intravenöz 1-alfa vitamin D ile tedavi sonrası sol ventrikül fonksiyonlarında az fakat önemli bir iyileşme gözlenmiştir (58). Yine son dönem böbrek yetmezliği ve sekonder hiperparatiroidizmi bulunan hastalarında 15 haftalık intravenöz Kalsitriol tedavisi ile sol ventrikül hipertrofisinde belirgin derecede azalma olduğu gösterilmiştir (4). Dahası, in vitro yapılan çalışmalarda D vitamininin pro-inflamatuar sitokinleri baskılayıp anti-inflamatuar sitokinlerin salınımını artırdığı gösterilmiştir (59). Pro-inflamatuar sitokinlerin dolaşımında artmış seviyeleri KY gelişimine katkıda bulunmaktadır. Vitamin D nükleer faktör- κ B aktivitesini baskılamakta, interlökin

(IL)-10 seviyesini artırmakta, IL-6, IL-12, interferon-gama seviyelerini azaltmakta ve tümör nekrozis faktör-alfa üretimini azaltarak daha az inflamatuvar aktiviteye sahip bir sitokin profiline neden olmaktadır (3).

Sonuç olarak üç temel potansiyel mekanizma D vitamininin kardiyovasküler hastalıklar üzerine olan koruyucu etkilerini anlamada önemli role sahiptir; inflamasyonu düzenleyici etkisi, miyokardiyal hücre hipertrofisi ve miyokardiyal hücre proliferasyonu üzerine olan etkileri ile RAAS üzerine olan düzenleyici etkisi. Bunlara ilave olarak kanıtlar, D vitamini / PTH aksının çalışmasındaki bozuklukların KY progresyonuna katkıda bulunduğunu göstermektedir.

2.2.5 D Vitamini ve Ölüm

D vitamini kalsiyum ve kemik metabolizmasını düzenlemenin ötesinde değişik dokularda gen ekspresyonuna neden olmaktadır. 1,25 (OH) D vitamini kas hücrelerinin fonksiyonları, kardiyovasküler hemostazı, sinir sistemi ve immün yanıtı düzenleme gibi önemli fizyolojik süreçler üzerinde etkilidir. Tahmin edileceği gibi bu fizyolojik mekanizmalarda meydana gelecek ciddi bir hasar hayati tehlike yaratacaktır.

Geniş çaplı prospektif bir çalışmada tüm nedenli ölümler ile D vitamini eksikliği arasındaki ilişki araştırılmıştır. Melamed ve ark.'larının 20 yaş ve üzeri sağlıklı yetişkinlerden oluşan 13.331 kişilik popülasyonun ortalama 8.7 yıllık takibinde en düşük 25 (OH) D vitamini (< 44.5 nmol/L) quartilinde tüm nedenli mortalite oranı % 26 saptanmıştır ve bu oran en yüksek quartil (> 80.25 nmol/L) ile karşılaştırıldığında daha fazla bulunmuştur (60).

Bir başka çalışmada koroner anjiyografiye referans edilen 3299 kişilik hasta kohortunda D vitamini eksikliğinin KY nedenli ölüm ve AKÖ üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Ortalama takip süresi 7.7 yıl olan bu çalışmada takip süresince KY nedenli ölümlerin sayısı 116, AKÖ'lerin sayısı 188 saptanmıştır. kardiyovasküler risk faktörleri göz önünde bulundurularak yapılan değerlendirme sonrasında KY ve AKÖ nedenli ölüm riski 25 (OH) D vitamini düşük (< 25 nmol/L) olan grupta normal (> 75 nmol/L) olan gruba kıyasla sırası ile 2.84 ve 5.05 kat daha fazla

bulunmuştur. Bu oranlar Kalsitriol içinde benzer saptanmıştı. Bu çalışmada aynı zamanda 25 (OH) D vitamini eksikliğinin normal gruba oranla ölümcül inme, AKÖ ve KY nedenli ölümlerle bağımsız ve önemli bir biçimde ilişkili olduğu izlenmiştir (61).

D vitamini yetersizliğinin KY hastalarında AKÖ ile olan ilişkisi ise henüz bilinmemektedir.

2.3 PARATHORMON VE KALP YETERSİZLİĞİ

Parathormon (PTH), paratiroid bezleri tarafından salgılanan 84 aminoasitlik bir polipeptittir. PTH, D vitamini ile birlikte kalsiyum metabolizmasının düzenlenmesinde görev alır. Kanda kalsiyum seviyesi düşüncü, PTH salgısı artar. PTH, böbreklerde alfa-1 hidroksilaz enzimini aktive ederek 25 (OH) D vitamininin aktif metaboliti olan Kalsitriol'e dönüşmesine neden olur.

Kronik D vitamini eksikliği sekonder hiperparatiroidizme neden olur ve hiperparatiroidizm, D vitamininin yetersizliğinde birçok zararlı kardiyovasküler etkiye sahiptir. PTH'nın yükselmesi için eşik 25 (OH) D vitamini değeri < 30 ng/ml dir. Daha şiddetli düşüşler serum ve total vücut kalsiyum seviyelerini normal değerlerde tutmak için daha yüksek PTH seviyelerine neden olur. Vitamin D eksikliği intestinal kalsiyum emilimini % 50'den fazla oranda azaltır. Sonuçta serum kalsiyumunda oluşan düşüş PTH salınımını tetiklemekte ve PTH, kemiklerden kalsiyum mobilizasyonunu, renal tubuler kalsiyum reabsorbsiyonunu artırarak ve renal 1,25 (OH) D vitamini sentezini artırarak hızlı bir şekilde serum kalsiyum seviyesini düzenlemektedir.

PTH kardiyak fonksiyonları doğrudan etkiler, kalp hızını ve koroner kan akımını artırır, kalbin otomatisitesini değiştirir (62). Artmış PTH seviyeleri, D vitamininin yetersizliğinde birçok zararlı kardiyovasküler etkiye sahiptir.

Deneysel ve klinik çalışmalar, hiperparatiroidizmin, primer ve sekonder aldosteronizmi olan hastalarda KY gelişimi ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Ayrıca sekonder hiperparatiroidizmin KY ile birlikte seyreden sistemik hastalıklara katkıda bulunabileceği gösterilmiştir. Artmış PTH seviyeleri oksidatif stresin sistemik olarak

artışına neden olarak doku hasarına neden olmakta ve KY gelişimine katkıda bulunmaktadır (63,64).

Primer hiperparatiroidizmin kardiyovasküler sonlanım noktaları üzerindeki etkisi klinik çalışmalarda gösterilmiştir. Primer hiperparatiroidizm tanısı mevcut olup paratiroidektomi uygulanan hastalar uygulanmayanlar ile karşılaştırıldığında miyokard enfarktüsü, inme ve ölüm oranlarında yaklaşık olarak % 40 daha fazla bir rölatif risk azalması saptanmıştır (65).

Artmış PTH seviyeleri ile artmış kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişki renal yetersizlik ve sekonder hiperparatiroidizmi bulunan hastalarda yapılmış başka bir çalışmada da doğrulanmıştır. Bu çalışmada PTH seviyeleri ≥ 250 pg/ml olan hastalar PTH seviyeleri < 250 pg/ml ile karşılaştırıldığında 2 kat daha fazla kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkili saptanmıştır (66).

Sambrook ve ark.'ları sekonder hiperparatiroidizmin yaşlı hastalarda, artmış mortalite ile önemli ölçüde ilişkili olduğunu göstermiştir (67). Aynı çalışmada serum PTH seviyeleri, cinsiyetler göz önünde bulundurularak yapılan değerlendirmede kardiyovasküler mortalitede de artmış risk ile ilişkili bulunmuştur (HR, 1.88; p = 0.003). Yine yakın zamanda yapılan gözlemsel bir başka klinik çalışmada yaşlı hastalarda artmış PTH seviyeleri normal seviyeler ile karşılaştırıldığında takip süresince iki kat daha fazla artmış mortalite ile ilişkili olduğu saptanmıştır (68).

Sağlıklı bireylerdekine benzer olarak, KY hastalarında 25 (OH) D vitamini ve Kalsitriol ile PTH seviyeleri arasında ters bir bağlantı rapor edilmiştir (43).Yine bu çalışmalarda PTH seviyelerinin, 25 (OH) D vitamini seviyelerinin 27.5 - 37.5 nmol/L (11 - 15 ng/ml) altına düşmesi ile progresif şekilde artış gösterdiği gözlenmiştir. Bu ters bağlantı göz önünde bulundurularak, Tromso çalışmasında, sol ventrikül hipertrofisi bulunan erkek hastalarda PTH seviyeleri (44.1 ± 26.2 pg/ml) ile sol ventrikül hipertrofisi bulunmayan erkek hastalardaki PTH seviyeleri (29.4 ± 13.9 pg/ml) karşılaştırıldığında fark anlamlı bulunmuştur (69). Dahası bu çalışma popülasyonunda, koroner arter hastalığı riski PTH seviyesi > 62 pg/ml 'nin üzerinde olan hastalarda, PTH seviyesi normal veya düşük olan hastalarla karşılaştırıldığında, risk en yüksek saptanmıştır [Relative Risk (RR); erkeklerde 1.67, % 95 güvenlik

aralığı (GA) 1.26 - 2.23, RR; kadınlarda 1.78, % 95 GA 1.22 - 2.57] (70). Bu çalışmada en yüksek PTH quartili (> 32 pg/ml erkeklerde, > 30 pg/ml kadınlarda) en düşük PTH quartili ile karşılaştırıldığında (< 17.3 pg/ml erkeklerde, < 16.4 pg/ml kadınlarda) koroner arter hastalığını ön görmede daha iyi saptanmıştır (odds ratio; erkekler için 1.70, kadınlar için 1.73).

Bununla birlikte serum PTH seviyeleri ile KY ciddiyeti ve prognozu arasındaki ilişki günümüzde henüz aydınlatılamamıştır. Sugimoto ve ark.'larının yapmış olduğu çalışmada KY hastalarında PTH seviyeleri ile hastaneye yatışlar arasındaki ilişki incelenmiştir. Seksensekiz KY hastasının dahil edildiği çalışmada, PTH seviyeleri NYHA sınıfı artışı ile önemli ölçüde artış göstermiştir ve ≥ 47 pg /ml seviyesi KY hastalarında tekrarlayan hastaneye yatışları öngörmede % 87 sensitivite ve % 71 spesifite ile sınır değer olarak saptanmıştır (71).

Artmış PTH seviyeleri hem artmış kan basıncı (72) hem de artmış miyokard kontraktilitesi ile ilişkilidir. Miyokard hipertrofisine neden olmakta, apoptozu tetiklemekte, miyokartta ve vasküler medial düz kas hücrelerinde fibrozise yol açmaktadır (6). D vitamini eksikliği ve/veya artmış PTH seviyeleri, kalp kapaklarında, mitral anulusunda ve miyokartta kalsifikasyona eğilim yaratmaktadır

Kronik böbrek yetmezliği artmış belirgin kardiyovasküler risk ile ilişkilidir ve bu ilişkinin bir kısmı D vitamini seviyelerindeki yetersizlik ile ilgili olabilir. Vitamin D eksikliği kronik böbrek yetmezliği hastalarında artmış mortalite hızına neden olmakta ve bu hasta popülasyonunda D vitamini replasmanı kötü sonlanımı iyileştirmektedir (73). Kronik böbrek yetmezliği ve hiperparatiroidizm hastalarında yapılan son gözlemsel çalışmalarda, bu hasta grubunda oral tedavinin [1,25 (OH)₂ D vitamini = Kalsitriol] sağ kalımı önemli derecede iyileştirdiğini desteklemektedir (74). Otuz prediyaliz renal yetmezlikli sekonder hiperparatiroidizm hastasında yapılan plasebo kontrollü bir çalışmada 1,25 (OH)₂ D vitamini tedavisinin sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarını iyileştirdiğini göstermiştir (75).

Düşük 25 (OH) D vitamini ve artmış PTH seviyeleri hem inflamasyonu hem de kötü kardiyovasküler olayları artırmaktadır (72). D vitamini eksikliği C-reaktif protein ve IL-10 seviyelerindeki artış ile gösterilebilen sistemik inflamasyonda artışa

neden olmaktadır (6). Bundan başka, D vitamini eksikliği olan hastalarda 1,25 (OH)₂ D vitamini ile tedavi inflamasyon belirteçlerinde (CRP ve diğer) down regülasyona ve antiproliferatif etkiye neden olmaktadır (3).

Deneysel ve klinik çalışmalarda PTH artışının KY gelişiminde bir sebep olduğu artık kabul gören bir gerçektir. İster primer ister sekonder hiperparatiroidizm olsun iskemik kalp hastalığı ve KY gelişimi açısından risk yüksektir ve PTH yüksekliği olan KY hastalarında prognozun kötü olduğu gösterilmiştir.

2.4 KALP ATIM HIZI DEĞİŞKENLİĞİ

Kalp hızı değişkenliği (KHD) normal sinüs ritmindeki kişilerde, kalp vuruları arasındaki aralıkların, atımdan atıma değişmesi olarak tanımlanmaktadır.

Temel kalp hızı ve kalp hızındaki değişikliklerin başlıca nedeni otonom tonus değişiklikleridir. Parasempatik (ya da vagal) uyarılma kalp hızını yavaşlatırken, sempatik uyarılma ise kalbi hızlandırmaktadır. İstirahatte kalbin otonom kontrolü, parasempatik sistem tarafından düzenlenmektedir. Bu sisteme sürekli olarak uyarı gönderen bir bileşen, solunumdur. Solunumun kalp hızı üzerindeki etkisi, hemen tümüyle vagal uyarılardaki değişiklikler üzerinden olur. Sonuçta solunumsal sinüs aritmisi ortaya çıkar. Kalp hızında, fiziksel veya ruhsal stresler, egzersiz ve metabolik değişikliklere yanıt olarak, daha yavaş ve daha az kestirilebilir değişiklikler ortaya çıkar. Kalbin otonomim kontrolü, sempatik ve parasempatik sistem arasındaki denge tarafından sağlanmaktadır. Birçok hastalıkta bu denge etkilenmekte ve kardiyak otonom fonksiyon bozuklukları ortaya çıkmaktadır. Bu da ölümcül ritim bozukluklarının oluşmasına zemin hazırlamaktadır.

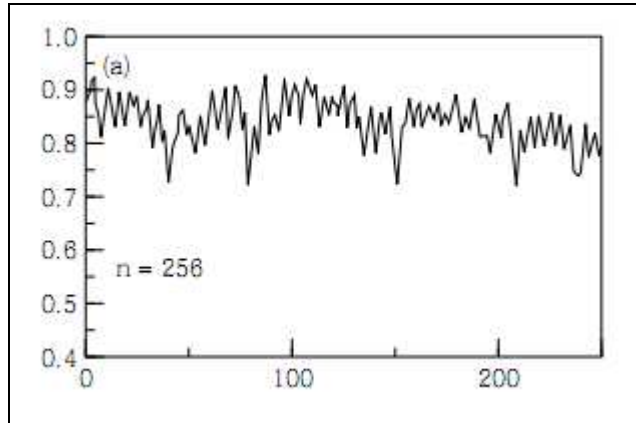
Kalp hızı değişkenliği, parasempatik ve sempatik sistemin kalp hızı üzerine olan etkilerini gösteren, yeni kullanıma giren bir otonomik testtir. KHD ölçümü, 5 dakikalık kısa ya da 24 saatlik uzun süreli EKG kayıtları üzerinden, zaman bağımlı, frekans bağımlı, geometrik ve non-lineer metotlar kullanılarak yapılabilmektedir.

Kalp hızı değişkenliği ölçümünde ilk basamak, yüzey elektrokardiyografi (EKG)'de ölçülen ardışık R dalgalarının analizidir. Aslında sinoatriyal uyarıyı esas yansıtan P dalgaları olmasına rağmen, EKG'de R dalgalarını saptamak daha kolay

olduğundan KHD analizinde R dalgaları kullanılmaktadır. RR aralıklarını belirlemede birçok metod geliştirilmiştir. Bununla birlikte R dalgaları kullanıldığından anormal vuruların (erken vuru vb) kayıttan temizlenmesi gereklidir. Eğer kaydedilen R dalgalarının % 85 ve fazlası normal R vurusu ise ölçüm kabul edilebilir olarak değerlendirilir (76).

2.4.1 Takogram

Kalp hızı değişkenliği 'nin değerlendirilmesi için EKG'de her bir QRS kompleksi saptanır ve o andaki kalp hızı (i) ya da sinüs düğümü depolarizasyonundan kökenini almış ardışık iki QRS kompleksi arasındaki süre (ii) (normal vurudan normal vuruya olan aralığın süresi, interval, NN), hesaplanır. Birinci durumda hesaplanan, kalp atım hızıdır, ikinci durumda hesaplanan ise iki ardışık normal R dalgası arasındaki süredir (NN). Elde edilen değerler, sıra ile yerleştirilerek bir grafik oluşturulur. Bu yolla elde edilen, kalp atım hızı grafiği veya ardışık kalp atımları arası süre grafiği, kalp atım hızı veya kalp atımları intervali takogramı olarak adlandırılır (Şekil 3) (76). Bu kalp atım hızı veya kalp atım intervali takogramı, ileriki değerlendirme yöntemlerinin başlangıç noktasını oluşturur.



Şekil 3. Takogram (76)

Ardışık 256 kalp atımından oluşturulan sağlıklı bir bireyin istirahat takogramı. Yatay eksen kalp vurularını (sayı), dikey eksen RR intervallerini (saniye) temsil etmektedir.

Takogramın oluşturulmasında ister o andaki kalp atım hızı (RR) isterse ardışık normal vurular arasındaki süre (NN) değerlendirilsin, atım hızındaki ve atımlar arası süredeki değişiklikler "kalp hızı değişkenliği" genel terimi altında toplanır. Genel kullanımda RR ve NN eşdeğer olarak kabul edilir. Daha açık bir deyiş ile genelde takogram, ardışık kalp atımları arasındaki sürelerden oluşturulmaktadır. Bu ardışık kalp hızları arasındaki veya ardışık kalp vuruları arası sürelerdeki farklar, kalp atım hızının veya ardışık kalp vuruları arasındaki sürenin değişkenliğini gösterir. Takogram, kısa süreli (örneğin 5 veya 7 dakika) veya uzun süreli (örneğin 24 saatlik) EKG kayıtlarından oluşturulabilir ve bu takogramdan elde edilen sinyal (kalp atım hızı veya atımlar arası süre sinyali), çeşitli yöntemler ile analiz edilebilir ve görüntülenebilir.

Kalp hızı değişkenliği, zaman veya frekans bağımlı (spektral), non-lineer ya da araştırma amaçları ile bazı ileri yöntemler kullanılarak analiz edilirler. Pratikte en sık zaman bağımlı metod ve frekans bağımlı metod olmak üzere iki ana yöntem kullanılmaktadır.

2.4.2 Zaman Bağımlı Ölçümler

Yirmi dört saatlik EKG kayıtlarındaki normal atımlar arasındaki zaman aralıklarının analizi esasına dayanır. Bu amaçla çok sayıda indeks geliştirilmiştir. Bunlardan en sık kullanılanlar Tablo 10'da özetlenmiştir (76).

Normal vurudan normal vuruya olan aralıkların arasındaki farklardan hesaplanan indeksler (RMSSD, pNN50) kısa süreli ölçümler olup, kalp hızındaki yüksek frekanslı değişimleri yansıtırlar. Bunlar kalp hızındaki diüurnal ve başka etkilerden kaynaklanan etkilerden tamamen bağımsız olup vagal yoldan düzenlenen otonom tonustaki değişiklikleri yansıtırlar. NN aralığından doğrudan hesaplanabilen değişkenlerde (SDNN, SDANN, SDNN indeksi) diüurnal etkileşim söz konusudur ve kalp hızında solunuma bağlı oluşan kısa süreli değişikliklerin katkısı azdır (77).

Tablo 10. Kalp Hızı Değişkenliği Zaman Bağımlı Parametreleri (76)

Değişken	Birim	Tanım
SDNN	ms	24 saatlik EKG inceleme boyunca tüm normal R-R aralıklarının standart sapması
SDNN indeksi	ms	Beş dakikalık EKG kayıtlarında bütün NN aralıklarının standart sapmalarının ortalaması
SDANN	ms	24 saatlik EKG incelemesi boyunca her bir 5 dakikalık bölümlerdeki tüm normal R-R aralıklarının ortalamalarının standart sapması
RMSSD	ms	24 saatlik EKG incelemesi boyunca ardışık normal R-R sürelerinin aralarındaki farkların karelerinin ortalamasının karekökü
NN50 sayısı		24 saatlik EKG incelemesi boyunca aralarında 50 ms'den fazla fark olan komşu NN aralığı sayısı
pNN50	%	NN 50 sayısının toplam tüm NN sayısına bölümü
Triangular İndeks		Tüm NN interval sayısının mod uzunluğundaki NN aralığı sayısına bölümü

NN: Normal-Normal, ms: milisaniye

2.4.3 Frekans Bağımlı Ölçümler

Frekans alanı analizi, elde edilen grafiğin, frekansın bir fonksiyonu olarak gücün, yani kalp atım hızı değişkenliğinin belirli bir zaman süresi içinde nasıl bir dağılım gösterdiği konusunda bilgi verdiği için, güç spektrumunun yoğunluğu (power spectral density; PSD) analizi, olarak da adlandırılır.

Frekans bağımlı parametreler, 5 dakikalık kısa kayıtlardan ya da 24 saatlik kayıtların 5'er dakikalık bölümlerinden incelenebilmektedir. Bu yöntemle kalp hızı sinyalleri, frekans ve yoğunluklarına göre ayrılır. Temel ilkesi basit ancak teknik

açından karmaşık ölçümlerdir. Burada değişik frekanslardaki periyodik kalp hızı dalgalanmalarından faydalanılarak kalp hızındaki tüm değişme miktarları hakkında bilgi edinilir. Power Spectral Density analizi kullanılarak frekans bazında yapılan ölçümler 0 - 0.5 Hertz arasında değişen 5 frekans bandından oluşur. Bu frekans bantları ve özellikleri Tablo 11' de özetlenmiştir (76).

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 (76). LF/HF sempatovagal denge ve sinüs düğümünün karmaşık vagal ve sempatik modülasyonlarının karşılıklı etkileşiminin göstergesidir. Normalize LF ve normalize HF (nLF ve nHF) sempatik ve parasempatik modülasyonların göstergeleri olan LF ve HF güçlerinin düzeltilmiş birimleridir (Total gücün yüzdesi ve absolut güç X 100 / total güç olarak hesaplanır).

Zaman bağımlı parametreler ile frekans bağımlı parametrelerin birbirleriyle güçlü bir şekilde korele olduğu gösterilmiştir (78).

Kalp hızı değişkenli ölçümleri üzerinde farklı araştırmacılar tarafından, çok sayıda değişik zaman birimleri incelendiğinden, bu karmaşayı gidermek amacıyla Avrupa Kardiyoloji Derneği ve Kuzey Amerika Elektrofizyoloji Derneği tarafından 1996 yılında KHD kılavuzu yayınlanmıştır (76). Bu kılavuzda önerilen standardizasyona göre zaman ölçümlerinden 4 tanesinin kullanımı önerilmiştir. Bunlar, genel KHD'yi yansıtan SDNN ve triangular indeks, uzun dönem komponentleri belirten SDANN ve kısa dönem komponentleri belirten RMSSD'dir. KHD parametrelerinin normal değerleri Tablo 12'de gösterilmiştir (76).

Tablo 11. Kalp Hızı Değişkenliği Frekans Bağımlı Parametreleri (76)

Değişken	Frekans Bandı	Frekans (Hertz)	Özellikleri	Kayıt süresi
HF	Yüksek	0.20-0.35	Parasempatik aktivasyonla ilgilidir. Solunumdan etkilenir. Zaman bağımlı karşıtları pNN50 ve RMSSD'dir	Kısa (1-5 dk) ve uzun
LF	Düşük	0.02-0.05	Sempatik tonusu yansıtır. Kan basıncı dalgalanmaları -na bağlıdır Zaman alanında karşıtı, SDNNİ'dir	Kısa (1-5 dk) ve uzun
MF	Orta	0.05-0.20	Sempatik ve parasempatik tonusu yansıtır. Baroreseptör aktivite ile ilgilidir.	Kısa (1-5 dk)
VLF	Çok düşük	0.0333-0.04	Oluş mekanizmaları, termoregülasyon, renin-anjiyotensin sistemi veya diğer humoral etkenlere ve fiziksel aktiviteye bağlanılmıştır. Zaman parametrelerinden SDNN ile korelasyonu gösterilmiştir.	Kısa (15 dk) ve uzun
ULF	Ultra düşük	<0.0033	Oluş mekanizması, kesinliğe kavuşturulamamıştır. Zaman alanında en yakın karşıtı SDANN'dir	Uzun (>24 saat)

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

Tablo 12. Kalp Hızı Değişkenliği Parametrelerinin Normal Değerleri (76)

Zamansal ölçümler (24 saatlik EKG kayıtları için)	Normal değerler
SDNN (ms)	141 ± 39
SDANN (ms)	127 ± 35
RMSSD (ms)	27 ± 12
Triangular indeks	37 ± 15
Frekans bağımlı ölçümler (5 dakikalık EKG kayıtları için)	
LF ms ²	1170 ± 416
HF ms ²	975 ± 203
LF nu	54 ± 4
HF nu	29 ± 3
LF / HF oranı	1.5 – 2.0

Değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.
ms: milisaniye ms²: milisaniye kare nu: normalize unit

Ancak diğer zaman bağımlı KHD parametrelerinden pNN50, sık kullanılmakla beraber bu parametre için önerilen tam bir standardizasyon yoktur (76).

Değişik KHD ölçümleri, otonom tonus ve kardiyak innervasyon üzerine birbirini tamamlayan bilgiler sağladığı gibi, çeşitli hastalık durumlarında ani ölüm, kardiyak ve genel mortalite riski konusunda önemli bilgiler verir (77). KHD'de azalma, sempatik tonus artışı ve vagal tonus azalmasının bir göstergesi olup, ölümcül ventriküler aritmide artış ile ilişkilidir (78). Azalmış KHD'nin klinik önemi ilk önce 2 hasta grubunda ispat edilmiştir. Akut MI sonrası hastalarda risk belirlemede ve diyabetik nöropatide erken uyarıcı bir işaret olarak kullanılmıştır.

Multicenter Post – Infarction Program (MPIP) çalışmasında, akut MI'dan sonra hayatta kalan 800'ü aşkın hastanın SDNN parametreleri değerlendirilmiştir. İzlem sırasında, SDNN < 50 ms olan hastalarda AKÖ riski, SDNN > 100 ms olanlara göre 5 kattan yüksek bulunmuştur (79). Quintana ve ark.'larının yaptığı bir başka çalışmada da MI geçiren bireylerde azalmış KHD'nin, mortalite ve aritmik komplikasyonların bağımsız bir öngörücüsü olduğu gösterilmiştir (80).

Kardiyak otonom fonksiyon bozukluğu, diyabetes mellitusun erken ve sık olarak görülen bir komplikasyonudur ve diyabetes mellituslu hastaların bir kısmında ilk tanı konulduğu anda otonom fonksiyon bozukluğu mevcuttur. Kardiyak otonom nöropatinin sessiz iskemi, miyokard enfarktüsü ve yaşamı tehdit eden kardiyak aritmilere neden olduğu düşünülmektedir (81). Kardiyak otonom nöropatinin tanısında, standart otonom testler dışında KHD gibi girişimsel olmayan testler de sıklıkla kullanılmaktadır.

Kalp hızı değişkenliği, diyabetik otonom nöropati tanısında da değerli bulunmuştur. Diyabetik otonom nöropatide KHD 'nin zaman ölçümlerinde azalma olmaktadır. KHD'nin azalması, diyabetik otonom nöropatinin en erken belirtisidir ve subklinik dönemde tanı konmasına yardımcı olur (82).

2.4.4 Kalp Yetersizliğinde Kalp Hızı Değişkenliği

Sol ventrikül fonksiyon bozukluğu derecesi ile KHD'deki değişimin arasındaki ilişki karmaşıktır. KY'li hastalarda sistolik fonksiyon bozukluğunun erken evrelerinde, asemptomatik dönemde bile KHD'de azalma gösterilmiştir. Zaman bağımlı ölçümlerdeki azalma ile hastalığın ciddiyeti arasında paralellik mevcuttur. Ancak spektral bileşenler ile ventriküler fonksiyon bozukluğu arasındaki ilişki daha komplekstir. KY'nin başlangıç fazında sempatik aktivitede artış ve parasempatik tondaki azalmadan dolayı LF'de yükselme, HF'de ise düşme olmaktadır. KY'nin erken evrelerinde yeterli ve sağlam sempatik aktivasyon LF bileşenini arttırır ve aritmi oluşumuna ve AKÖ'e katkıda bulunur. Hastalığın ileri evrelerinde HF ve LF bantlarının ritmi bozulur. LF'nin sempatik aktivasyonla bağlantılı olduğu düşünülse de KY'li hastalarda normal kontrollere zıt olarak, yüksek sempatik aktivasyonunun olmasına rağmen LF bileşeni çok azalır veya tespit edilemez. Bunun nedeni KY'nin

ileri evrelerinde santral otonom regülasyonda oluşan anormallik veya beta-adrenerjik reseptör duyarlılığındaki bozukluk gibi sempatik aktivasyonun bütünlüğünde meydana gelen kusur olabilir. KHD parametreleri içinde SDNN, KY'li hastalarda total mortaliteyi bağımsız öngördürücü olarak en tutarlı ölçü olarak görünmektedir (83-86).

The United Kingdom heart failure evaluation and assessment of risk (UK – Heart trial) çalışmasında, 466 NYHA sınıf I-III, ortalama EF % 41 KY olan hastalarda düşük SDNN'nin total mortalitenin bağımsız ön gördürücüsü olarak ölüm riskini 1.62 kat arttırdığı gösterilmiştir. Bu çalışmada, SDNN < 50 ms olan hastalardan 1 yıl içinde yarısı kaybedildi (% 51.4), buna karşılık SDNN >100 ms grubunda ise ölüm oranı %5.5 idi. (83). CHF-STAT (Veterans Affairs' Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure) çalışması ise 179 iskemik ve iskemik olmayan nedenlere bağlı KY'li olan hastalarda SDNN < 65.3 ms olduğunda 50 ay içinde AKÖ riskini klinik göstergelerden bağımsız olarak 2.4 kat arttırdığını göstermiştir. Araştırmacılar, SDNN'nin her 10 ms'ye azalmasının mortalite riskini % 20 arttırdığını da kanıtlamışlardır (86).

Spektral parametreler arasında LF gücün KY olan hastalarda AKÖ için belirgin bir prognostik değeri olduğu gösterilmiştir. Galinier ve ark.'ları (85). NYHA sınıf II-IV olan 190 KY'li hastada çok yönlü analizde gün boyu LF < 3.3 (ms)² olmasının 3 yıllık takip dönemi boyunca AKÖ gelişme riskini 2.8 kat arttırdığını bildirmişler. Guzzetti ve ark.'ları (87) daha büyük popülasyonda gece boyu LF < 20 ms² varlığında, 3 yıllık AKÖ riskinin 2.6 kat arttığını göstermişlerdir.

2.5 KALP HIZI TÜRBÜLANSI

Kalp hızı türbülansı, bir ventriküler erken atım (VEA) sonrası oluşan sinüs ritim siklus uzunluğundaki dalgalanmalar olarak tanımlanmaktadır ve baroreflaks duyarlılığının bir göstergesidir.

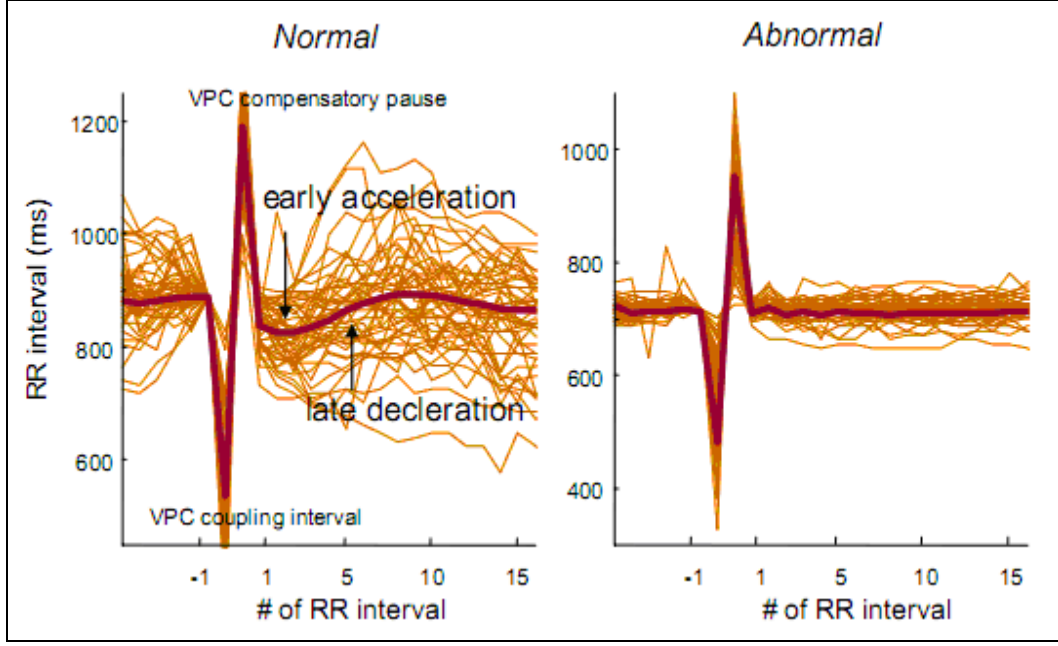
Kalp hızı türbülansını gösteren iki parametre, türbülans başlangıcı (TB) ve türbülans eğimi (TE) olarak tanımlanmıştır. Sağlıklı bireylerde VEA sonrasında kalp hızı kısa süreliğine hızlanıp, bazal seviyeye dönünceye kadar yavaşlama ile devam

etmektedir. Mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber, VEA'nın neden olduğu kalp debisindeki ve kan basıncındaki düşme, aortik ve karotid arklardaki baroreseptörler tarafından algılanmakta ve önce vagal aktivitede azalmaya, ardından da sempatik aktivitede artışa yol açmaktadır. Kompansetuar aralık sonrası gelen atımla artan nabız basıncı da tersi etki göstererek vagal aktivitede artma, sempatik aktivitede azalmaya neden olmaktadır. Bunun sonucunda kalp önce hızlanmakta sonra yavaşlamaktadır (Şekil 4) (88).

Türbülans başlangıcı ve TE, sırası ile bu kalp hızı artışını ve azalmasını yansıtmaktadır. Bu parametreler, 24 saatlik EKG Holter kayıtları üzerinden bir program aracılığıyla hesaplanabileceği gibi, implante kardiyak defibrilatörü olan hastaların cihaz hafıza kayıtlarından ve elektrofizyoloji laboratuvarında intrakardiyak uyarı ile oluşturulan VEA'lar kullanılarak da hesaplanabilmektedir. TB ve TE'nin normal değerleri sırasıyla < 0 ve > 2.5 ms/RR olarak kabul görmüştür (88). Sağlıklı bireylerde kalp hızı akselerasyonuna denk gelen TB değeri negatiftir ama kalp hızı yavaşlama periyodunda ölçülen TE her zaman pozitif değerlere sahiptir.

Risk belirlemede KHT 3 kategoride değerlendirilmektedir (88)

1. KHT kategori 0, TB ve TE normal
2. KHT kategori 1, TB veya TE anormal
3. KHT kategori 2, Hem TB hem TE anormal



Şekil 4. Ventriküler Erken Atım Takogramları (88)

Ventriküler erken atım takogramları normal (sol) ve anormal (sağ) HRT'yi göstermektedir. HRT, VEA sonrası kalp hızında geçici artış (RR intervalinde azalma) ve devamında kalp hızındaki kısa süreli azalmadan (RR intervalinde artma) oluşmaktadır. Açık renkli çizgiler tek bir adet VEA'ya ait takogramı, koyu renkli çizgiler ise 24 saatlik kayıt süresi içerisindeki ortalama VEA takogramını göstermektedir.

Kalp hızı türbülansı, ventrikülofazik sinüs aritmisi ile ortak mekanizmaları paylaşmaktadır. Arteriyel barorefleks mekanizmalar bu dalgalanmadan sorumlu tutulmaktadır.

Düşük riskli hastalarda VEA'dan sonra sinüs ritmi karakteristik olarak önce hızlanma ve devamında yavaşlama göstermektedir. Bu karakteristik yapı, aritmik mortalite açısından yüksek riskli hastalarda gözlenmemektedir. Baroreseptör duyarlılığı azalmış hastalarda VEA sonrası gözlenen kalp hızı değişiminin, yüksek riskli hastalarda gözlenen yapıya benzer olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (89,90).

Anormal KHT paternleri MI geçiren hastalarda, kalp yetersizliğinde ve kardiyomiyopatilerde, kardiyak ve ani kardiyak ölümler ile ilişkilendirilmiştir ve aritmik mortalite riskinin belirlenmesinde kullanılmaktadır (88). Avrupa Kardiyoloji Derneği, KHT'yi KHD gibi aritmileri modüle eden bir faktör, vagal aktivitenin iyi

bir göstergesi ve toplam mortalitenin güçlü, bağımsız bir belirleyicisi olarak kabul etmiştir (34).

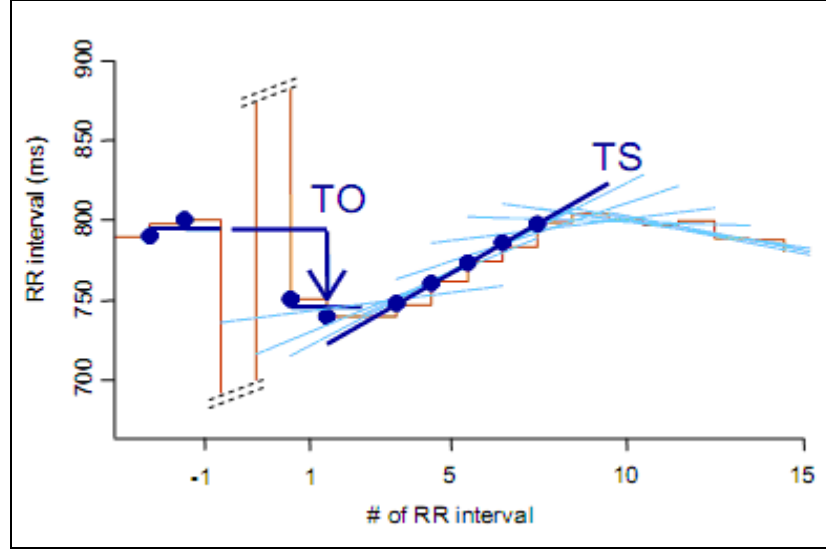
2.5.1 Kalp Hızı Türbülansı Analizi

Kalp hızı türbülansının doğru analiz edilmesi için en az 5 VEA'nın takogramı gerekmektedir. Bu nedenle, kalp atım hızı değişkenliğinin etkilerini azaltmak için ektopik vuru analizi uzun süreli Holter kayıtlarından yapılmalıdır (88). Ventriküler erken vuruların takogramda VEA öncesi ve sonrası bulunan RR intervalleri ortalamalı işleme tabi tutulmaktadır. Analiz için VEA öncesi en az 2 RR intervali ve sonrası en az 15 ardışık RR intervali gerekmektedir. KHT analizinde kalp hızı hızlanması (akselerasyonu) ve yavaşlaması (deselerasyonu) hesaplanmaktadır (Şekil 2) ve bu evreler TB ve TE olarak tanımlanmıştır. Türbülans başlangıcı aşağıdaki formüle göre hesaplanmaktadır (88).

$$TB (\%) = [(RR_{1} + RR_{2}) - (RR_{-2} + RR_{-1}) / (RR_{-2} + RR_{-1})] \times 100$$

RR_{-1} ve RR_{-2} VEA'nın coupling aralığının hemen öncesine denk gelen 2 ardışık RR aralığıdır, RR_{1} ve RR_{2} ise kompensatuar duraklamasını takip eden 2 ardışık RR aralığıdır. Türbülans eğimi ise VEA'yı takip eden ilk 15 sinüs ritimli RR aralıktan herhangi 5 ardışık RR intervalin maksimal pozitif regresyon eğimine eşittir.

Kalp hızı türbülansı analizinde ortaya çıkabilecek hataları en aza indirmek için belli standartlar geliştirilmiştir (89). Bunların arasında VEA karakteristikleri de belirtilmiştir. Analiz için prematürite indeksi $> \%20$ olan ve kompensatuar aralığı VEA'dan önce gelen 5 ardışık sinüs RR aralığının ortalamasının $\% 120$ 'sinden büyük olan VEA'lar uygundur. Ara değerinde (interpolated) olan VEA'lar analiz dışı bırakılmaktadır. TE'nin hatasız ölçümü için RR aralığında ortaya çıkabilecek değişkenliği önlemek amacı ile filtre kullanılması gerekir ve TE ortalama takogramdan ölçülmelidir. Filtre edilmesi gereken RR aralıkları; çok kısa (< 300 ms) ve uzamış (> 2000 ms) veya atımdan atıma RR değişkenliği > 200 ms olanlardır.



Şekil 5: Kalp Hızı Türbülansının Hesaplanması (88)

TB (TO) ve TE (TS) parametrelerinin hesaplanması. TB, VEA öncesi ve VEA sonrasındaki RR intervallerinin (kırmızı çizgi) rölaf olarak değişimidir. TE, VEA'yı takip eden ilk 15 sinüs ritimli RR intervalinden herhangi 5 ardışık RR intervalin maksimum pozitif regresyon eğimine eşittir. Mavi çizgiler 11 olası regresyon eğim çizgisini göstermektedir. Koyu mavi çizgi eğimi en fazla olandır ve TE değerinin hesaplanmasında kullanılır

2.5.2 Kalp Hızı Türbülansı ve Kalp Yetersizliği

Kalp yetersizliği olan hastalarda, KHT'nin, total mortalite, KY nedeni ile ölüm ve transplantasyonsuz sağ kalım ile ilişkisi saptanmıştır (91-93).

Muerte Subita en Insuficiencia Cardiaca (MUSIC) çalışmasında (93) sol ventrikül $EF < \% 35$, NYHA sınıf III, iskemik ve iskemik olmayan KMP hastalarında anormal KHT kategori 2 varlığında ani kardiyak ölüm riski, 2.25 kat daha yüksek bulunmuştur.

Miwa ve ark.'ları (94) ise 292 iskemik ve iskemik olmayan DKMP ve sürekli ventriküler taşikardisi (VT) olan hastalarda, KHT indekslerinin düşük olduğunu saptamışlardır. Çok yönlü analizde, iskemik KMP'li hastalarda istenmeyen olay (kardiyak ölüm ve sürekli VT) geçirme riski 5.3 kat artmış bulunmuştur (% 95 güven aralığı 2.2 - 13.0, $p = 0.0003$), iskemik olmayan KMP'li hastalarda ise birleşik olay geçirme riski 4.5 olarak bulunmuştur (% 95 güven aralığı 2.0 - 10.4, $p = 0.0004$). Belirtilmesi gereken diğer sonuç da KHT testi kullanarak iskemik KMP'li hastaların

% 33'ünde, iskemik olmayan KMP'li grupta ise hastaların % 50'sinde kardiyak ölüm ve sürekli VT'nin doğru tespit edilmiş olmasıdır.

Diğer yandan Grimm ve ark. 'larının çalışmasında (92) iskemik olmayan KMP'de aritmik olaylar ve KHT arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Bu çalışmada, aritmik olayların tek çok yönlü öngördürücüsünün, sol ventrikül fonksiyon bozukluğu olduğu bildirilmiştir.

Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival (EPHESUS) ve Defibrillator in Acute Myocardial Infarction (DİNAMİT) çalışmalarının (95,96) sonuçları da sol ventrikül fonksiyon bozukluğu olan MI'lı hastalarda da KHT'nin bağımsız risk belirleyicisi olduğunu göstermiştir.

EPHESUS çalışmasının Holter alt çalışmasında (95) yüksek riskli (sol ventrikül EF < % 40 ve KY belirtileri) 452 MI'lı hastada 24 saat Holter EKG kayıtları alınmış ve KHT'nin 1 yıl içinde gelişen kardiyovasküler ölümleri öngördürücü değeri araştırılmıştır. Bu çalışmada TE için yeni kestirim değeri belirlenerek (< 3.0 ms/RR) 4 kategorili sınıflandırmanın (1 = TE / TB normal, 2 = TE normal / TB anormal, 3 = TE anormal / TB normal, 4 = TE anormal / TB anormal) öngördürücü etkileri değerlendirilmiştir. Metodoloji olarak vurgulanması gereken yaklaşım da VEA sayısı < 5 olan hastaların analiz dışı bırakılmasıdır. Takip sırasında 49 hasta kardiyovasküler nedenlere bağlı kaybedilmiştir ve bunların arasında 19 'u AKÖ nedeni ile kaybedilmiştir. Çok yönlü analizde TE ve EF < % 30 kardiyovasküler ölümlerin bağımsız öngördürücüleri olarak bulunmuştur, ancak göreceli risk (RR) oranı TE'nin yeni kestirim değeri için daha yüksek idi (TE < 3.0 ms/RR için RR; 3.76 ve TE < 2.5 ms/RR için RR; 2.45). KHT'nin sınıflama bazında yapılan analizinde ise geleneksel kabul edilen kategoriler arasında sadece KHT kategori 2 (hem TE hem TB anormal) (RR; 3.64, % 95 güven aralığı 1.55 - 8.55, p = 0.003) sol ventrikül EF ile beraber kardiyovasküler ölümlerin bağımsız ön gördürücüleri olarak bulunmuştur. Yeni 4 kategorili sınıflandırma kullanıldığında ise KHT kategori 4 (hem TE hem TB anormal) sol ventrikül EF'den bağımsız olarak kardiyovasküler ölüm riskini 3.79 (% 95 GA 1.61 - 8.91, p = 0.002) kat arttırdığını ortaya çıkarmıştır. Bu çalışmanın en önemli sonucu da, yüksek riskli Mİ hastalarında kalp

hızı türbülansının, özellikle TE'nin optimum kestirim değerlerinin daha yüksek ve sınıflandırmanın farklı olmasıdır.

DİNAMİT çalışmasının retrospektif analizinde de (96) sol ventrikül EF < % 36 ve düşük kalp atım hızı değişkenliği (SDNN < 70 ms) olan Mİ'lı hastalarda TE'nin, tüm nedenlere bağlı ölümlerin tek ve bağımsız öngördürücüsü olduğu gösterilmiştir (p < 0.005).

Sonuç olarak anormal KHT, KY olan hastalarda tüm nedenlere bağlı ölüm ve AKÖ riskini arttırmaktadır. Tedavi kılavuzlarında HRT'nin aritmilerin risk belirlemede, sınıf II, kanıt düzeyi B olarak kullanılması tavsiye edilmektedir

3 HASTALAR VE YÖNTEM

Bu çalışma için Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulundan 15.12.2009 tarihinde onay alınmış olup proje numarası 2009/26'dır .

3.1 Hasta Popülasyonu

Araştırmaya Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Kliniği'nde Kasım 2009 ve Mayıs 2011 tarihleri arasında KY tanısı ile yatırılarak tedavi gören DKMP hastaları alındı. Kontrol grubu ise polikliniğe değişik yakınmalar ile başvuran ve tetkik edildikten sonra herhangi bir organik kalp hastalığı saptanmayan sağlıklı gönüllü bireylerden oluşturuldu. Çalışmaya alınan tüm bireylere çalışma hakkında ayrıntılı bilgi verildi ve "Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu" belgesi imzalatıldı.

Çalışmaya dahil etme kriterleri:

- 1 - İskemik ve iskemik olmaya dilate kardiyomyopati hastaları
(Sol ventrikül diyastol sonu çapı > 55 mm, sol ventrikül EF ≤ 45)
- 2 - Sinüs ritminde olanlar
- 3 - Serum kalsiyum seviyesi normal olanlar (8.4 -10.2 mg/dl)
- 4 - On sekiz yaşın üzerinde olan yetişkin bireyler
- 5 - Çalışmaya gönüllü olanlar

Çalışma dışı bırakma kriterleri ise:

- 1 - Kronik böbrek hastalığı olanlar
- 2 - Diyabetes Mellitusu olanlar
- 3 - Atriyal fibrilasyonu olanlar
- 4 - Tiroid ve Paratiroid hastalığı ve / veya cerrahisi öyküsü olanlar
- 5 - Malignite öyküsü olanlar
- 6 - Romatolojik hastalık öyküsü olanlar
- 7 - Kronik karaciğer hastalığı veya kronik alkol kullanımını olması
- 8 - Aktif sigara içicileri

9 - Otonom sinir sistemine etki eden herhangi bir ilaç kullananlar

3.2 Yöntem

Kardiyoloji kliniğine KY tanısı ile yatırılarak tetkik ve tedavi edilen iskemik ve iskemik olmayan dilate KMP hastalarından aritmi riski açısından 24 saatlik EKG Holter tetkiki ile değerlendirilmiş olan hastalar çalışmaya alındı. Hastaların öyküleri, fizik muayene ve laboratuvar bulguları, elektrokardiyografi, ekokardiyografi ve koroner anjiyografi tetkik sonuçları kaydedildi.

3.3 Holter Analizi

Mevcut olan 24 saatlik EKG Holter kayıtlarından (Del Mar Reynolds Medikal CardioNavigator) zaman bağımlı KHD ve KHT parametreleri incelendi. Kayıtlardaki parazitli alanlar manuel olarak temizlendikten sonra, yazılım programı (Del Mar Reynolds Medikal CardioNavigator, HRV analysis) tarafından otomatik olarak hesaplanan KHD zaman bağımlı parametreleri, SDNN, SDANN, RMSSD ve Triangular indeks değerleri kaydedildi.

Kalp hızı türbülansı hesaplaması için aynı Holter kayıtlarından KHT ölçüm programı (HRT! View application) tarafından seçilen VEA'lar gözden geçirilerek uygun olmayanlar manuel olarak silindi. Sonra KHT yazılımı tarafından otomatik olarak TB ve TE değerleri hesaplandı. TB ve TE'nin normal değerleri sırasıyla < 0 ve > 2.5 ms/RR olarak kabul edildi.

Kalp hızı değişkenliği ve KHT parametrelerinin yanında, hastaların EKG Holter kayıtlarındaki minimum, maksimum ve ortalama kalp hızları, QT ve düzeltilmiş QT (QTc) değerleri, sustain ve non-sustain VT varlığı, VEA sayıları, PR ve QRS süreleri de kaydedildi.

3.4 Biyokimya analizi

Hastaların klinikteki yatış süreleri içerisinde alınan venöz kan örneklerinden serum 25 (OH) D (Elisa radyoimmün assay yöntemi, İDS; immun diagnostic systems kit), serum Kalsitriol (Elisa radyoimmün assay yöntemi, İDS; immun diagnostic

systems kit) ve serum PTH (Luminometrik yöntem, ADVÍA Centuar XP, Ready Pack Siemens kit) seviyeleri çalışıldı.

3.5 İstatistik analizi

İstatistik analizi SPSS-13.0 (Statistical Package for Social Sciences version 13.0) programı kullanılarak yapıldı. Grup verilerindeki sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma ($Ort \pm SS$), kategorik olanlar ise sayı ve yüzde olarak belirtildi. Tüm değişkenler için normalite testi yapıldı. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenler t testi, anormal dağılım gösterenler ise Mann Whitney U testi kullanılarak karşılaştırıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ise ki-kare testi kullanıldı. 25 (OH) D vitamini, Kalsitriol ve PTH ile diğer parametreler arasındaki korelasyon, Spearman korelasyon analiz yöntemi kullanılarak yapıldı. Gruplar arasında değerlerin karşılaştırılmasında one way anova analiz yöntemi kullanıldı ve istatistiksel olarak anlamlı değerler bonferroni correction yöntemi ile saptandı. İstatistiksel anlam için p değeri < 0.05 olarak kabul edildi.

4 BULGULAR

4.1 Temel Klinik Özellikler

Çalışmaya 36 iskemik olmayan dilate kardiyomyopati (NİDKMP), 35 iskemik dilate kardiyomyopati (İDMKP) hastası ve 25 sağlıklı gönüllüden oluşan kontrol grubu olmak üzere toplan 96 kişi dâhil edildi. Üç grubun yaş ve cinsiyet dağılım özellikleri arasında anlamlı bir fark yoktu (NİDKMP; ortalama yaş 59 ± 14 yıl, 22 erkek, 14 kadın, İDKMP; ortalama yaş 62 ± 10 yıl, 26 erkek, 9 kadın, kontrol grubu; ortalama yaş 56 ± 9 yıl, 12 erkek, 13 kadın). Vücut kitle indeksleri, sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri, hipertansiyon sıklığı, ailede koroner arter hastalığı öyküleri ve gün içerisinde güneş ışığına maruz kalma süreleri karşılaştırıldığında yine üç grup arasında anlamlı bir fark yoktu. Bel/kalça çevresi oranları ve hiperlipidemi sıklığı karşılaştırıldığında ise hasta grupları arasında anlamlı bir fark yok iken İDKMP grubunda kontrol grubuna kıyasla bel çevreleri daha geniş ve hiperlipidemisi olanlar anlamlı olarak daha fazlaydı. İki hasta grubunun fonksiyonel kapasiteleri ve temel ekokardiyografi parametreleri arasında anlamlı bir fark yoktu ve iki hasta grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında beklendiği gibi farklar anlamlıydı. Hasta ve kontrol gruplarının temel klinik özellikleri Tablo 13'de özetlenmiştir.

Tablo 13. Hasta ve Kontrol Gruplarının Temel Klinik Özellikleri

	NİDKMP (n = 36)	İDKMP (n = 35)	KONTROL (n = 25)
Yaş	59 ± 14	62 ± 10	56 ± 9
Cinsiyet			
Erken	22 (% 61)	26 (% 74)	12 (% 48)
Kadın	14 (% 39)	9 (% 26)	13 (% 52)
VKİ (kg/m ²)	28 ± 4	28 ± 5	27 ± 4
Bel/kalça çevresi oranı	0.92 ± 0.07	0.95 ± 0.06 ⁺⁺	0.89 ± 0.07
NYHA sınıf (1-4)	2.1 ± 0.5 *	2.2 ± 0.5 **	1.0 ± 0.2
Güneşe maruziyet (saat/gün)	3.8 ± 2.1	2.4 ± 2.3	4.6 ± 2.2
Hiperlipidemi	7 (% 19)	9 (% 26) ⁺⁺	0 (% 0)
Ailede KAH öyküsü	12 (% 33)	8 (% 23)	10 (% 40)
Hipertansiyon sıklığı	3 (% 8)	1 (% 3)	0 (% 0)
Sistolik KB (mmHg)	110 ± 15	102 ± 11	119 ± 16
Diyastolik KB (mmHg)	69 ± 10	64 ± 9	75 ± 10
SV-Diyastol sonu çapı (mm)	67.2 ± 8.6 *	64.0 ± 7.8 **	48.0 ± 3.7
EF (%)	21.6 ± 7.1 *	22.4 ± 7.3 **	67.2 ± 6.7
Sağ ventrikül çapı (mm)	26.4 ± 3.3 ⁺	26.1 ± 4.2 ⁺⁺	23.7 ± 1.0
Sol atriyum çapı (mm)	45.0 ± 6.7 *	44.9 ± 9.9 **	34.5 ± 3.3

Değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir. VKİ: Vücut kitle indeksi, KAH: Koroner arter hastalığı, KB: Kan basıncı, SV: Sol ventrikül

- * Kontrol grubu ile NİDKMP hasta grubu arasında anlamlı (p < 0.001) fark mevcuttur.
- + Kontrol grubu ile NİDKMP hasta grubu arasında anlamlı (p < 0.05) fark mevcuttur
- ** Kontrol grubu ile İDKMP hasta grubu arasında anlamlı (p < 0.001) fark mevcuttur
- ++ Kontrol grubu ile İDKMP hasta grubu arasında anlamlı (p < 0.05) fark mevcuttur

Kontrol grubu tamamen sağlıklı bireylerden oluştuğu için ilaç kullanımı mevcut değildi. NİDKMP ve İDKMP hasta gruplarının ilaç kullanım özellikleri karşılaştırıldığında beta bloker, ACE inhibitörü, fibrat, diüretik, spironolakton ve kalsiyum kanal blokeri kullanımları arasında anlamlı bir fark yoktu. Asetil salisilik asit, statin ve nitrat kullanımı İDKMP grubunda, ARB ve digoksin kullanımı

NİDKMP grubunda daha fazlaydı ve bu farklar istatistiksel olarak anlamlıydı. Hastaların ilaç kullanma alışkanlıkları tablo 14’de özetlenmiştir.

Tablo 14. Hastaların İlaç Kullanım Özellikleri

	NİDKMP (n = 36)	İDKMP (n = 35)	<i>P</i>
Asetil salisilik asit	27 (% 75)	35 (% 100)	0.001
Beta bloker	30 (% 83)	25 (% 71)	AD
ACE inhibitörü	18 (% 50)	21 (% 60)	AD
ARB	17 (% 47)	6 (% 17)	0.038
Statin	9 (% 25)	27 (% 77)	< 0.001
Fibrat	1 (% 3)	3 (% 5)	AD
Diüretik	27 (% 75)	25 (% 71)	AD
Nitrat	1 (% 3)	9 (% 26)	0.003
Diğoksin	7 (% 19)	0 (% 0)	0.004
Spirnolakton	20 (% 56)	11 (% 31)	AD
Ca kanal blokeri	4 (% 11)	8 (% 23)	AD

ACE : Anjiotensin dönüştürücü enzim, ARB: Anjiotensin reseptör blokeri, Ca: Kalsiyum, AD: Anlamli değil

4.2 D vitamini, Parathormon ve Diğer Biyokimya Parametreleri

İki hasta grubunun ortalama 25 (OH) D vitamini seviyeleri arasında (NİDKMP; 14.3 ± 10.6 ng/ml, İDKMP; 15.8 ± 6.5 ng/ml) anlamlı bir fark bulunmazken kontrol grubu (33.6 ± 14.3 ng/ml) ile karşılaştırıldığında belirgin olarak daha düşüktü ve bu farklar istatistiksel olarak anlamlıydı (sırası ile $p < 0.001$, $p < 0.001$). Ortalama Kalsitriol seviyeleri yine her iki hasta grubunda (NİDKMP; 21.6 ± 13.8 pg/ml, İDKMP; 20.3 ± 12.5 pg/ml) daha düşük olmakla birlikte hasta grupları arasında ve kontrol grubu (31.0 ± 9.8 pg/ml) ile kıyaslandığında farklar anlamlı değildi. PTH seviyeleri karşılaştırıldığında ise iki hasta grubundaki ortalama PTH değerleri (NİDKMP; 71.6 ± 45.6 pg/ml, İDKMP; 62.5 ± 34.2 pg/ml) kontrol grubuna (41.4 ± 15.3 pg/ml) göre daha yüksekti fakat sadece NİDKMP hasta grubu ile kontrol grubu arasındaki fark anlamlıydı ($p < 0.05$). NİDKMP ile İDKMP gruplarının PTH

seviyeleri arasında istatistiksel olarak fark yoktu. Hastaların D vitamini seviyeleri ve dağılımları ile PTH seviyeleri Tablo 15 'de özetlenmiştir.

Tablo 15. Hasta ve Kontrol Gruplarının D vitamini ve PTH Seviyeleri

	NİDKMP (n = 36)	İDKMP (n = 35)	KONTROL (n = 25)
25 (OH) D	14.3 ± 10.6 *	15.8 ± 6.5 **	33.6 ± 14.3
<10 (ng/ml)	14 (% 39)	8 (% 23)	1 (% 4)
10 - 20 (ng/ml)	13 (% 36)	19 (% 54)	3 (% 12)
21 -30 (ng/ml)	8 (% 22)	6 (% 17)	8 (% 32)
> 30 (ng/ml)	1 (% 3)	2 (% 6)	13 (% 52)
Kalsitriol (pg/ml)	21.6 ± 13.8	20.3 ± 12.5	31.0 ± 9.8
PTH (pg/ml)	71.6 ± 45.6 ⁺	62.5 ± 34.2	41.4 ± 15.3

* Kontrol grubu ile NİDKMP hasta grubu arasında anlamlı (p < 0.001) fark mevcuttur

⁺ Kontrol grubu ile NİDKMP hasta grubu arasında anlamlı (p < 0.05) fark mevcuttur.

** Kontrol grubu ile İDKM hasta grubu arasında anlamlı (p < 0.001) fark mevcuttur

Hasta ve kontrol gruplarına ait diğer biyokimya parametreleri Tablo 16'da özetlenmiştir. İki hasta grubunun kreatin klerensleri (NİDKMP; 82 ± 17 mL/dk/1.73 m², İDKMP; 77 ± 18 mL/dk/1.73 m²) arasında anlamlı bir fark yoktu. Kontrol grubu (100 ± 17 mL/dk/1.73 m²) ile karşılaştırıldığında hasta gruplarındaki klerens değerleri daha düşüktü ve aradaki fark anlamlıydı (her ikisi için p < 0.001). Her üç grubun kalsiyum seviyeleri normal referans değerler (8.4 - 10.2 mg/dl) arasındaydı. İDKMP hasta grubunda ortalama değerler (9.0 ± 0.6 mg/dl) diğer iki gruba göre biraz düşüktü ve bu fark kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlıydı (p < 0.05). Açlık kan şekerleri, lipid profilleri, karaciğer enzimleri ve hemoglobin değerleri üç grupta benzer özellikteydi. Ürik asit ve BNP değerleri hasta gruplarında benzer düzeydeyken kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha yüksekti. Hs-CRP değerleri İDKMP grubunda en yüksek düzeydeydi ve sadece kontrol grubu ile karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamlıydı.

Tablo 16. Hasta ve Kontrol Gruplarının Laboratuvar Parametreleri

	NİDKMP (n = 36)	İDKMP (n = 35)	KONTROL (n = 25)
Kalsiyum (mg/dl)	9.3 ± 0.4	9.0 ± 0.6 ⁺⁺	9.4 ± 0.3
Kreatin (mg/dl)	0.9 ± 0.2 ⁺	1.0 ± 0.1 ^{**}	0.8 ± 0.2
Kreatin Klerensi	82 ± 17 *	77 ± 18 ^{**}	100 ± 17
Açlık kan şekeri (mg/dl)	94 ± 10	93 ± 10	96 ± 8
LDL-Kolesterol (mg/dl)	104 ± 32	107 ± 36	113 ± 30
HDL-Kolesterol (mg/dl)	36 ± 11	37 ± 9	43 ± 8
Trigliserid (mg/dl)	163 ± 88	142 ± 80	189 ± 223
Alkale fosfataz (U/L)	79 ± 24	83 ± 23	69 ± 18
AST (U/L)	25 ± 18	35 ± 47	23 ± 15
ALT (U/L)	27 ± 40	33 ± 40	24 ± 19
Ürik asit (mg/dl)	7.4 ± 3.1 *	7.8 ± 2.7 ^{**}	4.4 ± 1.2
Hs-CRP (mg/dl)	0.484 ± 0.430	0.934 ± 1.233 ⁺⁺	0.345 ± 0.299
Hemoglobin (g/dl)	13.2 ± 1.6	13.3 ± 1.7	13.9 ± 1.4
BNP (pg/ml)	473 ± 825 ⁺	498 ± 683 ⁺⁺	29 ± 20

Değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

Kreatinin klerensi (mL/dk/1.73 m²) MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) formülü kullanılarak hesaplanmıştır.

- * Kontrol grubu ile NİDKMP hasta grubu arasında anlamlı (p < 0.001) fark mevcuttur.
- + Kontrol grubu ile NİDKMP hasta grubu arasında anlamlı (p < 0.05) fark mevcuttur.
- ** Kontrol grubu ile İDKM hasta grubu arasında anlamlı (p < 0.001) fark mevcuttur.
- ++ Kontrol grubu ile İDKM hasta grubu arasında anlamlı (p < 0.05) fark mevcuttur

4.3 Kalp Hızı Değişkenliği Analizi

İki hasta grubunun kalp hızı değişkenliği zaman bağımlı parametreleri arasında (SDNN, SDANN, RMSSD, Triangular indeks) anlamlı bir fark yoktu. Hasta gruplarındaki bu dört KHD parametresi kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha düşüktü ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı. KHD parametrelerinin ortalama değerleri ve gruplar arasındaki farklılıklar Tablo 17’de belirtilmiştir.

Tablo 17. Zaman Bağımlı KHD Parametreleri

	NİDKMP (n = 36)	İDKMP (n = 35)	KONTROL (n = 25)
SDNN (ms)	94.5 ± 41.8 *	86.2 ± 39.9 **	130.2 ± 26.2
SDANN (ms)	79.6 ± 27.9 *	70.0 ± 33.7 **	121.2 ± 28.3
RMSSD (ms)	23.2 ± 13.5	21.1 ± 11.9 ++	30.2 ± 9.7
Triangular indeks	23.6 ± 9.9 +	20.7 ± 8.6 **	31.7 ± 9.4

Değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir. ms: milisaniye

- * Kontrol grubu ile NİDKMP hasta grubu arasında anlamlı (p < 0.001) fark mevcuttur.
- + Kontrol grubu ile NİDKMP hasta grubu arasında anlamlı (p < 0.05) fark mevcuttur.
- ** Kontrol grubu ile İDKM hasta grubu arasında anlamlı (p < 0.001) fark mevcuttur.
- ++ Kontrol grubu ile İDKM hasta grubu arasında anlamlı (p < 0.05) fark mevcuttur

4.4 Kalp Hızı Türbülansı Analizi

Türbülans başlangıcı ortalama değerleri arasında her üç grupta anlamlı bir fark bulunmamaktaydı. TE değerleri ise iki hasta grubunda benzer seviyeydi, kontrol grubuna göre daha düşüktü ve bu fark anlamlıydı. TB ve TE değerleri normal ve anormal (TB; < %0 normal, > %0 anormal, TB; > 2,5 ms/RR normal, < 2,5 ms/RR anormal) olarak ayrıldığında NİDKMP hasta grubunda 20 (% 56) hastada, İDKMP grubunda 15 (% 43) hastada, kontrol grubunda ise 3 (% 12) kişide TB değerleri anormal düzeydeydi. TE değerleri NİDKMP grubunda 20 (% 56), İDKMP grubunda 20 (% 57) ve kontrol grubunda 1 (% 4) kişide anormaldi. Anormal TB ve TE oranları her iki hasta grubunda benzer düzeydeyken, kontrol grubunda hasta gruplarına oranla anlamlı olarak daha düşüktü. Hasta ve kontrol grubu anormal TB ve TE değerlerine göre kategorize edildiğinde [Kategori 0; normal TB ve TE, Kategori 1; anormal TB veya TE (iki değerden biri anormal, diğeri normal), Kategori 2; anormal TB ve TE], kontrol grubunda kategori 2’de hiç kimse yer almazken, NİDKMP grubunda 15 (% 42) ve İDKMP grubunda 13 (% 37) hasta mevcuttu. Hasta grupları arasındaki oranlar benzer iken kontrol grubu ile karşılaştırıldığında fark anlamlıydı. Hasta ve kontrol gruplarının TB ve TE ortalama değerleri ve dağılımı Tablo 18, Tablo 19 ve Tablo 20’de gösterilmiştir.

Tablo 18. Hasta ve Kontrol Gruplarının KHT Parametreleri

	NİDKMP (n = 36)	İDKMP (n = 35)	KONTROL (n = 25)
TB (%)	-0.0051 ± 0.0427	-0.0167 ± 0.0480	-0.0668 ± 0.1998
TE (ms/RR)	2.39 ± 1.89 *	2.36 ± 2.10 **	4.63 ± 1.76

Değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir. ms/RR: milisaniye/RR aralığı

* Kontrol grubu ile NİDKMP hasta grubu arasında anlamlı (p < 0.001) fark mevcuttur.

** Kontrol grubu ile İDKM hasta grubu arasında anlamlı (p < 0.001) fark mevcuttur

Tablo 19. Anormal KHT Parametrelerinin Dağılımı

	NİDKMP (n = 36)	İDKMP (n = 35)	KONTROL (n = 25)
TB anormal	20 (% 56) *	15 (% 43) ++	3 (% 12)
TE anormal	20 (% 56) *	20 (% 57) **	1 (% 4)

* Kontrol grubu ile NİDKMP hasta grubu arasında anlamlı (p < 0.001) fark mevcuttur.

** Kontrol grubu ile İDKM hasta grubu arasında anlamlı (p < 0.001) fark mevcuttur.

++ Kontrol grubu ile İDKM hasta grubu arasında anlamlı (p < 0.05) fark mevcuttur

Tablo 20. KHT Parametrelerinin Kategorize Edilmiş Dağılımı

	NİDKMP (n=36)	İDKMP (n = 35)	KONTROL (n = 25)
Kategori 0 (normal/normal)	11 (% 30)	13 (% 37)	22 (% 88)
Kategori 1 (norma/anormal)	10 (% 28)	9 (% 26)	3 (% 12)
Kategori 2 (anormal/anormal)	15 (% 42)	13 (% 37)	0 (% 0)

* Kontrol grubu ile NİDKMP hasta grubu arasında anlamlı (p < 0.001) fark mevcuttur.

** Kontrol grubu ile İDKM hasta grubu arasında anlamlı (p < 0.001) fark mevcuttur.

4.5 Diğer Holter Parametreleri

Çalışmaya dahil edilen hasta ve kontrol gruplarının 24 saatlik EKG Holter parametreleri incelendiğinde iki hasta grubu arasında tüm özellikler benzerdi. Bununla birlikte hasta gruplarında maksimum ve ortalama kalp hızları anlamlı olarak kontrol grubuna göre daha düşük, PR mesafesi, QRS ve QT süreleri daha uzundu. Düzeltilmiş QT süreleri arasında ise üç grup arasında anlamlı bir fark bulunmamaktaydı. Sürekli ve süreksiz ventriküler taşikardi oranları hasta gruplarında yüksek bulunmasına rağmen istatistiksel olarak bir anlam taşımamaktaydı. Hasta ve kontrol gruplarının EKG Holter verilerinin özeti Tablo 21’de gösterilmiştir.

Tablo 21. Hasta ve Kontrol Gruplarının EKG Holter Parametreleri

	NİDKMP (n = 36)	İDKMP (n = 35)	KONTROL (n = 25)
Maksimum KH (vuru/dk)	110 ± 20 *	101 ± 10 **	125 ± 16
Minimum KH (vuru/dk)	58 ± 11	60 ± 11	59 ± 9
Ortalama KH (vuru/dk)	76 ± 12	73 ± 11 ++	80 ± 9
PR aralığı (ms)	158 ± 44 +	153 ± 35 ++	128 ± 23
QRS süresi (ms)	116 ± 36 +	101 ± 25	95 ± 16
QT süresi (ms)	390 ± 40 *	390 ± 33 **	357 ± 23
Düzeltilmiş QT süresi (ms)	436 ± 36	414 ± 72	418 ± 40
Süreksiz VT	4 (% 11)	2 (% 6)	0 (% 0)
Sürekli VT	4 (% 11)	3 (% 9)	0 (% 0)

Değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir. KH: Kalp hızı
VT: ventriküler taşikardi, ms: milisaniye

* Kontrol grubu ile NİDKMP hasta grubu arasında anlamlı (p < 0.001) fark mevcuttur.

+ Kontrol grubu ile NİDKMP hasta grubu arasında anlamlı (p < 0.05) fark mevcuttur.

** Kontrol grubu ile İDKM hasta grubu arasında anlamlı (p < 0.001) fark mevcuttur.

++ Kontrol grubu ile İDKM hasta grubu arasında anlamlı (p < 0.05) fark mevcuttur

4.6 D Vitamini ve Parathormon Seviyeleri ile KHD Arasındaki İlişki

Her üç grup 25 (OH) D vitamini yetersizliği (≤ 20 ng/ml) olan ve olmayanlar (> 20 ng/ml) şeklinde ikiye alt gruba ayrıldı ve kalp hızı değişkenliği parametreleri

karşılaştırıldı. NİDKMP grubunda 25 (OH) D vitamini yetersizliği olan alt grupta SDNN, SDANN, RMSSD ve Triangular indeks değerleri 25 (OH) D vitamini yetersizliği olmayan alt gruba göre daha düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi. İDKMP ve kontrol grubunda benzer bir ilişki yoktu. Hasta ve kontrol gruplarının 25 (OH) D vitamini seviyeleri ile kalp hızı değişkenlikleri arasındaki ilişki Tablo 22’de özetlenmiştir.

Tablo 22. 25 (OH) D Vitamini ile KHD Parametreleri Arasındaki İlişki

25 (OH) D (ng/ml)		n	SDNN	SDANN	RMSSD	Tİ
NİDKMP (n = 36)	≤ 20	27	90.2 ± 36.3	78.5 ± 29.8	22.6 ± 13.2	22.6 ± 8.8
	> 20	9	107.4 ± 56.0	83.0 ± 22.2	25.2 ± 15.1	26.6 ± 12.7
İDKMP (n = 35)	≤ 20	27	86.3 ± 44.4	69.5 ± 6.8	21.7 ± 13.0	21.4 ± 8.9
	> 20	8	83.0 ± 20.2	67.8 ± 23.0	19.8 ± 9.0	17.1 ± 7.2
KONTROL (n = 25)	≤ 20	4	134.0 ± 11.5	124.2 ± 16.5	31.5 ± 9.8	34.2 ± 10.6
	> 20	21	129.5 ± 28.3	120.6 ± 30.3	30.0 ± 10.0	31.2 ± 9.3

25 (OH) D vitamini yetersizliği olan ve olmayanlarda kalp hızı değişkenliği parametreleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

SDNN, SDANN, RMSSD değerleri ms olarak verilmiştir. Tİ: Triangular indeks

Kalp hızı değişkenliğini değerlendirmede en çok kabul gören parametre olan SDNN değeri kullanılarak, SDNN, 50 ms’nin altında ve üzerinde olanlar ayrıldığında her üç çalışma grubunda 25 (OH) D vitamini, Kalsitriol ve parathormon seviyeleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

4.7 D Vitamini ve Parathormon Seviyeleri ile KHT Arasındaki İlişki

Hasta ve kontrol grupları TB ve TE değerleri normal ve anormal olanlar şeklinde alt gruplara ayrıldı. TB ve TE değerleri normal olan ve olmayanlarda 25 (OH) D vitamini, Kalsitriol ve PTH değerleri karşılaştırıldı. Üç çalışma grubunda da anormal TB ve TE ile 25 (OH) D vitamini ve PTH seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki saptanamadı.

NİDKMP grubunda anormal TB olanlarda normal TB olanlara göre Kalsitriol seviyeleri (17.1 ± 11.3 pg/ml'ye karşılık 27.6 ± 15.5 pg/ml, $p = 0.05$) anlamlı olarak daha düşüktü (Tablo 23). Aynı şekilde anormal TE olanlarda normal TE olanlara göre Kalsitriol seviyeleri (16.6 ± 9.1 pg/ml'ye karşılık 29.4 ± 16.9 pg/ml, $p = 0.018$) anlamlı olarak daha düşüktü (Tablo 24). Benzer ilişki İDKMP ve kontrol grubunda yoktu.

Tablo 23. D Vitamini ve PTH ile Türbülans Başlangıcı arasındaki ilişki

		TB	N	Ort ± SS	<i>p</i>
NİDKMP (n = 36)	25 (OH) D	Normal	16	15.7 ± 6.6	AD
		Anormal	20	14.2 ± 13.0	
	Kalsitriol	Normal	21	27.6 ± 15.5	0.050
		Anormal	15	17.1 ± 11.3	
	PTH	Normal	16	64.1 ± 34.0	AD
		Anormal	20	80.8 ± 52.9	
İDKMP (n = 35)	25 (OH) D	Normal	20	15.5 ± 6.1	AD
		Anormal	15	16.2 ± 7.4	
	Kalsitriol	Normal	25	22.7 ± 12.1	AD
		Anormal	10	19.6 ± 13.5	
	PTH	Normal	20	58.4 ± 31.9	AD
		Anormal	15	68.6 ± 38.9	
KONTROL (n = 25)	25 (OH) D	Normal	22	35.2 ± 14.5	AD
		Anormal	3	21.6 ± 3.4	
	Kalsitriol	Normal	22	28.5 ± 8.1	AD
		Anormal	3	39.8 ± 12.4	
	PTH	Normal	22	40.2 ± 15.8	AD
		Anormal	3	49.9 ± 8.1	

AD: Anlamlı değil

25 (OH) D vitamini değerleri, ng/ml, Kalsitriol ve PTH, pg/ml olarak verilmiştir.

Tablo 24. D Vitamini ve PTH ile Türbülans Eğimi Arasındaki İlişki

		TE	N	Ort ± SS	<i>p</i>
NİDKMP (n = 36)	25 (OH) D	Normal	16	13.8 ± 6.8	AD
		Anormal	20	15.5 ± 12.9	
	Kalsitriol	Normal	20	29.4 ± 16.9	0.018
		Anormal	16	16.6 ± 9.1	
	PTH	Normal	16	71.9 ± 43.1	AD
		Anormal	20	75.7 ± 49.7	
İDKMP (n = 35)	25 (OH) D	Normal	15	15.2 ± 7.6	AD
		Anormal	20	16.3 ± 6.2	
	Kalsitriol	Normal	24	26.0 ± 16.8	AD
		Anormal	11	17.7 ± 8.4	
	PTH	Normal	15	60.4 ± 34.3	AD
		Anormal	20	64.7 ± 36.4	
KONTROL (n = 25)	25 (OH) D	Normal	24	33.2 ± 14.5	AD
		Anormal	1	42.6	
	Kalsitriol	Normal	24	31.8 ± 9.7	AD
		Anormal	1	20.0	
	PTH	Normal	24	41.5 15.6	AD
		Anormal	1	38.6	

AD: Anlamli değil

25 (OH) D vitamini değerleri, ng/ml, Kalsitriol ve PTH, pg/ml olarak verilmiştir.

4.8 D Vitamini ve PTH Seviyeleri ile Korelasyon Gösteren Parametreler

Çalışmamızda NİDKMP hasta grubunda 25 (OH) D vitamini ile kalp hızı değişkenliği zaman bağımlı parametrelerinden SDNN ve SDANN ile aynı yönlü, QTc mesafesi ile zıt yönlü orta derecede güçlü bir korelasyon saptandı. PTH seviyeleri ile QRS süresi arasında ise aynı yönlü ve orta derecede güçlü bir korelasyon mevcuttu. İDKMP ve kontrol grubunda benzer korelasyonlar yoktu.

Kontrol grubunda ise 25 (OH) D vitamini ile anormal TB, BNP ve PTH değerleri arasında zıt yönlü ve orta derecede güçlü, PTH değeri ile BNP değerleri

arasında da aynı yönlü güçlü bir korelasyon mevcuttu. Hasta gruplarında aynı özellikler izlenmedi. Her üç grupta Kalsitriol seviyeleri ile korelasyon gösteren herhangi bir klinik parametre mevcut değildi. Birbiri ile korelasyon gösteren parametreler Tablo 25’de özetlenmiştir.

Tablo 25. D Vitamini ve PTH ile Korelasyon Gösteren Parametreler

		25 (OH) D		PTH	
		<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
NİDKMP	SDNN	0.368	0.027	0.000	AD
	SDANN	0.360	0.031	-0.106	AD
	QRS (ms)	-0.314	AD	0.353	0.035
	QTc (ms)	-0.340	0.042	0.284	AD
KONTROL	TB anormal	-0.410	0.042	0.358	AD
	PTH	-0.511	0.009	--	--
	BNP	-0.498	0.011	0.624	0.001

AD: Anlamli değil, TB: Türbülans başlangıcı

İlaç kullanımı ile D vitamini ve PTH seviyeleri arasında her üç grupta bir korelasyon yoktu. Fakat NİDKMP grubunda statin kullanım oranları ile SDANN ($r = 0.411$, $p = 0.013$) değerleri arasında pozitif, İDKMP hastalarında ise anormal TB değerleri ile arasında negatif bir korelasyon mevcuttu ($r = -0.359$, $p = 0.040$).

5 TARTIŞMA

Araştırmamızda her iki KY hasta grubunda 25 (OH) D vitamini ortalama değerleri (NİDKMP; 14.3 ± 10.6 ng/ml, İDKMP; 15.8 ± 6.5 ng/ml) D vitamini yetersizliği (< 20 ng/ml) düzeylerindedi ve kontrol grubuna göre (33.6 ± 14.3 ng/ml) anlamlı olarak daha düşüktü. Kalsitriol seviyeleri de (NİDKMP; 21.6 ± 13.8 , İDKMP; 20.3 ± 12.5 pg/ml) kontrol grubuna (31.0 ± 9.8 pg/ml) göre benzer şekilde daha düşüktü fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi. Kalsitriol seviyeleri, anormal TB ve TE değerlerine sahip NİDKMP hastalarında, normal TB ve TE değerlerine sahip NİDKMP hastaları ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha düşüktü. Yine aynı hasta grubunda 25 (OH) D vitamini ile kalp hızı değişkenliği parametrelerinden SDNN ve SDANN arasında pozitif bir korelasyon mevcuttu.

Daha önce KY hastalarında D vitamini değerlerini değerlendiren çalışmalarda 25 (OH) D vitamini seviyeleri en düşük 9.6 ± 5.6 ng/ml ile en yüksek 28.4 ± 8.0 ng/ml arasında, Kalsitriol seviyeleri ise ortalama 38 ± 14 pg/ml saptanmıştır (40,41,43). Kalp yetersizliği olmayan sağlıklı kişilerde yapılan çalışmalarda ise 25 (OH) D vitamini yetersizliği oranları % 25 ile % 57 arasında bildirilmiştir (39). Çalışmamızda 25 (OH) D vitamin ve Kalsitriol değerleri hasta grubumuzda (NİDKMP hastalarında sırasıyla; 14.3 ± 10.6 ng/ml, 21.6 ± 13.8 pg/ml, İDKMP hastalarında; 15.8 ± 6.5 ng/ml, 20.3 ± 12.5 pg/ml) daha önce belirtilen değerlere benzer olmakla birlikte düşük olan değerlere daha yakındı. Kontrol grubumuzda 25 (OH) D vitamini yetersizliği oranı ise % 16 saptandı. KY hastaları ile sağlıklı kişilerdeki D vitamini düzeylerini karşılaştıran çok az veri bulunmaktadır. Zittermann ve ark.'larının yaptığı çalışmada KY hastalarında kontrol grubuna göre 25 (OH) D vitamini seviyeleri % 34 ve Kalsitriol seviyeleri ise % 22 oranında daha düşüktü (43). Çalışmamızda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında 25 (OH) D vitamini ve Kalsitriol düzeyleri NİDKMP grubunda sırası ile % 58 ve % 31, İDKMP grubunda ise sırası ile % 53 ve % 35 oranında daha düşüktü. Kontrol grubumuzda daha düşük oranda D vitamini yetersizliği gözlenmesine rağmen çalışma grubunda D vitamini düzeylerimiz D vitamini yetersizliği düzeyleri (< 20 ng/ml) içindeydi.

Zittermann ve ark.'larının çalışmasına dahil edilen hastaların, kreatin klerensleri (77 ± 29 ml/dk) ve kreatin değerleri (1.06 ± 0.36 mg/dl) bizim çalışma hastalarımızın değerlerine benzer düzeydeyken, EF değerleri ortalama % 30, bizim hasta grubumuzda ise yaklaşık % 20 idi. EF deki düşüklük vitamin D düzeylerimizin daha yüksek oranda düşük saptanmasının bir nedeni olabilir. Kalp yetersizliği hastalarında fonksiyonel kapasitenin kısıtlı olması ve hastaların daha az açık hava etkinliklerinde bulunması, dolayısıyla daha az güneşe maruz kalması, D vitamini eksikliğinin bir nedeni olarak ileri sürülmektedir. Bununla birlikte bizim hastalarımız ve kontrol grubumuzun gün içerisinde güneşe maruz kalma süreleri sorgulandığında gruplar arasında bir fark bulunmamaktaydı ve düşük D vitamini düzeylerini açıklamaya yetmemektedir. Bu sonucun hastalarımızda KY'nin bir nedeni olarak geliştiğini söylemek daha mümkün görünmektedir. 25 (OH) D vitaminin ve Kalsitriol düşüklüğünü KY'de gelişen alım azlığı ve/veya dekompanseasyonlar sırasında gelişen karaciğer konjesyonu ve KY ile birlikteliği sık gözlenen renal fonksiyonlarda bozulma nedeni ile gelişen yapım azlığı ile açıklayabiliriz.

Nolan ve ark.'larının yaptığı UK-Heart (83) çalışmasında otonomik fonksiyon bozukluğunun KY'de ölüm patofizyolojisindeki önemi araştırılmış, çalışmaya NYHA 2.3 ± 0.5 , ortalama yaşı 62 ± 9.6 ve EF değerleri $\% 41 \pm 17$ olan 433 hasta dahil edilmiştir. 24 saatlik EKG Holter kayıtları alınan hastaların ortalama SDNN değeri 113.4 ± 41.2 ms, RMSSD değeri ise 21.5 ± 12.3 ms olarak saptanmıştır. 482 ± 161 günlük izlemin sonunda ölen hastaların ortalama SDNN değeri ise 93.4 ± 48.1 ms idi. Çalışmada ejeksiyon fraksiyonu azaldıkça SDNN değerinin de azaldığı görülmüştür. SDNN < 93 ms iken ölüm oranı $\% 17.9$ ve > 130 ms iken $\% 5.5$ bulunmuştur. SDNN değerinin yüksek riskteki hastaları saptayabildiği ve düşük SDNN değerinin ölüm riskini 1.62 kat arttırdığı gösterilmiştir. Bu çalışmada, SDNN değeri < 50 ms olan hastaların 1 yıl içinde yarısı kaybedilmiştir ($\% 51.4$), buna karşılık SDNN >100 ms grubunda ise ölüm oranı $\% 5.5$ saptanmıştır. Bilchick ve ark.'larının (86) KHD'nin NYHA II-III, yaş ortalaması 65, ejeksiyon fraksiyonu $\% 26 \pm 9$ olan KY hastalarında prognozu belirleyici etkisinin araştırıldığı CHF - STAT çalışmasında ortalama SDNN değerleri 90 ± 36 ms olarak bulunmuştur. Bu çalışmada SDNN'nin < 65.3 ms olmasının ani ölüm riskini belirleyen önemli bir parametre olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda SDNN, İDKMP grubunda ortalama

86.2 ± 39.9 ms, NİDKMP grubunda ise 94.5 ± 41.8 ms olarak bulunmuştur. Çalışma grubumuzun EF'si UK-Heart çalışmasına göre daha düşük ve beklenilebileceği gibi SDNN değerleri de daha düşüktü. CHF - STAT çalışması ile karşılaştırıldığında ise EF ve SDNN değerleri daha benzer düzeydeydi. Yukarıdaki çalışmalar göz önüne alındığında hasta grubumuz SDNN değerleri açısından riski yüksek olan hastalara daha yakındı.

Sinüs ritminde NYHA II-III ve ortalama EF'si % 37 ± 14 olan 607 KY hastasında yapılan Muerte Subita en Insuficiencia Cardiaca (MUSIC) (93) çalışmasında Holter monitörizasyonu sonucunda SDNN değerleri 107 ± 34 ms, TB - 0.0079 ± 0.0174 % ve TE ise 4.39 ± 5.00 ms/RR bulunmuştur. Kılavuzlarda önerilen değerlere göre incelendiğinde hastaların % 31'i anormal TB (≥ % 0) ve % 47'si anormal TE (≤ 2.5 ms/RR) değerlerine sahipti. Çalışmada 3 yıllık izlemin sonunda ölen hastaların yasayan hastalara göre TB değerleri (ort; - %0.18 'e karşılık -% 0.71) daha yüksekti ve TE (ort; 1.52'e karşılık 3.25 ms/RR) değerleri daha düşüktü. Sonuç olarak anormal TE (% 70'e karşılık % 40) ve anormal TB (% 43'e karşılık % 27) ve yüksek KHT kategorileri (KHT kategori 2; % 37'ye karşılık % 16) oranları ölen hastalarda daha yüksekti. Bu çalışmada KHT'nin KY'de aritmik ölümleri öngörmede bir risk belirleyicisi olarak kullanılabileceği sonucuna varılmıştır. EF < % 40 olan (hastaların % 80'i EF > %30 ve % 20'si EF < % 30) 481 miyokard enfarktüsü geçirmiş hastanın EKG Holter takibi yapılan EPHEUS (95) çalışmasında 1 yıllık takip sonrasında hayatta kalanların ortalama TB değeri - 0.0067 ± 0.0220 %, TE değerleri ise 3.86 ± 5.29 ms/RR, çalışma sırasında ölen hastaların ortalama TB değeri 0.0011 ± 0.0160 % ve TE değeri ise 2.96 ± 3.40 ms/RR olarak bulunmuş ve anormal KHT'nin kötü prognozu gösteren bağımsız bir faktör olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda TB değerlerimiz NİDKMP'li hastalarda - 0.0051 ± 0.0427 % ve İDKMP'li hastalarda - 0.0167 ± 0.0480 %, TE ise NİDKMP'li hastalarda 2.39 ± 1.89 ms/RR ve İDKMP'li hastalarda 2.36 ± 2.10 saptandı. Bizim TB değerlerimiz NİDKMP grubunda MUSIC çalışmasına göre daha yüksek (kötü) düzeyde iken İDKMP grubunda daha düşük (iyi) düzeydeydi. EPHEUS çalışmasına göre ise her iki grupta da TB değerlerimiz daha yüksek (kötü) seviyedeydi. TE değerlerimiz ise iki hasta grubunda da iki çalışmaya kıyasla daha düşük (kötü) seviyelerdeydi. MUSIC çalışmasında KY hastalarında bildirilen % 31 anormal TB ve % 47 anormal

TE oranları göz önünde bulundurulduğunda bizim hasta gruplarımızda anormal TB ve TE oranları daha yüksek saptandı. (Anormal TB, NİDKMP grubunda % 56, İDKMP grubunda % 43, anormal TE, NİDKMP grubunda % 56, İDKMP grubunda % 57). Her 2 çalışmada da hastaların EF'si nispeten bizim çalışmaya göre daha iyiydi. Bu nedenle HRT değerleri göreceli olarak daha iyi saptanmış olabilir.

Kalp yetersizliği gelişiminde ve seyrinin kötüleşmesinde önemli rolü olduğu kanıtlanan D vitamininin kalbin otonom fonksiyonları üzerindeki etkisi günümüzde bilinmemektedir. 25 (OH) D vitamini ve Kalsitriol ile KHD ve KHT arasındaki ilişkiyi inceleyen herhangi bir çalışma daha önce yapılmamıştır. Çalışmamızda özellikle NİDKMP grubunda 25 (OH) D vitamini seviyeleri ile SDNN ($r = 0.368$, $p = 0.027$) ve SDANN ($r = 0.360$, $p = 0.031$) değerleri arasında pozitif ve oldukça güçlü bir korelasyon mevcuttu. D vitamini seviyeleri arttıkça her iki KHD parametresi süre olarak uzamaktaydı. Uyumlu şekilde NİDKMP hastalarında 25 (OH) D vitamini yetersizliği olan hastalarda KHD parametreleri SDNN, SDANN, RMSSD süreleri ve Triangular indeks, 25 (OH) D vitamini seviyeleri normal olan gruba göre daha düşüktü fakat bu istatistiksel olarak anlamlı değildi. Çalışmamıza dahil edilen hasta sayısının az olması bu korelasyonun varlığında 25 (OH) D vitamini yetersizliği olan hastalarda KHD'deki azalmanın istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmamasının nedeni olabilir. Daha öncede belirttiğimiz gibi Kalsitriol seviyeleri anormal TB ve TE değerlerine sahip NİDKMP hastalarında normal TB (17.1 ± 11.3 pg/ml'ye karşılık 27.6 ± 15.5 pg/ml, $p = 0.05$) ve TE (16.6 ± 9.1 pg/ml'ye karşılık 29.4 ± 16.9 pg/ml, $p = 0.018$) değerleri olanlara kıyasla anlamlı olarak daha düşüktü. Çalışmamızda NİDKMP hastalarında D vitamini düzeyleri ile KHD ve KHT arasında saptadığımız ilişki İDKMP grubunda ve kontrol grubunda bulunmamaktaydı.

Daha önce yapılan çalışmalarda D vitamini yetersizliğinin KY hastalarında tüm nedeni ve kardiyovasküler mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (97,98). Bununla birlikte D vitamini ile AKÖ arasındaki ilişkiyi araştıran çok az çalışma mevcuttur. Bunlardan ilki Pilz ve ark.'larının koroner anjiyografiye refere edilen 3299 kişilik hasta kohortunda D vitamini yetersizliğinin KY nedeni ölüm ve AKÖ üzerindeki etkilerini araştıran çalışmasıdır. Ortalama takip süresi 7.7 yıl olan bu

çalışmada takip süresince AKÖ'lerin sayısı 188 saptanmıştır. Kardiyovasküler risk faktörleri göz önünde bulundurularak yapılan değerlendirme sonrasında AKÖ nedenli ölüm riski 25 (OH) D vitamini düşük (< 10 ng/ml) olan grupta normal (> 30 ng/ml) olan gruba kıyasla 5.05 kat daha fazla bulunmuştur. Bu oranlar Kalsitriol seviyeleri içinde benzer saptanmıştır (61). Diğer çalışmada Drechsler ve ark.'ları hemodiyalize giren kronik böbrek yetersizliği hastalarında D vitamini seviyeleri ile AKÖ arasındaki ilişkiyi araştırmıştır. 1108 diyabetik hastanın dahil edildiği ve ortalama takip süresinin 4 yıl olduğu bu çalışmada AKÖ riski 25 (OH) D vitamini seviyeleri ciddi düzeyde düşük (≤ 10 ng/ml) olan hasta grubunda 25 (OH) D seviyeleri > 30 ng/ml'nin üzerinde olan gruba kıyasla 3 kat daha fazla saptanmıştır (99). Bizim çalışmamızda her 2 hasta grubunda anormal TE ve TB saptanan hastalarda D vitamini düzeylerimiz < 20 ng/ml'nin altındaydı ve Kalsitriol düzeyleri de düşüktü. Bu da hastalarımızın hem KHT parametreleri hem de D vitamini düzeyleri açısından riskli grupta olduğunu göstermekteydi. D vitamini eksikliğinin AKÖ ile ilişkisinin hangi mekanizmalar üzerinden olduğu bilinmemektedir. Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar NİDKMP hasta grubunda D vitamini düzeylerinin kalbin otonom fonksiyonları ile ilişkili olduğunu destekler nitelikteydi. Buna göre olası mekanizmalardan bir tanesi D vitamini eksikliğinin kalbin otonom fonksiyonlarını olumsuz yönde etkilemesi ve ölümcül ventriküler aritmilere zemin hazırlaması olabilir. İlginç şekilde Pilz ve ark.'larının (61) yaptığı çalışmada AKÖ riski iskemi olmayan hastalarda iskemi saptanan hastalara göre daha yüksek oranlardaydı. Bu bulgu D vitamini eksikliğinin iskemik olmayan miyokard hastalarının patogenezi ile daha sıkı bir şekilde ilişkili olduğunu düşündürmekteydi. Bu bulgu bizim çalışmamızla da desteklenmiş oldu. Diğer olası mekanizma ise VDR'ler üzerinden Kalsitriol'ün miyokard üzerindeki direkt etkisinden kaynaklanıyor olabilir. D vitamini eksikliğinde miyokardın değişen kalsiyum metabolizması AKÖ'e neden olabilir. Bu teori Kim ve ark.'larının hemodiyaliz hastalarında Kalsitriol tedavisi ile AKÖ risk faktörü olan QT dispersiyonunu azalttığına gözlemlenmesiyle desteklenmiştir (100). QT intervali, ventriküler repolarizasyon kararsızlığının bir göstergesidir ve otonom sinir sistemi dengelerinden de etkilenebilmektedir (101). KHD ve KHT otonom değişkenliklerin sinüs nodu üzerindeki etkisini yansıtırken QT mesafesi miyokard üzerindeki etkisini yansıtır.

Bizim çalışmamızda özellikle NİDKMP hasta grubunda 25 (OH) D vitamini düzeyleri QTc süreleri ile ters yönlü ve orta düzeyde ($r = -0.340$, $p = 0.042$) güçlü bir korelasyon göstermekteydi ve Kim ve ark.'larının çalışmasını destekler nitelikteydi. D vitamini eksikliği, KY oluşumuna katkıda bulunup otonom tonusta bozulmaya neden olabilir, dolayısıyla aritmojenik bir yapının gelişmesine ve ani kardiyak ölümlere sebep olabilir.

Çalışmamızda NİDKMP hastalarında Kalsitriol seviyesindeki düşüklüğün anormal TB ve TE ile olan anlamlı ilişkisi KY hastalarında D vitamini seviyelerinin rutin olarak çalışılması gerektiğini destekleyen bir bulgu olarak yorumlanabilir. Bu hasta popülasyonunda D vitamini düzeylerinin, özellikle Kalsitriol seviyesinin düşük saptanması hastaların ani kardiyak ölüm riski açısından yüksek riskli kabul edilmesinde basit, az maliyetli ve zahmetsiz bir yöntem olabilir. Bu hastalarda D vitamini tedavisinin ne oranda fayda sağlayacağı ve nasıl yapılması gerektiği net bilinmemektedir. Witham ve ark.'larının (102) yaptığı çalışmada inme geçiren hastalarda D vitamini tedavisinin 16 haftalık takip sonrası KHT üzerinde olumlu bir etkisi olmadığını göstermiştir. Bu çalışmanın bu konu ile ilgili tek çalışma olması, inme geçiren hastalarda yapılmış olması, hasta sayısının azlığı ve sürenin kısalığı KY hastalarında otonom fonksiyon bozukluğu varlığında D vitamini tedavisinin nasıl etki edeceği konusunda yeterli veri sunmamaktadır. Bu konunun aydınlatılması için KY hastalarında, geniş ölçekli randomize kontrollü çalışmaların yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır

Çalışmamızda iskemik etiyojiye sahip olan DKMP hastalarında aynı sonuçlara ulaşamadık. Bunun birçok nedeni olabilir. Koroner arter hastalığı oluşmasında rolü olan ateroskleroz ve yaygın inflamasyon gibi özgün patolojik süreçlerin D vitamini ile otonom fonksiyonlar arasındaki dengeyi nasıl etkilediğini bilmiyoruz. Bununla birlikte hastalarımızın zorunlu tıbbi endikasyonlardan dolayı kullanmakta oldukları ilaçların dağılımı ve etkisi sonuçlarımızı etkilemiş olabilir.

İlaçla tedavinin KHD ve KHT üzerinde etkisinin olduğu gösterilmiştir. KHD ve KHT'deki azalmanın beta-bloker tedavisi ile iyileştiği gösterilmiştir (103,104). Beta-bloker tedavisi, sabahları olan LF yükselmesini önlenmektedir (105). ACEi ve ARB'ler de anjiotensin II'nin yaptığı santral vagal inhibisyonu önlerler, baroreseptör

hassasiyetini arttırmaları ve bunların sonucunda da KHD ve KHT'yi olumlu yönde etkilerler (106,107). Bu etkilerinin doğrudan vazodilatör etkiden kaynaklanmadığı düşünülmektedir çünkü kalsiyum kanal blokerleri ve nitroprussid gibi güçlü vazodilatör ilaçların KHD'yi etkilemediği gösterilmiştir (105,108). Çalışmamıza dahil ettiğimiz tüm KY hastalarının büyük bir çoğunluğu beta bloker veya RAAS blokajı yapan bir ilaç kullanmaktaydı. Bunun yanında kalsiyum kanal blokeri, digoksin, spironolakton, diüretik ve nitrat gibi kalp hızını yavaşlatan, vazodilatasyon yapıcı etkisi olan ve hemodinami üzerine farklı yollardan etkili olan ilaçların değişik kombinasyonlarını kullanmaktaydı. Digoksin ve ARB kullanımında NİDKMP, Nitrat kullanımında İDKMP grubu lehinde bir fark mevcuttu. Kullanılan ilaç dozlarındaki ve dolayısıyla etkinliklerindeki heterojen dağılım iki kalp yetersizliği grubu arasındaki verilerin farklılığına sebep olmuş olabilir.

Kontrol grubunda 25 (OH) D vitamini ile anormal TB değerleri arasında negatif yönlü ve orta düzeyde güçlü bir korelasyon mevcuttu. Hasta gruplarımızda böyle bir korelasyon saptanamadı. Kontrol grubunda anormal TB değerleri olan sadece 3 kişinin olması bu bulgunun değerini zayıflatmaktadır. Kontrol grubunda D vitamini eksikliğinin çok az kişide bulunması, KHT ve KHD değerlerinin büyük oranda normal sınırlarda olması D vitamini eksikliğinin normal kişilerde otonom fonksiyonları nasıl etkiliyor olabileceği sorusuna net yanıt verememiştir. Fakat bulgularımız D vitamini düzeyi arttıkça KHT değerlerinin iyileşeceğini düşündürmektedir. Bu noktadaki soru işaretlerinin daha geniş katılımlı çalışmalarla giderilmesi gerekmektedir.

Çalışmamızın kontrol grubunda PTH seviyeleri ile 25 (OH) D vitamini seviyeleri ters yönlü ve güçlü bir korelasyon ($r = -0.511$, $p = 0.009$) mevcuttu ve bulgu daha önceki çalışmaları destekler nitelikteydi. Benzer korelasyon hasta gruplarında bulunmamaktaydı. Her üç grupta PTH ile Kalsitriol arasında beklendiği gibi (38) bir korelasyon yoktu. Kontrol grubunda PTH ile BNP arasında pozitif ve güçlü bir korelasyon mevcuttu ($r = 0.624$, $p = 0.001$). Sugimoto ve ark.'ları (71) KY hastalarında PTH yükselmesinin BNP ile korele bir şekilde hastaneye yatışları öngördüğünü göstermişti. Bizim çalışmamızda bu çalışmanın aksine KY hastalarında BNP ile PTH arasında kontrol grubunda var olan korelasyon yoktu.

Çalışmamızda PTH artışının hasta ve kontrol gruplarında kalp hızı değişkenliği ve kalp hızı türbülansı üzerine herhangi bir etkisi saptanamamıştır.

6 SONUÇ

Çalışmamız kalp yetersizliği hastalarında 25 (OH) D vitamini ve Kalsitriol eksikliğinin sık gözlenen bir bulgu olduğunu doğrulamıştır ve özellikle NİDKMP hastalarında D vitamini eksikliğinin, kalp hızı değişkenliği ve kalp hızı türbülansı üzerinde negatif yönde etkisi olduğunu ortaya koymuştur. Araştırmamızda D vitamininin hücresele düzeyde aktif metaboliti olan Kalsitriol, anormal türbülans başlangıcı ve eğimi değerlerine sahip NİDKMP hastalarında, normal türbülans başlangıcı ve eğimi değerlerine sahip NİDKMP hastaları ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır. Bu ilişki Kalsitriolün kalbin otonom fonksiyonları üzerinde olumsuz etkiye sahip olabileceğini ve dolayısıyla aritmojenik bir eğilim yaratıp NİDKMP hastalarında ani kardiyak ölümün bir öngördürücüsü olabileceğini düşündürmüştür. Aynı hasta grubunda 25 (OH) D vitamini seviyeleri ile kalp hızı değişkenliği parametrelerinden SDNN ve SDANN arasındaki aynı yönlü güçlü korelasyon ve 25 (OH) D vitamini eksikliği olan kişilerde olmayanlara göre kalp hızı değişkenliğinin istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha az olması, D vitamini eksikliğinin otonom fonksiyonlar üzerine olan etkisini doğrular nitelikteydi.

Çalışmamızda PTH seviyeleri kalp yetersizliği hastalarında kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha yüksek bulunmuştur. Parathormon artışının kalp hızı değişkenliği ve kalp hızı türbülansı üzerine herhangi bir etkisi saptanamamıştır.

Çalışmamızdan elde ettiğimiz veriler ışığında, NİDKMP hastalarında D vitamini düzeylerini belirlemenin, hastaların otonom fonksiyonları hakkında bize bilgi verebileceği ve yüksek riskli hastaların saptanmasında yardımcı bir yöntem olabileceği sonucuna varılmıştır.

7 ÖZET

DİLATE KARDİYOMİYOPATİ HASTALARINDA D VİTAMİNİ, PARATHORMON SEVİYELERİ İLE KALP HIZI DEĞİŞKENLİĞİ VE KALP HIZI TÜRBÜLANSI ARASINDAKİ İLİŞKİ

Amaç

Kalp yetersizliği patogeneğinde önemli rolü olan D vitamini ve parathormon ile kalp hızı değişkenliği ve kalp hızı türbülansı arasındaki ilişkiyi araştırmak amaçlanmıştır.

Hastalar ve Yöntem

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Kliniğinde Kasım 2009 ve Mayıs 2011 tarihleri arasında kalp yetersizliği tanısı ile yatırılarak tedavi gören dilate kardiyomiyopati hastaları çalışmaya alınmıştır. 25 (OH) D vitamini, Kalsitriol, Parathormon seviyeleri ile kalp hızı değişkenliği zaman bağımlı parametreleri (SDNN, SDANN, RMSSD, Triangular indeks) ile kalp hızı türbülansı parametreleri (türbülans başlangıcı ve türbülans eğimi) parametreleri arasındaki ilişki incelenmiştir.

Bulgular

Çalışmaya 36 iskemik olmayan dilate kardiyomiyopati (NİDKMP), 35 iskemik dilate kardiyomiyopati (İDMKP) hastası ve 25 kontrol olmak üzere 96 kişi alınmıştır. Üç grup arasında yaş ve cinsiyet dağılımı açısından benzer özellikler saptanmıştır (NİDKMP; ortalama yaş 59 ± 14 yıl, 22 erkek, 14 kadın, İDKMP; ortalama yaş 62 ± 10 yıl, 26 erkek, 9 kadın, kontrol grubu; ortalama yaş 56 ± 9 yıl, 12 erkek, 13 kadın). NİDKMP hastalarında TB ve TE anormal olanlarda normal TB (17.1 ± 11.3 pg/ml'ye karşılık 27.6 ± 15.5 pg/ml, $p = 0.05$) ve normal TE (16.6 ± 9.1 pg/ml'ye karşılık 29.4 ± 16.9 pg/ml, $p = 0.018$) olanlara göre Kalsitriol seviyeleri anlamlı

olarak daha düşük saptanmıştır. NIDKMP hastalarında 25 (OH) D vitamini seviyeleri kalp hızı değişkenliği parametrelerinden SDNN ($r = 0.368$, $p = 0.027$) ve SDANN ($r = 0.360$, $p = 0.031$) ile pozitif korelasyon göstermiştir. Parathormonun kalp hızı değişkenliği ve kalp hızı türbülansı üzerine üç grupta da bir etkisi saptanamamıştır.

Sonuç

D vitamini yetersizliğinin NIDKMP hastalarında kardiyak otonom fonksiyonlar üzerinde etkili olduğu ve ani ölüm riskini ön görebileceği sonucuna varılmıştır.

Anahtar kelimeler: D vitamini, Parathormon, Dilate kardiyomiyopati, Kalp hızı değişkenliği, Kalp hızı türbülansı

8 SUMMARY

ASSOCIATION OF VITAMIN D AND PARATHYROID HORMONE WITH HEART RATE VARIABILITY AND HEART RATE TURBULENCE IN DILATED CARDIOMYOPATHY PATIENTS

Background

We aimed to investigate association between vitamin D and parathyroid hormone with heart rate variability and heart rate turbulence in heart failure patients.

Patients and method

We enrolled dilated cardiomyopathy patients who were hospitalized because of decompensated heart failure between November 2009 - May 2011 in the wards of Cardiology section of Kocaeli University. It was evaluated association between 25 hydroxyvitamin D, calcitriol, parathyroid hormone levels with heart rate variability time domain (SDNN, SDANN, RNSSD, Triangular index) and heart rate turbulence (turbulence onset, turbulence slope) parameters.

Results

Our study comprised thirty six non-ischemic dilated cardiomyopathy (NIDCMP), thirty five ischemic dilated cardiomyopathy (IDCMP) patients and twenty five control subjects. There was no difference with age and sex within three groups (NIDCMP group; mean age 59 ± 14 years, 22 male, 14 female, IDCMP group; mean age 62 ± 10 years, 26 male, 9 female, control group; mean age 56 ± 9 years, 12 male, 13 female). Calcitriol levels in NIDCMP patients with abnormal TO and TS were significantly lower than NIDCMP patients with normal TO (17.1 ± 11.3 vs. 27.6 ± 15.5 pg/ml, $p = 0.05$) and TS (16.6 ± 9.1 vs. 29.4 ± 16.9 pg/ml, $p = .018$). There was a positive correlation between 25 hydroxy vitamin D with heart rate variability parameters SDNN ($r = 0.368$, $p = 0.027$) and SDANN ($r = 0.360$, $p =$

0.031). Parathyroid hormone had no effects on heart rate variability and heart rate turbulence in all groups.

Conclusion

Vitamin D insufficiency could be effective on cardiac autonomic functions and could predict sudden cardiac death in NIDCMP patients.

Key words: Vitamin D, Parathyroid hormone, Dilated cardiomyopathy, Heart rate variability, Heart rate turbulence

9 KAYNAKLAR

1. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2008; **29** (19): 2388-2442
2. Bigger JT. Why patients with congestive heart failure die: arrhythmias and sudden cardiac death. *Circulation* 1987; **75** (5 Pt 2): IV28-35
3. Schleithoff SS, Zittermann A, Tenderich G, et al. Vitamin D supplementation improves cytokine profile in patients with congestive heart failure: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2006; **83**: 754–9
4. Park CW, Oh YS, Shin YS, et al. Intravenous calcitriol regresses myocardial hypertrophy in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis* 1999; **33** (1): 73–81
5. Li YC. Vitamin D regulation of the renin-angiotensin system. *J Cell Biochem* 2003; **88**: 327–31
6. Zitterman A. Vitami D and disease prevention with special reference to cardiovascular disease. *Prog Biophys Mol Biol* 2006; **92**: 39-48
7. Degertekin M, Erol C, Ergene O, et al. Prevalence of heart failure in Turkish adult population: results from heart failure prevalence and predictors in Turkey (HAPPY) study. *Eur Heart J* 2010; **31** (Abstract Supplement): 599
8. McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, et al. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. *N Engl J Med* 1971; **285**: 1441–1446

9. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart* 2007; **93**: 1137–1146
10. Levy D, Kenchaiah S, Larson MG, et al. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *N Engl J Med* 2002; **347**: 1397–1402
11. Cowie MR, Mosterd A, Wood DA, et al. The epidemiology of heart failure. *Eur Heart J* 1997; **18**: 208–225
12. Cowie MR, Wood DA, Coats AJ, et al. Incidence and aetiology of heart failure; a population-based study. *Eur Heart J* 1999; **20**: 421–428
13. Stewart S, Jenkins A, Buchan S, et al. The current cost of heart failure to the National Health Service in the UK. *Eur J Heart Fail* 2002; **4**: 361–371
14. Stewart S, MacIntyre K, Hole DJ, et al. More ‘malignant’ than cancer? Five-year survival following a first admission for heart failure. *Eur J Heart Fail* 2001; **3**: 315–322
15. Cowie MR, Wood DA, Coats AJ, et al. Survival of patients with a new diagnosis of heart failure: a population based study. *Heart* 2000; **83**: 505–510
16. Fox KF, Cowie MR, Wood DA, et al. Coronary artery disease as the cause of incident heart failure in the population. *Eur Heart J* 2001; **22**: 228–236
17. McMurray J, Komajda M, Anker S, Gardner R. Heart Failure: Epidemiology, Pathophysiology and Diagnosis. In: Camm J, Lüscher TF, Serruys PW. *The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine* [1st Ed.]. Blackwell Publishing 2006: 685-719
18. Francis GS, Cohn JN. The autonomic nervous system in congestive heart failure. *Annu Rev Med* 1986; **37**: 235-247

19. Cohn JN, Levine TB, Olivari MT et al. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patient with chronic congestive heart failure. *N Eng J Med* 1984; **311**: 819-823
20. Brown JJ, Fraser R, Lever AF, et al. The renin-angiotensin system in congestive cardiac failure: a selective review. *Eur Heart J* 1983; **4** (Suppl A): 85-87
21. Packer M. Adaptive and maladaptive actions of angiotensin II in patient with severe congestive heart failure. *Am J Kidney Dis* 1987; **10** (1 Suppl 1): 66-73
22. Douglas LM. Pathophysiology of Heart Failure. In: Braunwald E, Libby P, Bonow RO. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine [8th Ed.]. Saunders Elsevier 2008: 541-560
23. Ferrara R, Mastroianni F, Pisanisi G. Neurohormonal modulation in chronic heart failure. *Eur Heart J* 2002; **4**: 3-11
24. Maeda K, Tsutamota T, Wada A, et al. Plasma brain natriuretic peptide as a biochemical marker of high left ventricular end diastolic pressure in patient with symptomatic heart failure. *Am Heart J* 1998; **135**: 825-32
25. Nordhaug D, Steensrud T, Aghajani E, et al. Nitric oxide synthase inhibition impairs myocardial efficiency and ventriculo-arterial matching in acute ischemic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2004; **6**: 705-713
26. Landmesser U, Spiekermann S, Dikalov S et al. Vascular oxidative stress and endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure: Role of xanthine-oxidase and extracellular superoxide dismutase. *Circulation* 2002; **106**: 3073-3078
27. Doehner W, Anker SD. Uric acid in chronic heart failure. *Semin Nephrol* 2005; **25**: 61-66

28. Colucci WS. Molecular and cellular mechanisms of myocardial failure. *Am J Cardiol* 1997; **80**: 15L-5L
29. Siu SC, Sole MJ. Dilated Cardiomyopathy. *Curr Opin Cardiol* 1994; **9** (3): 337-343
30. The Criteria Committee of the New York Heart Association. Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels [9th ed.]. Little Brown & Co 1994: 253-256
31. Hunt SA, Baker DW, Chin MH, et al. ACC/AHA 2005 Guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult. *Circulation* 2005; **112**: 1825-1852
32. Kjekshus J. Arrhythmias and mortality in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1990; **65** (19): 42I-48I
33. Zheng Z, Croft JB, Giles WH, et al. Sudden cardiac death in the United States, 1989 to 1998. *Circulation* 2001; **104**: 2158-2163
34. Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C, et al. Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2001; **22**: 1374-450
35. Zitterman A, Schleithoff S, Koerfer R. Vitamin D insufficiency in congestive heart failure: Why and what to do about it? *Heart Failure Reviews* 2006; **11**: 25-33
36. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; **357**: 266-81
37. Simpson RU, Weishaar RE. Involvement of 1,25-dihydroxyvitamin D3 in regulating myocardial calcium metabolism: physiological and pathological actions. *Cell Calcium* 1988; **9**: 285-92

38. Lips P. How to define normal values for serum concentrations of 25-hydroxyvitaminD? An overview. In: Feldman D, Pike JW, Glorieux FH. Vitamin D [2 nd Ed]. Amsterdam. Elsevier Academic Press 2005:1019–928
39. Looker AC, Dawson-Hughes B, Calvo MS, et al. Serum 25-hydroxy vitamin D status of adolescents and adults in two seasonal subpopulations from NHANES III. *Bone* 2002; **30**: 771–7
40. Christ E, Linka A, Junga G, et al. Bone density and laboratory parameters of bone metabolism in patients with terminal heart disease. *Schweiz Med Wochschr* 1996; **126**: 1553–9 [In German].
41. Shane E, Mancini D, Aaronson K, et al. Bone mass, vitamin D deficiency, and hyperparathyroidism in congestive heart failure. *Am J Med* 1997; **103**: 197–207
42. Garcia Delgado I, Gil-Fraguas L, Robles E, et al. Clinical factors associated with bone loss previuos to cardiac transplantation. *Med Clin* 2000; **114**: 761–4 [In Spanish].
43. Zittermann A, Schleithoff SS, Tenderich G, et al. Low vitamin D status: a contributing factor in the pathogenesis of congestive heart failure? *J Am Coll Cardiol* 2003; **41**: 105–12
44. MacLaughlin J, Holick MF. Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D3. *J Clin Invest* 1985; **76**: 1536–8
45. Zittermann A, Fischer J, Schleithoff SS, et al. Patients with congestive heart failure and healthy controls differ in vitamin D-associated lifestyle factors. *Int J Vitam Nutr Res* 2007; **77** (4): 280-288
46. Bouillon RA, Auwerx JH, Lissens WD, et al. Vitamin D status in the elderly: seasonal substrate deficiency causes 1,25-dihydroxy cholecalciferol deficiency. *AmJ Clin Nutr* 1987; **45**: 755–63

47. Zittermann A, Scheld K, Stehle P. Seasonal variations in vitamin D status and calcium absorption do not influence bone turnover in young women. *Eur J Clin Nutr* 1998; **52**: 501–6.
48. Vieth R, Ladak Y, Walfish PG. Age-related changes in the 25-hydroxyvitamin D versus parathyroid hormone relationship suggest a different reason why older adults require more vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; **88**: 185–91
49. Haug CJ, Aukrust P, Haug E, et al. Severe deficiency of 1,25-dihydroxy vitamin D3 in human immunodeficiency virus infection: association with immunological hyperactivity and only minor changes in calcium homeostasis. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; **83**: 3832–3838
50. Kimura Y, Kawamura M, Owada M, et al. Effectiveness of 1,25-dihydroxy vitamin D supplementation on blood pressure reduction in a pseudohypoparathyroidism patient with high renin activity. *Intern Med* 1999; **38**: 31–5
51. Park CW, Oh YS, Shin YS, et al. Intravenous calcitriol regresses myocardial hypertrophy in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis* 1999; **33**: 73–81
52. Krause R, Buhring M, Hopfenmuller W, et al. Ultraviolet B and blood pressure. *Lancet* 1998; **352**: 709–10
53. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, et al. Effects of a short-term vitaminD3 and calcium supplementation on blood pressure and parathyroid hormone levels in elderly women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; **86**: 1633–7
54. Shoji T, Shinohara K, Kimoto E, et al. Lower risk for cardiovascular mortality in oral 1-alpha hydroxy vitamin D3 users in a haemodialysis population. *Nephrol Dial Transplant* 2004; **19**: 179–84

55. Teng M, Wolf M, Ofsthun N, et al. Activated injectable vitamin D and hemodialysis survival: A historical cohort study. *J Am Soc Nephrol* 2005; **16**: 1115–25
56. Margolis JR, Chen JT, Kong Y, et al. The diagnostic and prognostic significance of coronary artery calcification. A report of 800 cases. *Radiology* 1980; **137**: 609–16
57. Watson KE, Abrolat ML, Malone LL, et al. Active serum vitamin D levels are inversely correlated with coronary calcification. *Circulation* 1997; **96**: 1755–60
58. Mc Gonigle RJ, Fowler MB, Timmis AB, et al. Uremic cardiomyopathy: potential role of vitamin D and parathyroid hormone. *Nephron* 1984; **36**: 94–100
59. Zhu Y, Mahon BD, Froicu M, et al. Calcium and 1-alpha, 25-dihydroxy vitamin D3 target the TNF-alpha pathway to suppress experimental inflammatory bowel disease. *Eur J Immunol* 2005; **35**: 217–24
60. Melamed ML, Michos ED, Post W, et al. 25-Hydroxy vitamin D levels and risk of mortality in the general population. *Arch Intern Med* 2008; **168**: 1629-1637
61. Pilz S, Marz W, Welnitz B, et al. Association of vitamin D deficiency with heart failure and sudden cardiac death in a large cross – sectional study of patient referred for coronary angiography. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; **93**: 3927-3935
62. Ogino K, Burkhoff D, Bilezikian JP. The hemodynamic basis for the cardiac effects of parathyroid hormone (PTH) and PTH-related protein. *Endocrinology* 1995; **136**: 3024–30
63. Alsafwah S, Laguardia SP, Arroyo M, et al. Congestive heart failure is a systemic illness: a role for minerals and micronutrients. *Clin Med Res* 2007; **5**: 238–43

64. Khouzam RN, Dishmon DA, Farah V, et al. Secondary hyperparathyroidism in patients with untreated and treated congestive heart failure. *Am J Med Sci* 2006; **331**: 30–4
65. Vestergaard P, Mosekilde L. Cohort study on effects of parathyroid surgery on multiple outcomes in primary hyperparathyroidism. *BMJ* 2003; **327**: 530–4
66. Soubassi LP, Chiras TC, Papadakis ED, et al. Incidence and risk factors of coronary heart disease in elderly patients on chronic hemodialysis. *Int Urol Nephrol* 2006; **38**: 795–800
67. Sambrook PN, Chen JS, March LM, et al. Serum parathyroid hormone is associated with increased mortality independent of 25-hydroxy vitamin D status, bone mass, and renal function in the frail and very old: a cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; **84**: 5477–81
68. Bjorkman MP, Sorva AJ, Tilvis RS. Elevated serum parathyroid hormone predicts impaired survival prognosis in a general aged population. *Eur J Endocrinol* 2008; **158**: 749–53
69. Saleh FN, Schirmer H, Sundsfjord J, et al. Parathyroid hormone and left ventricular hypertrophy. *Eur Heart J* 2003; **24**: 2054–60
70. Kamycheva E, Sundsfjord J, Jorde R. Serum parathyroid hormone levels predict coronary heart disease: the Tromso Study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2004; **11**: 69–74
71. Sugimoto, T; Tanigawa, T; Onishi, K et al. Serum intact parathyroid hormone levels predict hospitalisation for heart failure. *Heart* 2009; **95**: 395-398
72. Ogard CG, Engelmann MD, Kistorp C, et al. Increased plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and markers of inflammation related to atherosclerosis in patients with primary hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol* 2005; **63**: 493–8

73. Wolf M, Shah A, Gutierrez O, et al. Vitamin D levels and early mortality among incident hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007; **72**: 1004–13
74. Kovesdy CP, Ahmadzadeh S, Anderson JE, et al. Association of activated vitamin D treatment and mortality in chronic kidney disease. *Arch Intern Med* 2008; **168**: 397–403
75. Singh NP, Sahni V, Garg D, et al. Effect of pharmacological suppression of secondary hyperparathyroidism on cardiovascular hemodynamics in predialysis CKD patients: a preliminary observation. *Hemodial Int* 2007; **11**: 417–23
76. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation* 1996; **93**: 1043-1065
77. Kleiger RE, Stein PK, Bosner MS, et al. Time domain measurements of heart rate variability. *Cardiol Clin* 1992; **10**: 487–498
78. Kleiger RE, Stein PK, Bigger JT. Heart rate variability: Measurement and clinical utility. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2005; **10**: 88–101
79. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT Jr, et al. Decreased Heart Rate Variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987; **59**: 256–262
80. Quintana M, Lindvall K, Brolund F, et al. Markers of risk after acute myocardial infarction. A comparison of clinical variables, ambulatory and exercise electrocardiography, echocardiography, and stress echocardiography. *Coron Artery Dis* 1997; **8**: 327–334
81. Burger AJ, Weinrauch LA, D’Elia JA, et al. Effect of glysemic control on heart rate variability in Type 1 diabetic patients with cardiac autonomic neuropathy. *Am J Cardiol* 1999; **84**: 687–691

82. Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: prognosis, diagnosis and treatment. *Diabetes Metab Rev* 1994; **10**: 339 – 383
83. Nolan J, Batin PD, Andrews R, et al. Prospective study of heart rate variability and mortality in chronic heart failure: results of the United Kingdom heart failure evaluation and assessment of risk trial (UK-Heart). *Circulation* 1998; **98**: 1510–6
84. Fauchier L, Babuty D, Cosnay P, et al. Prognostic value of heart rate variability for sudden death and major arrhythmic events in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1999; **33**: 1203–7
85. Galinier M, Pathak A, Fourcade J, et al. Depressed low frequency power of heart rate variability as an independent predictor of sudden death in chronic heart failure. *Eur Heart J* 2000; **21**: 475–82
86. Bilchick KC, Fetis B, Djoukeng R, et al. Prognostic value of heart rate variability in chronic congestive heart failure (Veterans Affairs' Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure). *Am J Cardiol* 2002; **90**: 24–8
87. Guzzetti S, La Rovere MT, Pinna GD, et al. Different spectral components of 24h heart rate variability are related to different modes of death in chronic heart failure. *Eur Heart J* 2005; **26**: 357-62
88. Bauer A, Malik M, Schmidt G, et al. Heart Rate Turbulence: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use: International Society for Holter and Non-invasive Electrophysiology Consensus. *J Am Coll Cardiol* 2008; **52**: 1353-65
89. Mrowka R, Persson PB, Theres H, et al. Blunted arterial baroreflex causes "pathological" heart rate turbulence. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2000; **279**: R1171-1175

90. Guzik P, Schmidt G. A phenomenon of heart-rate turbulence, its evaluation, and prognostic value. *Card Electrophysiol Rev* 2002; **6**: 256–261
91. Moore RK, Groves DG, Barlow PE, et al. Heart rate turbulence and death due to cardiac decompensation in patient with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2006; **8**: 585-90
92. Grimm W, Schmidt G, Maisch B, et al. Prognostic significance of heart rate turbulence following ventricular premature beats in patient with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003; **14**: 819-24
93. Cygankiewicz I, Zareba W, Vazquez R, et al. Muerte Subita en Insuficiencia Cardiaca Investigators. Heart rate turbulence predicts all-cause mortality and sudden death in congestive heart failure patients. *Heart Rhythm* 2008; **5**: 1095-102
94. Miwa Y, Ikeda T, Sakaki K, et al. Heart rate turbulence as a predictor of cardiac mortality and arrhythmic events in patients with dilated cardiomyopathy: a prospective study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009; **20**: 788–795
95. Stein PK, Deedvvania P. Usefulness of abnormal heart rate turbulence to predict cardiovascular mortality in high-risk patients with acute myocardial infarction and left ventricular dysfunction (from the EPHEBUS Study). *Am J Cardiol* 2009; **103**:1495-9
96. Gronefeld GC, Kuck KH, Ptaszynski P, et al. Refined risk stratification by heart rate turbulence in patients with reduced left ventricular function early after myocardial infarction: results of the DİNAMIT Holter substudy. *Heart Rhythm* 2005; **2**: S53
97. Licette CYL, Adriaan AV, Dirk JV, et al. Vitamin D status and outcomes in heart failure patient. *Eur J Heart Fail* 2011; **13**: 619-625

98. Louise LS, Torben SJ, Ulrich B, et al. Parathyroid hormone and vitamin D – markers for cardiovascular and all cause mortality in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2011; **13**: 626-32
99. Drechsler C, Pilz S, Obermayer B, et al. Vitamin D deficiency is associated with sudden cardiac death, combined cardiovascular events and mortality in haemodialysis patients. *Eur Heart J* 2010; **31**: 2253–2261
100. Kim HW, Park CW, Shin YS, et al. Calcitriol regresses cardiac hypertrophy and QT dispersion in secondary hyperparathyroidism on hemodialysis. *Nephron Clin Pract* 2006; **102**: 21–29
101. Browne KF, Zipes DP, Heger JJ, et al. Influence of the autonomic nervous system on the QT interval in man. *Am J Cardiol* 1982; **50**: 1099-103
102. Witham MD, Dove FJ, Sugden JA, et al. The effect of vitamin D replacement on markers of vascular health in stroke patients - A randomised controlled trial. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2010 Dec 29. [Epub ahead of print]
103. Praskurnichi EA, Shevchenko OP, Makarova SV, et al. Antihypertensive activity and effect on parameters of heart rate variability of beta-blockers carvedilol and metoprolol. *Kardiologia* 2005; **45**: 17–23
104. Saxon LA. Improvement in heart rate turbulence as a measure of response to beta blocker therapy for heart failure. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004; **15** (7): 757-8
105. Malik M. Heart rate variability. *Curr Opinion Cardiology* 1998; **13**: 36–44
106. Lin LY, Lai LP, Lin JL, et al. Tight mechanism correlation between heart rate turbulence and baroreflex sensitivity: sequential autonomic blockade analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002; **13**: 427–431

- 107.** Ozdemir M, Arslan U, Turkoğlu S, et al. Losatan improves heart rate variability and heart rate turbulence in hear failure due to ischemik cardiomyopathy. *J Card Fail* 2007; **13 (10)**: 812-7
- 108.** Pieper SJ, Hammill SC. Heart rate variability: technique and investigational applications in cardiovascular medicine. *Mayo Clin Proc* 1995; **70**: 955-964