

**T.C.
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**YENİ TANI KONMUŞ HİPERTANSİF BİREYLERDE
KALP HIZI DEĞİŞKENLİĞİ VE
KALP HIZI TÜRBÜLANSI**

UZMANLIK TEZİ

DR. CELAL KİLİT

AFYONKARAHİSAR 2006

**T.C.
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**YENİ TANI KONMUŞ HİPERTANSİF BİREYLERDE
KALP HIZI DEĞİŞKENLİĞİ VE
KALP HIZI TÜRBÜLANSI**

UZMANLIK TEZİ

DR. CELAL KİLİT

TEZ DANIŞMANI: DOÇ. DR. ERSEL ONRAT

AFYONKARAHİSAR 2006

T.C.
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

Tez Başlığı : **Yeni Tanı Konmuş Hipertansif Bireylerde Kalp Hızı Değişkenliği ve Kalp Hızı Türbülansı**
Tezi Hazırlayan : **Dr. Celal Kilit**
Tez Savunma Tarihi : **25.09.2006**
Tez Kabul Tarihi : **25.09.2006**
Tez Danışmanı : **Doç. Dr. Ersel Onrat**

İş bu çalışma jürimiz tarafından KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI'nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN
Prof. Dr. Ahmet Çekirdekçi

ÜYE
Doç. Dr. Ersel Onrat

ÜYE
Doç. Dr. Serap Demir

ÜYE
Yrd. Doç. Dr. Alaettin Avşar

ÜYE
Yrd. Doç. Dr. Hayrettin Sağlam

DEKAN
Prof. Dr. Ahmet Çekirdekçi

TEŐEKKÖR

Tezimin hazırlanmasında emeği geçen, bilgi ve deneyimlerini benimle paylaŐan değerli hocam, Anabilim Dalı BaŐkanımız Doç. Dr. Ersel Onrat'a, uzmanlık eğitimim boyunca yetiŐmemde emeği geçen değerli hocalarım Yrd. Doç. Dr. Alaettin Avşar'a, Yrd. Doç. Dr. Mehmet Melek'e ve Yrd. Doç. Dr. Hayrettin Sağlam'a, birlikte çalıŐtıđım asistan arkadaşlarıma, Anabilim Dalı çalıŐanlarına, hastanemizin diğer değerli doktorlarına ve tÖm çalıŐanlarına teŐekkÖrÖ borç bilirim. Ayrıca bugÖnlere gelmemde bana olağanÖstÖ gayretiyle her zaman her konuda destek olan anneme, babama, ağabeyime ve asistanlığımın en bÖyÖk ödÖlÖ olan sevgili eŐim Dr TÖrkan PaŐalı Kilit'e sonsuz teŐekkÖrlerimi sunarım.

Dr. Celal KİLİT
AFYONKARAHİSAR 2006

İÇİNDEKİLER

I-GİRİŞ	1
II-GENEL BİLGİLER	2
2.1. HİPERTANSİYON	2
2.2. AMBULATUAR KAN BASINCI MONİTÖRİZASYONU	4
2.3. ANİ KARDİYAK ÖLÜM	5
2.4. KALP HIZI DEĞİŞKENLİĞİ	7
2.5. KALP HIZI TÜRBÜLANSI	12
III-GEREÇ VE YÖNTEM	16
3.1 ÇALIŞMA POPÜLASYONU	16
3.2 AMBULATUAR KAN BASINCI MONİTÖRİZASYONU	17
3.3 HOLTER MONİTÖRİZASYONU	19
3.4 İSTATİSTİKSEL ANALİZ	23
IV-BULGULAR	24
V-TARTIŞMA	33
VI-SONUÇ	40
VII-ÖZET	42
VIII-SUMMARY	45
IX-KAYNAKLAR	48

TABLÖLAR ÇİZELGESİ

TABLO - I.....	2
Hipertansiyona bağlı gelişen kardiyovasküler komplikasyonlar	
TABLO - II.....	6
Ani kardiyak ölüme neden olan kalp hastalıkları	
TABLO - III.....	9
Kalp hızı değişkenliği zaman bağımlı parametreleri	
TABLO - IV.....	10
Kalp hızı değişkenliği frekans bağımlı parametreleri	
TABLO - V.....	10
Birbirleri ile korele olan KHD parametreleri	
TABLO - VI.....	11
Kalp hızı değişkenliği parametrelerinin normal değerleri	
TABLO - VII.....	19
Erişkinlerdeki normal ambulatuar kan basıncı değerleri	
TABLO - VIII.....	21
VEA'ların KHT ölçümü için uygunluk kriterleri	
TABLO - IX.....	24
Gruplarının demografik özelliklerinin karşılaştırılması	
TABLO - X.....	25
Gruplarının KHD parametrelerinin karşılaştırılması	

TABLO - XI.....	29
Hipertansiyon grubunda KHD parametreleri ile KHT parametrelerinin ilişkisi	
TABLO - XII.....	30
Dipper ve non-dipper hipertansiyonu olan bireylerin zaman bağımlı KHD parametrelerinin karşılaştırılması	
TABLO - XIII.....	31
KHD parametreleri ile sistolik ve diyastolik kan basınçlarındaki noktürnal düşüş oranları arasındaki ilişki	
TABLO - XIV.....	31
Hipertansiyon grubunda KHD ve KHT parametreleri ile kalp hızı arasındaki ilişki	

ŞEKİLLER ÇİZELGESİ

Şekil - 1.....	13
VEA öncesi ve sonrasındaki RR aralıkları	
Şekil - 2.....	18
Tracker NIBP2 AKBM sistemi	
Şekil - 3.....	20
Lifecard CF Dijital Kaydedici	
Şekil - 4.....	22
Türbülans başlangıç değerinin hesaplanması	
Şekil - 5.....	22
Türbülans eğimi değerinin hesaplanması	
Şekil - 6.....	25
Hipertansiyon grubunda SDNN ile SDANN'nin ilişkisi	
Şekil - 7.....	26
Grupların KHT parametrelerine göre dağılımları	
Şekil - 8.....	27
Güven aralığına göre TB farklarının karşılaştırılması	
Şekil - 9.....	27
Güven aralığına göre TE farklarının karşılaştırılması	
Şekil - 10.....	28
Hipertansiyon grubunda TB ile RMSSD'nin ilişkisi	

Şekil - 11.....	29
Hipertansiyon grubunda TB ile NN50 sayısının ilişkisi	

GİRİŞ

Hipertansiyon, yüksek kan basıncına yol açan birçok faktörün rol oynadığı heterojen bir hastalıktır. Bu hastalarda, ventriküler aritmi ve buna bağlı ani kardiyak ölüm riski artmıştır (1,2). Hipertansiyon tedavisindeki gelişmelere rağmen, bu hastalığa bağlı mortalite oranı halen yüksek seyretmektedir. Ani kardiyak ölüm, kardiyovasküler hastalıklardan kaynaklanan ölümlerin yarısını oluşturmaktadır (3). Halen bu ölümlerin yüksek olması nedeniyle, mortalite riski yüksek kardiyovasküler hastaların önceden belirlenebilmesi, tedavinin yönlendirilmesi açısından çok önemlidir. Kardiyak hastalıklarda ölümcül ventriküler aritmi riskini belirlemede birçok yöntemler kullanılmaktadır. Kalp hızı değişkenliği ve kalp hızı türbülansı, son zamanlarda bu amaçla kullanıma girmiş yöntemlerdendir (4).

Kalp hızı değişkenliği, sinüs düğümünün uyarı çıkarma hızındaki değişikliklerin değerlendirilmesine dayanan bir yöntemdir. Kalp hızı değişkenliği, sempatik ve parasempatik denge hakkında bilgi verdiği için, kardiyak otonomik tonüsün bir ölçüsü ve kardiyorespiratuvar sistemin bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (5). Ayrıca kalp hızı değişkenliği, bazı hastalıklarda mortalite riskini belirlemede oldukça yararlı bilgiler sunmaktadır (6). Kalp hızı türbülansı ise ventriküler erken atım sonrası, sinüs hızındaki fizyolojik değişiklikler olarak tanımlanmakta ve barorefleks duyarlılığının bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (7). Kalp hastalarında bozulmuş kalp hızı türbülansının mortalite ile ilişkili olduğu, birçok çalışmada gösterilmiştir (8).

Çalışmamızın amacı, yeni tanı konmuş ve kardiyovasküler hedef organ hasarı henüz gelişmemiş hipertansiyon hastalarında, ani kardiyak ölüm riskinin, kalp hızı değişkenliği ve kalp hızı türbülansı parametreleri kullanılarak belirlenmesidir.

GENEL BİLGİLER

HİPERTANSİYON

Sistemik hipertansiyon, arteriyel sistolik ve diyastolik kan basıncı değerlerinin sağlıklı topluma kıyasla daha yüksek değerlerde seyretmesidir. Hipertansiyon, sıklığı ve yaygınlığı yaşla artan, önemli bir halk sağlığı problemidir (9). TEKHARF çalışmasının 1990 yılında açıklanan sonuçlarına göre, ülkemizde erişkinlerin yaklaşık üçte birinde hipertansiyon saptanmıştır (10).

Hipertansiyon fizyopatolojisinde, yüksek sol ventrikül duvar stresi, miyokard gen ekspresyonunda değişiklikler, endotel fonksiyon bozukluğu, adrenerjik ve renin-anjiyotensin sistemlerinin aktivasyonu gibi hemodinamik, vasküler, kardiyak ve nörohumoral birçok süreç rol oynar. Bu süreçlerin etkileşimi ile hipertansiyon, birçok kardiyovasküler komplikasyonlara neden olmaktadır (11,12) (Tablo - I).

Tablo - I: Hipertansiyona bağlı gelişen kardiyovasküler komplikasyonlar

KALP	VASKÜLER
Sol ventrikül hipertrofisi	Azalmış arteriyel elastikiyet
Sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu	Aortik dilatasyon
Sol ventrikül diyastolik fonksiyon bozukluğu	Torasik aort anevrizması
Koroner mikrovasküler hastalık	Periferik arteriyel anevrizma
Koroner aterosklerotik hastalık	Aort diseksiyonu
Kronik kararlı angina pectoris	Periferik arter hastalığı
Kararsız angina pectoris	
Akut miyokard infarktüsü	
Ani kardiyak ölüm	
Ventriküler aritmiler	

Sempatik sinir sistemi aktivasyonunun artması, hem kan basıncı normal olan hem de hipertansiyonu olan kişilerde, kalp, böbrek ve periferik damar yatağının uyarılması ile, sırasıyla kalp debisinde, sıvı tutulumunda

ve damar direncinde artışa yol açarak kan basıncını yükseltir (13). Artan sempatik aktivasyon, hipertansiyonun gelişmesine katkıda bulunur. Ancak zaman içinde, sempatik aktivasyon azalır ve oluşmuş hipertansiyonun idamesinde daha az rol oynar. Sistemik hipertansiyonda esas mekanizma, artmış vasküler dirençtir (14).

Norepinefrin, postgangliyonik sempatik sinir uçlarından salınan en önde gelen uyarı ileticisidir. Dolaşımdaki norepinefrin düzeyleri, hipertansiyonu olan bireylerde kan basıncı normal olan bireylere göre daha yüksektir (yaklaşık %30 oranında) (15). Bu durum, hipertansiyonu olan bireylerde sempatik aktivasyonun daha yüksek olduğunu gösterir. Bu ilişki, özellikle genç hastalarda (<40 yaş) geçerlidir ve yaşın artması ile birlikte azalma eğilimindedir (15). Bu azalma, artmış sempatik aktivitenin, hipertansiyonun gelişmesine katkıda bulunduğunu, idamesine ise katkısının azaldığını gösterir. Ayrıca hipertansiyonu olan hastalarda vagal aktivitenin azalmış olduğu da gösterilmiştir (16). Otonomik dengedeki bu bozuklukların hastalığın ciddiyeti ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Elektrokardiyografi (EKG) veya ekokardiyografi ile tanı konan sol ventrikül hipertrofisi, kardiyak komplikasyonlara esas olarak katkıda bulunan etkendir (17). Hipertansiyon ile ilişkili kalp yetmezliği, ventriküler yeniden yapılanma ile karakterizedir. Kan basıncı kontrolünün ve miyokard iskemisinin derecesine göre, asemptomatik diyastolik sol ventrikül disfonksiyonundan semptomatik sistolik disfonksiyona kadar ilerleyebilir (18). Birlikte bulunan aterosklerotik koroner kalp hastalığı ve hipertansiyon, tüm kardiyovasküler olayların riskini ve akut koroner sendromların komplikasyon gelişme olasılığını yükseltir (19). Özellikle sol ventrikül hipertrofisi ve miyokard iskemisi olan hipertansiyon hastalarında, aritmiler ve ani kardiyak ölüm (AKÖ) riski artmıştır (20).

Hipertansiyonda kardiyovasküler mortalite riskini belirlemede birçok metoddan yararlanılmıştır. Bu metodlardan bir tanesi de ventriküler aritmi

riskinin değerlendirilmesinde kullanılan T dalga değişkenliğidir. Özellikle sol ventrikül hipertrofinin geliştiği hipertansiyon olgularında, ventriküler taşiaritmi riskinde artışı gösteren T dalga değişkenliği saptanmıştır (21). Artmış ventriküler taşiaritmi riskinin bir diğer belirleyicisi olan QT aralığı dispersiyonu da hipertansiyon hastalarında artmış olarak bulunmuştur (22).

Diyabet, dislipidemi, sigara tüketimi ve fiziksel aktivite azlığı gibi risk faktörlerini tedavi ederek toplam mutlak kardiyovasküler hastalık riskini azaltmak, hipertansiyon tedavisinin çok önemli bir ögesidir. Direkt etkili vazodilatör ilaçlar hariç, antihipertansif ilaçların birçoğu ile sol ventrikül hipertrofinde gerileme olduğu gösterilmiştir (23). Sol ventrikül hipertrofinin geriletilmesinin, genel kardiyovasküler riski azalttığı gösterilmiştir (24).

Hipertansiyonla birlikte bulunan kardiyak komplikasyonların tedavisinde, uygun olan antihipertansif ilaçların seçilmesi gereklidir. Sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu olan hastalarda anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, miyokard iskemisi ve aritmileri olan hastalarda ise beta-blokerler tercihen kullanılırlar.

AMBULATUAR KAN BASINCI MONİTÖRİZASYONU

Girişimsel olmayan ambulatuvar kan basıncı monitörizasyonunun (AKBM) geliştirilmesi, hastaların kan basınçlarının çok daha doğru olarak belirlenmesine olanak tanımıştır. Ambulatuvar monitörizasyon, ortalama ya da gerçek kan basıncını daha doğru göstermenin yanı sıra, geleneksel yöntemlerle saptanamayan kan basıncındaki 24 saatlik değişimleri de belirleyebilmektedir. Ambulatuvar ölçümle elde edilen kan basıncı değerleri, klinikte klasik yöntemle elde edilen kan basıncı değerleriyle karşılaştırıldığında, ambulatuvar yöntemin hipertansiyon komplikasyonlarını ve kardiyovasküler morbiditeyi öngörmeye çok daha değerli olduğu saptanmıştır (25). AKBM'nin en sık kullanıldığı ve faydalı olduğunun

düşünüldüğü hastalar, beyaz önlük hipertansiyonu şüphesi bulunanlar, noktürnal kan basıncı değişikliklerinin önemli olduğu düşünülen hastalar, hipertansiyonu olan yaşlılar, dirençli hipertansiyonlular, hipertansiyon için ilaç kullanan ve hipotansiyona bağlı olduğu düşünülen semptomları olan hastalar ve hipertansiyonlu gebeler olarak sayılabilir (26).

Çalışmalar, erişkinlerde kan basıncının gece düşüş gösterdiğini ortaya çıkarmıştır (27). Gece kan basıncında meydana gelen düşme oranı kişiden kişiye değişkenlik gösterebilmekle birlikte, bireylerin büyük çoğunluğunda %10-20 arasında değişmektedir. Gece kan basıncı düşüşünün %10 ile 20 arasında izlendiği kişiler “dipper”, düşüşün %10’un altında olduğu veya düşüşün gözlenmediği kişiler ise “non-dipper” olarak tanımlanmaktadır (27).

Kan basıncı gece düşenler ve düşmeyenler diye bir sınıflandırma yapılmasının nedeni, iki grup arasında kardiyovasküler morbiditenin farklı bulunmasıdır. Birkaç toplum kesitli çalışmada, non-dipper hasta gruplarında, dipper gruba kıyasla kalp, beyin ve böbrek gibi organlarda, klinik ve subklinik hedef organ hasarları daha fazla olarak saptanmıştır (28).

ANI KARDİYAK ÖLÜM

AKÖ, akut semptomların başlamasından sonraki bir saat içinde ani bilinç kaybı ile kendini gösteren, kalp nedenli doğal ölüm olarak tanımlanmıştır (3). Ölüme yol açan kalp hastalığının var olduğu önceden bilinse bile ne zaman ve ne şekilde ölüme yol açacağı öngörülememektedir (29).

AKÖ nedenleri arasında ilk sırada koroner arter hastalığı gelmektedir (3). Kardiyomiyopatiler, diğer AKÖ nedenleri arasında önemli bir yer tutmaktadır. AKÖ’ye neden olabilen diğer kardiyovasküler hastalıklar tabloda gösterilmiştir (3) (Tablo - II).

Tablo - II: Ani kardiyak ölüme neden olan kalp hastalıkları

Koroner arter hastalığı	Endokardit
Koroner arter anomalileri	Nöro-müsküler hastalıklar
Hipertansif kalp hastalığı	Doğumsal kalp hastalığı
Miyokardiyal köprüler	Brugada sendromu
Hipertrofik kardiyomiyopati	Aritmojenik sağ ventriküler displazi
İdiyopatik konjestif kardiyomiyopati	Doğumsal uzun QT sendromu
Alkolik kardiyomiyopati	Edinsel uzun QT sendromu
Akut kalp yetmezliği	İdiyopatik ventriküler fibrilasyon
Akut miyokardit	Preeksitasyon sendromları
Aort darlığı	Primer ya da sekonder pulmoner hipertansiyon
Mitral kapak prolapsusu	Obstrüktif kavite içi tümörler
Prostetik kapak fonksiyon bozukluğu	Uykuda ölüm sendromu
Akut kardiyak tamponad	

Ani ölümlerin %91'inin nedeni aritmilerdir, en sık olarak kaydedilen aritmi ise ventriküler fibrilasyondur (3). Birçok endüstrileşmiş ülkelerde yapılmış olan çalışmalar, AKÖ için risk faktörlerinin, aterosklerotik koroner arter hastalığı risk faktörleri ile büyük ölçüde benzer olduğunu göstermiştir (30-33). Bunlar; ileri yaş, erkek cinsiyet, koroner arter hastalığı için aile öyküsü, artmış LDL kolesterol, hipertansiyon, sigara içimi ve diabetes mellitustur. Artmış kalp hızı ise, diğer risk faktörlerinden farklı olarak özellikle AKÖ için özgülüğü yüksek bir risk faktörüdür (32,34-36).

Birçok epidemiyolojik çalışma göstermiştir ki hipertansiyon, AKÖ risk artışında çok önemli bir rol oynamaktadır (1,37). Hipertansiyonu olan hastalarda, ventriküler aritmi ve buna bağlı AKÖ riski artmıştır. Bu artışın koroner arter hastalığından bağımsız ve sol ventrikül hipertrofisi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (17). Siyah ırkta beyaz ırka göre hipertansiyon sıklığının yüksek olması, siyah ırkta düşük koroner arter hastalığı sıklığına rağmen gözlenen artmış AKÖ riskini açıklayabilir (38).

Hipertansiyonda AKÖ'nün artışından sorumlu diğer bir faktör de hipertansiyonun diüretiklerle tedavisine bağlı gelişen elektrolit bozukluklarıdır. Özellikle potasyum kaybettirici diüretiklerle tedaviden dolayı AKÖ'nün arttığı gösterilmiştir (39).

Gelişmiş ülkelerin en önemli halk sağlığı problemlerinden biri olan hipertansiyonda, AKÖ riski yüksek hastaların belirlenmesi ve yüksek riskli hastalarda daha yoğun tedavi uygulanması, hipertansiyona bağlı ölümlerde belirgin azalma sağlayabilir. Hipertansiyonda kardiyovasküler ölüm riskini belirlemede birçok metoddan yararlanılmıştır. Kalp hızı değişkenliği (KHD) ve kalp hızı türbülansı da (KHT) bu amaçla kullanılabilecek yeni ve güncel risk değerlendirme metodlarıdır.

KALP HIZI DEĞİŞKENLİĞİ

Normal sinüs ritmindeki sağlıklı kişilerde, kalp vuruları arasındaki aralıkların sürekli olarak değişmesi, alışılmış ve beklenen bir özelliktir (6). Hem temel kalp hızı hem de kalp hızındaki değişikliklerin başlıca nedeni otonom tonüs değişiklikleridir: Parasempatik (ya da vagal) uyarılma kalp hızını yavaşlatırken, sempatik uyarılma ise kalbi hızlandırmaktadır (6). İstirahatte kalbin otonomik 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 otonomik kontrolü, sempatik ve parasempatik sistem arasındaki denge tarafından sağlanmaktadır. Birçok hastalıkta bu denge etkilenmekte ve kardiyak otonomik fonksiyon bozuklukları ortaya çıkmaktadır. Bu da ölümcül ritim bozukluklarının oluşmasına zemin hazırlar (40).

Kardiyak otonomik fonksiyonları belirlemede pek çok test kullanılabilir. Solunum, ortostatik değişim ve valsava manevrasına kan basıncı cevabı, el sıkma, mental aritmetik ve soğuk-basınç testine kan basıncı cevabı, bu amaçla kullanılan klasik testlerdendir (41). Klasik testler, otonomik fonksiyonları belirlemede yetersiz kalmaktadır (42). KHD, 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 metodlar kullanılarak yapılabilmektedir. KHD ölçümünde ilk basamak, yüzey EKG'sinde ölçülen ardışık R dalgalarının analizidir. Aslında sinoatriyal uyarıyı esas yansıtan P dalgaları olmasına rağmen, EKG'de R dalgalarını saptamak daha kolay olduğundan R dalgaları KHD analizinde 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 (43).

Holterdeki veri işleme programında oluşturulan vuru dosyasındaki normal-normal (NN) R aralıkları, bilgisayarla KHD ölçümünde temel alınır. Kayıtların geçerli olabilmesi için kalp hızını etkileyen faktörler, kayıt süresi boyunca sabit olmalıdır.

KHD ölçümü, zaman bağımlı metod ve frekans bağımlı metod olmak üzere iki ana yöntemle yapılır.

1. 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 tabloda özetlenmiştir (43) (Tablo - III).

Tablo - III: Kalp hızı değişkenliği zaman bağımlı parametreleri

Değişken	Birim	Tanım
Ortalama NN	ms	İki normal kalp vurusu arasındaki ortalama çevirim uzunluğu
SDNN	ms	İnceleme boyunca bütün NN aralıklarının farkı
SDNN indeksi	ms	Beş dakikalık kayıtlarda bütün NN aralıklarının standart sapmalarının ortalaması
SDANN	ms	Çalışma süresi boyunca 5 dakikalık kayıtlarda ortalama NN aralıklarının standart sapması
RMSSD	ms	Yirmi dört saatlik kayıta ardışık NN aralıkları farklarının karelerinin toplamının karekökü
NN50 sayısı		Tüm kayıt boyunca aralarında 50 ms'den fazla fark olan komşu NN aralığı sayısı
pNN50	%	NN 50 sayısının toplam tüm NN sayısına bölümü
Triangular indeks		Tüm NN interval sayısının mod uzunluğundaki NN aralığı sayısına bölümü

NN: Normal-Normal, ms: milisaniye

NN aralıkları 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 tonüsteki değişiklikleri yansıtırlar (44). NN aralığından doğrudan hesaplanabilen değişkenlerde (SDNN, SDANN, SDNN indeksi) diüurnal etkileşim söz konusudur ve kalp hızında solunuma bağlı oluşan kısa süreli değişikliklerin katkısı azdır (44). Bu ölçümlerle solunum, tilt ve valsalva manevrasına ikincil kalp hızındaki değişimler değerlendirilebilir (44).

2. Frekans Bağımlı Ölçümler: 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 açıdan karmaşık ölçümlerdir. Burada değişik frekanslardaki periyodik kalp hızı dalgalanmalarından faydalanılarak kalp hızındaki tüm değişme miktarları hakkında bilgi edinilir (5). "Power Spectral Density" analizi kullanılarak

frekans bazında yapılan ölçümler 0-0.5 Hertz arasında değişen 5 frekans bandından oluşur. Bu frekans bantları ve özellikleri tabloda özetlenmiştir (43) (Tablo - IV).

Tablo - IV: Kalp hızı değişkenliği frekans bağımlı parametreleri

Değişken	Frekans Bandı	Frekans (Hertz)	Özellikleri	Kayıt süresi
HF	Yüksek FB	0.20-0.35	Parasempatik aktivasyonla ilgilidir. Solunumdan etkilenir.	Kısa (1-5 dk) ve uzun
LF	Düşük FB	0.02-0.05	Sempatik ve parasempatik tonüsü yansıtır. Termoregülasyon ve periferik vazomotor aktivite ile ilgilidir.	Kısa (1-5 dk) ve uzun
MF	Orta FB	0.05-0.20	Sempatik ve parasempatik tonüsü yansıtır. Baroreseptör aktivite ile ilgilidir.	Kısa (1-5 dk)
VLF	Çok düşük FB	0.0333-0.04	Bilinmiyor	Kısa (15 dk) ve uzun
ULF	Ultra düşük FB	<0.0033	Bilinmiyor	Uzun (>24 saat)

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

Bu frekans bantlarından en sık LF, HF ve bunların oranı (LF/HF) kullanılmaktadır. HF'nin artması parasempatik etkiyi, LF'nin artması ise sempatik etkiyi göstermektedir (43). Zaman bağımlı parametreler ile frekans bağımlı parametrelerin birbirleriyle güçlü bir şekilde korele olduğu gösterilmiştir (45) (Tablo - V).

Tablo - V: Birbirleri ile korele olan KHD parametreleri

SDNN	Total güç
SDANN	ULF
SDNN indeksi	VLF
pNN50, RMSSD	HF
SDNN	SDANN, Triangular indeks
RMSSD	pNN50

KHD 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 (43). 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. Bunların normal değerleri tabloda gösterilmiştir (43) (Tablo - VI).

Tablo - VI: Kalp hızı değişkenliği parametrelerinin normal değerleri

Zamansal ölçümler	Normal değerler
SDNN (ms)	141±39
SDANN (ms)	127±35
RMSSD (ms)	27±12
Triangular indeks	37±15

Değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

Ancak diğer zaman bağımlı KHD parametrelerinden SDNN indeks ve pNN50, sık kullanılmakla beraber bu parametreler için önerilen tam bir standardizasyon yoktur (5,6,43).

Değişik KHD ölçümleri, otonom tonüs ve kardiyak innervasyon üzerine birbirini tamamlayan bilgiler sağladığı gibi, çeşitli hastalık durumlarında ani ölüm, kardiyak ve genel mortalite riski konusunda önemli bilgiler verir (6). KHD'de azalma, sempatik tonüs artışı ve vagal tonüs azalmasının bir göstergesi olup, ölümcül ventriküler aritmide artış ile ilişkilidir (45). Azalmış KHD'nin klinik önemi 2 hasta grubunda ispat edilmiştir: 1) Akut miyokard infarktüsü sonrası risk belirlemede (46-48) ve 2) Diyabetik nöropatide erken uyarıcı bir işaret olarak (5).

"Multicentre Post-Infarction Program" (MPIP) çalışmasında, akut miyokard infarktüsünden 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 (47). Quintana ve ark.'nın yaptığı bir başka çalışmada da miyokard infarktüsü geçiren bireylerde azalmış KHD'nin, mortalite ve aritmik komplikasyonların bağımsız bir öngörücüsü olduğu gösterilmiştir (48).

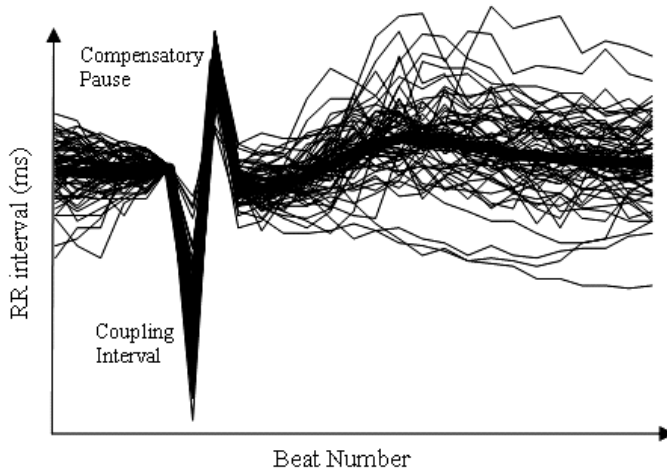
Kardiyak otonom fonksiyon bozukluğu, diabetes mellitus'un erken ve sık olarak görülen bir komplikasyonudur ve diabetes mellitus'lu hastaların bir kısmında ilk tanı konulduğu anda otonomik disfonksiyon mevcuttur (49,50). Kardiyak otonomik nöropatinin sessiz iskemi, miyokard infarktüsü ve yaşamı tehdit eden kardiyak aritmilere neden olduğu düşünülmektedir (51). Kardiyak otonom nöropatinin tanısında, standart otonom testler dışında KHD gibi girişimsel olmayan testler de sıklıkla kullanılmaktadır. KHD, diyabetik otonom nöropati tanısında da değerli bulunmuştur (52-56). 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 (57).

Esansiyel hipertansiyonda KHD baskılanmıştır (5,58). Özellikle düşük frekans bandında artış görülür. Ancak bunun sonlanımı öngörmedeki değeri gösterilememiştir (5). Hipertansiyonu olan bireylerde kan basıncının düşürülmesi ile KHD parametrelerinde düzelme olmaktadır (59). Özellikle beta-blokerler ve anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin KHD'yi olumlu yönde etkilediği gösterilmiştir (60,61).

KALP HIZI TÜRBÜLANSI

KHT, bir ventriküler erken atım (VEA) sonrası oluşan sinüs ritim siklus uzunluğundaki dalgalanmalar olarak tanımlanmakta olup, barorefleks duyarlılığının bir göstergesidir (7,62). KHT, literatürde ilk defa

Schmidt ve ark. tarafından kullanılmıştır. Çalışmalarında, akut miyokard infarktüsü sonrası Holter kayıtları alınan hastalarda KHT'yi gösteren iki parametreyi, türbülans başlangıcı (TB) ve türbülans eğimi (TE) olarak tanımlamışlardır (7). Mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber, VEA'nın neden olduğu kan basıncındaki düşme, aortik ve karotid arterlerdeki baroreseptörler tarafından algılanmakta ve önce vagal aktivitede azalmaya, ardından da sempatik aktivitede artışa yol açmaktadır. Kompanzatuvar aralık sonrası gelen atımla artan nabız basıncı da tersi etki göstererek vagal aktivitede artma-sempatik aktivitede azalmaya neden olmaktadır (7). Bunun sonucunda kalp önce hızlanmakta sonra yavaşlamaktadır (Şekil - 1).



Şekil - 1: VEA öncesi ve sonrasındaki RR aralıkları

Şekilde bir hastadaki 60 adet VEA'nın öncesi ve sonrasındaki RR aralıkları gösterilmektedir (ince çizgiler). Kalın çizgi, 60 adetlik serinin ortalamasını göstermektedir.

TB ve TE, sırası ile bu kalp hızı artışını ve azalmasını yansıtmaktadır. Bu parametreler, 24 saatlik EKG Holter kayıtları üzerinden bir program aracılığıyla hesaplanabileceği gibi, takılabilir kardiyoverter defibrilatörü olan hastaların cihaz hafıza kayıtlarından ve elektrofizyoloji laboratuvarında intrakardiyak uyarı ile oluşturulan VEA'lar kullanılarak da hesaplanabilmektedir (63). Schmidt ve ark., TB ve TE'nin normal değerlerini sırasıyla <0 ve >2.5 ms/RR olarak saptamışlardır. KHT,

ventrikülofazik sinüs aritmisi ile ortak mekanizmaları paylaşmaktadır (64). Arteriyel barorefleks mekanizmalar bu dalgalanmadan sorumlu tutulmaktadır (65).

Düşük riskli hastalarda VEA'dan sonra sinüs ritmi karakteristik olarak önce hızlanma ve devamında yavaşlama göstermektedir (7). Bu karakteristik yapı, aritmik mortalite açısından yüksek riskli hastalarda gözlenmemektedir (66,67). Baroreseptör duyarlılığı azalmış hastalarda VEA sonrası gözlenen kalp hızı trendinin, yüksek riskli hastalarda gözlenen yapıya benzer olduğu ve sinüs düğümü üzerindeki korunmuş vagal etkinin KHT parametreleri için gerekli olduğu, değişik çalışmalarda ortaya konmuştur (65,67).

MPIP ve "European Myocardial Infarction and Amiodarone Trial" (EMIAT) çalışılmalarında, plasebo kolundaki hastalar için anormal TB ve anormal TE, tek başına mortalitenin öngörülmesinde en kuvvetli risk belirleyicileri olarak saptanmışlardır. Bu çalışmalarda risk oranı TB için 3.2 ($p<0.0001$), TE için 3.2 ($p<0.0001$) olarak belirlenmiştir (7). Benzer bir sonuç "Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction" (ATRAMI) alt çalışmasından elde edilmiştir ve miyokard infarktüsü sonrası düşük riskli hastalarda KHT'nin mortaliteyi öngörmeye göreli risk oranı 6.87 ($p<0.0001$) bulunmuştur (68). Yine aynı çalışmada bozulmuş KHT'nin, miyokard infarktüsü sonrası AKÖ'nün bilinen en güçlü EKG bağımlı risk belirleyicisi olduğu bulunmuştur (46). KHT, özellikle miyokard infarktüsü sonrası aritmik mortalite riskinin belirlenmesinde kullanılmaktadır ve Avrupa Kardiyoloji Derneği, KHT'yi vagal aktivitenin iyi bir göstergesi ve toplam mortalitenin güçlü, bağımsız bir belirleyicisi olarak kabul etmiştir (4).

Diyabetik hastalarda KHT parametreleri ile kardiyovasküler sistemin nöral kontrolündeki bozuklukların ortaya konulabileceği gösterilmiştir (69).

Kardiyak otonom nöropati saptanan diyabetik hastalarda barorefleks duyarlılığının bir göstergesi olan KHT k ntleşmektedir (69).

Sol ventrikül hipertrofinin eşlik ettiği hipertansiyonda KHT'nin azaldığının bilinmesine rağmen literatürde, bilgimiz dahilinde kardiyovasküler hedef organ hasarı gelişmemiş hipertansiyon hastalarında KHT'nin ne şekilde etkilendiğini inceleyen bir çalışma yoktur (70).

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda, Ocak 2004 ile Mart 2006 tarihleri arasında gerçekleştirildi. Çalışmaya alınan bireyler, Anabilim Dalı polikliniğine değişik nedenlerle başvuran, ilk kez hipertansiyon tanısı alan ve herhangi bir kardiyovasküler uç organ hasarı gelişmemiş hastalar arasından seçildi. Kontrol grubu ise sağlıklı gönüllülerden oluşturuldu. Çalışmada Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı AKBM, Holter, Ekokardiyografi ve Efor Testi laboratuvar ekipmanları kullanıldı.

Araştırma süresince Dünya Tıp Birliği (WHO) Helsinki Bildirgesi ve Dünya Psikiyatri Birliği, İyi Klinik Uygulamaları ve İyi Laboratuvar Uygulamaları Kurallarına uyuldu.

ÇALIŞMA POPÜLASYONU

Değişik nedenlerle Kardiyoloji Anabilim Dalı polikliniğine başvuran, daha önce hipertansiyon tanısı almamış, hipertansiyon dışında başka herhangi bir kardiyak hastalığı olmayan ve hipertansiyona bağlı herhangi bir kardiyovasküler hedef organ hasarı (örneğin sol ventrikül hipertrofisi, koroner kalp hastalığı, vb) gelişmemiş hastalar hipertansiyon grubunu oluşturmak üzere çalışmaya alındı. Kontrol grubu ise sağlıklı, gönüllü, erişkin bireylerden oluşturuldu. Hipertansiyon grubuna 38 hasta (yaş ortalaması 51±12 yıl, 26 kadın, 12 erkek), kontrol grubuna ise 56 birey (yaş ortalaması 49±12 yıl, 43 kadın, 13 erkek) dahil edildi.

Çalışmaya alınan tüm bireylere çalışma hakkında ayrıntılı bilgi verildi ve "Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu" belgesi imzalatıldı.

Tüm bireylerin ayrıntılı klinik öyküleri alındı. Detaylı bir fizik muayeneden geçirilen hastaların 12 derivasyonlu EKG'leri alındı (Nihon-Kohden Cardiofax GEM, Ecg-9020K, Japan). Tüm vakaların transtorasik

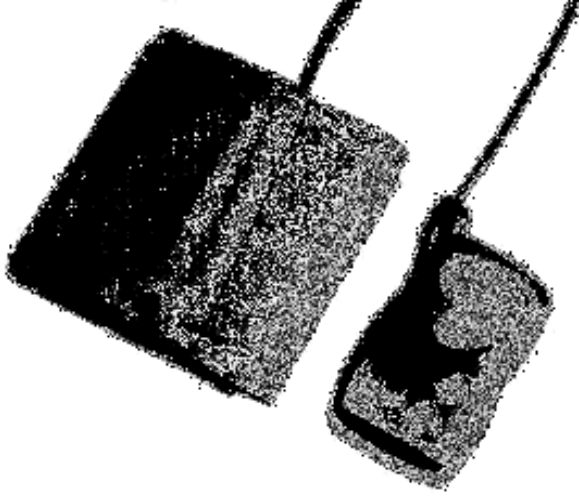
yaklaşım ile ekokardiyografileri (Hp Sonos 5500, Andover, USA) ve gerekli görülen hastaların treadmill efor testleri yapıldı (Mortara Instrument, Milwaukee, USA).

Miyokard infarktüsü öyküsü veya iskemik EKG değişikliği olan, kalp yetersizliği bulunan, hemodinamik anlamlı kapak hastalığı ve bölgesel duvar hareket bozukluğu gözlenen, sol ventrikül hipertrofisi olan hastalar çalışmaya alınmadı. Ayrıca kalıcı kalp pili olan, sinüs dışı herhangi bir ritim (örneğin atriyal fibrilasyon) saptanan, sessiz iskemiyi araştırmak üzere yapılan treadmill efor testi şüpheli veya pozitif olarak değerlendirilen, otonomik dengeyi etkileyebilecek herhangi bir ilaç kullanan, sigara içen, diyabet, böbrek yetmezliği veya tiroid fonksiyon bozukluğu gibi sistemik hastalığı olan bireyler çalışma dışı bırakıldı.

Tüm vakaların kan basıncı, en az 10 dakika oturur pozisyonda dinlenme sonrası, ölçüm yapılacak kol kalp seviyesinde ve ölçen kişi tarafından desteklenmiş iken, civalı sfigmomanometre ile (Erka, Germany) her iki koldan, en az 3'er kez ölçüldü.

AMBULATUAR KAN BASINCI MONİTÖRİZASYONU

Çalışmaya alınan tüm bireylere, 24 saat süreyle kayıt yapan, 30 dakikalık aralıklarla kan basıncı ve o andaki nabız sayısını osilometrik yöntemle otomatik olarak ölçen, kan basıncı ölçüm cihazı takılarak (Tracker NIBP2 AKBM sistemi, Reynolds Medical Ltd., Hertford, England) AKBM uygulandı (Şekil - 2).



Şekil - 2: Tracker NIBP2 AKBM sistemi

ABKM uygulaması, AKBM kılavuzundaki kurallara uygun şekilde gerçekleştirildi (71). Cihazın manşonu, iki kol arasında ölçülen sistolik kan basıncı farkı 10 mmHg'dan az ise dominant olmayan kola, 10 mmHg'den fazla ise yüksek ölçülen tarafa, dirsek çukurunun 2 ila 3 santimetre yukarısına yerleştirildi. Uygulama başlangıcında ölçülen klinik kan basıncı ile cihazın ölçtüğü değer arasında 5 mmHg'den fazla fark olması durumunda fark görülmeyene dek işlem tekrarlandı. Hastalara işlemle ilgili bilgi verilerek rutin günlük aktivitelerini yapmaları, aşırı aktivitelerden kaçınmaları ve ölçüm sırasında kollarını hareketsiz kalp seviyesinde tutmaları belirtildi. İşlemden sonra her hastanın uyku kalitesi sorgulanarak, gerektiğinde uygulama tekrarlandı. Her hastanın uyku ve uyanıklık dönemleri farklılık gösterebileceğinden gece ve gündüz zaman aralıkları her hasta için ayrı ayrı belirlendi. Genellikle, gece 12 ve sabah 07 saatleri arası uyku periyodu olarak tespit edildi. AKBM verilerinin analizinde; 270 mmHg'nin üzerindeki ve 70 mmHg'nin altındaki sistolik kan basıncı değerleri, 150 mmHg'nin üzerindeki ve 40 mmHg'nin altındaki diyastolik kan basıncı değerleri, sistolik ve diyastolik değerlerin eşit olduğu ölçümler, takip eden ve hemen sonrasındaki ölçüm ile 30 mmHg'dan fazla fark tespit edilen sistolik ve/veya diyastolik kan basıncı ölçüm değerleri kullanılmadı. Sonuçta anlamlı kabul edilebilir özelliklere sahip gündüz kan basıncı

verilerinin en az 16, gece kan basıncı verilerinin en az 8 olması durumunda kayıt yeterli sayıldı.

Erişkin gruptaki normal ambulatuar kan basıncı değerleri tabloda gösterilmiştir (72,73) (Tablo - VII).

Tablo - VII: Erişkinlerdeki normal ambulatuar kan basıncı değerleri

	Ortalama Kan Basıncı	
	Sistolik	Diyastolik
24 saat	<130	<80
Gündüz	<135	<85
Gece	<120	<75

Değerler milimetre cıva olarak verilmiştir.

AKBM ile elde edilen kan basıncı ortalamaları, bu değerlere eşit veya üzerinde olan bireyler hipertansiyon hastası olarak kabul edildi.

Gece-gündüz kan basıncı değişimleri, şu formül kullanılarak hesaplandı:

$$\left[1 - \frac{\text{gece ortalama sistolik kan basıncı}}{\text{gündüz ortalama sistolik kan basıncı}} \right] \times 100$$

Hastaların gece ölçülen sistolik kan basınçları, gündüze göre %10'dan fazla azalıyorsa "dippers", %10'nun altında azalıyorsa veya düşüş gözlenmiyorsa "non-dippers" olarak sınıflandırıldılar (71-73).

HOLTER MONİTÖRİZASYONU

Tüm bireyler, EKG Holter sistemi (LifeCard CF dijital kaydedici, Reynolds Medical Ltd, Hertford, England) ile 24 saat süreyle monitörize edildi (Şekil - 3).



Şekil - 3: Lifecard CF Dijital Kaydedici

Kayıtlar bilgisayar ortamına aktarılarak önce Holter programı ile analiz edildi (Pathfinder 700 Holter Sistemi, V. 8.255, Reynolds Medical Ltd, Hertford, England). Sonrasında kayıtlar görsel olarak incelendi ve parazitli bölgeler analiz dışı bırakıldı.

Ardından yine Holter programı aracılığıyla 24 saatlik EKG kayıtları üzerinden zaman bağımlı KHD parametreleri (Ortalama NN, SDNN, SDNN indeksi, SDANN, RMSSD, NN50 sayısı, Triangular indeks), otomatik olarak hesaplandı.

Holter kaydındaki tüm VEA'lar, KHT analizinde kullanılamamaktadır. VEA'ların KHT analizinde kullanılabilmesi için sağlamaları gereken bazı kriterler tanımlanmıştır (8). Bu kriterler tabloda gösterilmiştir (Tablo - VIII).

Tablo - VIII: VEA'ların KHT ölçümü için uygunluk kriterleri

- VEA öncesi 5 ve kompanzatuvar duraklama sonrasındaki 15 sinüs vurusunda aritmi, parazit veya yanlış sınıflama olmamalıdır.
- Sinüs vurularının RR aralıkları 300 ms'den kısa veya 2000 ms'den uzun olmamalıdır.
- Ardışık iki RR aralığı arasında 200 ms'den fazla fark olmamalıdır.
- RR aralıkları ile referans aralığı (VEA öncesindeki son 5 sinüs aralığı ortalaması) arasında %20'den fazla fark olmamalıdır.
- VEA öncesi pre-ekstrasistolik aralık, normal RR aralığından en az %20 daha kısa olmalı ve post-ekstrasistolik aralık, referans aralığından en az %20 daha uzun olmalıdır.

VEA: Ventriküler erken atım

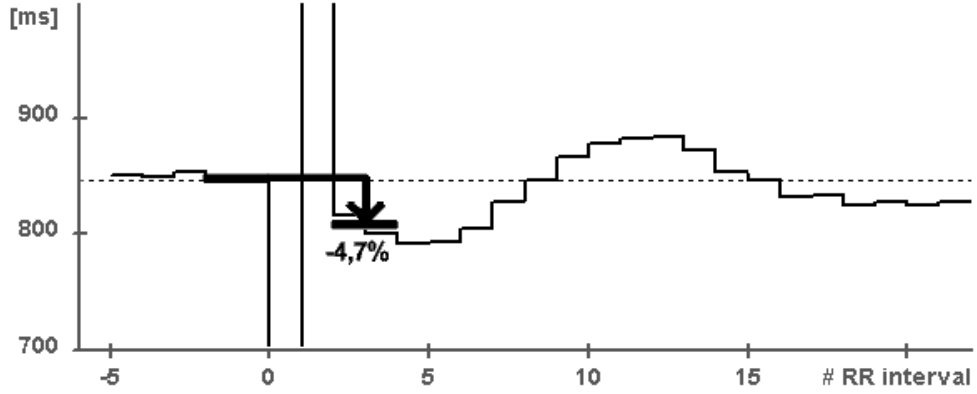
Tek VEA'dan elde edilen ölçümlerin güvenilirliği, sinüs aritmisi ve parazit gibi etkenler nedeniyle şüphelidir (8). Bu nedenle doğru KHT ölçümleri yapılabilmesi için en az 5 VEA'nın ölçümlerinin ortalaması alınmalıdır.

Çalışmaya alınan bireylerin TB ve TE değerleri, yukarıdaki kriterleri tamamlayan VEA'lar kullanılarak, bir analiz programı aracılığıyla (HRT! View Version 0.60–0.1, Munich, Germany) otomatik olarak hesaplandı. Programın VEA olarak değerlendirdiği her vuru, analiz öncesi görsel olarak değerlendirildi ve analiz için uygun olmayanlar incelemenden çıkarıldı. TB ve TE'nin hesaplanmasında, Schmidt kriterleri kullanıldı (7). Buna göre TB, şu formüle göre hesaplandı:

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

Yüzde (%) olarak ifade edilen bu değer tanımı, "VEA'yı takip eden ilk iki sinüs RR aralığı (RR_1 ve RR_2) ile VEA öncesi son iki sinüs RR aralığı ($RR_{-2}+RR_{-1}$) farkının, VEA öncesi son iki sinüs RR aralığına ($RR_{-2}+RR_{-1}$)

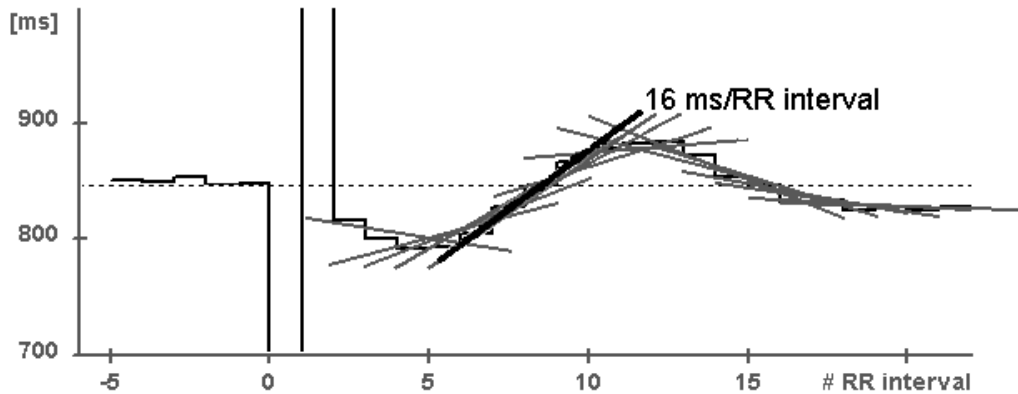
oranının yüzde olarak ifadesi" şeklinde yapıldı (Şekil - 4). Özetle TB, VEA sonrası kalbin hızlanma yüzdesini ifade etmekte olup, negatif değerler kalpte hızlanmayı (normal cevap), pozitif değerler yavaşlamayı (anormal cevap) yansıtmaktadır.



Şekil - 4: Türbülans başlangıç değerinin hesaplanması

VEA'yı takip eden ilk iki sinüs RR aralığı ile VEA öncesi son iki sinüs RR aralığı farkının, VEA öncesi son iki sinüs RR aralığına oranı % -4,7'dir. Bu değer de TB'ye karşılık gelir.

TE ise "VEA'yı takip eden ilk 20 sinüs RR aralığı içinde, ardışık 5'er RR aralığı dilimlerinin regresyon eğimlerinden en fazla pozitif olan değer" olarak tanımlandı. Bu da 5 atım içinde en fazla yavaşlama derecesinin bir göstergesidir (Şekil - 5).



Şekil - 5: Türbülans eğimi değerinin hesaplanması

Şekilde VEA'yı takip eden ilk 20 sinüs RR aralığı içinde, tüm ardışık 5'er RR aralığı dilimlerinin regresyon eğimleri gösterilmiştir (ince çizgiler). Koyu çizgi, regresyon eğimlerinden en fazla pozitif olan değeri göstermektedir. Bu değer de TE'ye karşılık gelir.

TB değeri, her VEA için ayrı ayrı hesaplandı ve ortalaması alındı. TE ise ortalama takogram üzerinden hesaplandı. Daha önce tariflendiği şekilde TB için $>0\%$ ve TE için <2.5 ms/RR değerleri patolojik olarak kabul edildi.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Olguların istatistiksel analizi için SPSS (Statistical Package for the Social Sciences ver. 12.0, SPSS Inc, Chicago, Illinois, USA) bilgisayar programı kullanıldı. Sayısal değişkenler, ortalama \pm standart sapma olarak ifade edildi. Gruplar arasındaki ortalamaların karşılaştırılmasında; normal dağılım gösteren değişkenlerde unpaired two samples t-testi (Student t test), normal dağılım göstermeyen değişkenlerde ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenler Chi-square testi ile karşılaştırıldı. Değişkenler arası ilişkinin değerlendirilmesinde Pearson's korelasyon analizi kullanıldı. İstatistiksel analizlerin tümünde $p<0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Hipertansiyon grubunu oluşturan 38 hasta ile kontrol grubunu oluşturan 58 bireyin demografik özellikleri ve karşılaştırması Tablo VI'da gösterilmiştir (Tablo - IX). Gruplar yaş ve cinsiyet dağılımı açısından benzerdi. Ortalama kalp hızları da her iki grupta benzer bulundu. Gece sistolik kan basıncında %10 ve üzerinde düşüş gerçekleşmesi (dipper), hipertansiyon grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşüktü ($p=0.02$).

Tablo - IX: Gruplarının demografik özelliklerinin karşılaştırılması

	Hipertansiyon (n=38)	Kontrol (n=56)	p
Yaş (yıl)	51±12	49±12	0.36
Cinsiyet (n, K/E)	26/12	43/13	0.37
Kalp hızı (atım/dakika)	79±11	78±9	0.55
Sistolik KB (mmHg)	140±10	116±9	<0.001
Diyastolik KB (mmHg)	84±9	69±7	<0.001
Dipper (n, %)	11/29	30/54	0.02

Değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

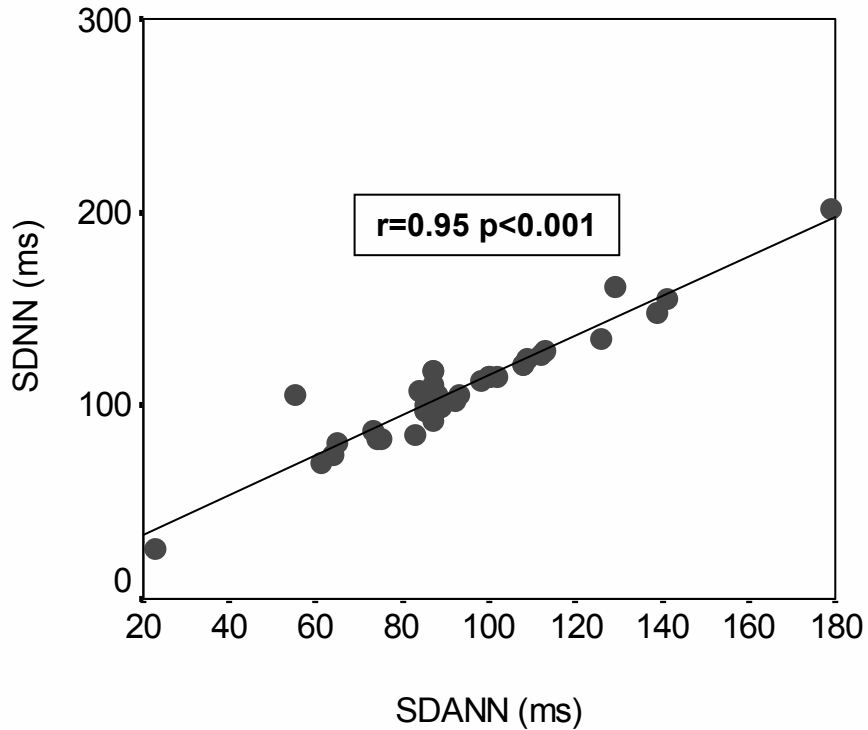
Hipertansiyon grubu ile kontrol gruplarının KHD parametreleri karşılaştırıldığında hipertansiyon grubunda SDNN ve SDANN değerleri, anlamlı derecede azalmış olarak bulundu (SDNN hipertansiyon: 109±29 ms, SDNN kontrol: 126±28 ms, $p=0.005$; SDANN hipertansiyon: 93±27 ms, SDANN kontrol: 112±28 ms, $p=0.002$). Diğer KHD parametrelerinde ise anlamlı fark saptanmadı (Tablo - X).

Tablo - X: Gruplarının KHD parametrelerinin karşılaştırılması

	Hipertansiyon (n=38)	Kontrol (n=56)	p
Ortalama NN (ms)	774±121	780±95	0.78
SDNN (ms)	109±29	126±28	0.005
SDNN indeksi (ms)	49±18	54±13	0.13
SDANN (ms)	93±27	112±28	0.002
RMSSD (ms)	31±20	30±13	0.86
NN50 sayısı	7862±10340	9002±7241	0.53
Triangular indeks	32±10	34±8	0.23

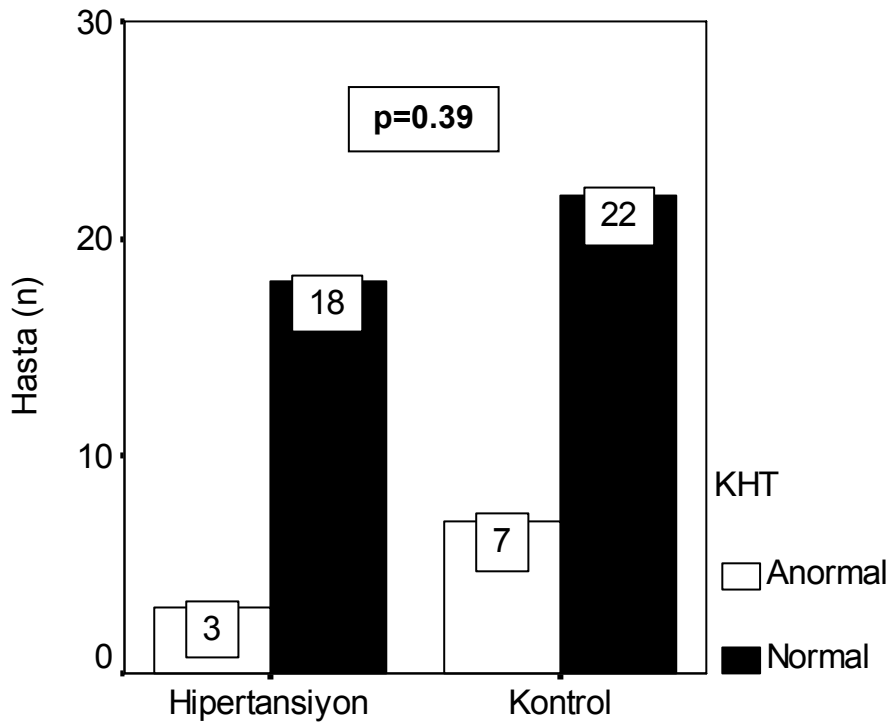
Değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

Hipertansiyon grubunda SDNN ve SDANN değerleri arasındaki korelasyona bakıldığında her iki değer arasında çok iyi derecede pozitif ilişki saptandı ($r=0.95$, $p<0.001$) (Şekil - 6).



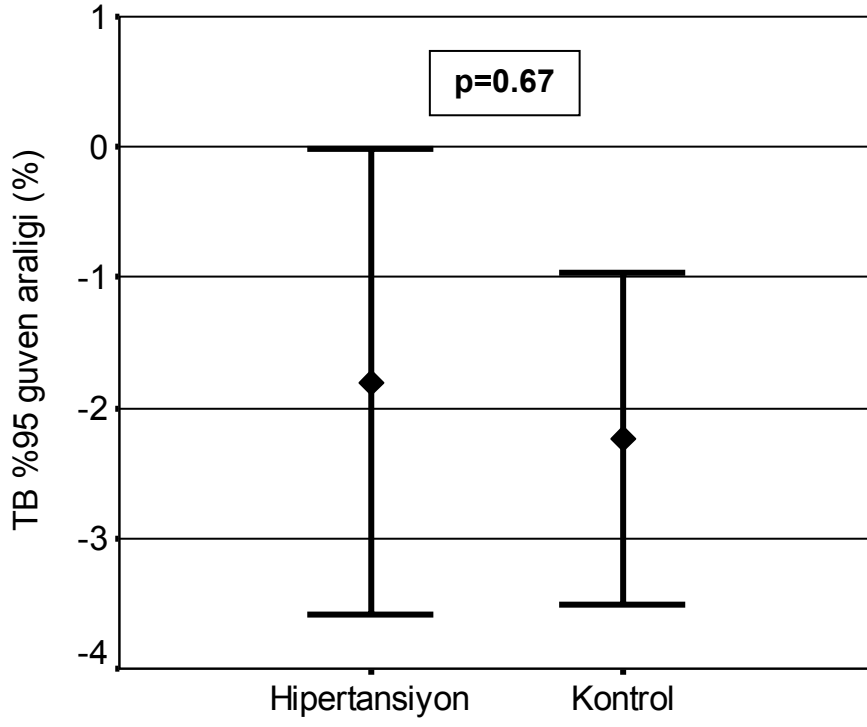
Şekil – 6: Hipertansiyon grubunda SDNN ile SDANN'nin ilişkisi

KHT parametreleri, TB ve TE; 24 saatlik Holter kayıtları, KHT analizi için uygun en az 5 VEA içeren 21 hipertansiyon hastasında ve 29 kontrol bireyinde hesaplanabildi. Hipertansiyon grubundaki 21 hastanın 3'ünde TB veya TE değerlerinin en az biri anormal sınırlardaydı. Yirmi dokuz kontrol bireyinin ise 7'sinde TB veya TE değerlerinin en az biri anormal sınırlardaydı. Hipertansiyon ve kontrol grupları, KHT parametrelerinin normal veya anormal olmasına göre alt gruplara ayrıldığında, alt gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.39$) (Şekil - 7).

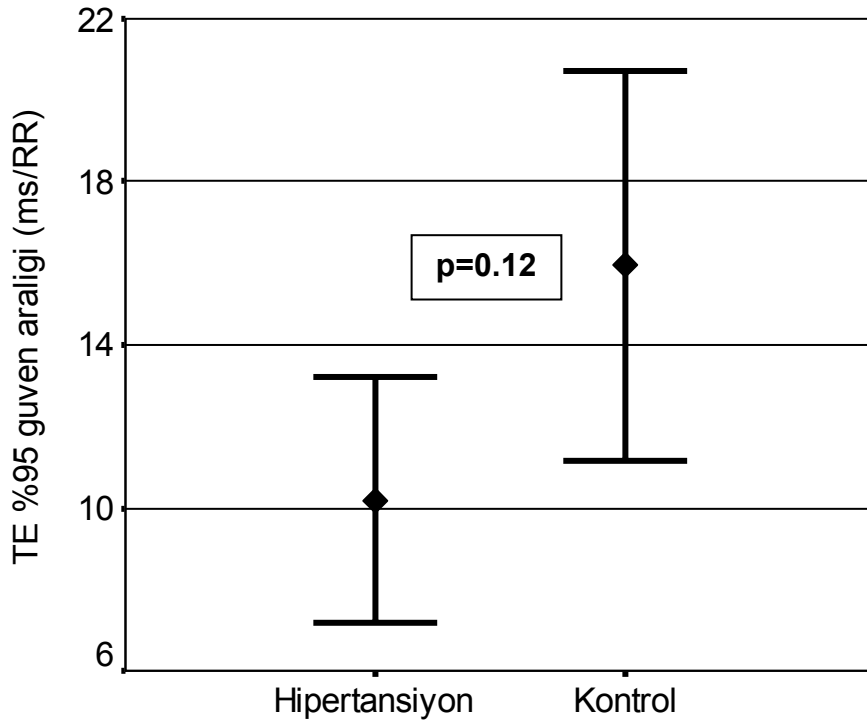


Şekil - 7: Grupların KHT parametrelerine göre dağılımları

Hipertansiyon ve kontrol grupların KHT parametrelerinin ortalamaları karşılaştırıldığında ise yine anlamlı bir fark saptanmadı (TB hipertansiyon: $\%-1.8\pm3.9$, TB kontrol: $\%-2.2\pm3.3$, $p=0.67$; TE hipertansiyon: 10.2 ± 6.7 ms/RR, TE kontrol: 15.9 ± 12.6 ms/RR, $p=0.12$) (Şekil - 8, Şekil - 9).

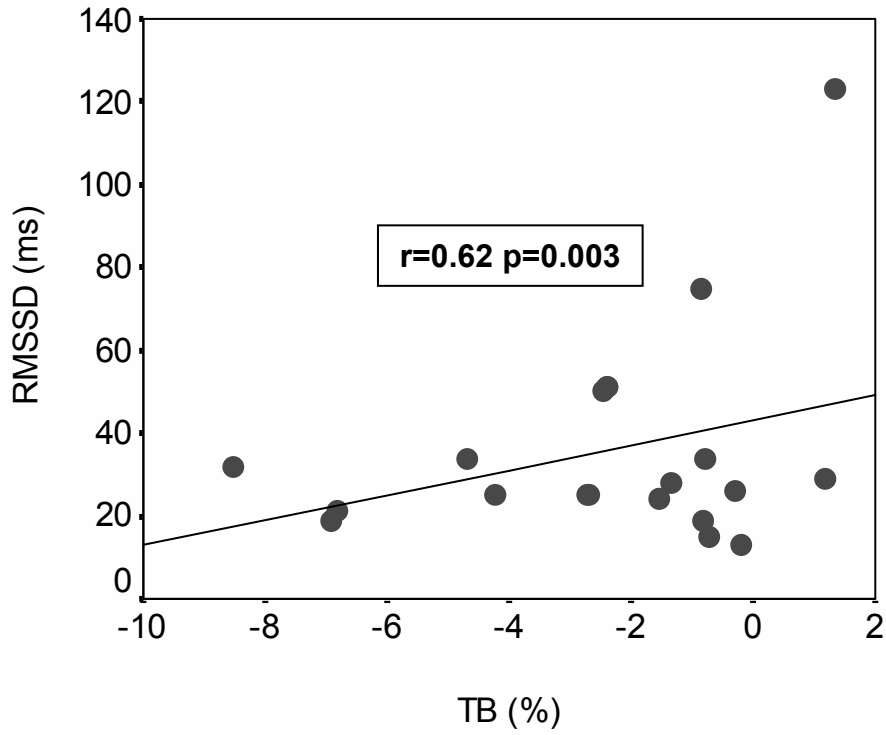


Şekil - 8: Güven aralığına göre TB farklarının karşılaştırılması

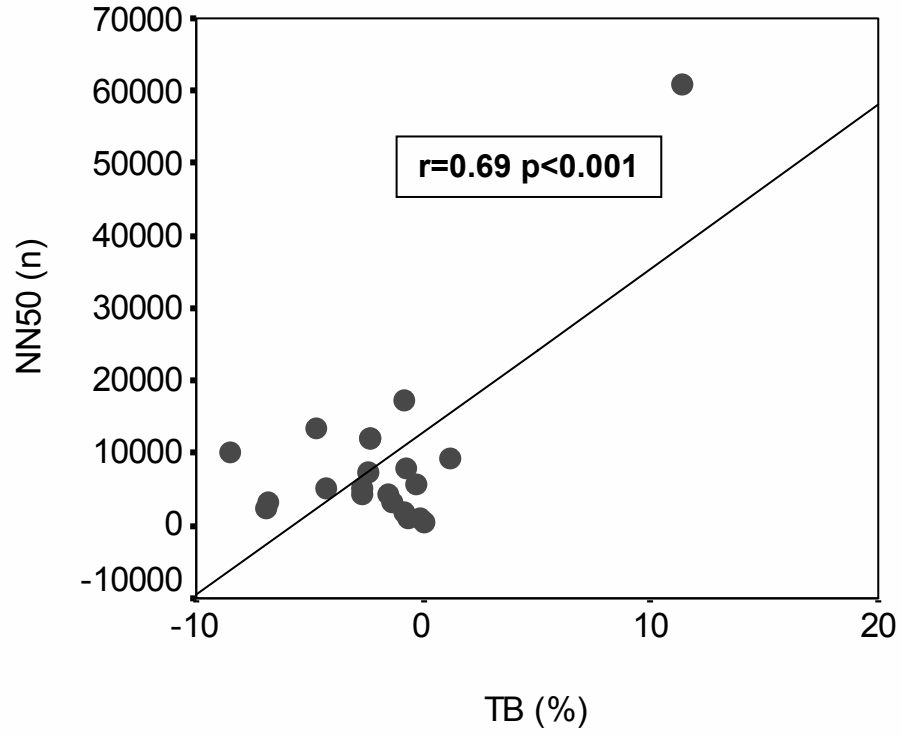


Şekil - 9: Güven aralığına göre TE farklarının karşılaştırılması

Hipertansiyon grubunda zaman bağımlı KHD parametreleri ile KHT parametrelerinin korelasyonu incelendiğinde TB ile KHD parametrelerinden RMSSD ve NN50 sayısı arasında iyi derecede pozitif korelasyon belirlendi (sırasıyla $r=0.62$, $p=0.003$; $r=0.69$, $p<0.001$) (Şekil - 10, Şekil -11) (Tablo - XI).



Şekil - 10: Hipertansiyon grubunda TB ile RMSSD'nin ilişkisi



Şekil - 11: Hipertansiyon grubunda TB ile NN50 sayısının ilişkisi

Tablo – XI: Hipertansiyon grubunda KHD parametreleri ile KHT parametrelerinin ilişkisi

	Türbülans başlangıcı		Türbülans eğimi	
	r	p	r	p
Ortalama NN	0.15	0.55	-0.26	0.25
SDNN	-0.04	0.86	0.04	0.85
SDNN indeksi	0.24	0.29	0.23	0.32
SDANN	-0.18	0.44	0.06	0.78
RMSSD	0.62	0.003	-0.09	0.70
NN50 sayısı	0.69	<0.001	-0.01	0.97
Triangular indeks	-0.10	0.65	0.30	0.18

r: Pearson korelasyon katsayısı

Hipertansiyon grubunda yaş ile KHT parametreleri arasındaki ilişki incelendiğinde anlamlı ilişki saptanmadı (Yaş - TB: $r=0.34$, $p=0.14$; Yaş - TE: $r=-0.06$, $p=0.80$). Kontrol grubunda yaş ile KHT parametreleri

arasındaki ilişki incelendiğinde ise yaş ile TE arasında orta düzeyde negatif ilişki saptandı (Yaş - TB: $r=0.27$, $p=0.15$; Yaş - TE: $r=-0.46$, $p=0.01$).

Hipertansiyonu olan bireyleri dipper ve non-dipper olmak üzere iki alt gruba ayırdığımızda dipper hipertansiyonlu hastaların yaş ortalaması, non-dipper hipertansiyonlulara göre anlamlı derecede düşük bulundu (sırasıyla 46 ± 6 yıl, 53 ± 13 yıl, $p=0.02$). Bu grupta nokturnal kan basıncı düşüşünün KHD parametrelerine olan etkisi incelendiğinde sayısal herhangi bir fark saptanmadı (Tablo - XII).

Tablo - XII: Dipper ve non-dipper hipertansiyonu olan bireylerin zaman bağımlı KHD parametrelerinin karşılaştırılması

	Dipper (n=11)	Non-dipper (n=27)	p
Ortalama NN (ms)	743 ± 73	786 ± 135	0.52
SDNN (ms)	113 ± 34	107 ± 27	0.34
SDNN indeksi (ms)	49 ± 16	49 ± 19	0.82
SDANN (ms)	99 ± 30	91 ± 26	0.43
RMSSD (ms)	26 ± 9	33 ± 23	0.77
NN50 sayısı	6789 ± 6068	8299 ± 11718	0.69
Triangular indeks (ünite)	35 ± 11	30 ± 9	0.31

Değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

Bununla birlikte zaman bağımlı KHD parametreleri ile AKBM sonucunda elde edilen sistolik ve diyastolik kan basınçlarındaki nokturnal azalma oranlarının korelasyonu incelendiğinde SDNN, SDANN ve Triangular indeks ile sistolik ve diyastolik kan basınçlarındaki nokturnal düşüş oranları arasında orta düzeyde pozitif ilişki saptandı (Tablo - XIII).

Tablo - XIII: KHD parametreleri ile sistolik ve diyastolik kan basınçlarındaki noktürnal düşüş oranları arasındaki ilişki

	Sistolik KB'deki azalma oranı		Diyastolik KB'deki azalma oranı	
	r	p	r	p
Ortalama NN	-0.04	0.81	0.04	0.82
SDNN	0.39	0.02	0.48	0.003
SDNN indeksi	0.15	0.38	0.30	0.06
SDANN	0.39	0.02	0.48	0.002
RMSSD	0.07	0.69	0.13	0.42
NN50 sayısı	0.20	0.24	0.19	0.26
Triangular indeks	0.44	0.006	0.57	<0.001

r: Pearson korelasyon katsayısı

Ayrıca hipertansiyon grubunda tüm zaman bağımlı KHD parametreleri ile kalp hızı arasında negatif korelasyon mevcuttu. Kalp hızı ile KHT parametreleri arasında ilişki yoktu (Tablo - XIV).

Tablo - XIV: Hipertansiyon grubunda KHD ve KHT parametreleri ile kalp hızı arasındaki ilişki

	Kalp hızı	
	r	p
Ortalama NN	-0.98	<0.001
SDNN	-0.53	0.001
SDNN indeksi	-0.69	<0.001
SDANN	-0.36	0.03
RMSSD	-0.46	0.003
NN50 sayısı	-0.39	0.02
Triangular indeks	-0.36	0.03
Türbülans başlangıcı	-0.15	0.51
Türbülans eğimi	0.17	0.46

r: Pearson korelasyon katsayısı

Hipertansiyonu olan bireylerde noktrnel kan basıncı düşüşünün KHT parametrelerine etkisi, hasta sayısı istatistiksel analiz için yeterli olmadığından, dipper hipertansiyonlu grupta değerlendirilemedi.

TARTIŞMA

Ani ölüm olgularının birçoğunda ölüm nedeni ventriküler taşiaritmilerdir (74). AKÖ'ye yol açan ventriküler aritmiler, 3 faktörün kombinasyonu olarak karşımıza çıkmaktadır. Bunlar: 1) Aritmojenik yapı, 2) Aritmojenik tetiklenme, 3) Otonomik tonüsteki dalgalanmalardır (75). Aritmojenik yapıyı tanımlamada koroner anjiyografi, ekokardiyografi, radyonüklid ventrikülografi ve sinyal ortalamalı EKG; aritmojenik tetiklenmeyi saptamada ise (ventriküler ektojik aktivite) Holter monitörizasyondan yararlanılmaktadır. Otonomik tonüsü ise tanımlamak oldukça zordur. Otonomik tonüsteki değişikliklere kardiyovasküler yanıtları araştırmada KHD oldukça umut verici olarak görülmektedir (76).

Ambulatuvar EKG kayıtları alınan 6693 hastanın bulunduğu bir çalışmada; aniden ölen 245 hastanın KHD'si, rasgele seçilen 268 kişilik kontrol grubunun KHD'si ile karşılaştırılmış (35). Gruplar arasında yaş, kalp yetmezliği ve miyokard infarktüsü hikayesi yönünden gerekli düzeltmeler yapıldıktan sonra, AKÖ rölaf riski, kısa dönem RR aralık değişkenliği bozulmuş hastalarda 2.6 kat, uzun dönem RR aralık değişkenliği bozulmuş hastalarda ise 2.2 kat artmış olarak bulunmuştur. Minimum kalp hızının ≥ 65 atım/dakika olduğu bireylerde ise düzeltilmiş rölaf risk 2.1 kat olarak saptanmıştır. Bu sonuç, bozulmuş KHD'nin AKÖ'ün riskinin bir belirleyicisi olduğunu göstermiştir.

Hipertansiyonun AKÖ'ye neden olmasından sorumlu en önemli mekanizma sol ventrikül hipertrofisidir (77). Sol ventrikül hipertrofisi, hipertansiyonda kardiyovasküler olaylar ve AKÖ için bağımsız bir risk faktörüdür (77). Sol ventrikül hipertrofisinin hastalarda iki önemli sonucu vardır; bunlar iskemi ve aritmidir. Sol ventrikül hipertrofisi, hem ventriküler hem de supraventriküler aritmilerin oluşmasına yol açmaktadır (78).

EKG'de artmış voltaj ve repolarizasyon anormalliklerinin varlığı ile saptanan elektrokardiyografik sol ventrikül hipertrofinin 5 yıllık mortalite oranı, erkeklerde %33, kadınlarda ise %21'dir (79). Elektrokardiyografik sol ventrikül hipertrofisi varlığında AKÖ riski, koroner arter hastalığı veya kalp yetmezliğindeki ile karşılaştırılabilecek kadar yüksektir (80). Ekokardiyografi veya EKG ile tanımlanan sol ventrikül hipertrofisi, bağımsız olarak kardiyovasküler riske katkıda bulunur. Hem ekokardiyografi hem de EKG ile saptanan sol ventrikül hipertrofisi varlığı, yalnız ekokardiyografi ya da yalnız EKG ile saptanan sol ventrikül hipertrofinin varlığından daha yüksek mortalite riskine sahiptir (80).

Huikuro ve ark., 168 hipertansiyon hastası üzerinde yaptıkları bir çalışmada, hipertansiyonu olan hastalarda, normal tansiyonlu bireylere göre KHD'nin azaldığını göstermişlerdir. Yine aynı çalışmada multiple regresyon analizi yapıldığında SDNN'nin en kuvvetli öngörücüsünün, hem hipertansiyon hastalarında hem de normal tansiyonlu bireylerde, sistolik kan basıncı olduğu gösterilmiştir (81).

Galinier ve ark., 195 hipertansiyon hastası üzerinde yaptıkları bir çalışmada, sol ventrikül hipertrofinin KHD parametreleri üzerine olan etkilerini araştırmışlardır (82). Ekokardiyografik değerlendirmeye göre hastaları, normal sol ventrikül geometrisi, konsantrik yeniden yapılanma ve sol ventrikül hipertrofisi olmak üzere üç gruba ayırmışlardır. Kontrol grubu ile karşılaştırıldıklarında, her üç hipertansif grupta da tüm KHD'nin göstergesi olan SDNN'de ve KHD'nin sempatik modülasyonunun göstergesi olan SDANN'de anlamlı bir azalma bulmuşlardır. Hipertansiyonu olan 3 grubun KHD parametreleri karşılaştırıldığında, sol ventrikül hipertrofisi olan grupta KHD, normal sol ventrikül geometrisi ve konsantrik yeniden yapılanma olan gruba göre azalmış olarak bulunmuştur. Bu bulgular, hipertansiyon hastalarında KHD indekslerinde azalma olduğunu, sol ventrikül hipertrofisi varlığında ise bu azalmanın daha belirgin hale geldiğini göstermektedir (82).

Bizim çalışmamızda da benzer şekilde hipertansiyon grubunda SDNN ve SDANN parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptandı ve bu azalma sol ventrikül hipertrofisi olmayan hipertansiyon hastalarında gözlemlendi. Ayrıca hipertansiyon grubunda, SDNN ve SDANN değerleri arasında güçlü bir pozitif ilişki saptandı. Bu sonuç, hipertansiyon hastalarında kardiyak otonomik fonksiyonların, kardiyovasküler hedef organ hasarı gelişmeden önce bozulduğunu göstermektedir. Azalmış KHD'nin ani ölüm, kardiyak ve genel mortalite riski konusunda önemli bilgiler verdiği bilinmektedir (6). Bununla birlikte hipertansiyonu olan hastalarda gözlenen azalmış KHD'nin AKÖ riskini saptamadaki yeri, daha geniş çaplı takip çalışmaları ile desteklenmelidir.

Hipertansiyonu olan bireylerde, KHD'deki azalmanın beta-bloker tedavisi ile normale döndüğü gösterilmiştir (60). Beta-bloker tedavisi, sabahları olan LF yükselmesini önlenmektedir (6). Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri de anjiyotensin-II'nin yaptığı santral vagal inhibisyonu önlerler, baroreseptör hassasiyetini artırırlar ve bunların sonucunda da KHD'yi olumlu yönde etkilerler (61). Bu etkilerinin doğrudan vazodilatatör etkiden kaynaklanmadığı düşünülmektedir; çünkü kalsiyum kanal blokerleri ve nitroprussid gibi güçlü vazodilatatör ilaçların KHD'yi etkilemediği gösterilmiştir (6,43,76). Tekli ilaç tedavisi ile tansiyonu başarılı şekilde kontrol altına alınamayan hipertansiyon hastalarında kombinasyon tedavisi ile sağlanan başarılı hipertansiyon tedavisinin, barorefleks hassasiyeti ve KHD parametrelerinde iyileşmeye neden olmaktadır (83). Bu nedenle, özellikle ileri evre hipertansiyon tedavisinde daha yoğun ve kombine ilaç rejimlerinin uygulanması, hipertansiyona ikincil gelişen kardiyovasküler komplikasyonları önleyebileceği gibi, AKÖ riskinde de ciddi azalmalara neden olacaktır. Ayrıca KHD parametrelerinin baskılanmış olduğu hipertansiyon hastalarında, beta-blokerler veya anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri gibi KHD'yi olumlu yönde etkiledikleri gösterilmiş ilaçların tedavide ilk seçenek olarak tercih edilmesi daha doğru olacaktır.

KHT, vagal aktivitenin iyi bir göstergesi ve tüm mortalitenin güçlü, bağımsız bir belirleyicisi olarak kabul edilmektedir (4). Özellikle miyokard infarktüsü geçirmiş bireylerde AKÖ riskini belirlemede değeri yüksektir (4). KHT, barorefleks duyarlılığının iyi bir göstergesidir (7,62). KHT ile barorefleks duyarlılığı arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmada, hem TB hem de TE, girişimsel olarak ölçülen barorefleks duyarlılığı ile orta düzeyde ilişkili bulunmuştur (68). TE ayrıca, girişimsel olmayan bir barorefleks duyarlılık ölçümü olan alfa indeksi ile de ilişkilidir (84). Hipertansiyonu olan bireylerde KHT parametrelerinin araştırıldığı çalışmalar sınırlıdır. Poreba ve ark.'nın esansiyel hipertansiyonlu 55 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada; sol ventrikül hipertrofisi olan hipertansiyon hastalarında, sol ventrikül hipertrofisi olmayan bireylere göre TB anlamlı derecede yüksek (sırasıyla -0.74 ± 0.24 , -1.32 ± 0.28 , $p < 0.05$), TE ise anlamlı derecede düşük bulunmuştur (sırasıyla 5.26 ± 1.17 , 8.46 ± 2.91 , $p < 0.01$) (70). Bu çalışma, sol ventrikül hipertrofisinin geliştiği hipertansiyon hastalarında KHT'nin, dolayısıyla barorefleks duyarlılığının bozulduğunu göstermiştir.

Bilgilerimize göre sol ventrikül kitle artışının eşlik etmediği hipertansiyon hastalarında, KHT parametrelerinin araştırıldığı bir çalışma bu güne dek yapılmamıştır. Biz çalışmamızda, sol ventrikül hipertrofisi gibi herhangi bir kardiyovasküler hedef organ hasarı gelişmemiş hipertansiyon hastalarında KHT parametrelerini inceledik ve normal bireylerle karşılaştırdığımızda hipertansiyon hastalarında KHT parametrelerinin değişmediğini gördük. Bizim bulgularımıza göre KHT, sol ventrikül hipertrofisi olmayan hipertansiyon hastalarında kardiyak otonomik disfonksiyonu, dolayısıyla da AKÖ riskini belirlemede KHD kadar duyarlı bir metod gibi gözükmemektedir.

KHT ve KHD arasındaki ilişkinin incelendiği bir çalışmada TB ve TE, hemen tüm zaman bağımlı KHD parametreleri (SDNN, Triangular indeks, RMSSD, NN50 sayısı) ile anlamlı olarak ilişkili bulunmuştur (85). Bizim

çalışmamızda da hipertansiyon grubunda TB ile KHD parametrelerinden RMSSD ve NN50 sayısı arasında iyi derecede anlamlı bir ilişki saptandı. Bu sonuca göre, KHT ile KHD parametreleri arasındaki ilişkinin hipertansiyon hastalarında da sürdüğü ve hipertansiyon hastalarında TB'nin vagal tonüs ile ilişkili olduğu söylenebilir.

Yaşla birlikte KHT'de azalma olduğu bildirilmiştir (86). Çalışmamızda hipertansiyon hastalarında bu ilişkinin geçerli olmadığı görülmüştür. Hipertansiyon patofizyolojisinde rol oynayan mekanizmalar, yaşın KHT parametreleri üzerine olan etkisini maskeliyor veya azaltıyor olabilir. Kontrol grubuna bakıldığında, yaş ile TE arasında orta düzeyde negatif ilişki saptanması, bu tezi desteklemektedir ($r=-0.46$, $p=0.01$).

Birçok çalışmada artmış kalp hızının, AKÖ için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (31,34,35). Artmış kalp hızı ile AKÖ arasındaki ilişki, bilinen kalp hastalığı olan veya olmayan her iki grup bireyde de gözlenmektedir (36,87). Bu ilişkinin altında yatan neden bilinmemektedir fakat azalan parasempatik aktiviteye bağlı olduğu düşünülmektedir. Çalışmamızda hipertansiyon hastaları ile kontrol grubu bireylerinde Holter ile saptanan ortalama kalp hızı değerleri birbirine benzer bulunmuştur. Daha önce de belirtildiği gibi esansiyel hipertansiyonlu hastalarda sempatik aktivasyon daha yüksektir fakat bu ilişki özellikle genç hastalarda (<40 yaş) geçerlidir ve yaşın artması ile birlikte azalma eğilimindedir (15). Bu nedenle bizim çalışmamızda olduğu gibi orta-ileri yaş grubundaki hipertansiyon hastalarında sempatik aktivitede artış, genç hipertansiyon hastalarındaki kadar belirgin olmayabilir. Hipertansiyon grubunda, kalp hızı ile KHD ve KHT parametreleri arasındaki ilişki incelendiğinde kalp hızı ile tüm KHD parametreleri arasında negatif bir ilişki bulunmuştur fakat aynı ilişki kalp hızı ile KHT parametreleri arasında saptanamamıştır. Bu sonuca göre, yüksek kalp hızının AKÖ riskinde artışla ilişkili olduğu görüşünün hipertansiyon hastalarında da geçerli olduğu söylenebilir.

Gece sistolik kan basıncı düşüşü yeterli düzeyde olmayan (non-dipper) hasta gruplarında, dipper gruba kıyasla kalp, beyin ve böbrek gibi organlarda daha fazla klinik ve subklinik hedef organ hasarı geliştiği bilinmektedir (88). Ayrıca akut kardiyovasküler olay görülme sıklığında diüurnal bir ritim bulunduğu da kanıtlanmıştır. Bu durum miyokard infarktüsü, angina, AKÖ, serebral kanama ve serebral tromboz için tanımlanmıştır (89). Bunların tümünün kan basıncının normal diüurnal ritmiyle paralel bir diüurnal eğilim (sabah 6 ile öğle arasında) göstermesine karşılık, sempatik sinir sistemi etkinliğinin (kalp hızı ve trombosit aktivitesi gibi) öteki göstergeleri de benzer diüurnal değişiklikler gösterdiğinden, asıl suçlunun kan basıncı olduğu söylenemez. Yine de kan basıncı daha büyük diüurnal dalgalanmalar gösteren hastalarda bu tür akut olay riski daha yüksek olabilir. Çalışmamızın sonucunda KHD'nin hipertansiyon hastalarında anlamlı derecede azaldığı gösterilmiştir. Her ne kadar dipper hipertansiyonlu hastalarla non-dipper hipertansiyonlu hastaların KHD parametreleri arasında anlamlı bir fark gözükme de korelasyon analizi sonucunda noktürnal kan basıncı düşüşü ile KHD parametrelerinden SDNN, SDANN ve Triangular indeks arasında pozitif korelasyon saptanması nedeniyle, gece gözlenen kan basıncı düşüşünün kardiyak otonomik fonksiyonlardan etkilendiği söylenebilir. Bu konuda daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kan basıncı düşüşünün AKÖ insidansı üzerine etkisi, birçok çalışmada gösterilmiştir (90). Hipertansiyon hastalarında kan basıncının düşürülmesi, AKÖ riskinde azalmaya neden olmaktadır (90). Diyastolik hipertansiyonu olan, çoğunluğu orta yaşlı bireylerde yapılmış olan randomize, kontrollü kan basıncı düşüşü çalışmalarının bir meta-analizinde koroner ölüm veya ölümcül olmayan miyokard infarktüsü riskinde %14'lük (%4–22, $p<0.01$) bir düşüş bulunmuştur (91). Son 4 dekatta artan hipertansiyon kontrolü ile birlikte sol ventrikül hipertrofisi görülme sıklığında azalma eğilimi gözlenmektedir. Bununla birlikte normal bireylerle karşılaştırıldıklarında, tedavi alan hipertansiyon hastalarının AKÖ riski

yüksek kalmaya devam etmektedir (1). Bu nedenle başarılı antihipertansif tedavinin, AKÖ riskini normal toplum düzeyine indiremediği söylenebilir. Bu hasta grubunda temel olarak kan basıncının kontrolünün ötesinde, kardiyovasküler, renal ve serebral korunmaya yönelik olarak “erken hastalık belirteçleri – hedef organ hasarı varlığı – eşlik eden hastalık spektrumunda” süreklilik gösteren bir tanı ve tedavi yaklaşımının benimsenmesi önerilmektedir.

SONUÇ

Hipertansiyon, günümüzde toplumun çok geniş bir kesimini etkileyen, kardiyovasküler morbidite ile birlikte AKÖ riskinde de artışa yol açan, sistemik bir hastalıktır. Hipertansiyona bağlı olarak gelişen ve kardiyovasküler hedef organ hasarı olan sol ventrikül hipertrofisi, AKÖ için bağımsız bir risk faktörüdür. Sol ventrikül hipertrofisi olan hipertansiyon hastalarında KHD ve KHT'nin azaldığı, daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir.

Kardiyovasküler hedef organ hasarı gelişmemiş hipertansiyon hastalarında zaman bağımlı KHD parametreleri anlamlı derecede azalmaktadır. Bu sonuç, hipertansiyonda kardiyak otonomik fonksiyon bozukluğunun kardiyovasküler hedef organ hasarı oluşmadan önce geliştiğini göstermektedir. Hedef organ hasarı gelişmemiş hipertansiyon hastalarında KHT, AKÖ riskini belirlemede KHD kadar hassas bir metod değildir.

Gece sistolik kan basıncında %10 ve üzerinde düşüş (dipper), hipertansiyon hastalarında, normal tansiyonlu bireylere göre daha az görülmektedir. Hipertansiyon hastalarında, hem sistolik hem de diyastolik kan basıncında gözlenen noktürnal düşüş oranı ile AKÖ riski arasında negatif bir ilişki mevcuttur.

Sonuç olarak sol ventrikül hipertrofisinin eşlik ettiği hipertansiyonda KHD ve KHT'nin her ikisi de AKÖ risk artışını gösterebilmektedir. Bununla birlikte kardiyovasküler hedef organ hasarı gelişmemiş hipertansiyon hastalarında, KHD, AKÖ risk değerlendirmesi için daha iyi bir metod gibi gözükmektedir.

Hipertansiyonu teşhis ve tedavi etmenin amacı, kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi azaltmaktır. Son yıllarda yeni ilaç gruplarının da

eklenmesiyle hipertansiyon tedavisinde önemli ilerlemeler olmuştur. Hipertansiyon tedavisinde birincil hedef, her ne kadar eskiden olduğu gibi kan basıncı değerlerini en uygun düzeylere indirmek ise de, tek başına kan basıncı değerleri, risk sınıflaması ve farmakolojik tedavi başlanması için yeterli değildir. Kardiyovasküler risk faktörleri, hedef organ hasarı, diabetes mellitus ve hipertansiyon ile ilişkili eşlik eden kardiyovasküler hastalık gibi parametreler de birlikte değerlendirilmelidir. Her hastanın tedavisi, kişinin kardiyovasküler risk düzeyine göre bireyselleştirilmelidir. Antihipertansif ilaç seçimi yapılırken, ilaçların KHD ve KHT gibi girişimsel olmayan risk değerlendirme parametreleri üzerine olan iyileştirici etkileri de göz önünde tutulmalıdır. AKÖ açısından yüksek riskli hipertansiyon hastalarında, beta-blokerler ve anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri tercih edilebilir. Kan basıncı kontrolü kadar diğer modifiye edilebilir kardiyovasküler risk faktörlerinin de düzeltilmesi, tedavinin başarıya ulaşması açısından gereklidir.

KHD ve KHT'nin yerleşmiş klinik kullanımı, günümüzde birkaç klinik durum ile sınırlıdır. Gelecekte KHD ve KHT'nin, kardiyovasküler alanda tanı koymada, risk belirlemede, tedaviyi yönlendirmede ve ilaçların etkinliğini takipte önem kazanacaktır. Ancak, bunun için yeni, ayrıntılı ve kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

ÖZET

Hipertansiyon, toplumdaki yüksek görülme sıklığı, oluşturduğu komplikasyonlar ve yol açtığı yüksek morbidite ve mortalite nedeniyle toplum sağlığı için önemli bir hastalıktır. Hipertansiyonu olan hastalarda ventriküler aritmi ve buna bağlı ani kardiyak ölüm (AKÖ) riski artmıştır. Bu artışın sol ventrikül hipertrofisi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Hipertansiyonda, AKÖ riski yüksek hastaların belirlenmesi ve yüksek riskli hastalarda daha yoğun tedavi uygulanması, hipertansiyona bağlı ölüm oranlarında belirgin azalma sağlayabilir. Çeşitli kardiyak patolojilerde ölümcül ventriküler aritmi riskini belirlemede bazı göstergeler kullanılmaktadır. Kalp hızı değişkenliği (KHD) ve kalp hızı türbülansı da (KHT) bu amaçla kullanılabilecek yeni ve güncel risk değerlendirme metodlarıdır.

KHD, zaman içerisindeki sinüs düğümü uyarı çıkarma hızındaki değişiklikler olarak tanımlanmaktadır. KHD, sempatik ve parasempatetik denge hakkında bilgi verdiği için kardiyak otonomik tonüsün bir ölçüsü ve kardiyorespiratuvar sistemin bir göstergesi olarak değerlendirilmektedir. Ayrıca KHD, çeşitli hastalık durumlarında, ani ölüm, kardiyak ve genel mortalite riski konusunda önemli bilgiler verir. KHT ise ventriküler erken atım sonrası sinüs hızındaki fizyolojik değişiklikler olarak tanımlanmakta ve baroreflaks duyarlılığının bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Avrupa Kardiyoloji Derneği, KHT'yi vagal aktivitenin iyi bir göstergesi ve toplam mortalitenin güçlü, bağımsız bir belirleyicisi olarak kabul etmiştir.

Çalışmamızda, yeni tanı konmuş ve kardiyovasküler hedef organ hasarı henüz gelişmemiş hipertansiyon hastalarında, AKÖ riskinin belirlenmesinde, KHD ve KHT'nin yerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Değişik nedenlerle Kardiyoloji Anabilim Dalı polikliniğine başvuran, daha önce hipertansiyon tanısı almamış, hipertansiyon dışında başka

herhangi bir kardiyak hastalığı olmayan ve hipertansiyona bağlı herhangi bir kardiyovasküler hedef organ hasarı gelişmemiş hastalar hipertansiyon grubunu oluşturmak üzere çalışmaya alındı. Kontrol grubu ise sağlıklı, gönüllü, erişkin bireylerden oluşturuldu. Hipertansiyon grubuna 38 hasta (yaş ortalaması 51±12 yıl, 26 kadın, 12 erkek), kontrol grubuna ise 56 birey (yaş ortalaması 49±12 yıl, 43 kadın, 13 erkek) dahil edildi.

Çalışmaya alınan tüm bireylere 24 saat süreyle ambulatuvar kan basıncı ve Holter elektrokardiyografi (EKG) monitörizasyonu uygulandı. Hastaların gece ölçülen sistolik kan basınçları, gündüze göre %10'dan fazla azalıyorsa "dipper", %10'nun altında azalıyorsa veya düşüş gözlenmediyse "non-dipper" olarak sınıflandırıldılar. Holter programı aracılığıyla 24 saatlik EKG kayıtları üzerinden zaman bağımlı KHD parametreleri (Ortalama NN, SDNN, SDNN indeksi, SDANN, RMSSD, NN50 sayısı, Triangular indeks) hesaplandı. KHT parametreleri; Türbülans başlangıcı (TB) ve Türbülans eğimi (TE), yine 24 saatlik Holter kayıtlarından otomatik olarak hesaplandı. TB için >%0 ve TE için <2.5 ms/RR değerleri patolojik olarak kabul edildi.

Hipertansiyon grubu ile kontrol grubunun zaman bağımlı KHD parametreleri karşılaştırıldığında, hipertansiyon grubunda SDNN ve SDANN değerleri anlamlı derecede azalmış olarak bulundu (sırasıyla p=0.005, p=0.002). Hipertansiyon grubunda SDNN ve SDANN değerleri arasında anlamlı pozitif ilişki saptandı (r=0.95, p<0.001). Hipertansiyonu olan 21 hastanın 3'ünde, 29 kontrol bireyinin ise 7'sinde, TB ve TE değerlerinden en az biri bozulmuş olarak bulundu (p=0.39). Grupların KHT parametreleri arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0.12). Hipertansiyonu olan bireyler dipper ve non-dipper olmak üzere iki alt gruba ayrıldığında, gruplar arasında KHD parametreleri açısından anlamlı fark saptanmadı. Bununla birlikte SDNN, SDANN ve Triangular indeks ile sistolik ve diyastolik kan basınçlarındaki noktürnal düşüş oranları arasında orta düzeyde pozitif anlamlı bir ilişki saptandı (sırasıyla r=0.39, p=0.02; r=0.39,

$p=0.02$; $r=0.44$, $p=0.006$). Ayrıca tüm zaman bağımlı KHD parametreleri ile kalp hızı arasında negatif korelasyon mevcuttu. Benzer bir ilişki, kalp hızı ile KHT parametreleri arasında saptanmadı.

Hipertansiyonun AKÖ'ye neden olmasından sorumlu en önemli mekanizma sol ventrikül hipertrofisidir. Hipertansiyon hastalarında kardiyak otonomik fonksiyonlar, sol ventrikül hipertrofisi gelişmeden önce bozulmaktadır. KHT, sol ventrikül hipertrofisi olmayan hipertansiyon hastalarında AKÖ riskini belirlemede KHD kadar duyarlı bir metod gibi gözükmemektedir.

Birçok çalışmada artmış kalp hızının, AKÖ için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Yüksek kalp hızı, hipertansiyon hastalarında da AKÖ riskinde artışla ilişkilidir.

Gece sistolik kan basıncı düşüşü yeterli düzeyde olmayan (non-dipper) hasta gruplarında, "dipper" gruba kıyasla kalp, beyin ve böbrek gibi organlarda, klinik ve subklinik hedef organ hasarlarının daha sık gelişmektedir. Gece gözlenen kan basıncı düşüşü, kardiyak otonomik fonksiyonları etkilemektedir.

Sonuç olarak sol ventrikül hipertrofisinin eşlik ettiği hipertansiyonda KHD ve KHT'nin her ikisi de AKÖ risk artışını gösterebilmektedir. Bununla birlikte kardiyovasküler hedef organ hasarı gelişmemiş hipertansiyon hastalarında KHD, AKÖ risk değerlendirmesi için daha iyi bir metod gibi gözükmemektedir.

SUMMARY

“HEART RATE VARIABILITY AND HEART RATE TURBULENCE IN NEWLY DIAGNOSED HYPERTENSION”

Hypertension is an important disease for public health, because of its high prevalence, complications and high morbidity and mortality rate. Ventricular arrhythmia and sudden cardiac death (SCD) risk increased in patients with hypertension. The relation between this increase and left ventricular hypertrophy has been shown. The determination of patients with high SCD risk and treating high risk patients with more intensive therapy, may significantly decrease mortality rate related to hypertension. Some indexes are using to determinate fatal ventricular arrhythmia risk in various cardiac diseases. Heart rate variability (HRV) and heart rate turbulence (HRT) are new and current risk determination methods for using in this purpose.

HRV define as the stimulus output rate variability of sinus node. HRV evaluates as a measurement of cardiac autonomic tonus and an indicator of cardio respiratory system, because it gives information about sympathetic and parasympathetic systems. Furthermore, HRV gives information about sudden death, cardiac and total mortality risk in various diseases. HRT is defined as physiologic variations in sinus rate after ventricular premature beat and accepted as an indicator of baroreflex sensitivity. European Society of Cardiology accepted HRT as a good indicator of vagal activity and powerful, independent predictor of total mortality.

In our study, we aim to investigate the place of HRV and HRT in SCD risk determination in newly diagnosed hypertensive patients without cardiovascular target organ damage.

The patients who were applied to outpatients' clinic of Cardiology Department, who had not hypertension diagnosis beforehand, who had not any cardiac disease except for hypertension and who had not any cardiovascular target organ damage secondary to hypertension were included in study in order to constitute hypertension group. Control group was constituted from adult, healthy voluntaries. Thirty eight patients (average age 51 ± 12 year, 26 women, 12 men), were included in hypertension group, 56 individuals (mean age 49 ± 12 year, 43 women, 13 men) were included in control group.

Twenty four hour ambulatory blood pressure and Holter electrocardiography (ECG) monitoring were applied to all individuals included in study. If the systolic blood pressures of patients measured at night have reduced more than 10% in respect of day, patients classified as "dipper", if they have reduced less than 10% or decrease has not observed, patients classified as "non-dipper". Time domain HRV parameters (Mean NN, SDNN, SDNN index, SDANN, RMSSD, number of NN50, Triangular index) were calculated from 24 hour ECG recordings by Holter program. HRT parameters; Turbulence onset (TO) and Turbulence slope (TS) were also calculated from 24 hour Holter recordings automatically. For TO, $>0\%$ and for TS, <2.5 ms/RR values were accepted as pathological.

When the HRV parameters of hypertension and control groups were compared, SDNN and SDANN values were found significantly decreased in hypertension group ($p=0.005$, $p=0.002$, respectively). Significant positive correlation between SDNN and SDANN values were found in hypertension group ($r=0.95$, $p<0.001$). At least one of TO and TS values were abnormal in three of 21 patients with hypertension and in 7 of 29 control individuals ($p=0.39$). There was no difference between HRT parameters of groups ($p=0.12$). When the patients with hypertension were divided into dipper and non-dipper subgroups, no difference was found in

HRV parameters between groups. However, significant moderate positive correlations were found between SDNN, SDANN, Triangular index and nocturnal decrease ratios of systolic and diastolic blood pressures. ($r=0.39$, $p=0.02$; $r=0.39$, $p=0.02$; $r=0.44$, $p=0.006$, respectively). Furthermore there were negative correlations between all time domain HRV parameters and heart rate. Heart rate was not correlated with HRT parameters.

Left ventricular hypertrophy is the most important mechanism of SCD in hypertension. Cardiac autonomic functions in patients with hypertension become impaired before left ventricular hypertrophy develops. HRT seems not to be a sensitive method as HRV in determining SCD risk of hypertensive patients without left ventricular hypertrophy.

In lots of studies it has been shown that increased heart rate is an independent risk factor for SCD. Increased heart rate is related with increased SCD risk in hypertensive patients.

Clinical and subclinical target damages in organs like heart, brain and kidney are more frequently develop in patients whose systolic blood pressure decrease in night are not enough (non-dipper) when compared with dipper group. Blood pressure decrease observing at night, effects cardiac autonomic functions.

In conclusion, both HRV and HRT can show increase SCD risk in hypertension accompanies left ventricular hypertrophy. Nevertheless HRV seems to be better method in SCD risk evaluation in hypertensive patients without target organ damage.

KAYNAKLAR

1. Kannel WB, Cupples LA, D'Agostino RB, Stokes J 3rd. Hypertension, antihypertensive treatment, and sudden coronary death. The Framingham Study. *Hypertension* 1988; 11:1145-1150.
2. Weijenberg MP, Feskens EJ, Kromhout D. Blood pressure and isolated systolic hypertension and the risk of coronary heart disease and mortality in elderly men (the Zutphen Elderly Study). *J Hypertens* 1996; 14:1159-1166.
3. Myerburg RJ, Castellanos A. Cardiac arrest and sudden cardiac death. In: Braunwald E, ed. *Heart disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. New York: WB Saunders, 2001:890-931.
4. Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C, Bossaert L, Breithardt G, Brugada P, Camm AJ, Cappato R, Cobbe SM, Di Mario C, Maron BJ, McKenna WJ, Pedersen AK, Ravens U, Schwartz PJ, Trusz-Gluza M, Vardas P, Wellens HJ, Zipes DP. Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2001; 22:1374-1450.
5. Kayıkçioğlu M, Payzın S. Kalp Hızı Değişkenliği. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2001; 29:238-245.
6. Malik M. Heart rate variability. *Curr Opin Cardiology* 1998; 13:36-44.
7. Schmidt G, Malik M, Barthel P, Schneider R, Ulm K, Rolnitzky L, Camm AJ, Bigger JT Jr, Schomig A. Heart-rate turbulence after ventricular premature beats as a predictor of mortality after acute myocardial infarction. *Lancet* 1999; 353:1390-1396.
8. Watanabe MA, Schmidt G. Heart rate turbulence: a 5-year review. *Heart Rhythm* 2004; 1:732-738.
9. Burt VL, Whelton P, Roccella EJ, Brown C, Cutler JA, Higgins M, Horan MJ, Labarthe D. Prevalence of hypertension in the US adult population. Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1991. *Hypertension* 1995; 25:305-313.

10. Onat A, Keleş İ, Aksu H ve ark. Türk erişkinlerinde toplam ve kardiyak ölüm prevalansı: TEKHARF Çalışması sonuçları. *Türk Kardiyol Dern Arş* 1991; 19:178–185.
11. Cerasola G, Cottone S, Mule G, Nardi E, Mangano MT, Andronico G, Contorno A, Li Vecchi M, Galione P, Renda F, Piazza G, Volpe V, Lisi A, Ferrara L, Panepinto N, Riccobene R. Microalbuminuria, renal dysfunction and cardiovascular complication in essential hypertension. *J Hypertens* 1996; 14:915–920.
12. Mensah GA, Croft JB, Giles WH. The heart, kidney, and brain as target organs in hypertension. *Curr Probl Cardiol* 2003; 28:156–193.
13. Mancia G, Grassi G, Giannattasio C, Seravalle G. Sympathetic activation in the pathogenesis of hypertension and progression of organ damage. *Hypertension* 1999; 34:724–728.
14. Mayet J, Hughes A. Cardiac and vascular pathophysiology in hypertension. *Heart* 2003; 89:1104–1109.
15. Schlaich MP, Lambert E, Kaye DM, Krozowski Z, Campbell DJ, Lambert G, Hastings J, Aggarwal A, Esler MD. Sympathetic augmentation in hypertension: role of nerve firing, norepinephrine reuptake, and Angiotensin neuromodulation. *Hypertension* 2004; 43:169–175.
16. Alicandri C, Boni E, Fariello R, Zaninelli A, Corda L, Valenti L, Borra E, Grassi V. Baroreceptor sensitivity in hypertension and vagal activity. *J Hypertens Suppl* 1991; 9:90–91.
17. Messerli FH, Grodzicki T. Hypertension, left ventricular hypertrophy, ventricular arrhythmias and sudden death. *Eur Heart J* 1992; 13:66–69.
18. Volpe M, Pagannone E, Tocci G, Rubattu S. Hypertension and heart failure: role of neurohormonal mechanisms. *Clin Exp Hypertens* 2004; 26:603–610.
19. Narkiewicz K, Kjeldsen SE, Hedner T. Hypertension and coronary artery disease: mechanistic insights and therapeutic challenges. *Blood Press* 2005; 14:260–261.

20. Pepine CJ, Kowey PR, Kupfer S, Kolloch RE, Benetos A, Mancia G, Coca A, Cooper-DeHoff RM, Handberg E, Gaxiola E, Sleight P, Conti CR, Hewkin AC, Tavazzi L; INVEST Investigators. Predictors of adverse outcome among patients with hypertension and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:547–551.
21. Hennersdorf MG, Niebch V, Perings C, Strauer BE. T wave alternans and ventricular arrhythmias in arterial hypertension. *Hypertension* 2001; 37:199–203.
22. Kaftan AH, Kaftan O. QT intervals and heart rate variability in hypertensive patients. *Jpn Heart J* 2000; 41:173-182.
23. van Zwieten PA. The influence of antihypertensive drug treatment on the prevention and regression of left ventricular hypertrophy. *Cardiovasc Res* 2000; 45:82–91.
24. Agabiti-Rosei E, Muiesan ML, Salvetti M. Evaluation of subclinical target organ damage for risk assessment and treatment in the hypertensive patients: left ventricular hypertrophy. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17:104–108.
25. Pickering TG, Shimbo D, Haas D. Ambulatory blood-pressure monitoring. *N Engl J Med* 2006; 354:2368–2374.
26. Myers MG. Ambulatory blood pressure monitoring for routine clinical practice. *Hypertension* 2005; 45:483–484.
27. Owens P, Lyons S, O'Brien E. Ambulatory blood pressure in the hypertensive population: patterns and prevalence of hypertensive subforms. *J Hypertens* 1998; 16:1735–1743.
28. Kobrin I, Oigman W, Kumar A, Ventura HO, Messerli FH, Frohlich ED, Dunn FG. Diurnal variation of blood pressure in elderly patients with essential hypertension. *J Am Geriatr Soc* 1984; 2:896–899.
29. Myerburg RJ, Kessler KM, Castellanos A. Sudden cardiac death. Structure, function, and time-dependence of risk. *Circulation* 1992; 85:12–10.
30. Cupples LA, Gagnon DR, Kannel WB. Long- and short-term risk of sudden coronary death. *Circulation* 1992; 85:111-118.

31. Jouven X, Desnos M, Guerot C, Ducimetiere P. Predicting sudden death in the population: the Paris Prospective Study I. *Circulation* 1999; 99:1978–1983.
32. Wannamethee G, Shaper AG, Macfarlane PW, Walker M. Risk factors for sudden cardiac death in middle-aged British men. *Circulation* 1995; 91:1749–1756.
33. Sexton PT, Walsh J, Jamrozik K, Parsons R. Risk factors for sudden unexpected cardiac death in Tasmanian men. *Aust N Z J Med* 1997; 27:45–50.
34. Kannel WB, Gagnon DR, Cupples LA. Epidemiology of sudden coronary death: population at risk. *Can J Cardiol* 1990; 6:439–444.
35. Algra A, Tijssen JG, Roelandt JR, Pool J, Lubsen J. Heart rate variability from 24-hour electrocardiography and the 2-year risk for sudden death. *Circulation* 1993; 88:180–185.
36. Shaper AG, Wannamethee G, Macfarlane PW, Walker M. Heart rate, ischaemic heart disease, and sudden cardiac death in middle-aged British men. *Br Heart J* 1993; 70:49–55.
37. Weijenberg MP, Feskens EJ, Kromhout D. Blood pressure and isolated systolic hypertension and the risk of coronary heart disease and mortality in elderly men (the Zutphen Elderly Study). *J Hypertens* 1996; 14:1159–1166.
38. Clark LT. Anatomic substrate differences between black and white victims of sudden cardiac death: hypertension, coronary artery disease, or both? *Clin Cardiol* 1989; 12:IV13–IV17.
39. Hoes AW, Grobbee DE, Lubsen J, Man in 't Veld AJ, van der Does E, Hofman A. Diuretics, beta-blockers, and the risk for sudden cardiac death in hypertensive patients. *Ann Intern Med* 1995; 123:481–487.
40. Malik M, Wichterle D, Schmidt G. Heart rate turbulence. *G Ital Cardiol* 1999; 29:65–69.
41. Ewing DJ, Clarke BF. Diagnosis and management of diabetic autonomic neuropathy. *BMJ* 1982; 258:916–918.

42. Gunderson HJH, Neubauer B. Long term diabetic autonomic nerve abnormality. *Diabetologica* 1977; 13:137–140.
43. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology (1996) Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation* 93:1043–1065.
44. Kleiger RE, Stein PK, Bosner MS, Rottman JN. Time domain measurements of heart rate variability. *Cardiol Clin* 1992; 10:487–498.
45. Kleiger RE, Stein PK, Bigger JT. Heart rate variability: Measurement and clinical utility. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2005; 10:88–101.
46. La Rovere MT, Bigger JT Jr, Marcus FI, Mortara A, Schwartz PJ. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. *Lancet* 1998; 351:478–484.
47. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT Jr, Moss AJ. Decreased Heart Rate Variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987; 59:256–262.
48. Quintana M, Lindvall K, Brolund F, Storck N, Lindblad LE, Ryden L. Markers of risk after acute myocardial infarction. A comparison of clinical variables, ambulatory and exercise electrocardiography, echocardiography, and stress echocardiography *Coron Artery Dis* 1997; 8:327–334.
49. Valensi P, Paries J, Attali JR. Cardiac autonomic neuropathy in diabetic patient: influence of diabetes duration, obesity and microangiopathic complications- the French multicenter study. *Metabolism* 2003; 52:815–820.
50. Sundkvist G, Lilja B. Autonomic neuropathy in diabetes mellitus: A follow-up study. *Diabetes Care* 1985; 8:129–133.

51. Burger AJ, Weinrauch LA, D'Elia JA, Aronson D. Effect of glisemic control on heart rate variability in Type 1 diabetic patients with cardiac autonomic neuropathy. *Am J Cardiol* 1999; 84:687–691.
52. Weston PJ, James MA, Panerai RB, McNally P, Potter JF, Thurston H. Evidence of defective cardiovascular regulation in insulin dependent diabetic patients without clinical autonomic dysfunction. *Diabetes Research and Clinical Practice* 1998; 42:141–148.
53. Weise F, Heydenreich F, Runge U. Heart rate fluctuations in diabetic patients with cardiac vagal dysfunction: a spectral analysis. *Diabet Med* 1988; 5:324–327.
54. Bellavere F, Ferri M, Guarini L, Bax G, Piccoli A, Cardone C, Fedele D. Prolonged QT period in diabetic autonomic neuropathy: a possible role in sudden cardiac death? *Br Heart J* 1988; 59:379–383.
55. Kahn JK, Sisson JC, Vinik AI. QT interval prolongation and sudden cardiac death in diabetic autonomic neuropathy. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 64:751–754.
56. Bravenboer B, Hendriksen P-H, Oey LP, Gispen W-H, van Huffelen AC, Erkelens DW. Is the corrected QT interval a reliable indicator of the severity of diabetic autonomic neuropathy? *Diabetes Care* 1993; 16:1249–1253.
57. Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: prognosis, diagnosis and treatment. *Diabetes Metab Rev* 1994; 10:339 – 383.
58. Barbosa Filho J, Barbosa PR, Cordovil I. Autonomic modulation of the heart in systemic arterial hypertension. *Arq Bras Cardiol* 2002; 78:181–195.
59. Menezes Ada S Jr, Moreira HG, Daher MT. Analysis of heart rate variability in hypertensive patients before and after treatment with angiotensin II-converting enzyme inhibitors. *Arq Bras Cardiol* 2004; 83:169–172.
60. Praskurnichii EA, Shevchenko OP, Makarova SV, Zhukova VA. Antihypertensive activity and effect on parameters of heart rate

variability of beta-blockers carvedilol and metoprolol. *Kardiologia* 2005; 45:17–23.

- 61.** Karas M, Lacourciere Y, LeBlanc AR, Nadeau R, Dube B, Florescu M, Lamarre-Cliche M, Poirier L, Larochelle P, de Champlain J. Effect of the renin-angiotensin system or calcium channel blockade on the circadian variation of heart rate variability, blood pressure and circulating catecholamines in hypertensive patients. *J Hypertens* 2005; 23:1251–1260.
- 62.** Lin LY, Lai LP, Lin JL, Du CC, Shau WY, Chan HL, Tseng YZ, Huang SK. Tight mechanism correlation between heart rate turbulence and baroreflex sensitivity: sequential autonomic blockade analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002; 13:427–431.
- 63.** Francis J, Watanabe MA, Schmidt G. Heart rate turbulence: A new predictor for sudden cardiac death. *Ann Noninv Electrocardiol* 2005; 10:102–109.
- 64.** Wichterle D, Melenovsky V, Malik M. Mechanisms involved in heart rate turbulence. *Card Electrophysiol Rev* 2002; 6:256–266.
- 65.** Mrowka R, Persson PB, Theres H, Patzak A. Blunted arterial baroreflex causes "pathological" heart rate turbulence. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2000; 279:R1171-1175.
- 66.** Hallstrom AP, Stein PK, Schneider R, Hodges M, Schmidt G, Ulm K; the CAST Investigators. Characteristics of heart beat intervals and prediction of death. *Int J Cardiol* 2005; 100:37–45.
- 67.** Guzik P, Schmidt G. A phenomenon of heart-rate turbulence, its evaluation, and prognostic value. *Card Electrophysiol Rev* 2002; 6:256–261.
- 68.** Ghuran A, Reid F, La Rovere MT, Schmidt G, Bigger JT Jr, Camm AJ, Schwartz PJ, Malik M; ATRAMI Investigators. Heart rate turbulence-based predictors of fatal and nonfatal cardiac arrest (The Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction substudy). *Am J Cardiol* 2002; 89:184–190.

69. Aaçdiken A, Bildirici U, Vural A, Ural D, Kozdağ G, Birand A, Komsuoğlu B. Diabetes Mellituslu Hastalarda Kardiyak Otonom Nöropati ve Kalp Hızı Türbölansı. TGE Derg 2005; 2:29–33.
70. Poreba R, Derkacz A, Silber M, Andrzejak R. Assessment of cardiac arrhythmias in patients suffering from essential hypertension Pol Arch Med Wewn 2004; 111:183–189.
71. Alessi A, Brandao AA, Pierin A, Feitosa AM, Machado CA, de Moraes Forjaz CL, Atie CS, Giorgi DM, Mion Jr D, Rosa EC, Nobre F, Silva GV, Chaves Jr H, Pascoal IJ, Guimaraes JI, Santello JL, Ribeiro JM, Praxedes JN, Ortega KC, da Costa LS, Bortolotto LA, Gomes MA, Wajngarten M, Gus M, Kohlmann Jr O, Jardim PC, Geleilete TJ, Koch V. IV Guideline for ambulatory blood pressure monitoring. II Guideline for home blood pressure monitoring. IV ABPM/II HBPM. Arq Bras Cardiol 2005; 85:1-18.
72. Pickering T, for the American Society of Hypertension Ad-hoc Panel. Recommendations for the use of home (self) and ambulatory blood pressure monitoring. Am J Hypertens 1996; 9:1–11.
73. Myers MG, Haynes RB, Rabkin SW. Canadian Hypertension Society guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. Am J Hypertens 1999; 12:1149–1157.
74. Milner PG, Platia EV, Reid PR, Griffith LS. Ambulatory electrocardiographic recordings at the time of fatal cardiac arrest. Am J Cardiol 1985; 56:588–592.
75. Kokolis S, Clark LT, Kokolis R, Kassotis J. Ventricular arrhythmias and sudden cardiac death. Prog Cardiovasc Dis 2006; 48:426–444.
76. Pieper SJ, Hammill SC: Heart rate variability: technique and investigational applications in cardiovascular medicine. Mayo Clin Proc 1995; 70:955-964.
77. Levy D, Anderson KM, Savage DD, et al. Risk of ventricular arrhythmias in left ventricular hypertrophy: the Framingham Heart Study. Am J Cardiol 1987; 60:560–565.

78. Schwanwell CA, Schoebel FC, Badian M. Diastolic functions and atrial arrhythmias in patients with arterial hypertension. *Dtsch Med Wschr* 1998; 123:957–964.
79. Kannel WB. Left ventricular hypertrophy as a risk factor: the Framingham experience. *J Hypertens Suppl* 1991; 9:S3–S8.
80. Haider AW, Larson MG, Benjamin EJ, Levy D. Increased left ventricular mass and hypertrophy are associated with increased risk for sudden death. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32:1454–1459.
81. Huikuri HV, Ylitalo A, Pikkujamsa SM, Ikaheimo MJ, Airaksinen KE, Rantala AO, Lilja M, Kesaniemi YA. Heart rate variability in systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1996; 77:1073–1077.
82. Galinier M, Pathak A, Fourcade J, Aloun JS, Massabuau P, Curnier D, Boveda S, Baixas C, Fauvel JM, Senard JM. Left ventricular hypertrophy and sinus variability in arterial hypertension. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2001; 94:790–794.
83. Ylitalo A, Airaksinen KE, Sellin L, Huikuri HV. Effects of combination antihypertensive therapy on baroreflex sensitivity and heart rate variability in systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1999; 83:885–889.
84. Davies LC, Francis DP, Ponikowski P, Piepoli MF, Coats AJS. Relation of heart rate and blood pressure turbulence following premature ventricular complexes to baroreflex sensitivity in chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol* 2001; 87: 737–742.
85. Yap YG, Camm AJ, Schmidt G, Malik M. Heart rate turbulence is influenced by sympathovagal balance in patients after myocardial infarction - EMIAT substudy. *Eur Heart J* 2000; 21:Suppl. 474.
86. Barthel P, Schneider R, Malik M, Schmidt G. EMIAT substudy: Impact of age on heart rate turbulence indices. *Eur Heart J* 2001; 22: Suppl. p. 436, P2315.
87. Palatini P, Casiglia E, Julius S, Pessina AC. High heart rate: a risk factor for cardiovascular death in elderly men. *Arch Intern Med* 1999; 159: 585–592.

88. Shimada K, Kawamoto A, Matsubayashi K, Nishinaga A, Kimura S, Ozawa T. Diurnal blood pressure variations and silent cerebrovascular damage in elderly patients with hypertension. *J Hypertens* 1992; 10:875–878.
89. Arntz HR, Willich SN, Schreiber C, Bruggemann T, Stern R, Schultheiss HP. Diurnal, weekly and seasonal variation of sudden death. Population-based analysis of 24,061 consecutive cases. *Eur Heart J* 2000; 21:315–320.
90. Diamond JA, Phillips RA. Hypertensive heart disease. *Hypertens Res* 2005; 28:191–202.
91. Collins R, Peto R, MacMahon S, Hebert P, Fiebach NH, Eberlein KA, Godwin J, Qizilbash N, Taylor JO, Hennekens CH. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, Short-term reductions in blood pressure: overview of randomized drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990; 335:827–838.