



T.C
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİMDALI

METABOLİK SENDROMLU HASTALARDA KALP HIZI
DEĞİŞKENLİĞİ VE KALP HIZI TÜRBÜLANSI ÖLÇÜMÜ VE
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Gülay AYDIN
UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

SİVAS
2011



T.C

**CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**METABOLİK SENDROMLU HASTALARDA KALP HIZI
DEĞİŞKENLİĞİ VE KALP HIZI TÜRBÜLANSI ÖLÇÜMÜ VE
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Gülay AYDIN
UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**Doç. Dr. Okan Onur TURGUT
DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ**

**SİVAS
2011**

Bu tez, Cumhuriyet Üniveristesi Tıp Fakültesi, Tez Yazın Kurallarına uygun olarak hazırlanmış ve jürimiz tarafından Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

İmza

Üye:

Üye:

Üye:

Üye:

Bu tez,tarih vesayılı Yönetim Kurulu Kararı ile belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Mehmet ŞENCAN

Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez, Cumhuriyet Üniversitesi Senatosu'nun 10/02/2010 tarih ve 2010/1-2 sayılı kararı ile uygun görülen Tıpta Uzmanlık Tez Yazım Yönergesi'ne göre hazırlanmıştır.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince yetişmemde büyük katkıları bulunan, cesaret ve deneyimlerini kendime kılavuz edindiğim , ufukumuzu açan Anabilim Dalı başkanımız Sayın Prof. Dr. İzzet TANDOĞAN'a, tezimin hazırlanmasında yardımlarını esirgemeyen tez danışmanı hocam Sayın Doç. Dr. Okan Onur TURGUT' a, bilgisiyle bizlere her zaman ışık tutan hocam Sayın Doç. Dr. Mehmet Birhan YILMAZ'a ve Anabilim Dalımızın değerli öğretim üyeleri Sayın Doç. Dr. Ahmet YILMAZ'a, Sayın Yrd. Doç. Dr. İbrahim GÜL, Sayın Yrd. Doç. Dr. Hekim KARAPINAR ve Sayın Yrd. Doç. Dr. Zekeriya KÜÇÜKDURMAZ 'a uzmanlık eğitimim boyunca yaptıkları akademik katkılarından dolayı teşekkür ederim.

Tezimin hazırlanmasında, hastaların taranmasında yardımcı olan çalışma arkadaşlarıma, hasta kayıtlarının tutulmasında emeği geçen Yasemin UZUN DOĞAN' a katkılarından dolayı teşekkür ederim.

Tezimin istatistiksel değerlendirmesinde bana yardımcı olup, bana vakit ayıran Sayın, Yrd. Doç. Dr. Ziyet ÇINAR'a teşekkür ederim.

Eğitim hayatım ve asistanlığım süresince özveri ile beni her konuda destekleyen, fedakârlıktan asla kaçınmayan ve bana her konuda güvenen değerli aileme, değerli eşim Hakan AYDIN'a ve biricik oğlum Mehmet Said AYDIN'a teşekkür etmeyi bir borç bilirim.

Dr. Gülay AYDIN

ÖZET

METABOLİK SENDOMLU HASTALARDA KALP HIZI DEĞİŞKENLİĞİ VE KALP HIZI TÜRBÜLANSI ÖLÇÜMÜ VE DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Gülay AYDIN

Tıpta Uzmanlık

Sivas

2011

Metabolik Sendrom(MS); bozulmuş açlık glukozu, insülin direnci, hiperinsülinemi, hipertansiyon, düşük High Density Lipoprotein-Yüksek Dansiteli Lipoprotein (HDL), yüksek Trigliserit(TG) düzeylerini santral obezite ile birarada tanımlayan ve kardiyovasküler hastalıklarla yakın ilişki içinde bulunan bir sendromdur.

Kalp hızı türbülansı (KHT) ventriküler erken atım sonrası , sinüs hızındaki fizyolojik değişiklikler olarak tanımlanmakta ve barorefleks duyarlılığın bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Birçok çalışmada kardiyak problemleri bulunanlarda bozulmuş KHT' nin mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Zaman içerisindeki sinüs hızındaki sıklık değişiklikler olarak tanımlanan kalp hızı değişkenliği (KHD), sempatetik-parasempatetik denge hakkında bilgi verdiği için kardiyak otonom tonusun bir ölçüsü ve kardiyorespiratuar istemin bir göstergesi olarak değerlendirilmektedir.

Metabolik Sendromlu hastaların taşıdıkları özellikler ile kardiyovasküler risk faktörleri benzerdir. Bozuk KHT ve KHD sonuçları olan bu hastalar kardiyovasküler açıdan erken tanı ve tedavi alırlar ise mortalite ve morbidite açısından büyük kazanç sağlanmış olur.

Çalışmamızın amacı metabolik sendromlu hastalarda ani kardiyak ölüm riskinin ve otonom disfonksiyonun KHT ve KHD ile değerlendirilmesi ve hastaların sahip oldukları kardiyovasküler risk açısından bilgilendirilmeleridir. Çalışmamızda elde edilen veriler chi-kare testi ile değerlendirilmiş olup metabolik sendrom kolunda Tonset ve SDNNI değerlerinde anlamlı bozulmalar olduğu tespit edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Metabolik Sendrom (MS), Kalp Hızı Değişkenliği(KHD), Kalp Hızı Türbülansı(KHT)

SUMMARY

Metabolic Syndrome is a syndrome that describes “disturbance of fasting glucose, insulin resistance, hyperinsulemia, hypertension, levels of low high density Lipoprotein- high density lipoprotein(HDL), high Triglycerit(TG) together with central obesity, and it has close relationship with Cardiovascular diseases.

Heart Rate Turbulence is described physiologic changes on sinus rate, after ventricular early heart pulse and is accepted an indicator of baroreflex sensitivity. Many researches show that withered HRT is related with mortality, on patient who has cardiac problems. Heart Rate Variability is described cyclic changes on sinus rate, and is evaluated as an indicator of cardio-respiratory system and scale of cardiac autonomy tonus, because of giving information about balance of sympatic - parasempatic.

Symptoms of patients have MS, and risks of cardio-vasculer diseases are similar. If the patients who have broken Heart Rate Turbulence and Heart Rate Variability, is gotten diagnosis and get treatment, it supplies a great gain about mortality and morbidity.

The aim of our research, is evaluated, risk of sudden cardiac death and autonomy dysfunction on patients who have MS with HRT and HRV ,acquainting the patients with risk of cardiovascular.

Data are obtained from our research are evaluated with chi-kare test, and The significant corruptions are determined on values of Tonset and SDNNI at side of MS.

Keywords : Metabolic Syndrome (MS), Heart Rate Variability (HRV), Heart Rate Turbulence (HRT)

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR	ii
ÖZET	iii
SUMMARY	iv
İÇİNDEKİLER	v
SİMGELER VE KISALTMALAR	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Metabolik Sendrom	4
2.1.1. Metabolik Sendrom Tanısında Kullanılan Kriterler	5
2.1.2. Epidemiyoloji	7
2.1.3. Metabolik Sendrom Patogenozi	7
2.2. Kalp Hızı Değişkenliği	8
2.2.1. Kalp Hızı Değişkenliği Ölçüm Tekniği	8
2.2.2. Kalp Hızı Değişkenliği Ölçüm Metodları	8
2.2.2.1. Zaman Alanı Ölçümleri (Time Domain Methods)	8
2.2.2.2. Frekans Alanı Ölçümleri (Frequency Domain Methods)	10
2.3. Kalp Hızı Türbülansı	12
2.3.1. Kalp Hızı Türbülansı Ölçüm Tekniği	13
3. GEREÇ VE YÖNTEM	14
3.1. Çalışmaya Alınma Kriterleri	15
3.2. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri	15
3.3. Kullanılan Cihazlar	16
3.4. İstatistiksel Değerlendirme	16
4. BULGULAR	16

5. TARTIŞMA	19
5.1. Metabolik Sendromun Türkiye'deki Prevalansı	21
5.2. Metabolik Sendromda Kalp Hastalığı Riski	21
5.3. Kalp Hızı Değişkenliğinin Değerlendirildiği Durumlar	22
5.4. Kalp Hızı Türbülansının Değerlendirildiği Durumlar	26
6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER	28
7. KAYNAKLAR	29

SİMGELER VE KISALTMALAR

ach:	Asetilkolin
AHA:	Amerikan Kalp Derneği (American Heart Association)
AMI:	Akut Miyokard İnfarktüsü
Ark. :	Arkadaşları
cm:	Santimetre
CRP:	C Reaktif Protein
dk.:	Dakika
dL:	Desilitre
DM:	Diyabetes Mellitus
EKG:	Elektrokardiyogram
FB:	Frekans bandı
HF:	Yüksek Frekans (High Frequency)
ICD:	İmplant Edilebilir Kardiyoverter Defibrilatör
IDF:	International Diabetes Foundation
KAH:	Koroner Arter Hastalığı
KHD:	Kalp Hızı Değişkenliği (Heart Rate Variability)
KHT:	Kalp Hızı Türbülansı (Heart Rate Turbulance
KVH:	Kardiyovasküler Hastalık
KY:	Kalp Yetersizliği
LDL:	Düşük Dansiteli Lipoprotein (Low Density Lipoprotein)
LF:	Düşük Frekans (Low Frequency)
LV:	Sol Ventrikül (Left Ventricular)
LVEF:	Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu
mcg:	Mikrogram

mcg/dk:	Mikrogram/dakika
MF:	Orta Frekans (medium frequency)
mg/dL:	Miligram/desilitre
mg/g:	Miligram/gün
MI:	Miyokard İnfarktüsü
mmHg:	Milimetreciva
ms.:	Milisaniye
MS:	Metabolik Sendrom
NCEP ATP III: National Cholesterol Education Programe Adult Treatment Panel III	
NO:	Nitrik Oksit
Ort:	Ortalama
Std:	Standart
TB:	Türbülans Başlangıcı
TCA:	Trisiklik Anti Depresanlar
TE:	Türbülans Eğimi
TG:	Trigliserid
Tonset:	Türbülans Başlangıcı
Tslope:	Türbülans Eğimi
ULF:	Ultra Düşük Frekans (Ultra Low Frequency)
VEA:	Ventriküler Erken Atım
VLF:	Çok Düşük Frekans (Very Low Frequency)
VKİ:	Vücut Kitle İndeksi
WHO:	Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization)

ŞEKİLLER

- Şekil 1 : Zaman Alanı Ölçümü
- Şekil 2: Kalp Hızı Türbülansı Oluşumu
- Şekil 3: MS'un Türk ve Amerikan Yetişkinlerinde Yaş Gruplarına Göre Dağılımı
- Şekil 4: Metabolik Sendromda Koroner Kalp Hastalığı Oranları
- Şekil 5: SDNN Değerlerinin Karşılaştırılması
- Şekil 6: Kalp Hızı Değişkenliğinin Solunumla İlişkisi

TABLÖLAR

- Tablo I :** NCEP ATP III Kriterlerine Göre MS Tanısı
- Tablo II:** Dünya Sağlık Örgütü Kriterlerine Göre MS Tanısı
- Tablo III:** International Diabetes Foundation (IDF) 2005 MS Tanı Kriterleri
- Tablo IV:** Türkiye Endokrinoloji Metabolizma Derneği, Metabolik Sendrom Çalışma Grubunun Önerdiği, Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri 2005
- Tablo V:** Kalp Hızı Değişkenliği Zaman Bağımlı Parametreleri
- Tablo VI:** Kalp Hızı Değişkenliği Frekans Bağımlı Parametreleri
- Tablo VII:** Birbiri İle Korele olan Kalp Hızı Değişkenliği Parametreleri
- Tablo VIII:** Kalp Hızı Değişkenliğinin Normal Değerleri
- Tablo IX:** VEA ların KHT İçin Uygunluk Kriterleri
- Tablo X:** Hastaların Demografik Özellikleri
- Tablo XI:** Hataların Biyokimyasal Parametrelerinin Karşılaştırılması
- Tablo XII:** Hastaların EKG Holter kayıtlarının, KHD ve KHT Değerlerinin Karşılaştırılması
- Tablo XIII:** Metabolik Sendrom Grubunda KHD ve KHT Arasındaki Korelasyon Analizi
- Tablo XIV:** Kontrol Grubunda KHD ve KHT Arasındaki Korelasyon Analizi

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Metabolik Sendrom dislipidemi, glukoz intoleransı ve hipertansiyonu santral obezite ile birlikte tanımlayan bir sendromdur(1). Metabolik sendrom; insülin direnci sendromu, sendrom X, polimetabolik sendrom, ölümcül dördü ve uygarlık sendromu gibi farklı terimlerle de tanımlanmaktadır. Diyabete ve artmış kardiyovasküler morbiditeye neden olmaktadır(2). Hiperglisemi, hipertansiyon ve dislipidemi gibi sık görülen durumların birlikteliğine ilk olarak 1988'de Gerald Reavan tarafından dikkat çekilmiş ve Sendrom X veya İnsülin Rezistans Sendromu olarak isimlendirilmiştir(3). Metabolik Sendromun temeline yatan insülin rezistansı; hipertansiyon, atheroskleroz, anormal glukoz toleransı ve diyabet olarak sonuçlanmaktadır. Metabolik Sendrom kriterlerinde obezite değil de santral obezite kavramı kullanılmaktadır. Obezite vücut kitle indeksine göre fazla kiloyu tarif ederken santral obesitede vücutta aşırı yağ olduğunu vurgular. Amerikan Kalp Cemiyeti (AHA) obesiteyi koroner arter hastalığı (KAH), kalp yetersizliği (KY) ve kardiyak aritmiler için düzeltilebilir bağımsız risk faktörü olarak tanımlamıştır. Yıllar içinde Metabolik Sendromun kriterleri çeşitli çalışma grupları tarafından geliştirilmiştir. En sık kullanılan World Health Organization (WHO) ve National Cholesterol Education Programme Adult Treatment Panel III (NECEP ATP III) e ait tanımlamalardır(4).

Zaman içerisindeki sinüs hızındaki sıklık değişiklikleri olarak tanımlanan kalp hızı değişkenliği(KHD), sempatetik-parasempatetik denge hakkında bilgi verdiğinden kardiyak otonom tonusun bir ölçüsü ve kardiyorespiratuar sistemin bir göstergesi olarak değerlendirilmektedir(5). Ani kardiyak ölüm için risk değerlendirmesinde otonom fonksiyonun değerlendirilmesi kullanılabilir. KHD kardiyak otonom aktivitenin indirekt olarak ölçülmesinde kullanılır. Klinik önemi ilk olarak 1965 yılında Hon ve Lee tarafından fetal distres sendromu olan bir fetusta tanımlanmıştır. 1970 lerde Ewing ve arkadaşları diyabetik hastalarda otom nöropatiyi belirlemek için kısa dönem RR interval farklılıklarını ölçmek için yatak başında uygulanabilecek testler geliştirmişlerdir. Azalmış KHD ile miyokard infarktüsü(MI) sonrası ölüm riski artışı arasındaki ilişki ilk olarak 1977'de geliştirilmiştir. KHD nin klinik önemi Akut Miyokard İnfarktüsü(AMI) sonrası bağımsız ve güçlü bir

prediktör olduğu gösterildikten sonra artmıştır. KHD analizi, seçilmiş hasta popülasyonlarında mortalite riskini belirlemede ve otonomik otonomik uyarımlara sinoatrial yanıtları değerlendirmede oldukça yararlı bilgiler sunmaktadır. Deprese olmuş KHD'nin klinik önemi iki alanda ispat edilmiştir: 1) Akut miyokard infarktüsü (AMI) sonrası risk belirlemede 2) Diyabetik nöropatide erken uyarıcı bir işaret olarak(5).

Sağlıklı bireylerde normal sinüs ritminde kalp vuruları arasındaki aralıkların sürekli değişmesi fizyolojik bir olaydır. Bu periyodik dalgalanmaların temelinde solunum, termoregölasyon ve barorefleks mekanizmalar yatmaktadır. Ani ölüme yol açabilecek ventriküler aritmiler 3 faktörün kombinasyonu olarak karşımıza çıkmaktadır: 1. Aritmojenik substrat 2. Aritmojenik tetiklenme 3. Otonomik tonustaki dalgalanmalar Aritmojenik substratı tanımlamada koroner anjiyografi, ekokardiografi, radyonüklid ventrikülografi ve sinyal ortalamalı Elektrokardiografi(EKG); aritmojenik tetiklenmeyi saptamada ise (ventriküler ektojik aktivite) Holter monitorizasyonu yapılmaktadır. Otonomik tonusu tanımlamak oldukça zor olmaktadır. Otonomik tonustaki değişikliklere kardiyovasküler yanıtları araştırmada kalp hızı değişkenliği oldukça umut verici olarak görölmektedir(6). Kalpte otomasite, intrensek olarak pacemaker dokulara bağlıdır. Fakat hız ve ritim otonom sinir sisteminin kontrolü altındadır. Kalp hızına parasempatik etki Nervus Vagus aracılığı ile Asetilkolin (Ach) salgısı ile olur. Muskarinik Ach reseptörleri hücre membranında potasyum (K) iletimini artırarak yanıt verirler. Kalp hızına sempatetik etki ise epinefrin ve norepinefrin aracılığı ile olur. Beta (β) reseptör uyarımı ile de siklik Adenozin Mono Fosfat (c AMP) bağımlı olarak başlayan membran fosforilasyonu yavaş diyastolik depolarizasyonun hızlanmasını sağlar(7).

KHD'nin vagal indeksleri gece, sempatik indeksleri ise gündüzleri yükselmektedir. Bunun nedeni her iki sistemin farklı sirkadeyn ritmi olmasıdır. Kısa frekanslı KHD'nin (0,1 Hz) kardiyak sempatik sinir uyarı çıkış hızının yanında, çok sayıda nöral refleks, kardiyak adrenerjik reseptör duyarlılığı, post sinaptik işaret transdüksiyonu ve elektrokimyasal eşleşmeyi de kapsayan çeşitli etmenlere bağlıdır(7).

Kalp hızı türbülansı(KHT), 1999 da Schmidt ve arkadaşları tarafından Lancet Çalışmasında Kalp Hızı Kronotropisi olarak adlandırıldı. KHT 'nın KHD nin bazı parametreleri ile korele olduğu tespit edildi(8).

Metabolik Sendromlu hastalar Tip II DM ve atherosklerotik kalp hastalığı gelişimi açısından risk altında olan büyük bir gruptur. Metabolik Sendrom hastaları 3-3,5 kat artmış Kardiyovasküler hastalık (KVH) riskine sahiptirler. Daha önce yapılan çalışmalarda atherosklerotik kalp hastalığı olan hastaların KHD ve KHT parametrelerinde problem saptanmış ve bu hastaların ani ölüm risklerinde artış tespit edilmiştir. Bugüne kadar Metabolik Sendromlu hastalarda KHD ve KHT ölçümü ve değerlendirilmesi yapılmamıştır. Atherosklerotik kalp hastaları ile ortak risk faktörlerini taşıdıkları için bu hasta grubunda da otonomik disfonksiyon ve ani kardiyak ölüm riskinde artış olabileceğini düşündük. Bizim çalışma grubumuzdaki hastaların bilinen atherosklerotik kalp hastalığı yoktu. Bu hastaların KHD ve KHT parametrelerine bakarak ani kardiyak ölüm ve otonomik disfonksiyonları hakkında fikir edinmek ve hastaları muhtemel risklere karşı uyarmak hedeflendi.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Metabolik Sendrom

Birçok insan metabolik sendrom kavramının formülasyonunu Reaven'in yeni ufuklar açan 1988'deki Banting Konferansına bağlar(9). Yakınlardaki bir gözden geçirme makalesinde, Reaven, metabolik sendrom kavramının temelinin insülinin klinik takdiminden bir dekad sonra, 1930'larda Hiswort ve Kerr tarafından insülin duyarsızlığına dair çalışmalar ve klinik gözlemler ile başladığını belirtmiştir(10). İnsülin direncinin tanınması ve DM 'un insülin eksikliği formu 1960'larda ortaya çıkmıştır ve şimdi insülin direncinin Tip II DM için major bir risk faktörü olduğu yaygın olarak kabul edilmektedir(11). Hemem hemen 30 yıl önce , klinik araştırmalar insülin direnci ile hipertrigliseritemi (ve düşük HDL) arasında güçlü bir bağlantıyı desteklemiştir. Kardiyovasküler hastalıklarla bağlantısı da aynı zamanda Albrink, Mann ve diğerleri tarafından fark edilmiştir(12). Daha sonra birçok hipertansiyonlu bireyin insülin direnci olduğu saptandı(13). Tanısal olarak kullanılmamasına rağmen metabolik sendrom protrombotik ve proinflamatuvar durumlarlada bağlantılı bulunmuştur(14).

Metabolik sendrom kardiyovasküler hastalık ve kardiyovasküler hastalık komplikasyonlarına predispozisyon yaratan mevcut ve yeni ortaya çıkan risk faktörlerinin bir grubunu temsil eder(11). Metabolik sendromlulu kişilerde kardiyovasküler hastalık ve diyabet görülme riskini arttığı tespit edilmiştir. Metabolik sendromlulu hastalar proinflamatuvar bir duruma sahiptir, adiponektin gibi koruyucu ve antiinflamatuvar sitokinlerin ve CRP gibi nonspesifik inflamasyon markerlerinin yüksek seviyelerini gösterirler(15). Genel olarak obezite ve metabolik sendrom kötü kardiyovasküler sonuçları öngörür. Bu sonuçlar hem kadınlarda hem de erkeklere yapılan uzun süreli çalışmalarda gösterilmiştir.

MS'lu çoğu hastada hiperglisemi, dislipidemi ve hipertansiyon gibi koroner arter hastalığı risk faktörlerinden oluşan bir küme mevcuttur. Bu anormallikler endotelial fonksiyon üzerinde herhangi birisinin tek başına olduğundan daha büyük bir etkiye sahiptir(16). Metabolik sendromun endotelial disfonksiyona neden olan kesin mekanizmasının iyi anlaşılmamış olmasına rağmen hiperglisemi, hiperinsülinemi, oksidatif stres ve protrombotik ve proinflamatuvar bir durumun Metabolik sendromla ilişkili vasküler hasara muhtemelen katkıda bulunduğu kabul

edilmiştir. İnsülin direnci durumu endotel disfonksiyonu dahil çeşitli vasküler anomalilere yol açabilen renin-anjiyotensin sistemini ve de sempato-adrenal sistemi aktive eder(16).

Birçok çalışma göstermiştir ki obesite ve metabolik sendrom bozulmuş endotel bağımlı vazodilatasyon ile ölçülen endotelyal disfonksiyonla ilişkilidir(17-18). İnsülin direncinin endotelyal disfonksiyonla yakın ilişki içinde olduğu öglisemik, hiperinsülinemik klempler kullanılan çalışmalar tarafından da desteklenmiştir(19-20).

Normal fizyolojik durumda insülinin nitrik oksit(NO) sentezini stimule etmesi ve NO'nun meydana getirdiği vazodilatasyonu artırmasına rağmen , bu olay insülin direnci durumunda tersine döner veya azalır(18-21).

2.1.1. Metabolik Sendrom Tanısında Kullanılan Kriterler

NCEP ATP III kriterlerine göre metabolik sendrom tanısı Tablo-I' de (22,23), WHO ve IDF kriterlerine göre metabolik sendrom tanısı sırası ile Tablo-II ve Tablo-III' de(24), Türk Endokrinoloji Metabolizma Derneği Metabolik Sendrom Çalışma Grubunun önerilerine göre metabolik sendrom tanısı Tablo-IV'de(34) verilmiştir.

Tablo 1: NCEP ATP III Kriterlerine Göre MS Tanısı

	NCEP ATP III kriterlerine göre beş tanı ölçütünden üçünün varlığı halinde MS tanısı konulabilir.
1	Abdominal obesite (Bel çevresi ; erkek için >102 cm, kadın için >88 cm)
2	Serum trigliserid ≥ 150 mg/dL
3	HDL-Kolesterol (erkek için <40 mg/dL, kadın için <50 mg/dL)
4	Kan basıncı $\geq 130/85$ mmHg
5	Açlık plazma glukozu ≥ 110 mg/dL

mg/dL:miligram/desilitre, cm:santimetre

TABLO-II Dünya Sağlık Örgütü Kriterlerine Göre MS tanısı

Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization-WHO)-1999, MS tanı kriterleri:

Aşağıdakilerden en az biri:

- İnsülin direnci
- Bozulmuş glukoz toleransı
- Aşikar diyabetes mellitus

ve

Aşağıdakilerden en az ikisi:

- Hipertansiyon(kan basıncı>140/90mmHg veya antihipertansif kullanıyor olmak)
- Dislipidemi(Trigliserid düzeyi >150 mg/dL veya HDL düzeyi erkekte <35 mg/dl, kadında <39 mg/dL)
- Abdominal obezite (Vücut Kitle İndeksi(VKİ) >30 kg/m² veya bel/kalça oranı erkekte >0,90, kadında >0,85)
- Mikroalbuminüri (idrar albümin miktarı >20 mcg/dk veya albümin/kreatinin oranı >30 mg/g)

TABLO-III International Diabetes Foundation (IDF)-2005, Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

-Abdominal obesite (Bel çevresi: Avrupalı erkek ≥ 94 cm, kadın > 80 cm)

-Aşağıdakilerden en az ikisi:

- Trigliserid ≥ 150 mg/dL
 - HDL: erkekte <40 mg/dL, kadında <50 mg/dL
 - Kan basıncı $\geq 130/85$ mmHg
 - Açlık kan glukozu ≥ 100 mg/dL veya Tip 2 DM
-

TABLO-IV Türkiye Endokrinoloji Metabolizma Derneği, Metabolik Sendrom Çalışma Grubunun önerdiği, Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri (2005)

- **Aşağıdakilerden en az biri:**
 - Diyabetes Mellitus veya
 - Bozulmuş glukoz toleransı veya
 - İnsülin direnci ve
- **Aşağıdakilerden en az ikisi:**
 - Hipertansiyon (sistolik kan basıncı >130 mmHg, diyastolik kan basıncı >85 mmHg veya antihipertansif kullanıyor olmak)
 - Dislipidemi (trigliserid düzeyi >150 mg/dL veya HDL düzeyi erkekte <40 mg/dL, kadında <50 mg/dL)
 - Abdominal obesite (VKİ>30 kg/m² veya bel çevresi: erkekte <94 cm, kadında >80 cm)*

*Yerel veriler olmadığı için IDF 2005 kılavuzunda Avrupalılar için önerilen değerler baz alınmıştır.

2.1.2.Epidemiyoloji

Metabolik Sendrom prevalansı erişkinlerde ortalama %22 olarak bildirilmektedir. Prevelans yaş ile birlikte artmakta, 20-29 yaş grubunda %6,7; 60-69 yaş grubunda ise %43,5 oranında görülmektedir. TEKHARF çalışmasına göre , 2000 yılı itibariyle Türkiye genelinde 30 yaş ve üzerindeki 9,2 milyon kişide Metabolik Sendrom mevcuttur ve KAH geliştiren bireylerin%53'ü aynı zamanda Metabolik Sendrom hastasıdır.Ülkemizde Metabolik Sendrom görülme sıklığı ; erkeklerde %28, kadınlarda ise %40 gibi oldukça yüksek değerlerdedir(34).

2.1.3. Metabolik Sendromun Patogenezi

Metabolik Sendromun tüm bileşenlerinin etiyopatogenezini açıklayabilecek tek bir genetik, infeksiyöz ya da çevresel faktör tanımlanmamıştır. Metabolik Sendrom, insülin direnci zemininde gelişen heterojen bir hastalıktır. Poligenik yatkınlık söz konusu olsa da modern kent hayatının getirdiği sedanter yaşam ve yüksek kalorili beslenme sendromun seyrini alevlendirmektedir.

2.2. Kalp Hızı Değişkenliği

Kalp Hızı Değişkenliği, R-R intervalinin atımdan atıma değişkenliğinin ölçüldüğü kardiyak otonomik aktivitenin indirekt göstergesidir.

2.2.1. Kalp Hızı Değişkenliği Ölçüm Tekniği

KHD ölçümü genellikle holter monitorizasyonu sırasında elde edilen kayıtlar kullanılarak yapılır. Kayıtların geçerli olabilmesi için kalp hızını etkileyen faktörlerin kayıt süresi boyunca sabit olması gerekmektedir. Ölçümdeki ilk basamak yüzey Elektrokardiyogram(EKG) de ölçülen ardışık R dalgalarının analizidir. EKG kayıtları yapıldıktan sonra özel bilgisayar aracılığı ile istatistiksel metodların yardımı ile KHD parametreleri hesaplanmaktadır. R dalgaları kullanıldığından anormal vuruların kayıttan temizlenmesi gerekmektedir. Kaydedilen vuruların %85 inden fazlası normal R vurusu ise ölçüm yapılabilir.

2.2.2. Kalp Hızı Değişkenliği Ölçüm Metodları

İki ana yöntem mevcuttur:

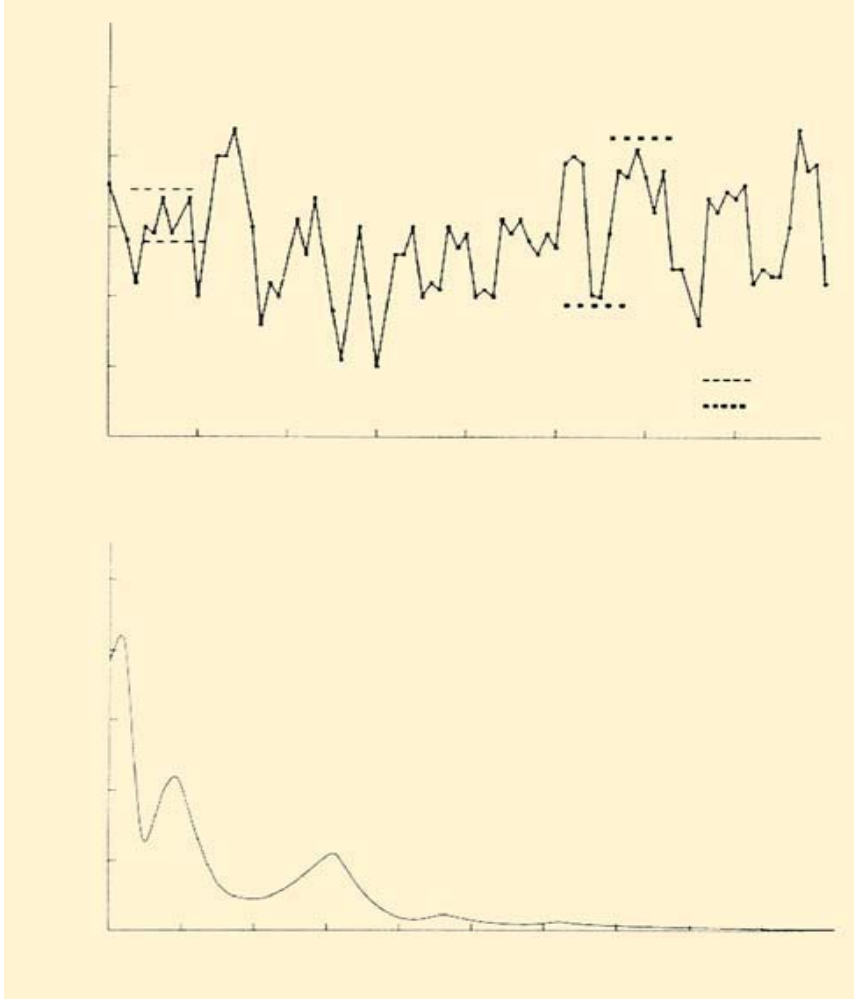
- Zaman Alanı Ölçümleri (Time Domain Methods)
- Frekans Alanı Ölçümleri (Frequency Domain Methods)

2.2.2.1. Zaman Alanı Ölçümleri (Time Domain Methods)

Zaman alanı terimi KHD değerlendirilirken kullanılan çoğunun zaman birimi ile ifade edildiğini gösterir. KHD'nin frekans alanı analizi ise kardiyovasküler fonksiyonların otonom kontrolünü değerlendirmek için kullanılan birkaç non-invaziv metodu içerir. Bu teknik için en temel varsayım RR intervali gibi her periyodik sinyalin değişik frekans ve amplitüdlere salınımlı bileşenlere ayrılabilmesidir.

Zaman alanı KHD ölçümü için birçok index geliştirilmiştir. Basit zaman alanı değişkenleri ortalama NN aralığı, ortalama kalp hızı ve en uzun ile en kısa NN intervali arasındaki farkı içerir. Normal-normal(NN) aralıkları arasındaki farklardan hesaplanan indeksler (RMSSD, p NN50) kısa süreli ölçümler olup kalp hızındaki yüksek frekanslı varyasyonları gösterir. Bunlar kalp hızındaki diüurnal ve başka etkilerden kaynaklanan etkilerden tamamen bağımsız olup vagal yoldan düzenlenen

otonom tonustaki değişiklikleri yansıtırlar(25). Bu ölçümlerle solunum, tilt ve valsalva manevrasına ikincil kalp hızındaki değişimler değerlendirilir(25). KHD'nn zaman bağımlı parametreleri Tablo V' de gösterilmiştir (26). Zaman alanı ölçümü ŞEKİL-1 de gösterilmiştir (25).



Şekil 1: Zaman Alanı Ölçümü

2.2.2.2. Frekans Alanı Ölçümleri (Frequency Domain Methods)

Frekans bağımlı parametreler 5 dakikalık ya da 24 saatlik ölçümlerin 5 er dakikalık bölümleri kullanılarak değerlendirilebilir. Kalp hızı sinyalleri, frekans ve yoğunluklarına göre ayrılır. Burada değişik frekanstaki 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 beş frekans bandından oluşur, kalp hızı değişkenliğinin frekans bağımlı rapametreleri Tablo VI’da gösterilmiştir(26).

Bu frekans bantlarından en sık LF, HF ve bunların oranı (LF/HF) kullanılmaktadır. HF’ nin artması parasempatik etkiyi LF’nin artması sempatik etkiyi gösterir(26). Zaman bağımlı parametreler ile frekans bağımlı parametrelerin birbirleriyle güçlü bir şekilde korele olduğu Tablo VII’de gösterilmiştir (36).

TABLO-V Kalp Hızı Değişkenliği Zaman Bağımlı Parametreleri

Değişken	Birim	Tanım
Ortalama NN	ms	İki normal kalp vurusu arasındaki ortalama çevrim uzunluğu
SDNN	ms	İnceleme boyunca bütün NN aralıklarının farkı
SDNN indeksi	ms	5 Dakikalık kayıtlarda bütün NN aralıklarının std. sapmalarının ortalaması
SDANN	ms	Çalışma süresi boyunca 5 dakikalık kayıtlarda ort. NN aralıklarının std. sapması
RMSSD	ms	24 saatlik kayıta ardışık NN aralıklarının 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
Trianglar İndex	ms	Tüm NN interval sayısının mod uzunluğundaki NN aralığı sayısına bölümü

NN:Normal-normal, ms:milisaniye, ort:ortalama, std:standart

TABLO-VI Kalp Hızı Değişkenliğinin Frekans Bağımlı Parametreleri

Değişken	Frekans Bandı	Frekans (Hertz)	Özellikleri	Kayıt süresi
HF	Yüksek FB	0,20 - 0,35	Parasempatik aktivasyonla ilgilidir. Solunumdan etkilenir.	Kısa ve uzun (1- 5 dk)
LF	Düşük FB	0,02 - 0,05	Sempatik ve parasempatik tonüsü yansıtır. Termoregülasyon ve periferik vazomotor aktivite ile ilgilidir.	Kısa ve uzun (1- 5 dk)
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)

TABLO-VII Birbiri İle Korele Olan Kalp Hızı Değişkenliği Parametreleri

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

*Tabloda kullanılan kısaltmalar Tablo V’te kullanılan kısaltmalar ile aynıdır.

Kalp hızı değişkenliğinin 1996 da yayımlanan Kalp Hızı Değişkenliği Kılavuzuna göre normal değerleri Tablo VIII’ de gösterilmiştir(26).

TABLO-VIII Kalp Hızı Değişkenliğinin Normal Değerleri

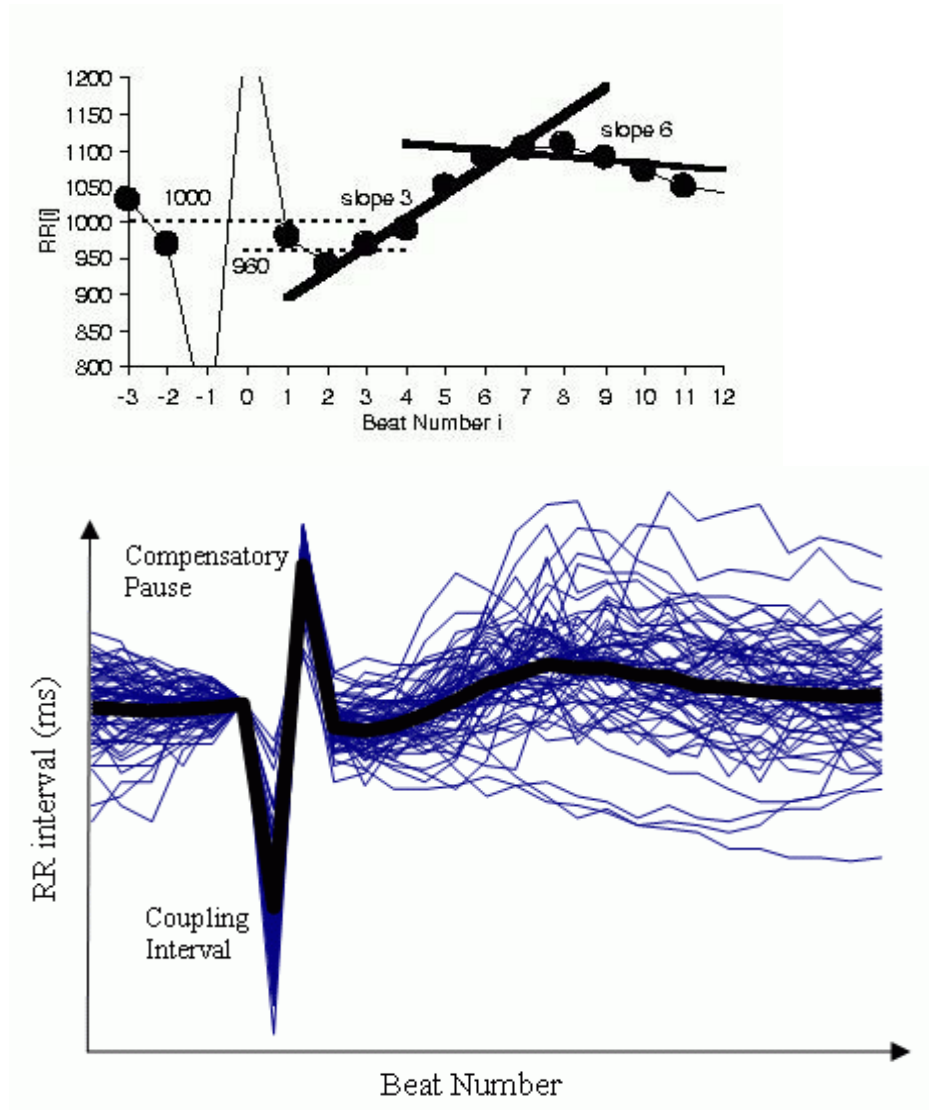
Zamansal Ölçümler	Normal Değerler
SDNN [ms]	141±39
SDANN [ms]	127±35
RMSSD [ms]	27±12
Triangular indeks[ms]	37±15

*Tabloda kullanılan kısaltmalar Tablo V’te kullanılan kısaltmalar ile aynıdır.

2.3. Kalp Hızı Türbülansı

KHT, bir ventriküler erken vuru sonrası oluşan sinus siklus uzunluğundaki dalgalanmalar olarak tanımlanmakta olup barorefleks duyarlılığın bir göstergesidir(27-28) . Miyokard infaktüsü sonrası mortalite ve ani kardiyak ölümü göstermede kanıtlanmış klinik öneme sahiptir. Birkaç küçük çalışmada diğer kalp hastalıklarında da kullanılması önerilmektedir(29).Normal şartlarda ventriküler erken atım (VEA) sonrası bir iki atım kalp hızlanır sonra 9-10 atımda yavaşlar ve 20 atımdan önce normalleşir.KHT iki bileşenden oluşur: Türbülans başlangıcı(TB) ve Türbülans eğimi(TE) B parametreler sırasıyla VEA sonrası kap hızında hızlanma ve yavaşlamayı gösterirler. Normal şartlarda VEA sonrası sistolik ve diastolik kan basıncında ani düşme oluşur bunu erken artış izler (azalmış vagal tonus)(TB). Bu akselerasyon fazını kan basıncı artışı ve takibinde düşüşü izler (TE). Schmidt’s ve arkadaşları literatürde KHT ile ilk ilgilenen kişilerdi(27). Bu parametreler, 24 saatlik EKG Holter kayıtları üzerinden bir program aracılığıyla hesaplanabileceği gibi, takılabilir kardiyoverterdefibrilatörü olan hastaların cihaz hafıza kayıtlarından ve elektrofizyoloji laboratuvarında intrakardiyak uyarı ile oluşturulan VEA’lar

kullanılarak da hesaplanabilmektedir (30). Mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber, VEA'nın neden olduğu kan basıncındaki düşme, aortik ve karotid arklardaki 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. Bunun sonucunda kalp önce hızlanmakta sonra yavaşlamaktadır. (ŞEKİL-2) (31)



Şekil 2: Kalp Hızı Türbülansı Ölçüm Tekniği

2.3.1.Kalp Hızı Türbülansı Ölçüm Tekniği

KHT ölçümü için en az beş uygun VEA olması gerekmektedir. TB(Tonset) başlangıcı şu şekilde hesaplanmaktadır:

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

Yüzde (%) olarak ifade edilen bu değerin 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 . Özetle TB, VEA sonrası kalbin hızlanma yüzdesini ifade etmekte olup, negatif değerler kalpte hızlanmayı (normal cevap), pozitif değerler yavaşlamayı (anormal cevap) yansıtmaktadır.

TE(Tslope) 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 .

Schmidt ve ark. TB ve TE'nin normal değerlerini sırasıyla <0 ve >2.5 ms/RR olarak saptamışlardır. TB ≥ 0 ve TE $\leq 2,5$ ms/RR anormal olarak değerlendirilmektedir. KHT EKG Holter kayıtları kullanılarak yapılmaktadır. Cihazın algıladığı tüm ventriküler erken vurular kullanılamamaktadır. Parazitler temizlenmelidir. VEA'ların KHT analizinde kullanılabilmesi için sağlamaları gereken bazı kriterler tanımlanmıştır (32). Bu kriterler TABLO-VII de gösterilmiştir.

TABLO-IX VEA ların KHT İçin Uygunluk Kriterleri

•	VEA ncesi 5 ve kompanzatuvar duraklama sonrasındaki 15 sinüs vurusunda aritmi, parazit veya yanlış 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 ncesi 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

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamıza Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesine Mart 2010-Eylül 2010 tarihleri arasında başvuran ardışık 50 metabolik sendromlu (13 erkek/37 kadın; yaş ort. 57 ± 12.13 yıl), kontrol grubu için de metabolik sendromu olmayan ardışık 50 (22 erkek/28 kadın; yaş ort. $54,96\pm 15,79$ yıl) olmak üzere toplam 100 hasta alındı. Hastaların metabolik sendrom tanısı NCEP ATP III kriterlerine göre konuldu. Çalışma prospektif olarak yapıldı. 21.04.2010 tarihli 2010/25 sayılı ve 2010-01/22 karar numaralı belgesi ile TC. Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmaları Değerlendirme Kurulu'dan onay alınarak çalışma yürütüldü. Hastalardan çalışmaya katılmaları için gönüllü onam formunu imzalamaları istendi ve hastaların imzaları alındı.

3.1. Çalışmaya Alınma Kriterleri

- 1-Çalışmaya katılmayı kabul etmek
- 2-18 yaşından büyük olmak
- 3-Metabolik sendrom kriterlerini karşılamak veya kontrol grubunda olup metabolik sendrom kriterlerini karşılamamak

3.2.Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

- 1-Çalışmayı kabul etmemek
- 2-18 yaşından küçük olmak
- 3- Bilinen koroner arter hastalığı olmak
- 4- Akut koroner sendromlara sahip olmak
- 5-Sistolik kalp yetersizliği, dilate kardiyomiyopati, hipertrofik kardiyomiyopatiye sahip olmak
- 6- Hipertiroidi, gebelik, anemi, beri-beri, ateş, enfeksiyon gibi hiperdinamik durumlara sahip olmak
- 7-Atrial fibrilasyona sahip olmak
- 8-ICD, kalıcı kalp pili takılı olmak
- 9- Kronik böbrek yetersizliği nedeni ile hemodiyaliz, periton diyalizine giriyor olmak

10-Hemodinamik açıdan klinik önemi olan romatizmal kalp hastalığına sahip olmak

11-Santral ya da periferik sinir sistemi hastalığına sahip olmak

10-Elektrolit bozukluklarına sahip olmak

11-Kalp hızını artıracak ilaç , kafein ya da alkol kullanımı

3.3.Kullanılan Cihazlar

Bel çevresi ölçümü için standart mezuro kullanıldı. Ölçüm alt kaburgalar ile iliak krestler arasındaki en dar yerden yapıldı. Ölçümler cm cinsinden kaydedildi. EKG Holter için Biomedical Systems Dijital Holter Recorder marka cihaz takıldı. 24 saatlik kayıtlar alındı. Veriler bilgisayara yüklendikten sonra Centruy 3000 programı ile okundu. Artefaktlar temizlendi. KHD'nin zaman alanı ölçümü parametreleri otomatik olarak hesaplandı. KHT için veriler "HRT" programına aktarıldı ve otomatik ölçümler yapıldı.

3.4.İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmamız verileri SPSS (ver: 16.0) programına yüklenerek verilerin değerlendirilmesinde iki ortalama arasındaki fark önemlilik testi ve khi-kare testi kullanılmıştır. Verilerimiz bulgular bölümünde tablolarda aritmetik ortalama \pm standart sapma birey sayısı ve yüzdesi şeklinde belirtilip yanılma düzeyi p değeri 0,05 olarak alınmıştır.

4.BULGULAR

Bu çalışmaya MS olan 50 hasta ve MS olmayan 50 hasta alınmıştır. Hastalar yaş ve cinsiyet yönünden karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık önemsiz bulunurken ($p >0,05$) bel çevresi, vücut kitle indeksi, hipertansiyon, diabetes mellitus, dislipidemi yönünden karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık önemli bulunmuştur ($p <0,05$). Hastaların demografik özellikleri Tablo X’de belirtilmiştir.

Tablo X Hastaların Demografik Özellikleri

	MS Olmayan n:50	MS Olan n:50	Sonuç
Yaş(yıl)	54.96 ± 10.25	57.50 ± 12.13	p=0.261
Bel çevresi [cm]	88.44 ± 15.79	104.90 ± 18.44	p=0.001
VKİ [kg/m ²]	26.64 ± 5.09	32.67 ± 5.49	p=0.001
Cinsiyet (E/K)	22/28	13/37	p=0.059
HT n,(%)	7(14)	37(74)	p=0.001
DM n,(%)	2(4)	29(58)	p=0.001
Dislipidemi n,(%)	12(24)	23(46)	p=0.021

E : Erkek K: Kadın DM: Diyabetes Mellitus HT: Hipertansiyon VKİ:Vucut Kitle İndeksi

Her iki gruba ilişkin biyokimyasal parametreler karşılaştırıldığında açlık kan şekeri, trigliserid yönünden gruplar arası farklılık önemli bulunurken($p >0,05$) diğer biyokimyasal parametreler yönünden gruplar arası farklılık önemsiz bulunmuştur ($p <0,05$). Hastaların biyokimyasal parametrelerine ilişkin özellikler Tablo XI’de gösterilmiştir.

Tablo XI Hastaların Biyokimyasal Parametrelerinin Karşılaştırılması

Parametreler	MS Olmayan n:50	MS olan n:50	Sonuç
Akş [mg/dL]	94,65 ± 10.97	155.98 ± 89.21	p=0.001
TG [mg/dL]	120.58 ± 73.04	197.56 ± 113.67	p=0.001
Kol [mg/dL]	172.40 ± 39.38	186.42 ± 43.4	p= 0.093
LDL [mg/dL]	110.52 ± 31.56	117.95 ± 34.92	p= 0.267
HDL [mg/dL]	39.88 ± 10.37	37.35 ± 8.43	p=0.183

Her iki gruba ilişkin parametreler birbiri ile karşılaştırıldığında Tonset, SDNNI, ortalama rr intervali yönünden gruplar arası farklılık önemli bulunurken ($p <0,05$) diğer parametreler yönünden gruplar arası farklılık önemsiz bulunmuştur.

($p>0,05$). Hastaların EKG Holter kayıtlarının, KHD ve KHT 'ne ait parametlerin karşılaştırması Tablo XII 'de sunulmuştur.

Tablo XII Hastaların EKG Holter Kayıtlarının, KHD ve KHT Değerlerinin Karşılaştırılması

Parametreler	MS Olmayan n:50	MS olan n:50	Sonuç
Tonset [%]	-6.21 ± 13.59	2.01 ± 15.29	p=0.005
Tslope[ms/vuru]	26.03 ± 30.92	31.98 ± 66.25	p= 0.565
AnormalTonset [%] n,(%)	11(22)	25(50)	P=0.003
Anormal Tslope [ms/vuru]n,(%)	2(4)	8(16)	P=0.046
SDNN[ms]	143.74 ± 71.92	162.59 ± 86.93	p=0.242
SDNNI[ms]	90.79 ± 58,94	128.18 ± 105.30	p= 0.034
pNN50[%]	12.62 ± 12.30	15.61 ± 15.66	p=0.293
RMSSD[ms]	102.88 ± 75.34	114.20 ± 80.47	p=0.471
TRIA[ms]	487.51 ± 188.99	451.82 ± 156.07	p=0.301
SDANN[ms]	115.76 ± 42.03	107.79 ± 45.18	p=0.458
Ort.kh[vuru/dk]	77.12 ± 11.32	71.30 ± 11.58	p=0.041
Ort.rr aralığı[ms]	19.97 ± 2.96	20.11 ± 3.69	p=0.864
VEA[sayı/gün]	96.51 ± 31.88	65.17 ± 14.53	p=0.372

Ort.kh:Ortalama Kalp Hızı, Ort.rr:Ortalama rr İntervali, VEA:Ventriküler Erken Atım

*Tabloda kullanılan kısaltmalar Tablo V'te kullanılan kısaltmalar ile aynıdır.

Her iki gruptaki hastaların KHD ve KHT parametreleri arasındaki ilişki de ayrıca değerlendirildi. Metabolik Sendrom grubunda Tonset ile RMSSD arasında pozitif yönlü ($r=0,59$) bir ilişki vardır. Buna göre Tonset arttığında bu değer de artmaktadır.

Tonset ile TRIA arasında negatif yönlü ($r=-0,31$) bir ilişki vardır. Bu ilişki istatistiksel olarak önemli olmasına rağmen bir ilişki kat sayısı olarak zayıftır.

Tslope ile SNDD ($r=0,47$), SDNNI ($r=0,49$), PNN50 ($r=0,47$), RMSSD ($r=0,66$) arasında aynı yönlü ilişki kat sayıları bulunmuştur. Bu ilişki kat sayıları önemlidir. Buna göre Tslope arttığında bu değerler artmaktadır. Metabolik Sendrom grubunda KHD ve KHT arasındaki korelasyon analizi Tablo XIII'de gösterilmiştir.

Tablo XIII Metabolik Sendrom Grubunda KHD ve KHT Arasındaki Korelasyon Analizi

MS var	T onset		T slope	
	r	p	r	P
SDNN [ms]	0,24	0,088	0,51	0,001
SDNNI[ms]	0,22	0,116	0,49	0,001
pNN50[%]	0,11	0,440	0,47	0,001
RMSSD[ms]	0,59	0,001	0,66	0,001
TRIA[ms]	-0,31	0,027	0,03	0,805
SDANN[ms]	-0,22	0,205	0,04	0,838

*Tabloda kullanılan kısaltmalar Tablo V’te kullanılan kısaltmalar ile aynıdır.

Kontrol grubunda bu parametreler arasında ilişki saptanmamıştır. Kontrol grubundaki KHD ve KHT arasındaki korelasyon analizi Tablo XIV’de gösterilmiştir.

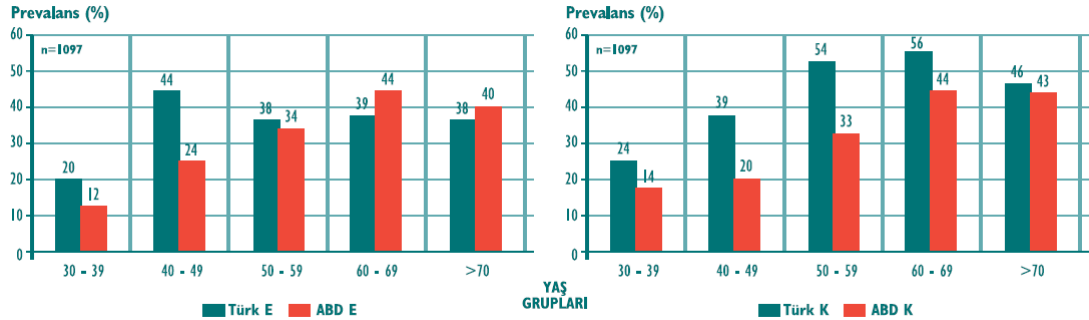
Tablo XIV Kontrol Grubunda KHD ve KHT Arasındaki Korelasyon Analizi

MS yok	T onset		T slope	
	r	p	r	p
SDNN[ms]	-0,05	0,713	0,08	0,574
SDNNI[ms]	0,02	0,897	0,03	0,802
pNN50[%]	0,02	0,897	0,1	0,481
RMSSD[ms]	-0,12	0,395	0,01	0,981
TRIA[ms]	-0,13	0,380	0,3	0,038
SDANN[ms]	-0,12	0,395	0,19	0,283

*Tabloda kullanılan kısaltmalar Tablo V’te kullanılan kısaltmalar ile aynıdır.

5.TARTIŞMA

Veriler yetişkin popülasyonda Metabolik Sendromun oldukça yaygın olduğunu göstermektedir. Üçüncü National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) ‘deki verileri kullanarak Ford ve ark. yaklaşık 47 milyon Birleşik Devletleri sakininin Metabolik Sendroma sahip olduğunu , yaşa göre ayarlanmış prevalansın %23,7 olduğunu ve bunun yaş ile önemli ölçüde arttığını göstermiştir(33). TEKHARF ülkemizdeki kardiyovasküler hastalıklara yatkınlık oluşturan etmenleri yakından inceleyen bir çalışmadır. Bu çalışmada belirtildiği gibi eldeki kriterlerle Metabolik Sendrom 30 yaş ve üzerindeki halkımızda fevkalade yaygın olup 5,3 milyonu kadın olmak üzere yaklaşık 9,2 milyon kişide mevcuttur. Metabolik sendrom Türk erkeklerinde %44’lük zirve sıklığına 40-49 yaş grubunda ulaşır, daha sonra bir plato kaydeder. Şekil 3’de Metabolik Sendromun Türk ve Amerikan yetişkinlerinde yaş gruplarına göre dağılımı karşılaştırılmıştır. (34)



Şekil 3: MS'un Türk ve Amerikan Yetişkinlerinde Yaş Gruplarına Göre Dağılımı

TEKHARF 2009 Çalışmasında da belirtildiği gibi örneklem grubunda 30 yılı aşkın takiplerde hipertansiyon ve HDL düşüklüğü %90 gibi ezici çoğunluğunda, glukoz intoleransı dahil diabetes mellitus 1/6 oranında bulunmaktadır. Abdominal obesite kadınlarda ezici çoğunlukta iken erkeklerde daha seyrek (%57), hipertrigliseridemi kadınların %59’unda erkeklerin %77’sinde kaydediliyordu. Metabolik Sendromlu bireyler biraz daha yaşlıdır, bel çevreleri 10 cm kadar daha geniştir yani göbeklidirler. Sistolik kan basıncı 20-25 mmHg daha yüksektir, Kandaki trigliseridler sağlıklı kişilerdeki düzeyin %80 üzerinde seyreder. HDL

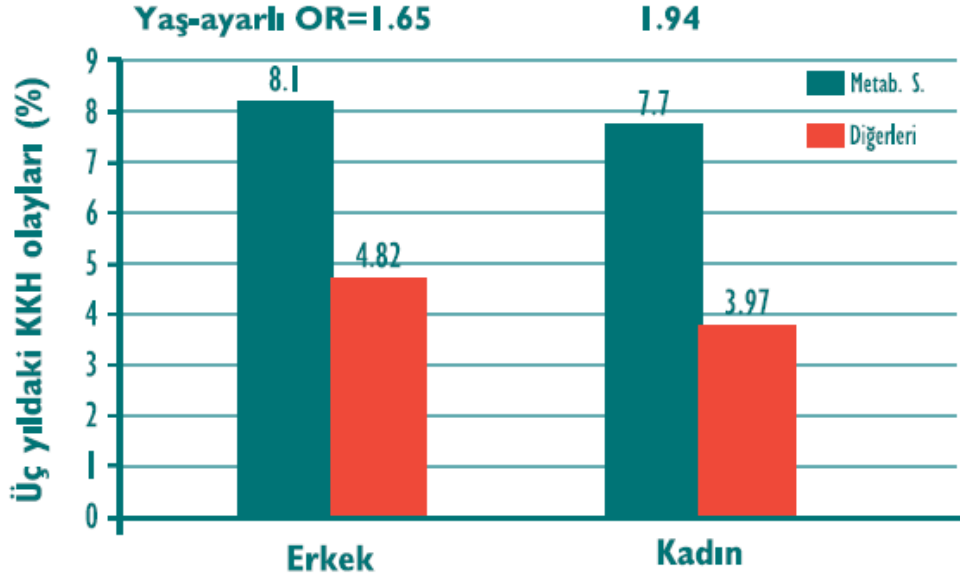
Metabolik Sendromlu hastalarda 6-8 mg/dl daha düşüktür. Buna karşılık LDL yalnız kadınlarımızda artmıştır (34). Metabolik Sendromun altında yatan esas etkenin insülin direnci olduğuna geniş ölçüde inanılmaktadır. İnsülin direncini açlık insülin düzeylerinin yansıtılabileceği kabul edilen bir görüştür. Toplumumuzdaki açlık insülin düzeyleri sağlıklı kişilere kıyasla Metabolik Sendromlu'lu kadınlarda 1/3 oranında, erkeklerde yarı yarıya yüksek bulunmuştur. İnsülin direnci durumunun bir düşük düzeyli kronik inflamasyonu simgelediği görüşünü toplumumuzda destekleyici biçimde, serumda duyarlı C-reaktif protein (CRP) seviyelerinin, sağlıklı fertlere göre, Metabolik Sendromlu'lu erkeklerde 1.5 kat, kadınlarda 2 kat yüksek olduğu dikkat çekmektedir. Koroner hastaları her taramada dışlamak ve kohortu 30 yaş üzerindekiyle sınırlamak suretiyle, Meabolik Sendrom prevalansları 1990 ve 2000 yıllarında karşılaştırıldı. Ortalama yaş benzerdi: 48.2'ye karşılık 2000 kohortunda 49.1 idi (34).

5.1. Metabolik Sendromun Türkiye'deki Prevalansı

1990 yılında %24.4 iken, 10 yıl sonra %36.2'ye yükselmişti. Artış her iki cinsiyette ve tüm yaşlı gruplarında belirgindi. Yaşlı-standardizasyonlu bir popülasyonda, MS prevalansında %38 mertebesindeki bu 10 yıllık artış yılda %3 ila %3.5'e tekabül etmektedir (34).

5.2. Metabolik Sendromda Koroner Kalp Hastalığı Riski

Yaş ve Metabolik Sendrom'un içerildiği iki değişkenli lojistik regresyon analizinde, gelecekteki Koroner kalp hastalığı olayları için TEKHARF 2006 modifikasyonlu Metabolik Sendromu'un yaş ayarlı nisbi riski erkeklerde 2.07, kadınlarda 2.33, her iki cinsiyet birlikte 2.19 (%95 GA1.47; 2.91) düzeyindeydi . Şekil 4'de 3 yıldaki Koroner kalp hastalığı olaylarının gelişme oranları gösterilmektedir (34).



Şekil 4:Metabolik Sendromda Koroner Kalp Hastalığı Oranları

Her 8 Türk yetişkininden üçünde bulunan Metabolik Sendrom'da, HDL düşüklüğü ile hipertansiyon ve de kadınlarda abdominal obezite varlığı kuraldır. KAH'na yakalanan yurttaşlarımızın çoğunluğunun altında yatan Metabolik Sendrom, yaştan bağımsız olarak %71 boyutunda ek bir koroner risk katmaktadır (34).

Metabolik Sendromla yakın ilişki içinde bulunan obesitenin koroner arter hastalığı için klasik risk faktörlerinden olduğu herkesçe bilinmektedir. Koroner arter hastalığı için özellikle abdominal obezite varlığı risk teşkil eder. Obes kişiler ani kardiyak ölüm ve kardiyak aritmilere obes olmayanlardan daha meyillidirler. Bu görüşten yola çıkarak A. Avşar ve ark. yaptıkları çalışmada komorbiditelerin eşlik etmediği durumlarda KHT parametrelerinde kontrol grubuna göre bozulma tespit edilmemiştir(35).

5.3. Kalp Hızı Değişkenliğinin Değerlendirildiği Durumlar

KHD'de azalma sempatik tonusun artışı vagal tonusun azamasının bir göstergesi olup, ölümcül ventriküler aritmilere artış ile ilişkilidir(36). Miyokard infarktüsü sonrası aritmik olayları öngörmeye HRV nin kullanılabileceği daha önceki çalışmalarda belirtilmiştir(37). Gözlemsel çalışmalarda noniskemik dilate kardiyomyopatilerde de kullanılabileceği bildirilmiştir(37). Fauchier ve arkadaşları dilate kadiyomyopati 93 hastada SDNN ile sol ventrikül fonksiyonları arasında

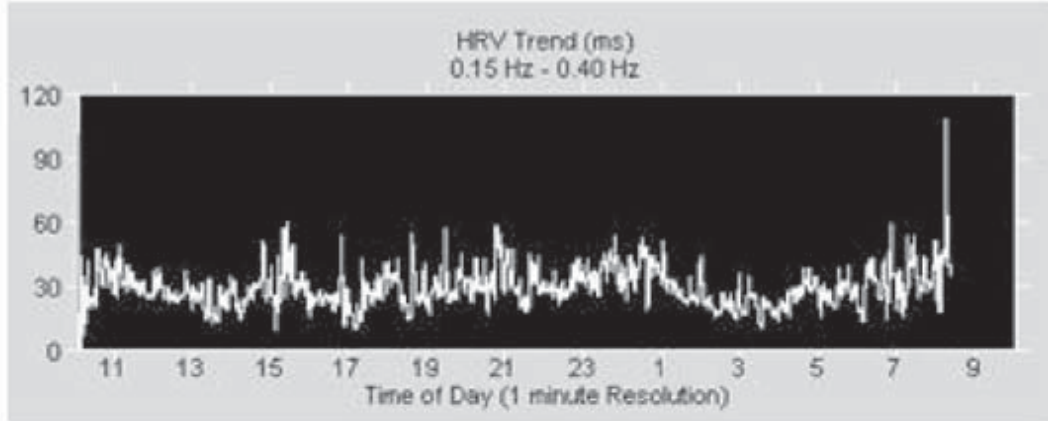
zayıf-orta düzeyde korelasyon olduğunu tespit ettiler. Çok değişkenli analizlerde bu araştırmacılar SDNN nin kardiyak ölüm ya da kalp transplantı için bağımsız risk faktörü olduğunu belirttiler(38). DEFİNİTE (Defibrilators in Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation) çalışmasında Rashba ve ark. Noniskemik dilate kardiyomyopati normal HRV değeri olan hastaarın prognozunun iyi olduğunu ve profilaktk ICD(Implantable Cardioverter Defibrilator) tedavisinden fayda görmediğini belirttiler(39).

HRV atrial fibrilasyonlu ve sık tekrarlayan aritmileri olan hastalarda kullanılamaz.

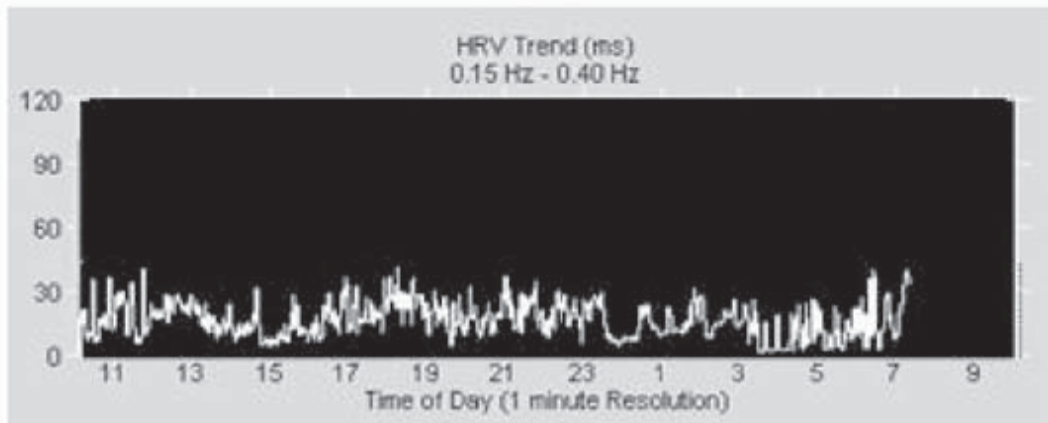
En son çalışmalarda ek yazılım kullanılarak gösterilen ‘deselerasyon kapasitesi’ gibi diğer HRV indekslerinin, AMI da geleneksel HRV indekslerinden ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda(LVEF) daha güçlü prediktör olabileceğini göstermiştir(40,41).

24 saatlik Holter kaydından alınan normal birey ile AMI geçirmiş hastanın SDNN değerlerinin karşılaştırıldığı ŞEKİL-5 de normal bireyin SDNN si 241 milisaniye(ms) (üstte) ve AMI geçirmiş hastanın SDNN si 41 ms(alta) olarak ölçülmüştür.

Normal subject



AMI Survivor



Şekil 5: SDNN Değerlerinin Karşılaştırılması

AMI dan kısa bir süre sonra HRV düşmeye başlar 6-12 hafta arasında düzelmeye başlar(42,43). Multicenter Post Infarction Study de 808 AMI sonrası yaşayan hastanın HRV analizleri yapıldı. Kleiger ve ark. SDNN değeri 50 ms altında olan hastaların SDNN değeri 50-100 ms ve 100 ms den daha büyü olan hastalar ile karşılaştırıldığında LV fonksiyonlarından bağımsız olarak artmış 1 yıllık mortaliteye sahip olduklarını açıkladılar(44).

Esansiyel hipertansiyonda KHD baskılanmıştır (5). Özellikle düşük frekans bandında artış görülür. Ancak bunun sonlanımı öngörmedeki değeri gösterilememiştir (5). Hipertansiyonu olan bireylerde kan basıncının düşürülmesi ani kardiyak ölüm riskinde azalma olmaktadır(45). 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 (46). 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 ani kardiyak ölüm riski yüksek kalmaya devam etmektedir (47). Özellikle beta-blokerler ve anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin KHD'ni olumlu yönde etkilediği gösterilmiştir (48).

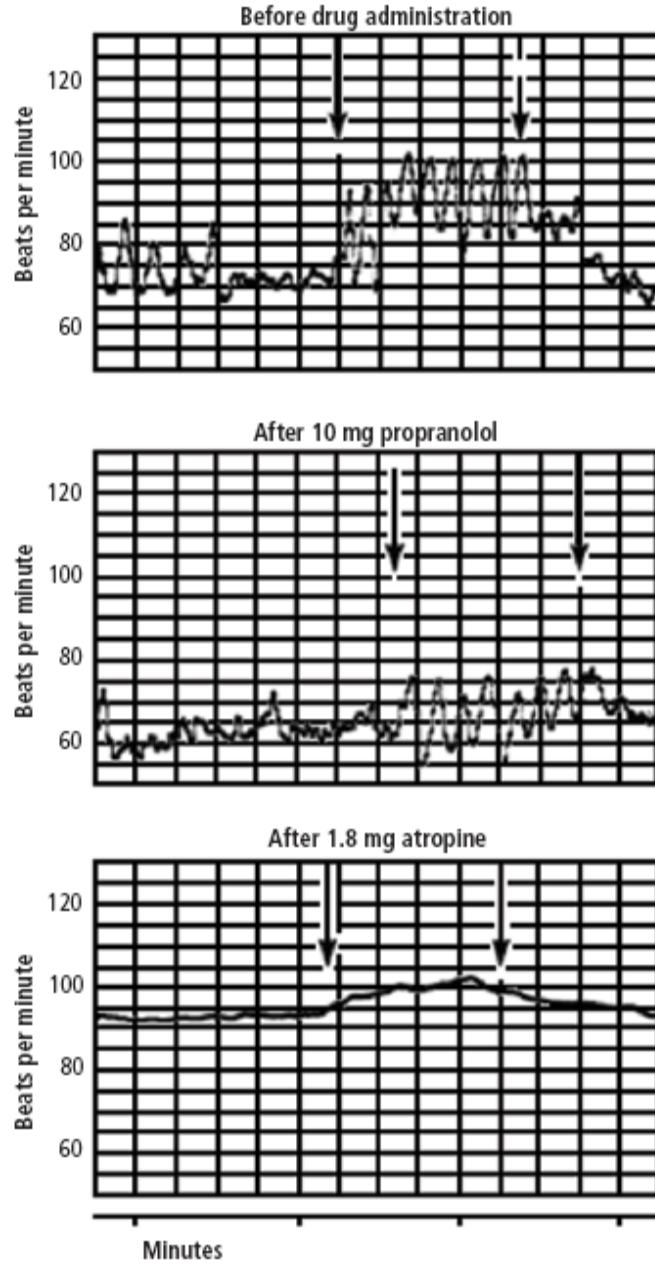
HRV 'nin mesleki sağlıkla ilgisinin araştırıldığı çalışmada sempatik aktivitenin arttığı durumlarda HRV değerlerinin azaldığı; parasempatik aktivitenin arttığı durumlarda HRV değerlerinin arttığı gözlenmiştir(49).

HRV' nin solunumla ilişkisi yaklaşık 150 yıldır araştırılmakta idi. 1847'de Karl Ludwing inspirasyonla kalp hızının arttığını ekspirasyonla azaldığını belirtti. HRV ile derin solumanın karşılaştırıldığı bir çalışmada beta-bloker ve atropinin etkilerini ŞEKİL-6 göstermektedir. Atropinin HRV yi ortadan kaldırması oldukça dikkat çekicidir(50).

Major depresyonda kullanılan ilaçların HRV üzerine etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada Trisiklik Antidepresanların (TCA) kısa kayıt intervallerinde kalp hızını artırdığı HRV parametrelerini azalttığı; SSRI ların kısa kayıt intervallerinde tam tersi etki yaptığı gösterilmiştir. TCA, HRV üzerinde yaptığı değişiklikler dolay artmış mortalite riski ile ilişkili bulunmuştur(51).

Kardiyak otonomik fonksiyonun, HRV frekans alanı ölçümlerinin kullanıldığı değerlendirmelerde 60-70 yaşlarda düşmeye başladığı 75 yaş üzerinde belirginleştiği izlenmiştir(52).

HRV'nin bir çok durumla ve hastalıkla ilgisi literatürde incelenmiştir. Bilinen koroner arter hastalığı olmayan metabolik sendromlu hastalarda bu güne kadar HRV ve HRT ilişkisini değerlendiren bir literatür bulunmamaktadır.



Şekil 6:Kalp Hızı Değişkenliğinin Solunumla İlişkisi

5.4. Kalp Hızı Türbülansının Değerlendirildiği Durumlar

HRT ilk defa Schmidt ve ark. tarafından akut miyokard infarktüsü sonrası mortalite için prediktör olarak tanımlandı(31). Bozulmuş HRT değerlerine kalp yetersizliğinde rastandı, hemodinamik değişiklikler, sempatik sistem aktivasyonu ve bozulmuş baroreglatuvar mekanizmalar ile yakından ilişkili olduğu görüldü(53). Cinsiyet KHT yi etkilemese de ileri yaşta TE'nin daha yüksek olduğu görüldü(54). Bozulmuş KHT 'nin kalp yetersizliği progresyonunda ve fatal aritmilerde prediktif değeri değeri olduğu görüldü(55). Miyokard infarktüsü ve kalp yetersizliğinde olduğu gibi diabetes mellitus, esansiyal hipertansiyon, obstuktif uyku apne sendromu (OSAS), mitral valv prolapsusu(MVP) , kronik obstruktif akciğer hastalığı(KOAH) , aort darlığı, obesite gibi diğer durumlarda da KHT değerleri karşılaştırılmıştır(56-62). Mitral darlığında semptomlar ile ekokardiografi parametreleri arasında korelasyon olmadığında kapağa müdahale açısından KHT parametreleri değerlendirilmiştir(63). KHT, diabetes mellitus (64,65), konjestif kalp yetersizliği (66,67), idiyopatik dilate kardiyomiyopati (68,69,70) ve Chagas hastalığında (71) da değerlendirilmiştir. Yakın zamanda yapılan diabetes mellitusla ilgili yapılan çalışmada 100 tane koroner arter hastalığı olan grup diabeti olan ve olmayan şeklinde ikiye bölündü. TB kardiyak mortalite için önemli prediktör olarak ($p<0,05$) bulundu fakat TE önemli prediktör olarak bulunmadı (72). 586 hastanın katıldığı ikinci bir diabetes mellitus çalışmasında EMIAT çalışmasının plasebo kolu kullanıldı. 95 diabetes mellitus hastasında mortalite için bağımsız risk faktörü olarak bulundu (73). 199 konjestif kalp yetersizliği hastasının katıldığı çalışmada (971+-378 gün ortalama takip süresi, ortalama EF %22 ve 47 kardiyak ölüm), nonsustained ventriküler taşikardide 3.3, anormal baroreflaks sensitivitede 2,6 , heart rate variability parametrelerinden trianguler indexde 2,0 iken TE ve TS'un her ikisinde kardiyak ölüm için 4.1 ile en yüksek risk oranı oluşturmuştur (74). İdiopatik dilate kardiyomiyopati ile ilgili olarak yapılan 12 hastalık küçük bir çalışmada 13 kişilik kontrol grubu ile karşılaştırıldığında TE ve TB oldukça kötü bulundu(her ikisi de $p<0,01$) (75). 178 idiyopatik dilate kardiyomiyopatik hasta grubunda sonlanım noktası kalp transplantasyonu idi. Takip süresi 28+-17 ay idi. 21 hastaya kap transplantasyonu gerekti. Transplantasyon gereken hastalarda TB, TE ve her ikisinin kombinasyonun bozuk olduğu tespit edildi (76). 126 Chagas hastasının 11 sağlıklı ile

karşılaştırıldığı bir çalışmada TB ve TE değerlerinin önemli derecede farklı olduğu tespit edildi ($p<0,001$)(77). 25 KOAH hastası ve 25 kontrol grubunun alındığı çalışmada KOAH hastalarının KHD parametrelerinden sNN50 total, pNN50, SDANN, SDNN, SDNNI, RMSDD değerlerinin azaldığı izlendi. KHT parametrelerinden TB KOAH'lı hastalarda kontrol grubuna göre oldukça negatif idi. TE de kontrol grubuna göre negatifti fakat anlamlı farklılık tespit edildmedi (78). Bizim çalışmamızda da TB ve SDNNI değerlerinde kontrol grubuna göre anlamlı değişiklikler ($p<0,05$) tespit edildi.

Metabolik sendrom bileşenleri dikkate alındığında koroner arter hastalığı ve kardiyak otonomik disfonksiyon için riskler taşıdığı aşıkardır. Bileşenlerin ayrı ayrı KHT ve KHD için değerlendirmeleri yapılmış olmasına rağmen metabolik sendrom tanısı konulan, bilinen koroner arter hastalığı olmayan hastalarda HRV ile birlikte HRT değerlendirmesi yapılan bir çalışmaya literatürde rastlanılmamıştır.

6.SONUÇLAR ve ÖNERİLER

Bizim çalışmamızda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında metabolik sendrom grubunda bel çevresi, vücut kitle indeksi, hipertansiyon, diabetes mellitus, dislipidemi, trigliserid yüksekliği istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek bulunmuştur($p<0,05$). KHT değerlerinden TB, metabolik sendrom grubunda istatistiksel olarak bozulmuş olarak bulunmuştur($p=0,005$). KHD parametrelerinden SDNNI metabolik sendrom grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak bozulmuş olarak tespit edildi($p=0,034$). Ortalama kalp hızı metabolik sendrom grubunda kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur($p=0,041$). Bu bilgiler ışığında tezimizi oluştururken öne sürmüş olduğumuz gibi metabolik sendrom grubunda artmış otonomik disfonksiyon ve buna bağlı artmış ani kardiyak ölüm riski mevcuttur. Daha önce bilinen koroner arter hastalığı olmayan bu gruptaki hastalarla karşılaşıldığında hastaların koroner anjiyografiye erken dönemde yönlendirilmeleri ve β bloker ve ACEİ tedavisine erken dönemde başlamaları sağlanmalıdır. Ayrıca hastalar taşıdıkları ani kardiyak ölüm riski yönünden bilinçlendirilmeli ve geri döndürülebilir risk faktörleri olan obesite, hipertansiyon, dislipidemi gibi komorbid durumlar kontrol altına alınmalıdır.

KHT ve KHD parametrelerinin daha yaygın kullanılması ve güçlü, bağımsız prediktörler olarak kabul edilmesi için daha büyük hasta popülasyonlarını içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Poole R, Byrne CD. The metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Minerva Endocrinol.* 2005 Sep;139-5
2. Carlos A. Aguilar-Salinas, Rosalba Rojas, Francisco J, Gómez-Pérez, Roopa Mehta, Aurora Franco, Gustavo Olaiz, Juan A. Rull. The metabolic syndrome: A concept hard to define. *Archives of Medical Research* 36 (2005) 223-231
3. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-60
4. Donati G, Stagni B, Piscaglia F, et al. _Increased prevalence of fatty liver in arterial hypertensive patients with normal liver enzymes: role of insulin resistance. *Gut* 2004;53:1020-3
5. Kayıkçıoğlu M, Payzın S. Kalp hızı değişkenliği Türk Kardiyoloji Derneği Arş. 2001;29:238-45
6. Pieper SJ, Hammill SC. Heart rate variability: technique and investigational applications in cardiovascular medicine. *Mayo Clin Proc* 1995;70:955-64
7. Schwartz PJ, Zipes DP. Autonomic modulation of cardiac arrhythmias. In: Zipes DP, Jalife I, eds. *Cardiac Electrophysiology. From cell to Bedside.* Philadelphia: W. B. Saunders, 2000;300-14
8. Schmidt G, Malik M, Barthel P, Schneider R, Ulm, K, Rolnitzky L, Bigger Jr. JT, Schömig A. Heart rate chronotropy following ventricular premature beats predicts mortality after acute myocardial infarction. *Circulation* 1998; 98: Suppl. I-1 to I-1016; 3713
9. Reaven G. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-1607
10. Hisworth H, Kerr R. Insulin-sensitive and insulin-insensitive types of diabetes mellitus *Clin Sci* 1939,4:119-152
11. *Textbook of Cardiovascular Medicine* Eric J. Topol 2008

12. Albirink MJ, Mann EB. Serum triglycerides in coronary artery disease. *Trans Am Clin Physicians* 1958;71:162-173
13. Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R, et al. Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med* 1987;317:350-357
14. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005;365:1415-1428.
15. Pischon T, Girman CJ, Hotamisligil GS, et al. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *JAMA* 2004;291 :1730-173
16. Deedwania PC. The deadly quartet revisited. *Am J Med* 1998;105:1s-3s
17. Lavrenic A, Salobir B, Keber I. Physical training improves flow-mediated dilation in patients with the polymetabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:551-555
18. Steinberg HO, Chaker H, Leaming R, et al. Obesity/insulin resistance is associated with endothelial dysfunction. Implications for the syndrome of insulin resistance. *J Clin Invest* 1996;97:2601-2610
19. Lteif AA, Han K, Mather KJ. Obesity, insulin resistance, and the metabolic syndrome: determinants of endothelial dysfunction in whites and blacks. *Circulation* 2005;112:32-38
20. Petrie JR, Ueda S, Webb DJ, et al. Endothelial nitric oxide production and insulin sensitivity. A physiological link with implications for pathogenesis of cardiovascular disease. *Circulation* 1996;93:1331-1333
21. Avogaro A, Piarulli F, Valerio A, et al. In vivo endothelial function characterizes patients with impaired fasting glucose. *Diabetes Care* 1997;46:1040-1046
22. Expert panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-97

23. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002;106:3143-421
24. Diagnostic criteria for comparative analysis in an unselected sample of adult male population. *Metabolism Clinical and Experimental* 57(2008) 355-361
25. Kleiger RE, Stein PK, Bosner MS, Rottman JN. Time domain measurements of heart rate variability *Cardiol Clin* 1992;10:487-498
26. Task Force of the European Society of Cardiology and North American Society of Pacing and Electrophysiology (1996) Heart rate variability:standarts of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation* 93:1043-1065
27. 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.
28. 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.
29. Mari A. Watanabe, MD, Heart Rate Turbulence: a Review , PhD *Indian Pacing and Electrophysiology Journal* (ISSN 0972-6292), 3(1): 10-22 (2003)
30. Francis J, Watanabe MA, Schmidt G. Heart rate turbulence: A new predictor for sudden cardiac death. *Ann Noninv Electrocardiol* 2005; 10:102–109.
31. 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.

32. Watanabe MA, Schmidt G. Heart rate turbulence: a 5-year review. *Heart Rhythm* 2004; 1:732–738.
33. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalance of the metabolic syndrome among US adults :findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey *JAMA* 2002;287:356-359
34. TEKHARF Çalışması , 2009 Metabolik Sendrom Klavuzu
35. A. Avşar et all. Cardiac Autonomic Function Evaluated by the Heart Rate Turbulence Method was not Changed in Obese Patients without Co-morbidities *J Korean Med Sci* 2007; 22: 629-32
36. Kleiger RE, Stein PK, Bigger JT. Heart rate variability: Measurement and clinical utility. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2005; 10:88–101.
37. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death *Europen Heart J*, 2006;27:2099-2140
38. Fauchier L, Babuty D, Cosnay P, Autret ML, Fauchier JP. Heart rate variability in idiopathic dilate cardiomyopathy: characteristics and prognostic value. *J Am Coll Cardiol*,1997;30:1009-1014
39. Rashba EJ, Estes NA, Wang P et al. Preserved heart rate variability identifies low risk patients with nonischemic dilated cardiomyopathy : results from the DEFINITE trial. *Heart Rhythm*, 2006;3:281-286.
40. Rashba EJ, Estes NA, Wang P et al. Preserved heart rate variability identifies low risk patients with nonischemic dilated cardiomyopathy : results from the DEFINITE trial. *Heart Rhythm*, 2006;3:281-286.
41. Malik M, Camm AJ, Janse MJ, Julian DG, Frangin GA, Schwartz PJ. Depressed heart rate variability identifi es postinfarction patients who might benefit from prophylactic treatment with amiodarone: A substudy of EMIAT (the European Myocardial Infarct Amiodarone Trial). *J Am Coll of Cardiol* 2000;35:1263-75.

42. Casolo GC, Stroder P, Signorini C, Calzolari F, Zucchini M, Balli E, et al. Heart rate variability during the acute phase of myocardial infarction. *Circulation* 1992;85:2073-9.
43. Bigger JT Jr, Fleiss JL, Rolnitzky LM, Steinman RC, Schneider WJ. Time course of recovery of heart period variability after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:1643-9.
44. Risk stratification for Sudden Cardiac Death after Acute Myocardial Infarction *Ann Acad Med Singapore* 2010;39:237-46 *Industrial Health* 2009, 47, 589–602 Review article
45. Diamond JA, Phillips RA. Hypertensive heart disease. *Hypertens Res* 2005; 28:191–202.
46. 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; 335:827–838.57
47. Kannel WB, Cupples LA, D'Agostino RB, Stokes J 3rd. Hypertension, antihypertensive treatment, and sudden coronary death. The Framingham Study. *Hypertension* 1988; 11:II45-II50.
48. Celal Kilit Yeni tanı konmuş hipertansif bireylerde kalp hızı değişkenliği ve kalp hızı türbülansı Uzmanlık tezi, Afyonkarahisar, 2006, 35
49. Heart Rate Variability in Occupational Health –A systematic Review Fumiharu Togo and Mayasa Takhashi *Industrial Health* 2009, 47, 589–602
50. Heart rate variability with deep breathing as a clinical test of cardiovagal function *Cleveland Clinac Journal of Medicine* Volume 76 Supplement 2 April 2009
51. Effects of antidepressant treatment on heart rate variability in major depression : A quantitative review Louis T van Zyl, Takuya Hasegawa^{1,2} and Katsutaro Nagata

52. Heart rate variability and its changes over 5 years in older adults Age and Ageing 2009;38:212-218
53. 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.
54. Grimm W, Sharkova J, Christ M, Schneider R, Schmidt G, Maisch B. Heart rate turbulence following ventricular premature beats in healthy controls. Ann Noninvas Electrocardiol 2003;8:127-131
55. Koyama J, Watanabe J, Yamada A, et al. Evaluation of heart rate turbulence as a new prognostic marker in patients with chronic heart failure. Circ J 2002;66:902-907
56. Jeron A, Kaiser T, Hengstenberg C, Löwel H, Riegger G, Holmer S. Association of the heart rate turbulence with classic risk stratification parameters in postmyocardial infarction patients. Ann Noninvas Electrocardiol 2003;4:296-301
57. Can I, Aytemir K, Onat AM, et al. A 21-4 heart rate turbulence in patients with essential hypertension. Europace 2003;12(suppl.2B):31
58. Yang A, Schafer H, Manka R, et al. Influence of obstructive sleep apnea on heart rate turbulence. Basic Res Cardiol 2005;100:439-445
59. Gunduz H, Arinc H, Kayardi M, Akdemir R, Ozyildirim S, Uyan C. Heart rate turbulence and heart rate variability in patients with mitral valve prolapse. Europace 2006;7:515-520
60. Heart rate variability and heart rate turbulence in patients with chronic obstructive pulmonary disease Huseyin Gunduz, Fahrettin Talay, Huseyin Arinc, Serhan Ozyildirim, Ramazan Akdemir, Mustafa Yolcu, Mustafa Kanat, Cihangir Uyan Cardiology Journal 2009, Vol. 16, No. 6
61. Heart rate variability and heart rate turbulence in mild-to-moderate aortic stenosis Uğur Arslan, Murat Özdemir, Sinan Altan Kocaman, Serhat Balcıoğlu, Mustafa Cemri, and Atiye Çengel Department of Cardiology, Faculty of

Medicine, Gazi University, Ankara, Turkey Received 3 July 2008; accepted after revision 13 August 2008; online publish-ahead-of-print 4 September 2008

62. Cardiac Autonomic Function Evaluated by the Heart Rate Turbulence Method was not Changed in Obese Patients without Co-morbidities A. Avsar, G. Acarturk, M. Melek, et al. *J Korean Med Sci* 2007; 22: 629-32

63. Heart Rate Turbulence: An Additional Parameter in Determining the Need for Mechanical Relief of Mitral Stenosis? Kenan Yalta, Alim Erdem, Ahmet Yilmaz, Okan Onur Turgut, Mehmet Birhan Yilmaz, Can Yontar, Izzet Tandogan Cumhuriyet University, Department of Cardiology, Sivas, Turkey *The Journal of Heart Valve Disease* 2007; 16:

64. Barthel P, Schmidt G, Schneider R, Ulm K, Malik M, Schömig A. Heart rate turbulence in patients with and without autonomic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: Suppl. A 136A.

65. Barthel P, Schmidt G, Malik M, Schneider R, Hierl A, Camm AJ, Schömig A. Heart rate turbulence in post-mi patients with and without diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: Suppl. A 144A.

66. Morley-Davies A, Dargie HJ, Cobbe SM, Schneider R, Schmidt G. Heart rate turbulence: a novel holter derived measure and mortality in chronic heart failure. (Abstr) *Eur Heart J* 2000; 21: Suppl. 408.

67. Koyama J, Toda S, Kon-No Y, Yamada A, Koseki Y, Watanabe J, Shirato K. Evaluation of heart-rate turbulence as a new prognostic marker in patients with chronic heart failure. *PACE* 2002; 25: Part II 608.

68. De Martino G, Dello Russo A, Sanna T, Pelargonie G, Antonaci S, Belloni F, Messano L, Zecchi P, Lanza GA, Bellocchi F. Prognostic role of heart rate turbulence in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2001; 22: Suppl. p. 436, P2314.

69. Voss A, Baier V, Schumann A, Hasart A, Reinsperger F, Schirdewan A, Osterziel KJ, Leder U. Postextrasystolic regulation patterns of blood pressure and heart rate in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Physiol* 2002; 538: 271-8.

70. Grimm W, Sharkova J, Maisch B. Prognostic significance of heart rate turbulence in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Europace* 2002; 3: A153 146/2.
71. Sousa MR, Ribeiro AL, Schmidt G, Lombardi F, Perez AA, Gomes ME, Barros MV, Machado FS, O Rocha M. Heart rate turbulence in Chagas disease. *Europace* 2002; 3: A42 58/5.
72. Barthel P, Schmidt G, Schneider R, Ulm K, Malik M, Schömig A. Heart rate turbulence in patients with and without autonomic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: Suppl. A 136A.
73. Barthel P, Schmidt G, Malik M, Schneider R, Hierl A, Camm AJ, Schömig A. Heart rate turbulence in post-mi patients with and without diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: Suppl. A 144A.
74. Morley-Davies A, Dargie HJ, Cobbe SM, Schneider R, Schmidt G. Heart rate turbulence: a novel holter derived measure and mortality in chronic heart failure. (Abstr) *Eur Heart J* 2000; 21: Suppl. 408.
75. Voss A, Baier V, Schumann A, Hasart A, Reinsperger F, Schirdewan A, Osterziel KJ, Leder U. Postextrasystolic regulation patterns of blood pressure and heart rate in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Physiol* 2002; 538: 271-8.
76. Grimm W, Sharkova J, Maisch B. Prognostic significance of heart rate turbulence in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Europace* 2002; 3: A153 146/2.
77. Sousa MR, Ribeiro AL, Schmidt G, Lombardi F, Perez AA, Gomes ME, Barros MV, Machado FS, O Rocha M. Heart rate turbulence in Chagas disease. *Europace* 2002; 3: A42 58/5.
78. Heart rate variability and heart rate turbulence in patients with chronic obstructive pulmonary disease Huseyin Gunduz, Fahrettin Talay, Huseyin Arinç, Serhan Özyildirim, *Cardiology Journal* 2009, Vol. 16, No. 6, pp. 553–559

