

T.C.  
Dumlupınar Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Kardiyoloji Anabilim Dalı

**YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE ÇALIŞAN  
HEMŞİRELERDE ÇALIŞMA VE DİNLENME  
ZAMANLARI ARASINDA KALP HIZI  
DEĞİŞKENLİĞİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Mehmet ÖZGEYİK

Uzmanlık Tezi

Tez Danışmanı: Yrd. Doç. Dr. Taner ŞEN

KÜTAHYA-2017

T.C.  
Dumlupınar Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Kardiyoloji Anabilim Dalı

**YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE ÇALIŞAN  
HEMŞİRELERDE ÇALIŞMA VE DİNLENME  
ZAMANLARI ARASINDA KALP HIZI  
DEĞİŞKENLİĞİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Mehmet ÖZGEYİK

Uzmanlık Tezi

Tez Danışmanı: Yrd. Doç. Dr. Taner ŞEN

KÜTAHYA-2017

# TEZ SAVUNMA RAPORU



## İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	I
TABLOLAR ve ŞEKİLLER DİZİNİ.....	II
KISALTMALAR DİZİNİ.....	III
TEŞEKKÜR.....	IV
TÜRKÇE ÖZET.....	V
İNGİLİZCE ÖZET.....	VI
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	20
4. BULGULAR.....	22
5. TARTIŞMA.....	32
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	38
7. KAYNAKLAR.....	39

## **TABLolar ve ŞEKİLLER DİZİNİ**

**Tablo 1.** Otonom sinir sistemi fizyoloji

**Tablo 2.** Otonomik disfonksiyon yapan hastalıklar

**Tablo 3.** Araştırma grubunun tanımlayıcı özellikleri

**Tablo 4.** İstirahat ve nöbet günleri kalp hızı parametrelerinin karşılaştırılması

**Tablo 5.** 24 saatlik istirahat ve nöbet günlerinde kalp hızı değişkenliği parametrelerinin karşılaştırılması

**Tablo 6.** İstirahat ve nöbet günlerinin gündüz vakti kalp hızı değişkenliği parametrelerinin kıyaslanması

**Tablo 7.** İstirahat ve nöbet günlerinin gece vakti kalp hızı değişkenliği parametrelerinin kıyaslanması

**Şekil 1.** Otonom sinir sistemi anatomisi

**Şekil 2.** Kalbin otonomik inervasyonu

**Şekil 3.** Ortalama NN değerinin 24 saatlik eğilimi

**Şekil 4.** Ortalama SDNN değerinin 24 saatlik eğilimi

**Şekil 5.** Ortalama TP değerinin 24 saatlik eğilimi

**Şekil 6.** Ortalama VLF değerinin 24 saatlik eğilimi

**Şekil 7.** Ortalama LF değerinin 24 saatlik eğilimi

**Şekil 8.** Ortalama HF değerinin 24 saatlik eğilimi

**Şekil 9.** Ortalama LFnu değerinin 24 saatlik eğilimi

**Şekil 10.** Ortalama HFnu değerinin 24 saatlik eğilimi

**Şekil 11.** Ortalama LF/HF oranı değerinin 24 saatlik eğilimi

## KISALTMALAR DİZİNİ

ACEi: Anjiotensinojen converting enzim inhibitörü

AF: Atriyal fibrilasyon

ARIC: Atherosclerosis Risk in Communities

AV: Atriyovenriküler

Ach: Asetilkolin

BRS: Barorefleks duyarlılık testi

CHS: Cardiovascular Health Study

DM: Diyabetes Mellitus

EF: Ejeksiyon fraksiyonu

EKG: Elektrokardiyografi

EMG: Elektromiyelografi

GBS: Gullian Barre sendromu

HIV: Human immunodeficiency virüs

HF: High frequency

HFnu: Normalized high frequency

HRV: Heart rate variability

IQR: İnter quartile range

KBY: Kronik böbrek yetmezliği

KHD: Kalp hızı değişkenliği

KRT: Kardiyak resenkronizasyon tedavisi

LF: Low frequency

LFnu: Normalized low frequency

LV: Left ventricle

M1 res: Muskarinik 1 reseptörler

M2 res: Muskarinik 2 reseptör

MESA: Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis

MI: Miyokard infarction

NA: Nöradrenalin

NYHA: New York Heart Association

PKG: Perkutanöz koroner girişim

rMSSD: RR interval farkının karekök ortalaması  
RA: Romatoid artrit  
R-R: Ardışık kalp atımları  
RRAD: R-R aralık değışkenliği  
RSA: Respiratuar sinus arrhythmia  
SA: Sinoatriyal  
SDNN: Standart deviation of NN interval  
SDANN: Standart deviation of average NN interval  
SLE: Sistemik lupus eritematozus  
SS: Standart sapma  
TP: Total power  
TTT: Termoregülatuvar ter testi  
UK: United Kingdom  
VLF: Very low frequency  
VRI: Ventricle response of interval

## TEŞEKKÜR

Kardiyoloji uzmanlık eğitimimin ilk 2 yılı boyunca desteğini ve bilgisini benden esirgemeyen kardiyoloji ana bilim dalı eski baŐkanı Prof. Dr. Basri Amasyalı'ya ayrıca tez çalıŐmam baŐta olmak üzere bilgisi ve tecrübesiyle yanımda olan tez danıŐmanım Yrd. Doç. Dr. Taner Şen'e ve diğer hocamız Doç. Dr. Mehmet Ali Astarcıoğlu'na teşekkür ederim. Ayrıca verilerin istatistiği ve analizi konusunda yardımcı olan Dr. Rahmi Özdemir'e teŐekkürü borç bilirim.

Birlikte alıŐtıđım mesai arkadaşlarıma ayrıca hayatım boyunca bana her zaman değer veren, bugünlere gelmemi sağlayan anneme, babama ve moral motivasyonumda eŐsiz bir yere sahip olan Duygu T. Arıtürk'e sonsuz teŐekkürlerimle;

**Dr. Mehmet ÖZGEYİK**



## **ÖZET**

### **YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE ÇALIŞAN HEMŞİRELERDE ÇALIŞMA VE DİNLENME ZAMANLARI ARASINDA KALP HIZI DEĞİŞKENLİĞİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

#### **Amaç**

Vücudun fonksiyonel görevlerinin düzenlenmesinde otonomik sinir sisteminin önemli etkileri vardır. Otonomik sinir sistemi birbirinin çalışmasını dengeleyen sempatik ve parasempatik sinir sisteminden oluşur. Nöbet sistemi ile çalışan sağlık personelinde gündüz stres ve gece uykusuzluk nedeniyle bu otonomi bozulmaktadır. Özellikle nöbet geceleri baskın olması gereken parasempatik sistem baskılanmakta ve sonuçta vücutta stres ortamı oluşmaktadır. 24 saatlik elektrokardiyografi(EKG)-holter ile ölçülen kalp hızı değişkenliği sempatik ve parasempatik sistemin çalışmasını gösteren kolay ve girişimsel olmayan bir yöntemdir. Bu çalışmada nöbet ve istirahat olmak üzere 2 farklı günde yoğun bakım hemşirelerinin EKG Holter kaydını alarak aradaki kalp hızı değişkenliği farkını ölçmeyi planladık. Böylelikle nöbetlerinin vücudun çalışması üzerine oluşturduğu olumsuz durumları ve arttırdığı riskleri göstermeyi amaçladık.

#### **Yöntem**

Çalışmaya Dumlupınar Üniversitesi Kütahya Evliya Çelebi Eğitim ve Araştırma Hastanesi yoğun bakım ünitelerinde çalışan 51 hemşire dâhil edildi.

Yoğun bakımda çalışan hemşireler vardiya sistemine göre çalışmaktadırlar. Nöbet günlerinde 24 saatlik (09.00-09.00) vardiya uygulanmakta ve nöbet ertesi günlerde ise nöbet izni kullanmaktadırlar. Bu çalışma hemşirelerin 24 saatlik hafta sonu vardiyası ve izin günlerinde istirahatteki 24 saatlik zaman diliminde yapıldı. Yirmidört saatlik vardiya günü çalışma grubunu ve istirahat günü ise kontrol grubunu oluşturmaktadır. Bu holter kayıtlarından ise kalp hızı değişkenliği parametleri olan 5 adet zaman alanı ve 7 adet frekans alanı değerleri elde edildi.

## **Bulgular**

Kalp hızı parametreleri olan ortalama kalp hızı ve minimum kalp hızı değerleri nöbet günü lehine değeri anlamlı yüksek olacak şekilde saptandı. Toplam ortalama NN, gündüz ortalama NN ve gece ortalama NN değerleri ise istirahat günü lehine değeri yüksek olacak şekilde anlamlı çıkmıştır. Yirmidört saatlik kalp hızı değişkenliği parametrelerinden SDNN, SDANN, pNN50, TP, VLF, rMSSD, HF ve HFnu parasempatik sistemin indirekt belirteçleridir ve istirahat günü nöbet gününe kıyasla anlamlı olarak yüksek çıkmıştır. LFnu ve LF/HF oranı ise sempatik sistemin indirekt belirteçleri olup nöbet gününde istirahat gününe göre yüksek saptanmıştır. Gündüz vakti ve gece vakti kalp hızı değişkenliği parametreleri kıyaslandığında ise nöbet gününde istirahat gününe göre sempatik baskınlık görüldü. Ayrıca kalp hızı parametreleri 24 saat bazında kıyaslandığında ise nöbet günü sempatik sistemin, istirahat gününe nazaran daha yüksek olduğu görüldü. İstirahat ve nöbet günlerinin her ikisinde de gündüzleri geceye göre sempatik baskınlık olduğu izlendi. Nöbet gecelerinde sempatik baskınlığın oluşmasının, istirahat gecelerine nazaran daha erken saatlerde başladığı görüldü.

## **Sonuç**

Sonuç olarak nöbet günlerinde sempatik aktivasyon artmaktadır. Bu etki 24 saat boyunca devam etmektedir. Nöbet ya da istirahat gününden bağımsız olarak gündüz sempatik baskınlık, geceye göre daha fazla olmaktadır. Bu da sirkadiyen etkinin olduğunun göstergesi olarak yorumlandı. Ayrıca nöbet günlerinde geceleri sempatik etkinin başlama zamanının, istirahat gününe nazaran daha erken başlaması ise kortizol salınım zamanının daha erken başlamasıyla ilişkili olabileceği düşünüldü. Çalışmanın önemli kısıtlılıklarından biri katılımcı sayısının az olmasıdır ve daha ideal sonuçlar için geniş katılımcı grupları ile yapılacak çalışmalara ve yeni verilere gereksinim vardır.

**Anahtar kelimeler:** Kalp hızı değişkenliği, otonom sinir sistemi, nöbet ve istirahat zamanı, yoğun bakım hemşiresi

# **COMPARISON OF HEART RATE VARIABILITY OF THE NURSES WORKING IN INTENSIVE CARE UNIT DURING WORKING AND NONWORKING DAYS**

## **Aim**

There are significant effects of the autonomic nervous system in the regulation of the body's functions. Autonomic nervous system is composed of sympathetic and parasympathetic nervous system that balances each other's work. This autonomy is disturbed by the daytime stress and sleepless at night in the health personnel working with the night shift system. Especially the parasympathetic system, which is supposed to dominate the night, is suppressed, resulting in a stress environment in the body. Heart rate variability is an easy and noninvasive method demonstrating sympathetic and parasympathetic systems function. Heart rate variability measurements come from 24 hour electrocardiography(ECG) holter monitoring. In this study, we planned to measure the difference in heart rate variability between 2 days by wearing ECG Holter in nurses of intensive care unit on 2 different days as working and nonworknig day. Thus, we aimed to show the negative situations and the risks that night shifts create on the body.

## **Methods**

51 nurses working in intensive care unit were included into the study. The study was performed when the subjects were on 24-hour weekend shift. Subjects was underwent 24 hours 3 channel ambulatory rhythm Holter from 09.00-09.00 o'clock twice, once during their 24 hours shift and once during normal nonwork day. We chose 24 hours working shift as study group and 24 hours nonworking day as control group. From these holter records, heart rate variability parameters which 5 time domain and 7 frequency domain values were obtained.

## **Findings**

Mean heart rate and minimum heart rate parameters were statistical significantly higher in working day whereas total mean NN, daytime mean NN and night mean NN were statistical significantly higher in nonworking day. Heart rate parameters including SDNN, SDANN, pNN50, TP, VLF, rMSSD, HF and Hfnu which are indirect indicators of parasympathetic system were statistical significantly higher in nonworking day. On the other hand, LFnu and LF/HF ratio which are indirect indicators of sympatic system were statistical significantly higher in work shift. Compared to daytime and nighttime heart rate variability parameters, sympathetic dominance was observed at working day. In addition, when the heart rate parameters were compared at 24-hour intervals, it was seen that the sympathetic system was higher at the day of the working than the day of nonworking. Both working and nonworking day, the sympahetic dominance is higher at daytime than nighttime. It was also seen that sympathetic dominance at shift nights began earlier than at nonworking nights.

## **Results**

In conclusion, sympathetic activation is increased during shift days. This effect lasts for 24 hours. Regardless of shift or nonworking day, daytime sympathetic dominance is much more than night. This was interpreted as a sign of the fact that it was a circadian effect. It was also thought that the early onset of sympathetic activity on working days may be related to the earlier onset of cortisol release time compared with nonworking day. One of the important limitations of this study is the small number of participants and there is a need for new studies with large groups of participants for more ideal results.

**Keywords:** Heart rate variability, autonomic nerve system, shift and nonworking day, nurses of the intensive care unit



## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Sağlık personelinin çalışma koşulları ile ilişkili zihinsel ve fiziksel streslerinin sağlık üzerine etkileri son on yılda çeşitli çalışmalarda değerlendirilmiştir. Çalışma koşullarının oluşturduğu zihinsel ve fiziksel stres vücudun sirkadiyen ritmini değiştirmektedir. Bu değişimler sonucunda kalbin otonomik fonksiyonları da etkilenmektedir. Değişen otonomik fonksiyonlar özellikle vardiyalı çalışan sağlık personelinin kardiyovasküler risklerinin artmasına neden olmaktadır (1-3). Yoğun bakım gibi acil şartları içeren bölümlerde çalışan sağlık personelleri, acil olmayan bölümdeki sağlık personellerine göre daha fazla strese maruz kalmaktadır.

Önceki çalışmalarda kalp hızı ve kan basıncının çalışma saatleri içinde arttığı, çalışma saatleri dışında normal seviyeye indiği gösterilmiştir (4,5). Otonomik sinir sistemi kalbin çalışmasındaki temel düzenleyici sistemdir. Kalbin dinlenme esnasındaki fonksiyonel çalışması ve hızı hem sempatik hem de parasempatik sistem tarafından ayarlanmaktadır. Parasempatik sistemin baskılanması ve sempatik sistemin baskın hale gelmesi ile hayatı tehdit eden ritim bozukluklarının oluşması görülebilmektedir. Bu ritim bozuklukları refrakter periyot kısalması, otomatisme artışı ve uyarılabilirliğin kolaylaşması mekanizmaları ile meydana gelmektedir. Kalp hızı değişkenliği (KHD) girişimsel olmayan ve kalbin otonomik sistemini gösteren basit bir yöntemdir (7-9). KHD, kalbin atımdan atıma olan vuru değişkenliğini ölçme prensibi üzerine kurulmuştur (10). İto ve arkadaşları yaptıkları çalışmada nöbet tutan hemşirelerin kalp hızı değişkenliğinin çalışma saatinden bağımsız olarak fiziksel aktiviteden etkilendiğini göstermişlerdir (11). Ayrıca, Siliskovic ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada gece gündüze göre daha fazla baskın olan parasempatik baskınlık nedeniyle gece nöbetinde vücudun çalışma sınırları ile nöbetin gerektirdiği çalışma gereklilikleri arasında uyumsuzluk olmaktadır. Bununla birlikte, sabahın erken saatlerinde vücudun tepkilerinde azalma olduğu ve iş kazalarının en fazla bu dönemde olduğunu göstermişlerdir (12).

Bu çalışmada yoğun bakımda çalışan hemşirelerin 24 saatlik nöbet günleri ve nöbetçi olmadıkları dinlenme günlerindeki ritim analizlerini yaptık. Böylelikle KHD

ve sirkadiyen ritim parametrelerinin çalışma-istirahat günleri arasında fark oluşturup oluşturmadığını belirlemeyi amaçladık.



## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. OTONOMİK SİNİR SİSTEMİ**

#### **2.1.1. Tanım**

Merkezi sinir sistemi somatik ve otonom sinir sistemi olarak 2 parçadan oluşmaktadır. Somatik sinir sistemi daha çok istemli olarak çalışırken, otonom sinir sistemi ise istemsiz işlev görmektedir. Mevcut haliyle otonom sinir sistemi iç organların, salgı bezlerinin ve damarsal yapıların düzenlenmesinde görev almaktadır (13). Afferent ve efferent yolak üzerinden görevini sağlamaktadır. Afferent yollarla merkezi sisteme gelen bilgiler efferent yollarla refleks olarak yanıt oluşturmaktadır. İç ve dış çevreden gelen uyarılar emosyonel faktörlerle harmanlanarak çoğunlukla hipotalamustan çıkan nöronlarla yanıt oluşturmaktadır. Bu efferent nöronlar sempatik ve parasempatik sinir sistemi olarak adlandırılmaktadır. Bu 2 sistem arasındaki denge vücudun tüm yaşamsal fonksiyonlarını düzenlemekte ve hayati bir öneme sahip olmaktadır. Otonom sinir sistemi hem kendi arasında hem de diğer organlarla nörotransmitterler ile iletişim sağlamaktadır. Bu nörotransmitterler ise asetilkolin (Ach) ve nöradrenalin (NA) olarak adlandırılmaktadır (14).

Merkezi olarak frontal korteks, limbik sistem ve hipotalamus otonom sinir sisteminin yönetimini sağlarlar. Frontal korteks otonom sinir sisteminde az görev alırken daha çok sfinkter yapılarının kontrolünde söz sahibi olmaktadır. Limbik sistem duygusal ve dürtüsel davranışlardan sorumluyken; hipotalamus ise beden ısısı, beslenme ve salgı fonksiyonları gibi görevlerde rol oynamaktadır (13).

#### **2.1.2. Sempatik Sinir Sistemi**

Sempatik sinir sistemi pregangliyonik sinirler, ganglionlar ve postgangliyonik sinirlerden meydana gelmektedir. Tüm bu yapıların kendi içinde ve hedef organla iletişimini de nörotransmitterler sağlamaktadır. Pregangliyonik sinirler kısıdır ve medulla spinalisin kranial 8. ve lomber 2. segmentleri arasından kaynaklanmaktadır.



Vertebral kolonun her iki tarafında uzanan paravertebral sempatik gangliyon zinciri bulunmaktadır. Bu gangliyonlardan sonra ise daha uzun olan postgangliyonik sinirlerle hedef organa ulaşılmaktadır. (Şekil 1). Pregangliyonik sinirlerin temel nörotransmitteri asetil kolin iken, postgangliyonik sinirlerin temel nörotransmitteri nöradrenalindir (15). Bunun tek istinası ter bezlerine ulaşan sempatik sinir sistemindedir. Burada hedef organı uyaran temel nörotransmitter yine asetilkolindir.

Sempatik sinir sistemi fonksiyonel olarak vücudu stres durumlarına hazırlayan bir mekanizmadır. Vücudun istirahat döneminde depoladığı enerjiyi stres koşullarında savunma amacıyla kullanan bir yolaklar bütünüdür. Kalp ve solunum sistemi gibi organlarda hızlanma, periferik damarlarda vazokonstriksiyon, gastrointestinal sistem gibi organlarda yavaşlamaya neden olmaktadır. Sempatik sinir sisteminin tüm etkileri Tablo 1’de gösterilmiştir (15).

Noradrenalin tüm etkilerin oluşmasını sağlayan temel nörotransmitterdir. Daha önce de belirtildiği gibi postgangliyonların ucundan salgılanmaktadır. Etkilerini hedef organlarda bulunan alfa ve beta reseptörler üzerinde göstermektedir. Beta reseptörler kalbin inotropi ve kronotropisi, bronşların ve vasküler düz kasların gevşemesi gibi mekanik görevlerin yanında; böbrekten renin salgılanması, lipoliz, glikojenoliz gibi metabolik etkileri de bulunmaktadır. Beta 1 reseptörler kalp üzerinde pozitif inotropi-kronotropi ve yağ hücrelerinde lipoliz gibi etkileri bulunmaktadır. Beta 2 reseptörler ise düz kas gevşemesi ve hiperglisemi gibi etkileri bulunmaktadır. 2 tip olarak tanımlanmış olan alfa reseptörler ise genel olarak düz kasların ve sfinkterlerin kasılmasını ve insülin salgılanmasının baskılanması gibi görevleri bulunmaktadır (13).

### **2.1.3. Parasempatik sinir sistemi**

Parasempatik sinir sistemi sempatik sinir sistemi gibi pregangliyonik, postgangliyonik sinirler ve sinapstan oluşmaktadır. Hem pregangliyonik sinaps arası hem de postgangliyonik hedef organ arası iletişimi sağlayan temel nörotransmitter asetilkolindir (14-16). Sempatik sinirden farklı olarak parasempatik sinirlerde pregangliyon sinirler çok uzun olurken, gangliyonlar genelde hedef organın hemen yakınına yerleşmiştir. Dolayısıyla postgangliyonik sinirler kısa yapılardan

oluşmuştur. Parasempatik sistemi kranial ve sakral sinir sistemi oluşturmaktadır. 3, 7, 9 ve 10. kranial sinirlerden çıkan parasempatik sinirler; gözün iris ve siliyer kaslarını, tükürük ve gözyaşı bezlerini, farinks, ösefagus ve gastrointestinal sistemin düz kaslarını ve bezlerini, kalbi, karaciğeri ve safra kesesini inerve etmektedir. Sakral 2,3 ve 4. sinirler ise mesane, rektum ve cinsel organları inerve etmektedir (Şekil 1) (13,17).

Parasempatik sistem genel olarak organların bazal çalışmalarını düzenleyen ve vücutta üretilen enerjinin depolanmasını sağlama görevi mevcuttur. Sempatik sinir sistemi ile denge içinde çalışan sistem genellikle sempatik otonomiye antagonize etmek üzerine fonksiyon görür. Besin emilimi ve enerji depolanmasını sağlamak amacıyla gastrointestinal sistemin aktivitesini artırırken, solunum ve dolaşım sisteminin bazal şartlarda çalışmasını sağlar. Kalp hızı ve solunum hızını azaltır. Periferik damarlarda ise vazodilatasyon sağlar. Parasempatik sistemin tüm etkileri tablo 1’de gösterilmiştir (15).

Asetilkolin parasempatik sistemin temel nörotransmitteridir. Muskarinik ve nikotinik olmak üzere 2 çeşit reseptör bulunmaktadır. Muskarinik reseptörlerin 2 çeşidi vardır ve her 2’si de santral sinir sisteminde mevcuttur. Ayrıca M1 reseptör otonom gangliyonlarda bulunurken, M2 reseptör ise hedef organlarda bulunur. Nikotinik reseptör ise otonom gangliyon, santral sinir sistemi ve çizgili kaslarda bulunur. Fonksiyonel açıdan düşününce parasempatik sistem, sempatik sinir sisteminin antagonisti olarak görev yapar. Kalpte negatif inotropi ve kronotropi, bronşiyal düz kas gibi gruplarda kontraksiyon, gastrointestinal ve genitoüriner sistemde sfinkter gevşemesi ve düz kasılması yapar. Gastrointestinal aktivasyonun artırılması için sekresyon bezlerinin aktivitesini artırır (13,15).

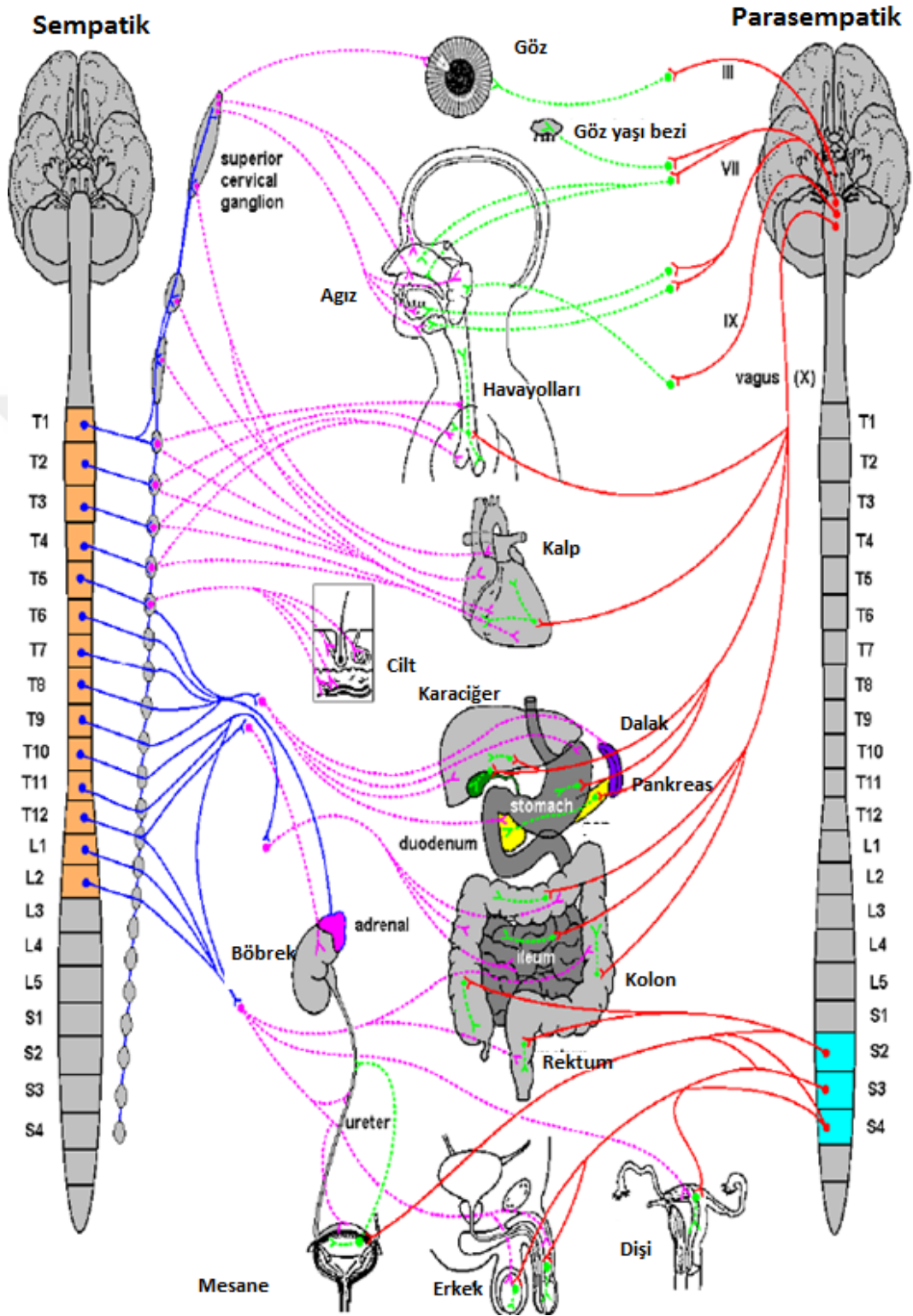
#### **2.1.4 Enterik sinir sistemi**

Genel anlamda parasempatik sistem benzeri etkisi olmasına rağmen, parasempatik sistemden direk uyarı almadığı için ayrı bir sistem olarak ele alınmıştır. Gastrointestinal sistem, safra sistemi ve pankreas işlevlerinin artmasını sağlayan plexus yapılarından meydana gelmiştir (18).

**Tablo 1: Otonom sinir sistemi fizyolojisi**

	PARASEMPATİK	SEMPATİK
<b>KALP KASI</b>		
SA düğüm	Kalp hızı azalır	Kalp hızı artar
Kasılma gücü	Azalır	Artar
AV düğüm, Purkinje Hücre	İleti hızı azalır	İleti hızı artar
<b>KAN DAMARLARI</b>		Vazokonstriksiyon
Deri ve mukoza arterleri	-	Vazokonstriksiyon
Abdomen arterleri	-	Vazokonstriksiyon
İskelet kası arterleri	-	Vazokonstriksiyon
Koroner damarlar	Vazodilatasyon	Vazokonstriksiyon
Venler		Vazokonstriksiyon
<b>SOLUNUM SİSTEMİ</b>		
Bronşiyal kaslar	Kontraksiyon	Gevşeme
Bronşiyal bezler	Sekresyon artışı	Sekresyon azalışı
<b>MİDE ve BARSAKLAR</b>		
Motilite ve sekresyon	Artar	Azalır
<b>SAFRA KESE VE KANAL</b>	Kontraksiyon	Gevşeme
<b>KARACİĞER</b>		Glukoneogenez, glukojenoliz
<b>MESANE</b>		
Detrusör kas	Kontraksiyon	
İnternal sfinkter	Gevşeme	Kontraksiyon
<b>GENİTAL ORGANLAR</b>		
Uterus	Değişken	Gebe kasılma; gebe olmayan dilatasyon
Erkek cinsiyet organları	Ereksiyon	Ejekülasyon
<b>GÖZ</b>		
Siliyer kas	Kontraksiyon	Hafif gevşeme
Sfinkter kas	Kontraksiyon (Miyozis)	-
Radyal kas	-	Kontraksiyon
<b>DERİ</b>		
Pilomotor kaslar	-	Kontraksiyon
Ter bezleri	-	Sekresyon

Şekil 1: Otonom sinir sistemi anatomisi



### 2.1.5 Otonom sinir sistemi fonksiyon bozukluğu

Otonom sinir sistemi fonksiyon bozuklukları çeşitli sınıflamalarla ayrılmaktadır. Nedene göre birincil ve ikincil olarak ikiye ayrılırken, tutulumun anatomik lokalizasyonuna göre merkezi, periferik ya da miks olarak üçe ayrılmaktadır. İkincil nedenler genellikle çoklu sistem tutulumuna bağlı olarak karşımıza çıkabilmektedir. Diyabetes mellitus, amiloidozis, çoklu sistem atrofi gibi hastalıklar otonom sinir sisteminin tüm bölgelerini tutabilmektedir (19-21). Otonom sinir sistemi tutulumu durumunda çoğunlukla sistemin depresyonu görülürken, Gullian-Barre Sendromu ve tetanoz gibi durumlarda hiperaktivite görülebilir. Tablo 2’de otonom fonksiyon bozukluğu yapan hastalıklar gösterilmiştir.

**Tablo 2: Otonomik fonksiyon bozukluğu yapan hastalıklar**

<b>Birincil</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Akut, subakut ve kronik disotonomiler</li><li>• Parkinson</li></ul>
<b>İkincil</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Konjenital</li><li>• Metabolik hastalıklar (Diyabetes mellitus (DM), kronik böbrek yetmezliği (KBY) ve karaciğer hastalığı, alkol, ...)</li><li>• İnflamatuvar hastalıklar (Gullian Barre sendromu (GBS), transvers miyelit, ...)</li><li>• Konnektif doku hastalıkları (Romatoid artrit (RA), SLE, ...)</li><li>• Tümörler</li><li>• İnfeksiyonlar (Tetanoz, HIV, chagas, fatal ailesel insomnia, ...)</li><li>• Hereditör (Ailesel amiloid nöropati, porfiri, fabry hastalığı, ailesel disotonomi, ...)</li><li>• Travma (Cerrahi vagatomi, spinal travma, ...)</li></ul>

### **2.1.6 Otonom fonksiyon bozukluğunun Değerlendirilmesi**

Otonom fonksiyon bozukluğu gelişmiş hastalar çok geniş bir klinik çeşitlilik ile karşımıza gelebilirler. Öncelikle detaylı bir anamnez ve fizik muayene yapılmalıdır (22).

- Ortostatik hipotansiyon
- Gastroparezi
- Diyare
- Nörojenik mesane
- Pupillomotor fonksiyon kaybı
- Vazomotor değişiklikler (Deri rengi değişikliği, suda buruşma olmaması, ter dağılımının değişmesi, ...)
- Cinsel fonksiyon bozukluğu
- Distrofik değişiklikler (Tırnak, kıllanma değişikliği, alopesi, ...)

Anamnez ve fizik muayene sonrası tanıyı kesinleştirmek için gerekli tetkikler yapılmalı ve tedavi açısından karar verilmelidir.

### **2.1.7 Otonom fonksiyon bozukluğu açısından klinik testler**

Otonom fonksiyon bozukluğu tanısını doğru şekilde koymak hayati öneme haiz konulardandır. Direkt olarak kullanılacak en güvenilir yöntem mikronorografidir. Burada postgangliyonik sempatik sinirlerden kayıt alınmaktadır. Fakat bu girişimsel bir testtir ve klinik kullanımı zordur. Ayrıca sirkadiyen kortizol ve ketokalemin ölçümü, amiloid için doku biyopsisi gibi yöntemler de kullanılabilir. Bunun yerine girişimsel olmayan, kolay, hızlı ve tekrarlanabilir testlerin kullanılması önerilmektedir (17).

### 2.1.7.1 Parasempatik otonomiye değerlendirme

- I) Valsalva testi: Bu testte valsalva manevrası ile kan basıncı ve kalp hızında meydana gelen değişiklikler kullanılır. Valsalva manevrası yapılırca kan basıncı ve nabız artar. Aynı şekilde hızlı ayağa kalkma ile de kalp hızı 10-20 atım/dk artar. Ayağa kalkınca 15. atımda kalp en yüksek nabız hızına ulaşır ve 30. atımda sabitlenir. Bu testte hasta uzanırken sfingomanometre ile 40 mmHg basıncı 15 saniye akciğerlerinde hapsedmesi istenir. Elektrokardiyografideki en uzun R-R mesafesi en kısa R-R mesafesine bölünür. Ayrıca hasta aniden ayağa kalkması istenir. 15-16. atımla, 30-31. atım arası R-R mesafesi bölünür. Bu oran 1.04'ten büyük ise normal olarak değerlendirilir (23).
- II) R-R aralık değişkenliği (RRAD): Parasempatik sistem baskınlığı arttıkça RRAD değerinde artış olmaktadır. Hasta başı 30 derece fleksiyona alınır. Sırt üstü uzanır pozisyonda tutulur. 5 sn'de 1 derin soluk alması söylenir. Art arda 20 R dalgası elektrokardiyografide kayıt altına alınır. En uzun R-R aralığından en kısa R-R aralığı çıkarılır. Bu değer ortalama R-R mesafesine bölünür. Sonra çıkan sonuç yüzdeler dilime göre hesaplanır. %50'den fazla değişim patolojiktir (17,24)
- III) Kalp hızı değişkenliği: Sağlıklı bir bireyde vücudun ihtiyacına bağlı yüksek KHD değerleri otonomik sağlamlığı işaret etmektedir. Bu değerde azalma ise otonomik bozukluk göstergesi olabilmektedir. Burada hastanın gün içindeki kalp hızları saatlik olarak kıyaslanır. İstirahat etmeden ve istirahat başladıktan sonra maksimum kalp hızı ve minimum kalp hızı arasındaki fark ölçülür. Normal popülasyona göre kıyaslama yapılır (17).

### 2.1.7.2 Sempatik otonomiye değerlendirme

- I) Pupilmotor değerlendirme: Hastanın göz bebeğine sempatomimetik ajan damlatılır. Sempatik sistem sağlamsa yanıt alınır, patoloji varsa yanıt alınamaz. Amfetamin ise 2. efferent siniri etkiler. Dolayısıyla pre- ya da post- sinaptik sinir hasarı ayırımı için kullanılır (25).
- II) Termoreglatuvar ter testi (TTT): Anormal terleyen bölgelerin tüm vücuda oranı hesaplanır (26).
- III) İstirahat anında ter ıkışı: Oda sıcaklığındaki terleme llr (26).
- IV) Sempatik deri yanıtı: EMG (Elektromiyelografi) cihazı kullanılır. Ter bezlerini inerve eden sempatik sinirlerin aktivitesini ler. Ekstremiteler arası %50'den fazla amplitüd farkı bozulmuş sempatik uyarı göstergesi (26).
- V) Kantitatif sudomotor akson refleks testi: Higrometreyle vücuttaki ter üretim miktarının ölçümü yapılır. Değerlerin normal olması postgangliyonik sinirlerin iyi çalıştığını gösterir (25).

## 2.2 KALP HIZI DEğİŞKENLİğİ

### 2.2.1 Kalp hızı değişkenliğine genel bakış

Yapılan klinik deney ve araştırmalar sonucunda otonom sinir sisteminin malign ventriküler aritmilerin tetiklenmesinde ve sürdürülmesinde önemli rolü olduğu görülmüştür (27). Vagal sistem tarafından karşılanamayan artmış sempatik sistem otonomisi bazı yolaklar üzerinden aritmileri tetiklemektedir:

- a) Ventriküler fibrilasyon eşiğini ve ventriküler refraktr periyodu düşürmek
- b) Tetikleyici aktivitenin arddepolarizasyon sonrası artması
- c) Artmış kardiyak otomatisme

Normal şartlar altında vagal sistem sempatik sinir sistemini baskılayarak, yukarıdaki mekanizmaları baskılamak adına görev almaktadır.

Yakın zamanda özellikle dikkat çekilen başka bir nokta da birçok hastalığı temelini oluşturan inflamasyon sürecinin otonom sinir sisteminin düzenlemesi



altında olduğudur. Artmış sempatik otonomi inflamasyonu tetiklerken, parasempatik sistem bunu düzenleme yolu ile karşılık vermektedir (28,29).

Elimizde otonomik ve otonomik olmayan düzenleyici sistemin çalışmasını irdeleyen, normal ve hastalıklı bireylerde değerlendirmesini yapabilen 3 tane temel invaziv ya da minimal invaziv yöntem bulunmaktadır:

- a) Kısa ya da uzun dönem monitörizasyonla RRAD ya da KHD değerlendirilmesi
- b) Barorefleks duyarlılık testi (BRS)
- c) Yatak başı otonomik fonksiyon testleri (Valsalva manevrası, tilt testi, ...)

KHD değerlerinin klinik gidişat ya da klinik durumdaki değişim hakkında bilgi verebilmesi zaman içinde sabit seyretmelerine bağlıdır. KHD değişkenleri yaş, cinsiyet, ırk, fiziksel durum, klinik seyir ve ilaç kullanımından etkilenmektedir. Fakat klinik durumda büyük bir değişim olmazsa değerler 24 saatlik değerlendirme içinde günler arasında farklılık göstermeyecektir.

## **2.2.2 Otonom sinir sistemi ile kalp hızı ve ritm arasındaki ilişki**

### **2.2.2.1 Otonom sinir sistemi ve kalp hızı düzenlenmesi**

Sinüs ritminin varlığında kalp hızının temel düzenleyicisi otonom sinir sistemidir (Şekil 1). Sinüs nodunun otonom sinir sisteminden bağımsızlaştırıldığı zaman dinlenme esnasındaki temel hızı 95-110 atım/dk'dır (30). Sırt üstü pozisyonda uzanan sağlıklı bireyde sinüs noduna giren sempatik uyarı çok azdır ve ketokalemin miktarı düşük seviyedir. Bunun yanında vagal sistem sinüs nodunu etkilemekte ve kalp hızını dakikada 60-70 atım seviyesine düşürmektedir. Dinlenme esnasında kalp hızının sempatik ve parasempatik otonominin etkisinde olduğunu unutmamak gerekir. HRV otonomik sistemle ilişkili olan RR intervalindeki dalgalanmaları ölçmektedir. Fakat bu konuda otonomik ton hakkında bilgi verdiği gibi yanlış çıkarımlar yapılmaktadır (31). KHD ayrıca kompleks şekilde otonomik sistemi düzenleyen feedback mekanizmalarının da ayrıntılı şekilde göstermektedir.

Sirkadiyen ritim genel olarak otonom sistemi yönetmektedir. Gündüzleri artmış sempatik otonomiye görürken, geceleri parasempatik otonominin baskın

olduğunu görmekteyiz (32). Uyku sırasında uykunun farklı safhalarında ve bazı kişilerde solunum-uyku bozukluğu, periyodik kalça hareketi, huzursuz bacak sendromu ve uykusuzluk problemleri varlığında KHD'nin değiştiğini gözlemlemekteyiz (33-36).

Baroreseptör aktivite kalp hızında dalgalanma yapabilmektedir (37). Bu aktivite birden ayağa kalkmak ya da eğik durmakla değişmektedir. Vagus sinirinin, solunumun hızı ve derinliğine bağlı olarak uyarı çıkarımı değişebilmektedir. Bazı kişilerde R-R intervalinin fazla miktarda dalgalanmasına neden olan bu durum solunumsal sinüs aritmisi (RSA) olarak bilinmektedir (38,39). Bu durum metronomik ya da yavaş solunumda abartılı dalgalanmalarla karşımıza çıkabilmektedir.

Fiziksel ve mental stres faktörleri de R-R intervalinde dalgalanma yapmaktadır. Bunu vagus sinirim uyarı çıkarmasını azaltarak ve sempatik aktivasyonla gerçekleştirmektedir. Bazı durumlarda otonom olmayan durumlar da KHD'yi etkiler (Hormonal durumlar, ...). Ayrıca sinüs nod disfonksiyonu ve atrial erken uyarılar da KHD değişkenliğini arttırabilmektedir (40,41).

#### **2.2.2.2 Otonom sinir sistemi ve aritmiler**

Otonom sinir sistemi malign ventriküler aritmilerin tetiklenmesi ve sürdürülmesinde rol oynayabilmektedir. KHD analizleri bu durumları açıklamak açısından otonom sinir sistemi üzerinden kullanılabilir.

##### **Sempatik sinir sistemi**

Miyokardiyal disfonksiyon durumunda sempatik sistem aktiflenebilir ve ketokalemin artışı izlenebilmektedir (42,43). Bu durum elektrofizyolojiyi de mekanizmadan bağımsız olarak değiştirmektedir (44,45). Bazı durumda sempatik aktivasyon taşikardiyi arttırırken, bazı durumda da ventriküler repolarizasyonda heterojenite ile aritmiler indüklenmektedir.

Miyokardiyal iskemi sempatik deyarji arttırırken, parasempatik uyarıyı baskılar. Bu da aritmiyi kolaylaştırır (46,47). İskemi ayrıca epikardiyal sempatik sinirlerden norepinefrin salgılanmasına neden olur. Bu da ekstraselüler potasyum

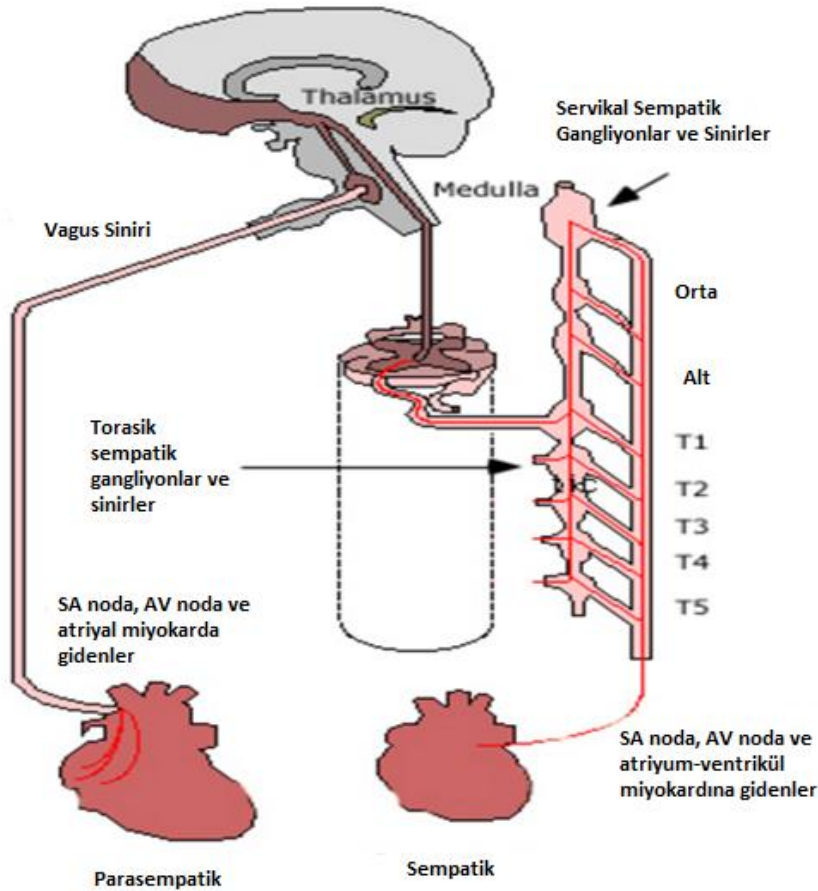
konsantrasyonu ile polarizasyonda heterojenite yaratıp, reentri mekanizması ile ventriküler taşikardilere neden olabilir (48).

Miyokard enfarktüsü iskemik bölgede sempatik sinirleri etkileyip denervasyona neden olmaktadır. Böylelikle noniskemik alan sempatik uyarıya normal cevap verirken iskemik alan cevap verememekte, refraktör periyotlarda bölgesel fark olup reentri mekanizması ile aritmi indüklenebilmektedir (49,50).

### Parasempatik sinir sistemi

Parasempatik sistem kalp hızını azaltarak ve sempatik sistemi baskılayarak antiaritmiktir (51-54). Parasempatik sistem ayrıca KHD'yi olumsuz etkileyen inflamatuvar süreci de düzenler (55,56). Fakat artmış parasempatik otonomi her zaman iyi olarak belirtilemez. Bu durumlar senkop, ileti bloğu ve artmış atrial refraktörlüğe bağlı atriyal fibrilasyon gelişmesidir (57).

### Şekil 2: Kalbin otonomik inervasyonu



### 2.2.3. KHD yöntemi, tanımı ve normal değerleri

KHD değerleri normal kalp atımlarının R-R intervallerinden elde edilmektedir. Başlıca kullanılan methodlar (31,44,58-62):

- Zaman alanı parametreler
- Frekans alanı parametreler
- Kalp hızı türbülansı
- Lineer olmayan/kompleks parametreler

Klinik pratikte time domain ve frequency domain kullanılırken, kalp hızı türbülansı genelde çalışmalar için ele alınır. KHD genelde otonomiye anlamak için değerlendirilir ve doğru sonuç için hasta sinüs ritminde, R dalgaları görülebilir ve doğru olmalıdır (41,63).

#### 2.2.3.1 KHD parametreleri

##### 2.2.3.1.1 Zaman alan parametreler

- a) Ortalama R-R (Dakikadaki kalp atımı):** Başlı başına değişkenliği göstermese bile otonomik fonksiyon hakkında önemli bilgi verir
- b) SDNN (RR standart sapması):** İnceleme boyunca bütün NN intervallerinin farkının standart sapması
- c) SDANN (Ortalama RR standart sapması):** dakikalık kayıtlarda ortalama NN intervallerinin standart sapması
- d) NN50:** Tüm kayıt boyunca aralarında 50 ms'den fazla fark olan komsu NN intervali sayısı
- e) pNN50 (RR yüzdesi):** NN50 sayısının toplamının tüm NN sayısına bölümü
- f) rMSSD (RR interval farkının karekök ortalaması):** 24 saatlik kayıta ortalama NN aralıklarının farklılıklarının karelerinin toplamının karekökü (Parasempatik aktivasyonu gösterir)

### 2.2.3.1.2 Frekans alan parametreler

- a) **Total power (TP):** KHD'nin toplam değişkenliği
- b) **Very low frequency power (VLF):** Her 25 saniyede ve her 5 dakikada bir frekanslarda kalp hızı modelinde yatan salınımların büyüklüğü (Parasempatik aktiviteyi gösterir)
- c) **Low frequency power (LF):** Dakikada üç ila dokuz döngü aralığında kalp hızı salınımlarının büyüklüğü (Sempatik ve parasempatik sistemin birlikte aktivitesini gösterir)
- d) **High frequency power (HF):** Dakikada 9 ila 24 devir aralığında kalp atış hızı titreşimleridir ve tipik yetişkin solunum frekanslarının aralığıdır (Ventilasyona bağlı parasempatik aktivite değişimini gösterir)
- e) **Normalized low frequency (LFnu):** Düşük frekanslı güçle hesaplanan KHD oranı (KHD üzerindeki sempatik etkiyi gösterir)
- f) **Normalized high frequency (HFnu):** Yüksek frekanslı güçle hesaplanan KHD oranı (KHD üzerindeki parasempatik etkiyi gösterir)
- g) **LF/HF:** Sempatovagal dengeyi gösterir (Oran arttıkça sempatik baskınlık vardır)

### 2.2.3.1.3 Kalp hızı türbülansı

Kalp hızı türbülansı diğer parametrelere göre daha yeni kullanılan bir sistemattir. Bu parametre ventriküler ekstrasistol varlığında RR intervalindeki salınımı kardiyak output ile ilişkili olarak ortaya koyar (64). Otonomik disfonksiyonu ve artmış kardiyovasküler riski iyi göstermesine rağmen klinik pratikte kullanımı yoktur ve sadece çalışmalarda ele alınmaktadır.

### 2.2.3.2 KHD parametrelerinin yorumlanması

- a) **SDNN:** Düşük değer olması sirkadyen ritmin bozulduğunu gösterirken, yüksek değer olumsuz bir anlam taşımaz. Yalnızca atriyal fibrilasyon varsa

değer anlamsız şekilde yüksek olur. Ayrıca UK-Heart çalışmasında SDNN > 100 msn olması kronik kalp yetmezliğinde yıllık mortalite %5,5 iken, SDNN < 50 ise yıllık mortalite %51,4 olarak bulunmuş (65).

- b) **SDANN:** 24 saatlik kayıt sonunda sirkadyen ritm hakkında bilgi vermektedir (66).
- c) **VLF:** Parasempatik sistem hakkında bilgi verir. Atropin ile etkisi yok olurken, beta blokörden etkilenmez. Ayrıca ACEi ile değerinin düşmesi renin-anjiyotensin sistemini etkilediğini göstermektedir (67).
- d) **LF:** Hem parasempatik hem de sempatik sistemi kombine şekilde gösterir. Ayrıca barorefleks aktivite ile düzenlenir (68).
- e) **HF:** Ventilasyona bağlı olan efferent vagal tonu gösterir. Düşük solunum hızı LF gücünü düzenler çünkü hem sempatik hem de parasempatik sistem aktiftir (69-71). Fakat hızlı solunumda parasempatik baskılanma olur ve HF gücü düşer (72).
- f) **LF/HF oranı:** LF hem parasempatik hem de sempatik balansı gösterirken, HF parasempatik sistemi gösterir. Bundan dolayı bu oran sempatik ve parasempatik arasındaki değişkenliği yansıtır.

Sırt üstü pozisyonda uzanan insanlarda parasempatik sistem aktive olur. O yüzden holter cihazı takılırken ilk 5 dk'lık sırt üstü uzanır pozisyon kaydı alınmalıdır. Böylelikle KHD başlangıç ve değişim miktarları hesaplanabilir. Ayrıca rMSSD ve pNN50 değerleri de 5 dk'lık ölçümlerle alınabilir. Bunlar da parasempatik otonomiye gösterir ve HF ile benzer değerler verirler.

### 2.2.3 KHD klinik kullanımı

1996 yılında yayınlanan görev gücü raporuna göre KHD'nin iki klinik koşulda kullanılması önerilmektedir:

- Miyokard infarktüsü (MI) sonrası kardiyak ölüm ve ventriküler aritmi riskini tahmin için
  - Diyabetli hastalarda otonomik nöropati tayini için
- a) **MI sonrası erken dönem mortalite tahmini:** Yapılan eski çalışmalarda MI sonrası 14. güne dek azalmış KHD değerleri 3-4 kat artmış mortalite ile

ilişkilendirilmiştir. Fakat son zamanlarda uygulanan başarılı tedaviler ile bu testi duyarlılığı düşmektedir (73-75).

Perkutanöz revaskülarizasyon yapılmaya başlandıktan sonra SDNN < 50 msn olması mortalite açısından önemliliğini yitirmiştir (76).

KHD ölçümlerinin ne zaman yapılması gerektiği tam netlik kazanmamıştır. MI sonrası erken dönemde yapılan ölçümlerde mortalite daha yüksek çıkabilir. Fakat 6 hafta sonra yapılan ölçümler ise daha doğru sonuçlar vermesi açısından kullanılabilir.

**b) MI sonrası geç dönem mortalite tahmini:** Yapılan çalışmalarda erken dönem MI sonrası perkütan koroner girişim (PKG) yapılmadığı zamanlarda azalmış KHD seviyesi mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Ancak mortalite ile ilişkili olduğu zamanın prediktif değeri için çalışmalar yapılmıştır. Cardiac Arrhythmia Pilot Study'de hastalar 3, 6 ve 12 ay takip edilmiş ve sonuçta 3 aya kadar KHD parametlerinin düzeldiği sonrasında kararlı kaldığı görülmüştür (77). Daha önceki çalışmalarda ise düşük seyreden KHD seviyelerinin ileride gerçekleşebilecek kardiyovasküler olay açısından MI sonrası anlamlı olduğu görülmüştür (78-81).

**c) Koroner arter hastaları:** Bir çalışmada elektif olarak koroner anjiyografi yapılanlarda tek damarda %50'den fazla darlık görülenlerde KHD değerlerinin istatistiksel anlamlı olarak azaldığı görülmüştür. Özellikle LF değerinin 250 ms<sup>2</sup>'den düşük olması bağımsız risk faktörü olarak görülmüş (82).

**d) Kalp yetmezliği hastaları:** Yapılan çalışmalarda kalp yetmezliği ya da kardiyomiyopati olanlarda düşük KHD seviyesi NYHA sınıfında ilerleme, büyük diyastolik sol ventrikül çapı, azalmış EF ve O<sub>2</sub> pik tüketim seviyesi ile ilişkili bulunmuştur (65,83-89). Ayrıca prognostik olarak düşük KHD seviyesi toplam mortalite, kalp yetmezliğine bağlı mortalite, ani kardiyak ölüm, ventriküler aritmi ve kalp nakli ihtiyacı açısından bağımsız risk faktörü olarak saptanmıştır (65,88). KRT gibi tedavilerle KHD seviyelerinin düzelmesi de kalp yetmezliğinin tedavi başarısını göstermek için kullanılabilceği gösterilmiştir.

e) **Atriyal fibrilasyon hastaları:** KHD parametrelerinin çoğu atriyal fibrilasyon durumunda kullanılamasa da değişkenlik ve ventriküler interval cevabının düzensizliği (VRI), kronik AF ve AF tekrarlama açısından prognostik önemde olduğu gösterilmiştir (90,91).

- Bir çalışmada kronik AF hastalarının VRI değerlerinin düşmesi ve düzensizleşmesi artmış kardiyovasküler ölümle ilişkilidir (90).
- Başka bir çalışmada kardiyoversiyon yapılan hastalarda sinüs ritmi döneminde RR değişkenliğindeki düşüş, AF rekürrensi açısından anlamlı bulunmuştur (91).

AF hastalarında atımlar arası otonomik kontrol kaybolmuş olmasına rağmen, sirkadyen ritmin etkilerini gösterebiliriz. Özellikle sirkadyen ritmi gösteren SDANN parametresinin düşük olması AF hastalığının ilerlemiş olabileceğini göstermektedir (66).

f) **Genel toplumda azalmış KHD seviyeleri:** Yapılan birçok çalışmada düşük KHD seviyeleri artmış mortalite ve kardiyak risk açısından artışı göstermiştir (92-96).

- Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) çalışmasında azalmış zaman alan parametreleri kardiyovasküler ölüm ve tüm nedenlere bağlı artmış ölümle ilişkili bulunmuştur (93).
- 65 yaş ve üstü hastalarda yapılan Cardiovascular Health Study (CHS) sonucuna göre Framingham Risk Score düşük olsa bile anormal KHD ve kalp hızı türbülans değerleri artmış mortalite ile ilişkilidir (97).
- Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) çalışmasında zaman alan parametrelerinde en düşük yüzdelikte yer alan hastalarda 8 yıl içinde kalp yetmezliği gelişme ihtimali en yüksek olmuştur (95).

2013 yılında yayınlanan bir meta analizde, en düşük SDNN değeri olan hastaların kardiyovasküler risk açısından en yüksek riske sahip olduğu görülmüştür (96).



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Dumlupınar Üniversitesi Tıp Fakültesi Evliya Çelebi Eğitim ve Araştırma Hastanesi yoğun bakım ünitelerinde 24 saatlik vardiyalar halinde çalışan 51 hemşire dâhil edildi. Çalışmaya katılan tüm katılımcılardan imzalı onam formu alındı. Çalışma Helsinki Bildirisi'nin etik standartlarına uygun olarak tasarlandı.

Çalışmaya dâhil edilen hemşirelerin bilinen herhangi bir kardiyak hastalığı, hipertansiyon ve diyabetes mellitusu bulunmamaktadır. Kalp hızı ve ritim üzerine etki eden ilaç kullanım öyküsü olanlar önceden öğrenilip çalışmaya dâhil edilmedi.

Hemşireler 24 saatlik (09.00-09.00) nöbet ve istirahat günlerine göre çalışma ve kontrol grubu olarak ikiye ayrıldı. Tüm hemşirelere 24 saatlik nöbet günlerinde ve nöbet sonrası olmayan istirahat günlerinde 24 saatlik EKG Holter cihazı (3 kanallı Beneware Cardiotrak CT-08, Çin) takıldı. Aynı markanın yazılımı kullanılarak veriler analiz edildi. Kayıt sırasında oluşan parazit ve ekstra atımlar araştırmacı hekimler tarafından değerlendirilip çalışma dışında bırakıldı. Aynı zamanda aynı analiz programı ile kalp hızı değişkenliği parametreleri elde edildi.

Çalışmada katılımcılardan elde edilen demografik veriler ve holter kayıtlarından alınan veriler değerlendirildi. Demografik bilgiler yaş, cinsiyet, boy, kilo, medeni durum, sigara içiciliği ve yoğun bakım çalışma süresiydi. Holter kayıtlarından ise maksimum kalp hızı, ortalama kalp hızı, minimum kalp hızı, supra ventriküler ve ventriküler ekstra atım sayısı, 24 saatlik zaman alan parametreleri (ortalama NN, SDNN, SDANN, rMSSD, pNN50) ve frekans alan parametreleri (TP, VLF, LF, HF, LFnu, HFnu ve LF/HF) elde edildi.

Bu çalışma için Dumlupınar Üniversitesi Tıbbi Etik Kurulu'nun 2017-10/2 sayılı kararı ile onay alındı.

### **İstatistiksel Yöntem:**

Bu çalışmada veriler SPSS 24.0 (Statistical Package for the Social Sciences for Windows, Chicago, Illinois) istatistik paket programı kullanılarak analiz edildi. Çalışma verilerinin tanımlayıcı istatistiksel sonuçları aritmetik ortalama  $\pm$  standart sapma, %, olarak ifade edildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Normal dağılıma uygun olanlarda parametrik test (Paired Samples T test), normal dağılıma uygun olmayanlarda ise parametrik olmayan testler (Wilcoxon Signed Ranks test) kullanıldı. Kategorik ve nümerik özellikteki verilerin birbirleri ile ilişkilerinin analizinde ise Pearson Ki-Kare ve Pearson Korelasyon testleri kullanıldı. Uygulanan istatistiksel testlerden elde edilen sonuçlarda p değerinin 0,05'in altında olması anlamlı olarak kabul edildi.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Araştırma Grubunun Tanımlayıcı Özellikleri

Bu araştırmada çalışma grubunu 15 erkek ve 36 kadın olmak üzere toplam 51 hemşire oluşturmaktadır. Grubun yaş ortalaması  $29,35 \pm 6,408$ 'dir. Vücut kitle indeksleri  $24,79 \pm 4,08$ 'dir (Tablo 3).

Araştırma grubunda yer alan kişilerin %37,3 'ü sigara kullanmaktaydı ve %49'u evliydi. Kesintisiz olarak yoğun bakımda çalışma süresi ise ortalama 39,12 (3-130) aydır. (Tablo 3).

**Tablo 3: Araştırma grubunun tanımlayıcı özellikleri**

Özellikler	Ortalama $\pm$ SS (En düşük-En yüksek)	Sayı(%)
Yaş, yıl	29,35 $\pm$ 6,408 (21-44)	51 (%100)
Vücut kitle indeksi	24,79 $\pm$ 4,08 (19,03-38,28)	51 (%100)
Yoğun bakım çalışma süresi, ay	39,12 $\pm$ 32,89 (3-130)	51 (%100)
Cinsiyet Erkek Kadın		15 (29,4) 36 (70,6)
Sigara İçiyor İçmiyor		19 (37,3) 32 (62,7)
Medeni durum Bekar Evli		25 (49) 26 (51)

#### 4.2.1. Nöbet ve İstirahat Günlerinde Kalp Hızı Parametrelerinin Karşılaştırılması

İstirahat ve nöbet günlerinde kalp hızı parametreleri arasında kıyaslama yaptığımızda ortalama kalp hızı ( $p=0,177$ ), minimum kalp hızı ( $p=0,002$ ), 24 saatlik ortalama NN ( $p=0,000$ ), gündüz ortalama NN ( $p=0,002$ ) ve gece ortalama NN ( $p=0,000$ ) değerleri arasında anlamlı bir fark saptanmıştır. Ortalama kalp hızı ve minimum kalp hızı nöbet günlerinde daha yüksek görülürken; 24 saatlik ortalama NN, gündüz ortalama NN ve gece ortalama NN değerleri istirahat günlerinde daha yüksek olarak görülmüştür (Tablo 4).

İstirahat ve nöbet günlerindeki diğer kalp hızı parametresi olan maksimum kalp hızı ( $p=0,177$ ) kıyaslandığı zaman ise anlamlı bir fark bulunmamıştır (Tablo 4).

Ayrıca istirahat ve nöbet günlerinde takılmış olan holter cihazının kayıt süreleri ( $p=0.153$ ) karşılaştırıldığında ise yine anlamlı fark bulunamamıştır (Tablo 4).

**Tablo 4: İstirahat ve nöbet günleri kalp hızı parametrelerinin karşılaştırılması**

Kalp hızı parametreleri	İstirahat	Nöbet	p	Test
Maksimum kalp hızı, bpm Ortalama±SS	146,72±16,16	143,25±13,15	0,177	Paired Samples T test
Ortalama kalp hızı, bpm Ortalama±SS	80,64±9,59	85,1±8,29	<b>0,00</b>	Paired Samples T test
Minimum kalp hızı, bpm Ortalama±SS	50,47±6,86	52,63±6,63	<b>0,002</b>	Paired Samples T test
Ortalama NN (Toplam), msn Ortalama±SS	754,88±90,65	712,76±69,41	<b>0,000</b>	Paired Samples T test
Ortalama NN (Gündüz), msn Median (IQR)	710 (152)	671 (94)	<b>0,002</b>	Wilcoxon Signed Ranks test
Ortalama NN (Gece), msn Ortalama±SS	839,64±144,83	762,42±91,77	<b>0,000</b>	Paired Samples T test
Kayıt süresi, dakika Median (IQR)	1399 (90)	1385 (87)	0,153	Wilcoxon Signed Ranks test

#### 4.2.2. İstirahat ve Nöbet Günlerinde 24 Saatlik Kalp Hızı Değişkenliği Parametrelerinin Karşılaştırılması

İstirahat ve nöbet günlerinde 24 saatlik kalp hızı değişkenliği parametreleri arasında karşılaştırma yaptığımızda SDNN (p=0,00), SDANN (p=0,00), rMSSD (p=0,000), pNN50 (p=0,002), TP (p=0,04) VLF (p=0,017), HF (p=0,001), LFnu (p=0,000), HFnu (p=0,000) ve LF/HF oranı (p=0,000) arasında anlamlı fark bulunmuştur. SDNN, SDANN, rMSSD, pNN50, TP, VLF, HF ve HFnu değerleri istirahat gününde yüksek bulunurken, LFnu ve LF/HF oranı nöbet gününde yüksek bulunmuştur (Tablo 5).

24 saatlik istirahat ve nöbet günü karşılaştırmasında ise LF değeri (p=0,963) bakımdan anlamlı bir fark bulunmamıştır (Tablo 5).

**Tablo 5: 24 saatlik istirahat ve nöbet günlerinde kalp hızı değişkenliği parametrelerinin karşılaştırılması**

Kalp hızı değişkenliği parametreleri	İstirahat	Nöbet	p	Test
SDNN, msn Median (IQR)	146 (57)	116 (44)	<b>0,00</b>	Wilcoxon Signed Ranks test
SDANN, msn Median (IQR)	130 (50)	104 (43)	<b>0,00</b>	Wilcoxon Signed Ranks test
rMSSD, ms Median (IQR)	36 (20)	31 (21)	<b>0,00</b>	Wilcoxon Signed Ranks test
pNN50, % Median (IQR)	11,72 (16,98)	8,47 (13,8)	<b>0,002</b>	Wilcoxon Signed Ranks test
TP, msn <sup>2</sup> Median (IQR)	3000 (2788)	2757 (2618)	<b>0,04</b>	Wilcoxon Signed Ranks test
VLF, msn <sup>2</sup> Median (IQR)	1471 (1063)	1276 (1042)	<b>0,017</b>	Wilcoxon Signed Ranks test
LF, msn <sup>2</sup> Median (IQR)	960 (828)	873 (976)	0,963	Wilcoxon Signed Ranks test
HF, msn <sup>2</sup> Median (IQR)	455 (617)	320 (549)	<b>0,001</b>	Wilcoxon Signed Ranks test
LFnu Ortalama±SS	64,44±13,82	70,06±12,35	<b>0,000</b>	Paired Samples T test
HFnu Ortalama±SS	35,59±13,79	29,93±12,35	<b>0,000</b>	Paired Samples T test
LF/HF Median (IQR)	1,89 (1,59)	2,51 (2,51)	<b>0,000</b>	Wilcoxon Signed Ranks test

#### 4.2.3. İstirahat ve Nöbet Günlerinde Gündüz Kalp Hızı Değişkenliği Parametrelerinin Karşılaştırılması

İstirahat ve nöbet günlerinin gündüz vakti kalp hızı değişkenliği parametreleri kıyaslandığında ise SDNN ( $p=0,001$ ), SDANN ( $p=0,001$ ), rMMSD ( $p=0,001$ ), pNN50 ( $p=0,002$ ), TP ( $p=0,014$ ), HF ( $p=0,001$ ), LFnu ( $p=0,014$ ), HFnu ( $0,001$ ) ve LF/HF oranı ( $p=0,035$ ) arasında anlamlı fark görülmüştür. SDNN, SDANN, rMSSD, pNN550, TP, HF, HFnu değerleri istirahat gününde yüksek iken; LFnu ve LF/HF değerleri nöbet gününde yüksek bulunmuştur (Tablo 6).

Gündüz nöbet ve istirahat günlerinin diğer kalp hızı parametreleri karşılaştırıldığında ise VLF ( $p=0,1$ ) ve LF ( $p=0,257$ ) arasında anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 6).

**Tablo 6: İstirahat ve nöbet günlerinin gündüz vakti kalp hızı değişkenliği parametrelerinin kıyaslanması**

Kalp hızı değişkenliği parametreleri	İstirahat	Nöbet	P	Test
SDNN, msn Median (IQR)	101 (58,5)	79 (36)	<b>0,001</b>	Wilcoxon Signed Ranks test
SDANN, msn Median (IQR)	76 (55)	57 (32)	<b>0,001</b>	Wilcoxon Signed Ranks test
rMSSD, ms Median (IQR)	31 (26,5)	26 (21)	<b>0,001</b>	Wilcoxon Signed Ranks test
pNN50, % Median (IQR)	9,31 (18,68)	5,38 (12,31)	<b>0,002</b>	Wilcoxon Signed Ranks test
TP, msn <sup>2</sup> Median (IQR)	2979 (2466,5)	2713 (2210)	<b>0,014</b>	Wilcoxon Signed Ranks test
VLF, msn <sup>2</sup> Median (IQR)	1393 (1298,5)	1194 (1130)	0,1	Wilcoxon Signed Ranks test
LF, msn <sup>2</sup> Median (IQR)	1046 (978)	941 (915)	0,257	Wilcoxon Signed Ranks test
HF, msn <sup>2</sup> Median (IQR)	370 (907)	247 (386)	<b>0,001</b>	Wilcoxon Signed Ranks test
LFnu Median (IQR)	73,67 (20,75)	78,7 (14,39)	<b>0,014</b>	Wilcoxon Signed Ranks test
HFnu Median (IQR)	26,32 (20,37)	20,24 (13,89)	<b>0,001</b>	Wilcoxon Signed Ranks test
LF/HF Median (IQR)	3,73 (2,85)	4,64 (3,18)	<b>0,035</b>	Wilcoxon Signed Ranks test

#### 4.2.4. İstirahat ve Nöbet Günlerinde Gece Kalp Hızı Değişkenliği Parametrelerinin Karşılaştırılması

İstirahat ve nöbet günlerinin gece vakti kalp hızı değişkenliği parametreleri kıyaslandığında SDANN ( $p=0,053$ ), rMMSD ( $p=0,005$ ), pNN50 ( $p=0,002$ ), LFnu ( $p=0,001$ ), HFnu ( $p=0,001$ ) ve LF/HF oranı ( $p=0,000$ ) arasında anlamlı fark bulunmuştur. rMSSD, pNN50 ve HFnu değerleri istirahatta yüksek görülürken; SDANN, LFnu ve LF/HF oranı ise nöbette yüksek görülmüştür (Tablo 7).

İstirahat ve nöbet günlerinin gece vakti diğer kalp hızı değişkenliği parametreleri karşılaştırıldığında ise SDNN ( $p=0,504$ ), TP ( $p=0,308$ ), LF ( $p=0,873$ ) ve HF ( $p=0,215$ ) değerleri arasında anlamlı fark bulunamamıştır (Tablo 7).

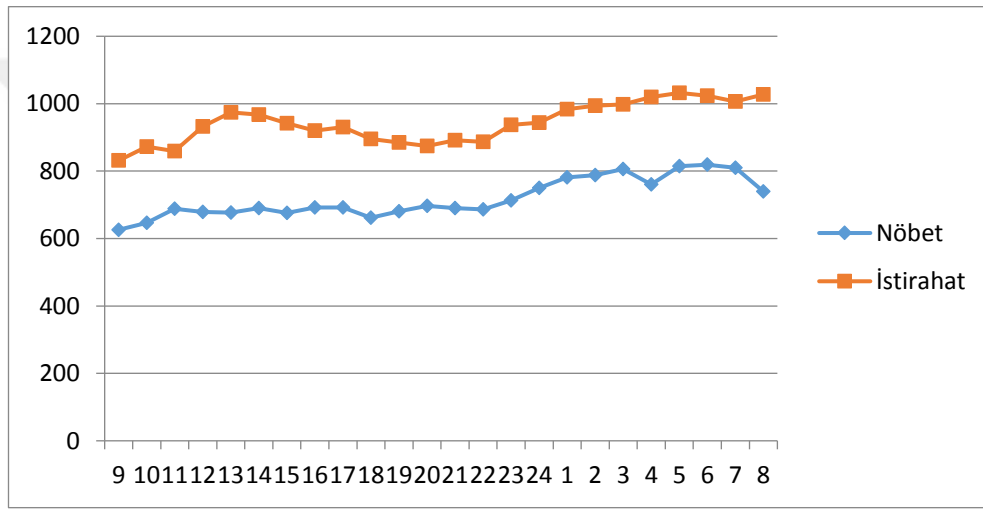
**Tablo 7: İstirahat ve nöbet günlerinin gece vakti kalp hızı değişkenliği parametrelerinin kıyaslanması**

Kalp hızı değişkenliği parametreleri	İstirahat	Nöbet	p	Test
SDNN, msn Ortalama $\pm$ SS	113,72 $\pm$ 36,76	116,94 $\pm$ 37,74	0,504	Paired Samples T test
SDANN, msn Ortalama $\pm$ SS	84,76 $\pm$ 32,69	95,04 $\pm$ 36,64	0,053	Paired Samples T test
rMSSD, ms Median (IQR)	42,5 (30,5)	34,5 (30)	<b>0,005</b>	Wilcoxon Signed Ranks test
pNN50, % Median (IQR)	17,29 (26,14)	10,32 (20,58)	<b>0,002</b>	Wilcoxon Signed Ranks test
TP, msn <sup>2</sup> Median (IQR)	3166,5 (3541)	2957,5 (3502)	0,308	Wilcoxon Signed Ranks test
VLF, msn <sup>2</sup> Median (IQR)	1455,5 (1523,75)	1385,5 (1577)	0,233	Wilcoxon Signed Ranks test
LF, msn <sup>2</sup> Median (IQR)	978 (1002,5)	881 (1174)	0,873	Wilcoxon Signed Ranks test
HF, msn <sup>2</sup> Median (IQR)	556,5 (719)	449,5 (812)	0,215	Wilcoxon Signed Ranks test
LFnu Ortalama $\pm$ SS	61,44 $\pm$ 13,56	66,83 $\pm$ 12,44	<b>0,001</b>	Paired Samples T test
HFnu Ortalama $\pm$ SS	38,73 $\pm$ 13,3	32,89 $\pm$ 12,16	<b>0,001</b>	Paired Samples T test
LF/HF Median (IQR)	2,15 (1,97)	2,84 (2,82)	<b>0,000</b>	Wilcoxon Signed Ranks test

#### 4.2.5. İstirahat ve Nöbet Günlerinde Saatlik Olarak Kalp Hızı ve Kalp Hızı Değişkenliği Parametrelerinin Karşılaştırılması

24 saat boyunca yapılan holter takibinde ortalama NN değeri istirahat ve nöbet günlerinde paralel bir seyir izlese de istirahat günündeki öğlen vakti değerlerin değişim miktarının fazlalılığı ve istirahat sabahı 07.00-08.00 arası değerde yükselme olmasına rağmen nöbet sabahı aynı saatlerde değerde düşme göze çarpmaktadır (Şekil 3).

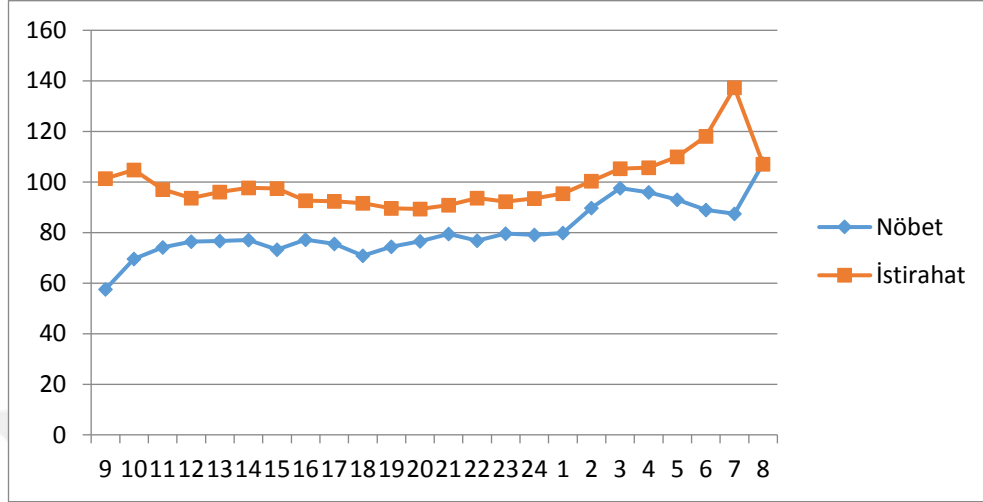
Şekil 3: Ortalama NN değerinin 24 saatlik eğilimi



24 saatlik eğilim olarak ortalama SDNN değeri nöbet ve istirahat gününde paralel seyir izlese de nöbet günü 09.00-12.00 saatleri arası değerde yükselme ve aynı saatlerde istirahat gününde düşüş izlenmektedir. Ayrıca gece 04.00-07.00 saatleri arasında istirahat gününde değerde yükselme olurken, nöbet gününde düşme ve saat 07.00-08.00 arası istirahat gününde düşüş olurken nöbet gününde yükselme olması göze çarpmaktadır (Şekil 4).

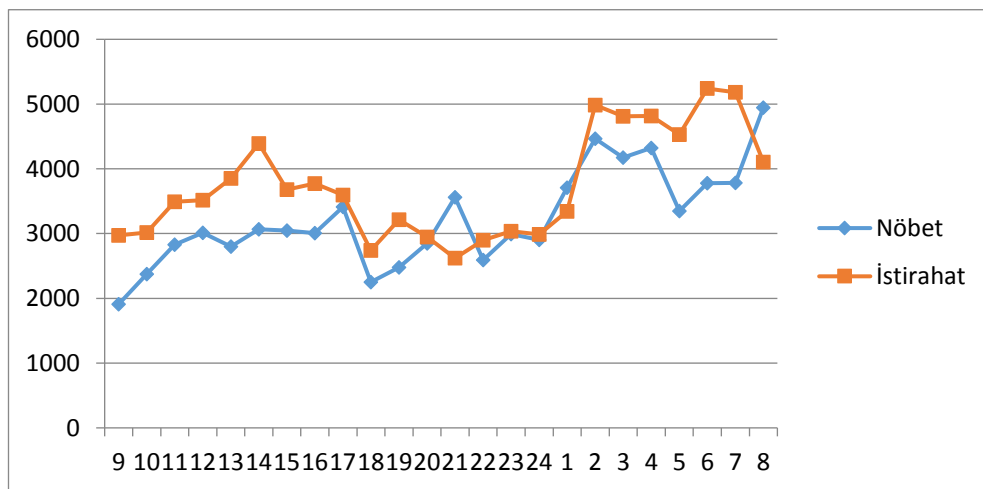


**Şekil 4: Ortalama SDNN değerinin 24 saatlik eğilimi**



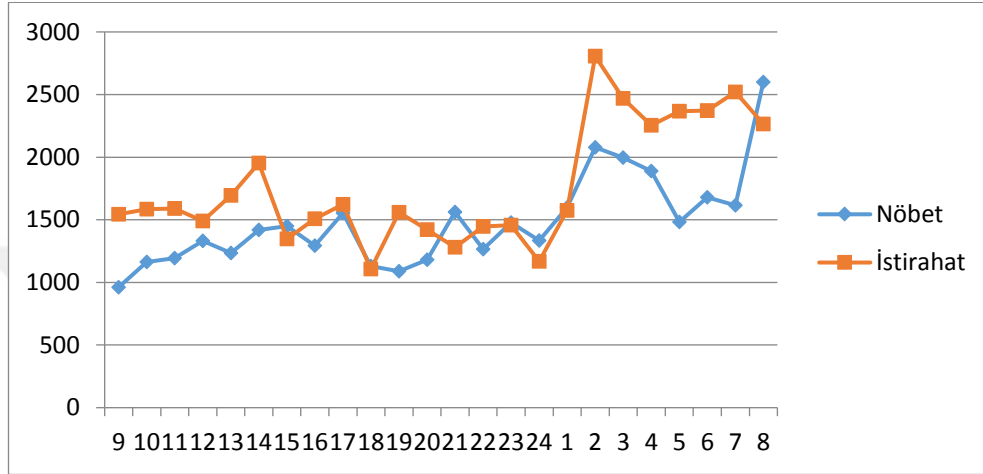
24 saatlik eğilim olarak TP değeri istirahat günü öğle vakti yükselme gösterirken, nöbet günü yükselme görülmemektedir. Akşam 19.00-23.00 saatleri arası istirahat günü değerlerde düşme ardından yükselme olurken, nöbet günü tam tersi önce yükselme sonra düşme görülmektedir. Ayrıca saat 07.00-08.00 arası istirahat gününde değerlerde düşme olurken, nöbet gününde değerlerde yükselme görülmektedir (Şekil 5).

**Şekil 5: Ortalama TP değerinin 24 saatlik eğilimi**



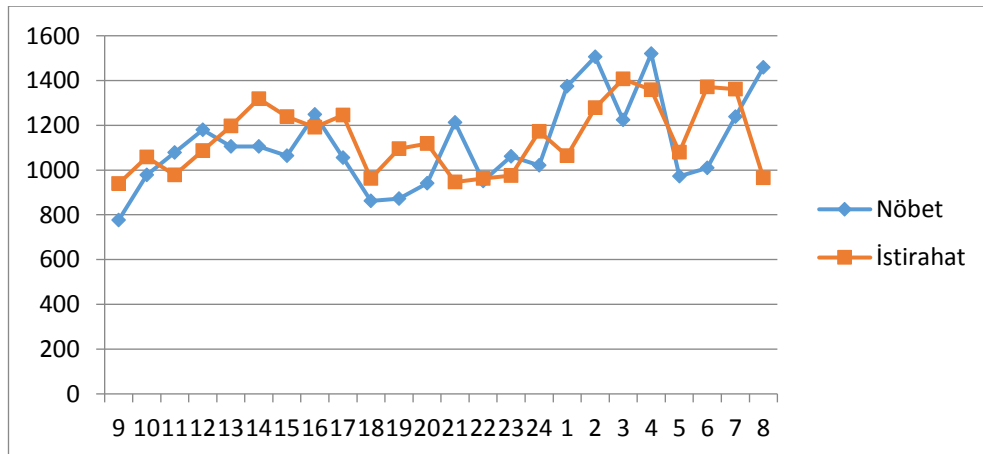
24 saat diliminde VLF değeri sabah saatlerinde nöbet değerlerinde artış, istirahat dönemlerinde sabitlik görülmektedir. Akşam 18.00-23.00 saatleri arası ters korelasyon görülmektedir. Ayrıca 07.00-08.00 saatleri arası nöbet günü değerlerde belirgin artış olurken, istirahat günü bir düşüş göze çarpmaktadır (Şekil 6).

**Şekil 6: Ortalama VLF değerinin 24 saatlik eğilimi**



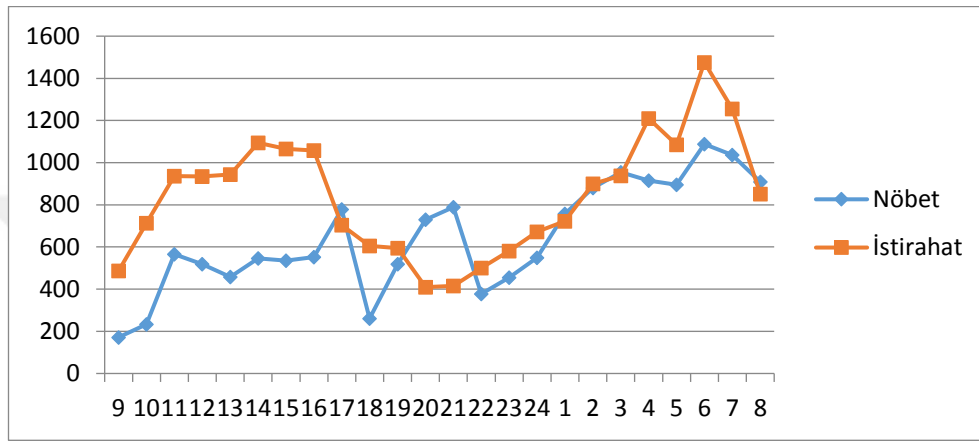
LF değeri açısından 24 saatlik dilimde nöbet ve istirahat günü karşılaştırıldığında, trend genel olarak paralel seyir izlerken 12.00-15.00 ve 07.00-08.00 saatleri arasında ters korelasyon olduğu görülmektedir (Şekil 7). Fakat 24 saatlik ortalama LF değerinin nöbet ve istirahat günleri kıyaslamasında istatistiksel anlamlı bulunmaması figürün yorumlanmasını zorlaştırmaktadır (Tablo 5).

**Şekil 7: Ortalama LF değerinin 24 saatlik eğilimi**



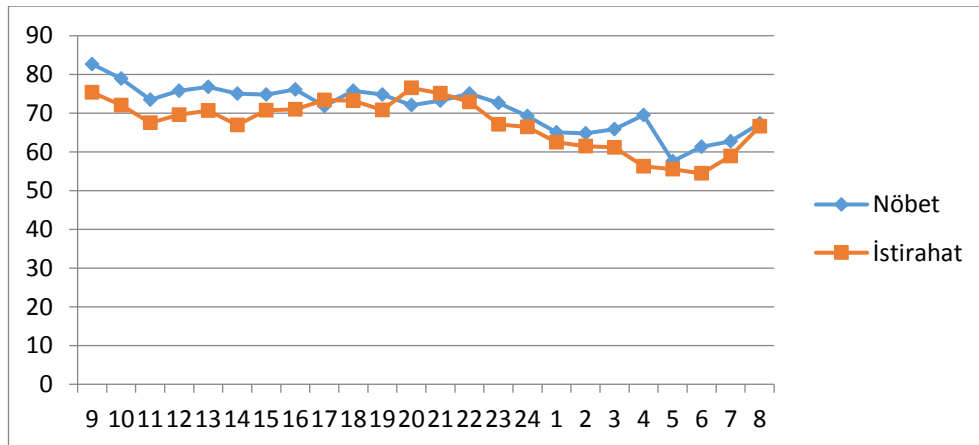
24 saatlik dilimlerde HF değerleri açısından, istirahat gününde sabah saatlerinde değerlerin daha hızlı yükseldiği görülmektedir. Ayrıca saat 17.00-18.00 arası nöbet gününde ani düşüş ve 19.00-22.00 saatleri arası nöbet ve istirahat için ters korelasyon göze çarpmaktadır. Sabaha karşı 06.00-08.00 saatleri arası istirahat günündeki değer düşüşü, nöbet gününe oranla deha keskin olmuştur (Şekil 8).

**Şekil 8: Ortalama HF değerinin 24 saatlik eğilimi**

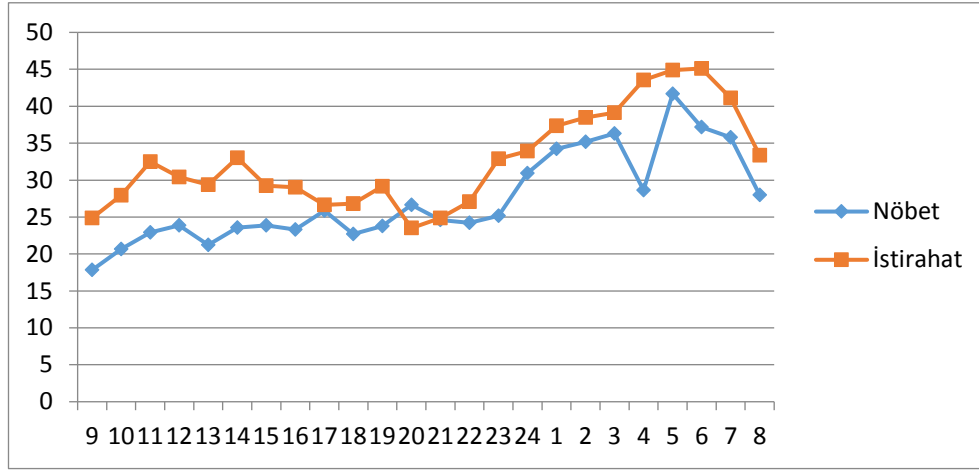


LFnu ve HFnu değerleri 24 saatlik dilimlerde nöbet ve istirahat günlerinde paralel seyir izlese de, saat 03.00-05.00 arası ters korelasyonlar göze çarpmakta ve 05.00-08.00 arasında istirahat gününde değerlerdeki değişim nöbet gününe göre daha keskin ve fazla olmaktadır (Şekil 9, Şekil 10).

**Şekil 9: Ortalama LFnu değerinin 24 saatlik eğilimi**

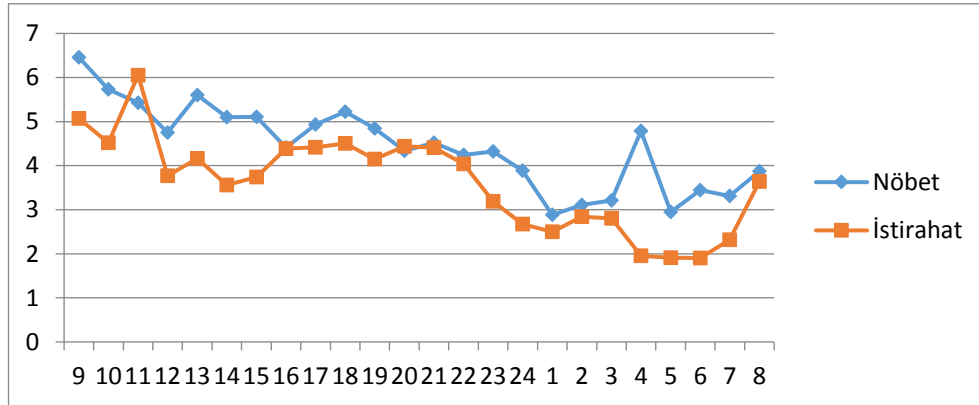


**Şekil 9: Ortalama HFnu değerinin 24 saatlik eğilimi**



LF/HF oranı açısından değerlerin dağılımı anlamında benzerlikler olsa da istirahat günü saat 10.00-11.00 arası değerde ani yükselme olurken, nöbet günü bu saatlerde değerde düşme görülmektedir. Ayrıca 03.00-04.00 arası nöbet günü ani yükselme ve 04.00-05.00 arası ani düşüş görülmektedir. 05.00-08.00 arası nöbet gününde grafikte hafif yükselme göze çarparken, istirahat gününde belirgin yükselme dikkati çekmektedir (Şekil 11).

**Şekil 11: Ortalama LF/HF oranı değerinin 24 saatlik eğilimi**



## 5. TARTIŞMA

Kalp hızı değişkenliğine olan ilgi otonom sinir sisteminin girişimsel olmayan bir yöntemle araştırılmasına dayandığı için son yıllarda giderek artmaktadır (107). Birçok farklı hasta popülasyonunda bu yöntem kullanılmış ve hastalıkların mekanizmaları hakkında değerli bilgiler elde edilmiştir. Ayrıca sağlıklı popülasyonda da maruz kaldıkları dış ortam etkilerini belirlemek için bu yöntem tercih edilir olmuştur. Özellikle sağlık çalışanları gibi yoğun iş temposu altında olan ve gece nöbet tutan kişilerde, maruz kalınan stresörleri belirlemek için kalp hızı değişkenliği çalışmalarında ele alınmıştır (12, 98, 99, 101-104). Biz bu çalışmayı 51 tane yoğun bakım hemşiresinin 24 saatlik çalışma ve 24 saatlik istirahat günlerindeki kalp hızı değişkenliği parametrelerini kıyaslayarak oluşturduk.

Kalp hızı değişkenliği birçok faktörden etkilenmektedir. Bunlar yaş, cinsiyet, ırk, fiziksel kondisyon, klinik durum, sigara, ilaç kullanımı, stres hali ve sirkadiyen ritmin bozulmasıdır (100, 105). Katılımcılar benzer yaş aralığındaydı ve her iki cinsiyetten de çalışmaya alındı (Tablo 3). Katılımcıların bilinen herhangi bir kronik hastalık ve ilaç kullanım öyküsü yoktu. Tüm katılımcılar 24 saat boyunca benzer çalışma ve istirahat ortamında iken holter kayıtları alındı.

Kalp hızı parametreleri olarak, ortalama kalp hızı ve minimum kalp hızı değerleri nöbet gününde daha yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı olarak görüldü. Bu klinik olarak beklenen bir durumdu. Çünkü hem çalışma ortamının stresi hem de fiziksel yorgunluk kalp hızında artışı oluşturmaktadır. Maksimum kalp hızı ise istirahat gününde daha yüksekti ve istatistiksel olarak anlamsız bulundu. Bunu da nöbet gününde 24 saat boyunca benzer fiziksel yüke maruz kalınması ve anlık kalp hızı yüksekliğine vücudun ihtiyaç duymamasına, istirahat gününde ise dış ortamdan farklı zamanlarda farklı iş yüklerine maruz kalınması ve vücudun bunu kalp hızını yükselterek cevap vererek tolere etmesine bağladık. Ortalama NN, gündüz NN ve gece NN değerleri nöbet gününde istirahat gününe göre daha düşük ve istatistiksel olarak anlamlı görüldü. Bunu da ortalama kalp hızına benzer şekilde nöbet gününde artmış stresin ve iş yükünün kalbi daha hızlı çalışmaya zorlaması ile açıkladık.

24 saatlik kalp hızı parametrelerini kıyasladığımızda ise SDNN, SDANN, rMSSD, pNN50, total power (TP), VLF, HF ve HFnu değerleri istirahat günlerinde daha yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı görüldü. Tam tersi LFnu ve LF/HF oranı ise nöbet gününde yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı görüldü. SDNN ve SDANN değerlerinin düşük olması sirkadiyen ritimdeki değişimleri gösterebilirken gösterirken, yüksek olmasının bir anlam taşımadığı daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir (65,66). Bizim çalışmamızda da nöbet gününde ortalama SDNN ve SDANN değerlerinin düşük olması hemşirelerin gündüz ve gece aktif olarak çalışmasına bağlanmıştır. rMSSD, VLF, HF ve HFnu değerleri parasempatik sistemin etkisinde yükselen değerlerdir. Çalışmamızda bunların nöbet gününde anlamlı düşük çıkması ise baskılanmış parasempatik sistem ile açıklanabilir. pNN50 ve TP değerleri ise kalp hızı değişkenliğini gösteren parametrelerdir. Bu 2 değer otomatisitenin dengeli olması ile gün için farklı seviyelere ulaşmaktadır. Eğer sempatik ya da parasempatik sistemden herhangi biri baskın olursa bu değerlerde düşme meydana gelmektedir. Çalışmamızda istirahat günlerinde bu değer anlamlı yüksek olması 2 sistemin eş zamanlı aktivitesine, nöbet gününde düşük çıkması ise sadece sempatik baskınlık olmasına bağlanmıştır. LFnu ve LF/HF oranı ise sempatik baskınlığı gösteren testlerdir. Nöbet günlerinde değerlerinin anlamlı yüksek çıkması çalışma ortamı, stresörler ve uykusuzluğun oluşturduğu sempatik baskınlığa bağlanmıştır (Tablo 4).

Gündüz vakti kalp hızı değişkenliği değerleri kıyaslandığında ise; SDNN, SDANN, rMSSD, pNN50, TP, HF ve HFnu değerleri istirahat gününden istatistiksel olarak anlamlı ve yüksek bulunurken, LFnu ve LF/HF oranı ise nöbet gününde istatistiksel olarak anlamlı ve yüksek bulunmuştur. Bu değerler total 24 saatlik değerlendirme ile benzer görülmüştür. Değerlerin anlamlandırılması açısından ise gündüz vakti nöbet gününde iş yükünün ve mental yorgunluğun artması strese neden olmaktadır. Bu da istirahat gününe nazaran nöbet gününde değerlerin sempatik yöne kaymasını açıklamak için değerlendirilebilir (Tablo 5).

Gece vakti kalp hızı değişkenliği parametreleri incelendiği zaman; rMSSD, pNN50 ve HFnu değerleri istirahat gününde istatistiksel olarak anlamlı ve yüksek bulunurken; LFnu ve LF/HF oranı nöbet gününde istatistiksel olarak anlamlı ve yüksek bulunmuştur. SDNN ve SDANN değerleri ise 24 saat toplam ve gündüz

vakitlerinden farklı olarak istatistiksel olarak anlamsız görülmüştür. İstatistiksel olarak anlamlı olan veriler kıyaslandığı zaman ise nöbet geceleri hem çalışmanın ortamının hem de uykusuzluğun oluşturduğu fiziksel-mental yük nedeniyle vücutta stres ortamı oluşturmaktadır. Bu da değerlerin nöbet gecesi sempatik sisteme olan yönelimini açıklamak için kullanılabilir (Tablo 6).

Bu çalışmada tüm kalp hızı ve kalp hızı değişkenliği parametreleri tüm gün içinde 24 saatlik periyotlara bölünerek karşılaştırılmalı olarak incelendi. Ortalama NN değeri tüm saatler temel alındığında, nöbet gününde istirahat gününe nazaran daha düşük seyretti. Bu nöbet gününün vücut üzerindeki fiziksel ve mental strese bağlı olarak sempatik aktiflenmeye bağlanmıştır. Ayrıca nöbet ve istirahat gününde de, ortalama NN değerinin gündüz vakti gece vaktine göre daha düşük seyrettiği görüldü. Bu da otonomik sistemin sirkadiyen ritmin etkisinde olduğu ve nöbet-istirahat gününden genel anlamda etkilenmediğini göstermektedir. Ayrıca öğle saatlerinde ortalama NN değerleri istirahat gününde yükselirken, nöbet gününde sabit gitmiştir. Bu da çalışma saatlerinde strese bağlı sempatik baskınlığa bağlı olduğu düşünüldü. Normal şartlar altında kortizol hormon yükselme pik zamanı sabah 07.00-08.00 saatleri arasında beklenirken, nöbet tutanlarda gece uyku düzenin bozulmasına bağlı hormon yükselmesi daha erken saatlerde olmaktadır (100,106). Çalışmada sabah 07.00-08.00 saatleri arasında ortalama NN değerleri istirahat gününde minimal artış gösterirken, nöbet gününde düşüş göstermektedir. Bu ise nöbet sonrası artan uykusuzluk ve yorgunluk nedeniyle sirkadiyen ritmin zamanında kayma ve kortizol hormonunun nöbet tutanlarda daha erken salgılanmasına bağlanmıştır (Şekil 3).

SDNN değeri 24 saatlik dilimler halinde incelendiğinde ise yine nöbet gününde istirahat gününe göre daha düşük seyretmiştir. Çünkü bu değer yüksek seyretmesi daha öncede bahsettiğimiz gibi parasempatik baskınlığı ve sempatik baskılanmayı göstermektedir. İstirahat gününde sabah hafif yüksek olan değer, öğlen ve erken akşam saatlerinde düşüş göstermiş, gecenin ilerleyen saatlerinde ise yükselme göstermiştir. Nöbet gününde bunun tam aksine sabah erken saatlerde daha düşük olan değer öğlen ve erken akşam saatlerinde yükselmiş, gece ise bu yükseliş trendi devam etmiştir. Bu durum nöbet günü sabah işe gelecek olan personelin işe başlamadan önce yaşamış olduğu mental olarak nöbet tutacak olma stresine

bağlanmıştır. Sliskovic ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada otonomik regülasyonun çalışmadan bağımsız olarak sirkadiyen ritme uyarak düzenlendiğini göstermişlerdir (12). Fakat İto ve arkadaşları ise yaptıkları bir çalışmada aynı hemşire gurubunun farklı nöbetlerdeki HRV değerlerini karşılaştırmışlar ve sonuç olarak sirkadiyen ritmin farklı nöbetlerde çalışma şartlarından etkilendiğini göstermişlerdir (11). Bizim çalışmamızda ise her 2 gurutta da gece değerleri gündüz değerlerine göre daha yüksek görülmüştür (Sirkadiyen ritmin değişmemiş etkisi). Asıl göze çarpan ise gece 03.00-07.00 saatleri arası nöbet gününde SDNN değerinde düşme olurken, istirahat gününde yükselme olmasıdır. Yine saat 07.00-08.00 saatleri arasında ise istirahat gününde değerlerde düşme olurken, nöbet gününde yükselme olmuştur. Bu ise az önce belirttiğimiz gibi kortizol hormon yükselişinin pik seviyesinin nöbet tutanlarda daha erken görülmesine bağlanmıştır (Şekil 4).

TP parametresinin klinik kullanımını halen net olarak açıklanamamıştır. Fakat birçok çalışmada SDNN değeri ile benzerlik gösterdiği söylenilmiştir. Genel anlamda TP otonomik sinir sisteminin total çalışmasını yansıtmaktadır. 24 saatlik dilimler halinde TP değerleri incelendiğinde nöbet günü sabah ve öğlen saatlerindeki değerlerin, istirahat gününe göre daha düşük ve dalgalanmanın daha az olduğu görülmektedir. Bu durum iş yoğunluğunun fazla olduğu gündüz saatlerinde sempatik baskınlık ve parasempatik baskılanmayla beraber otonomik fonksiyonun dengesinin sempatik yöne kaymasına bağlanmıştır. Yine sabaha karşı 04.00-07.00 saatleri arasında nöbet gününde değerlerde düşme, istirahat gününde artış ve 07.00-08.00 saatleri arasında nöbet gününde değerlerde hızlı artış, istirahat gününde hızlı düşüş ise kortizol seviyesinin nöbet gecesi erken pik yapmasına bağlı olduğu düşünülmüştür (Şekil 5).

VLF değeri genel anlamda parasempatik sistem hakkında bilgi vermektedir. Şekil 6 incelendiği zaman genel anlamda gündüz vakti, geceye göre daha düşük seyretmiştir. Ayrıca gün içinde sabahın erken saatlerinde ve gecenin ilerleyen saatlerinde nöbet gününün, istirahat gününe oranla daha düşük değerlerde seyretmesi ve sabaha karşı 07.00-08.00 saatleri arası ters ilişki görülmesi; TP konusunda bahsedilen nedenlerin aynı mekanizmalarıyla açıklanabileceği düşünülmüştür.

LFnu ve HFnu seviyeleri 24 saatlik toplam, gündüz ve gece kıyaslamalarının hepsinde nöbet ve istirahat günleri arasında anlamlı fark bulunmuştur. LFnu değeri



sempatik sistem hakkında bilgi verirken, HFnu değeri parasempatik sistem hakkında bilgi sunmaktadır. Genel olarak 24 saatlik dilimler incelendiği zaman nöbet ve istirahat günlerinde grafikler paralel seyretmiştir (Şekil 9, Şekil 10). LFnu değeri nöbet günü daha yüksek değerlerle seyrederken, HFnu değeri ise istirahat günü daha yüksek değerle seyretmiştir. Bunun yanında LFnu değeri hem nöbet hem de istirahat gününde gündüz yüksekken, gece düşmüş; bunun tersi HFnu değeri her 2 günde gündüz düşükken, gece yükselmiştir. Saat sabaha karşı 03.00-05.00 saatleri arası LFnu değeri nöbet günü artış gösterip, istirahat günü azalma göstermiştir. Bunun tam tersi yine aynı zaman diliminde HFnu değeri istirahat günü artış gösterip nöbet günü düşüş göstermiştir. 05.00-08.00 saatleri karşılaştırıldığında ise LFnu değeri istirahat günü nöbet gününe göre daha hızlı bir yükseliş göstermişken; HFnu değeri istirahat günü daha nöbete göre daha hızlı bir düşüş göstermiştir. Tüm bu sonuçlar daha önce açıklanan mekanizmalara bağlanmıştır. Genel anlamda gün içindeki toplam farklılık, nöbet gününün tüm gün boyunca daha stresli bir ortam yaratması nedeniyle sempatik baskınlığına bağlanmıştır. Sabaha karşı olan farklılıklar ise yine kortizol seviyesindeki erken yükseliş pikinin nöbet günü istirahat gününe nazaran daha erken olmasına bağlanmıştır. Bu hormonal değişiklik ise nöbet gecesi sabah erken saatlerinde karşılanmamış bir parasempatik baskınlığa neden olmakta neticede hemşilerde dikkat dağınıklığı ve fiziksel düşkünlük görülmektedir. Bunları sonucunda nöbet sabahları hemşirelerin hata yapma ihtimali artmaktadır.

LF/HF oranı genel anlamda sempatik-parasempatik dengeyi gösteren bir belirteçtir. Şekil 11'da görüldüğü üzere bazı saat dilimlerinde farklılıklar olmasına rağmen genel anlamda nöbet gününün değerleri daha yüksek seyretmiştir. İstirahat gününde saat 10.00-11.00 arası ani pik olması deneklerin çalışmadığı gün olması dolayısıyla bu saatlerde uyanmalarına bağlı sempatik ton artışına bağlanmıştır. Yine daha önce bahsedildiği gibi 03.00-05.00 arası nöbet gününde değerlerde yükselme, istirahat gününde değerlerde düşme; ayrıca 05.00-08.00 arası istirahat günündeki değerlerdeki yükselme, nöbet günündeki değerlere göre daha fazla olması ise kortizol pik seviyesindeki farklılıklara bağlanmıştır.

Sonuç olarak otonom sinir sistemi çalışma ve nöbet tutma durumundan etkilenmektedir. Kalp hızı değişkenliği de parametreleri ile bunu girişimsel olmayan bir yöntemle göstermektedir. Gündüz çalışma saatinde, dinlenme gününe göre

sempatik baskınlık tüm anlamlı çıkan parametrelerde göze çarpmaktadır. Her ne kadar nöbet ve istirahat günleri arasında sirkadiyen ritm anlamında etkilenme gösterilmese de, normalde sabahın ilk saatlerine kadar olan parasempatik baskınlık nöbet günlerinde daha erkene çekilmekte ve sabah karşılanmamış bir parasempatik baskınlık göze çarpmaktadır. Furlan ve arkadaşlarının yürüttüğü bir çalışmada da benzer sonuçlar bulunmuştur (104). Bunun sonucu olarak da nöbet tutan hemşirelerde kognitif ve fiziksel fonksiyonlarda zayıflamalar olabilmektedir. Bu durum ise hata yapılması riskini arttırmaktadır. Bunun önüne geçmek için hemşirelerin 24 saat nöbet usulü çalışması yerine vardiyalar halinde çalışmasını önermekteyiz. Vardiyaların ne şekilde olması gerektiği de başka bir çalışmada ele alınmıştır. Shen ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, hemşirelerin 8 saatlik farklı vardiyalarda çalışmasının anksiyete, parasempatik sistem bozulması ve fiziksel-mental sorunlara yol açtığı dolayısıyla 12 saatlik vardiyaların hemşire sağlığı açısından daha yararlı olduğunu göstermişlerdir (103). Biz de çalışmanın sonuçlarına dayanarak hastanemizdeki hemşirelerin 24 saatlik nöbetler yerine vardiyalar halinde çalışmasını önermekteyiz.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Yoğun bakım hemşirelerinde 24 saatlik nöbet ve istirahat günlerindeki kalp hızı değişkenliğinin kıyaslanmasını araştıran bu çalışma sonucunda;

- Sempatik aktivite nöbet günlerinde, istirahat günlerine nazaran daha yüksek saptandı. Bu durum nöbet günlerinde daha düşük olan ortalama NN, SDNN, SDANN, RMSSD, TP, LF, HF, VLF ve HFnu ve yüksek olan LFnu değerleri ile gösterilmiştir. Bunlardan LF değeri hariç diğer tüm değerler istatistiksel olarak anlamlı saptandı.
- İstirahat ve nöbet gününden bağımsız olarak kalp hızı değişkenliği parametreleri sirkadiyen ritmin etkisinde benzer sonuçlar gösterdi. Gündüz sempatik baskınlık, gece ise parasempatik baskınlık hem nöbet hem de istirahat günlerinde göze çarpmıştır.
- Nöbet gurubunda gece 03.00-05.00 arası sempatik değerlerde hafif artış görüldü. Bu istirahat günlerinde ise 07.00-08.00 saatleri arasında görülmüştür. Bu fark ise nöbet günündeki uykusuzluğa bağlı kortizol salınımının erken saate kayıp, sempatik tonusu arttırmasına bağlanmıştır.
- Çalışmadan elde edilen verilerin ışığında nöbet günlerinin 24 saat yerine 12 saatlik vardiya ile tutulması önerilmektedir. Böylece vücudun üzerindeki fiziksel ve mental stres daha aza indirilmiş olacaktır. Ayrıca gece kortizol salınımındaki değişiklik nedeniyle sabah saatlerinde sempatik baskınlık yerine parasempatik baskınlık olmaktadır. Bu nedenle hemşirelerin dış uyaranlara verdikleri tepkiler zayıflamakta ve işlerinde yaptıkları hata payı artmaktadır. Özellikle hemşirelerin sabaha karşı kan alma, örnek toplama vb. gibi dikkat gerektiren girişimsel işlerinin fazla olduğu göz önüne alınırsa vardiya halinde nöbet tutmanın daha güvenilir olacağını düşünebiliriz.
- Çalışmanın önemli kısıtlılıklarından biri katılımcı sayısının az olmasıdır ve daha ideal sonuçlar için geniş katılımcı grupları ile yapılacak çalışmalara ve yeni verilere gereksinim vardır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Knutsson A, Akerstedt T, Jonsson BG, Orth-Gomer K. Increased risk of ischaemic heart disease in shift workers. *Lancet* 1986;2:89– 92.
2. Kawachi I, Colditz GA, Stampfer MJ et al. Prospective study of shift work and risk of coronary heart disease in women. *Circulation* 1995;92:3178 – 82.
3. Bøggild H, Knutsson A. Shift work, risk factors and cardiovascular disease. *Scand J Work Environ Health* 1999;25:85 – 99..
4. Vrijkotte TG, van Doornen LJ, de Geus EJ. Effects of work stress on ambulatory blood pressure, heart rate, and heart rate variability. *Hypertension*. 2000 Apr;35(4):880-6.
5. Ha M, Kim J, Park J, Chung HK. Blood pressure and heart rate variability in workers of 8-hour shifts. *J Hum Ergol (Tokyo)*. 2001 Dec;30(1-2):229-33.
6. Shen MJ, Zipes DP. Role of the autonomic nervous system in modulating cardiac arrhythmias. *Circ Res*. 2014 Mar 14;114(6):1004-21.
7. *Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use.* *Circulation* 1996;93:1043 – 65.
8. Berntson GG, Bigger Jr JT, Eckberg DL et al. Heart rate variability: origins, methods, and interpretive caveats. *Psychophysiology* 1997;34:623 – 48.
9. Stein PK, Kleiger RE. Insights from the study of heart rate variability. *Annu Rev Med* 1999;50:249–61.
10. Malik M, Camm AJ. Components of heart rate variability--what they really mean and what we really measure. *Am J Cardiol* 1993; 72:821.
11. Ito H, Nozaki M, Maruyama T, Kaji Y, Tsuda Y. Shift work modifies the circadian patterns of heart rate variability in nurses. *Int J Cardiol*. 2001 Jul;79(2-3):231-6.
12. Slišković A, Manenica I. Changes in heart rate variability during working and non-working nights. *Med Jad* 2011;41(1-2):15-22.

13. Guyton AC, Hall JE. Otonom sinir sistemi: böbreküstü bezi medullası. s: 769-778, Textbook of Medical Physiology. 9. baskı, Nobel Tıp Kitapevleri Ltd. Sti, İstanbul, 1996.
14. Gülseren A, Merve L. Otonom Sinir Sistemi Anatomisi ve Değerlendirilmesi, Türk Fiz. Tıp Rehab. Derg. 2012;58 Özel Sayı; 1-5
15. Snell R. The Autonomic nervous system. Clinical neuroanatomy.4thed. USA: Lippincott Publishers; 1997. p. 459-88
16. Ahmet Turan Evlice, *Evaluation of Autonomic Dysfunction in Obstructive Sleep Apnea Syndrome, Arşiv Kaynak Tarama Dergisi (Archives Medical Review Journal)* 2012; 21(2): 109-121.
17. Akyüz G, Türkdogan D. Otonom sinir sistemi elektrofizyolojisi. Akyüz G. (Editör). Elektrodiagnoz. s.437-463, Öncü Basımevi, Ankara, 2003.
18. Baykal Y, Ozet G, Ozdemir C. Enterik sinir sistemi ve hastalıklardaki rolü. Türkiye Klinikleri, J Med Sci 1999;19:40-7.
19. Pop-Busui R. Cardiac autonomic neuropathy in diabetes: a clinical perspective. Diabetes Care 2010;33:434-441.
20. Ewing DJ, Marty CN, Young RJ, et al. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 year experience in diabetes. Diabetes Care 1984;8:491-498.
21. Debono M, Cachia E. The impact of cardiovascular autonomic neuropathyt in diabetes; is it associatedwith left ventricular disfunction?. Auton Neurosci 2007;132:1-7.
22. Ropper AH, Brown RH. Adams and Victor's Principles of Neurology. Emre M. (Çeviren). Otonom sinir hastalıkları, solunum ve yutma bozuklukları. s:452-480, Günes Kitabevi, Ankara, 2006.
23. <http://www.itfnoroloji.org/otonom/otonom.htm>. Son güncelleme tarihi 21.3.2009
24. Muslumanoğlu L, Akyuz G, Akı S, Karşıdağ S, Us O. Evaluation of autonomic nervous system functions in post-stroke patients. Am J Phys Med Rehabil 2002;81:721-5.
25. Illigens BM, Gibbons CH. Sweat testing to evaluate autonomic function. Clin Auton Res 2009;19:79-87.

26. Schondorf R. The role of sympathetic skin response in the assessment of autonomic function. In: Low PA, editor. *Clinical autonomic disorders: evaluation and management*. Boston: Little, Brown and Company; 1993. p. 231-42.
27. Lown B, Verrier RL. Neural activity and ventricular fibrillation. *N Engl J Med* 1976; 294:1165.
28. Zhao M, Sun L, Liu JJ, et al. Vagal nerve modulation: a promising new therapeutic approach for cardiovascular diseases. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2012; 39:701.
29. Haskó G. Receptor-mediated interaction between the sympathetic nervous system and immune system in inflammation. *Neurochem Res* 2001; 26:1039.
30. Jose AD, Taylor RR. Autonomic blockade by propranolol and atropine to study intrinsic myocardial function in man. *J Clin Invest* 1969; 48:2019.
31. Malik M, Camm AJ. Components of heart rate variability--what they really mean and what we really measure. *Am J Cardiol* 1993; 72:821.
32. Buijs RM, Scheer FA, Kreier F, et al. Organization of circadian functions: interaction with the body. *Prog Brain Res* 2006; 153:341.
33. Vanoli E, Adamson PB, Pinna GD, et al. Heart rate variability during specific sleep stages. A comparison of healthy subjects with patients after myocardial infarction. *Circulation* 1995; 91:1918.
34. Guilleminault C, Connolly S, Winkle R, et al. Cyclical variation of the heart rate in sleep apnoea syndrome. Mechanisms, and usefulness of 24 h electrocardiography as a screening technique. *Lancet* 1984; 1:126.
35. Mietus, JE, Peng, CK, Ivanov, PCh, Goldberger, AL. Detection of obstructive sleep apnea from cardiac interbeat interval time series. *Comput Cardiol* 2000; 27:753.
36. Stein PK, Pu Y. Heart rate variability, sleep and sleep disorders. *Sleep Med Rev* 2012; 16:47.
37. Cevese A, Gulli G, Polati E, et al. Baroreflex and oscillation of heart period at 0.1 Hz studied by alpha-blockade and cross-spectral analysis in healthy humans. *J Physiol* 2001; 531:235.
38. Hirsch JA, Bishop B. Respiratory sinus arrhythmia in humans: how breathing pattern modulates heart rate. *Am J Physiol* 1981; 241:H620.

39. Eckberg DL. Human sinus arrhythmia as an index of vagal cardiac outflow. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 1983; 54:961.
40. Stein PK, Le Q, Domitrovich PP, CAST Investigators. Development of more erratic heart rate patterns is associated with mortality post-myocardial infarction. *J Electrocardiol* 2008; 41:110.
41. Stein PK, Domitrovich PP, Hui N, et al. Sometimes higher heart rate variability is not better heart rate variability: results of graphical and nonlinear analyses. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005; 16:954.
42. Metra M, Nodari S, D'Aloia A, et al. A rationale for the use of beta-blockers as standard treatment for heart failure. *Am Heart J* 2000; 139:511.
43. Floras JS. Sympathetic activation in human heart failure: diverse mechanisms, therapeutic opportunities. *Acta Physiol Scand* 2003; 177:391
44. Seely AJ, Macklem PT. Complex systems and the technology of variability analysis. *Crit Care* 2004; 8:R367.
45. Zipes DP, Barber MJ, Takahashi N, Gilmour RF Jr. Influence of the autonomic nervous system on the genesis of cardiac arrhythmias. *Pacing Clin Electrophysiol* 1983; 6:1210.
46. Malliani, A, Recordati, G, Schwartz, PJ. Nervous activity of afferent cardiac sympathetic fibers with atrial and ventricular endings. *Am J Physiol* 1973; 339:457.
47. Schwartz PJ, Pagani M, Lombardi F, et al. A cardiocardiac sympathovagal reflex in the cat. *Circ Res* 1973; 32:215.
48. Cascio WE, Johnson TA, Gettes LS. Electrophysiologic changes in ischemic ventricular myocardium: I. Influence of ionic, metabolic, and energetic changes. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1995; 6:1039.
49. Barber MJ, Mueller TM, Henry DP, et al. Transmural myocardial infarction in the dog produces sympathectomy in noninfarcted myocardium. *Circulation* 1983; 67:787.
50. Barber MJ, Mueller TM, Davies BG, et al. Interruption of sympathetic and vagal-mediated afferent responses by transmural myocardial infarction. *Circulation* 1985; 72:623.

51. Takahashi N, Barber MJ, Zipes DP. Efferent vagal innervation of canine ventricle. *Am J Physiol* 1985; 248:H89.
52. De, Ferrari, GM, Vanoli, E, Schwartz, PJ. Vagal activity and ventricular fibrillation. In: *Vagal Control of the Heart*, Levy, MN, Schwartz, PJ (Eds), Futura Publishing, Armonk 1994. p.613.
53. Bailey JC, Watanabe AM, Besch HR Jr, Lathrop DA. Acetylcholine antagonism of the electrophysiological effects of isoproterenol on canine cardiac Purkinje fibers. *Circ Res* 1979; 44:378.
54. Kolman BS, Verrier RL, Lown B. Effect of vagus nerve stimulation upon excitability of the canine ventricle. Role of sympathetic-parasympathetic interactions. *Am J Cardiol* 1976; 37:1041.
55. Haensel A, Mills PJ, Nelesen RA, et al. The relationship between heart rate variability and inflammatory markers in cardiovascular diseases. *Psychoneuroendocrinology* 2008; 33:1305.
56. Stein PK, Barzilay JI, Chaves PH, et al. Higher levels of inflammation factors and greater insulin resistance are independently associated with higher heart rate and lower heart rate variability in normoglycemic older individuals: the Cardiovascular Health Study. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56:315.
57. Rosso R, Sparks PB, Morton JB, et al. Vagal paroxysmal atrial fibrillation: prevalence and ablation outcome in patients without structural heart disease. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2010; 21:489.
58. *Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology.* *Circulation* 1996; 93:1043.
59. *Malik M, Camm AJ (Eds). Dynamic Electrocardiography, Futura, 33. Elmsford 2004.*
60. Strauss, HM. Heart Rate Variability. *Am J Physiol* 2003; 285:R927.
61. *Malik, M, Camm, AJ (Eds). Heart Rate Variability Futura Publishing Company, Armonk 1995.*



62. Voss A, Schulz S, Schroeder R, et al. Methods derived from nonlinear dynamics for analysing heart rate variability. *Philos Trans A Math Phys Eng Sci* 2009; 367:277.
63. Sloan RP, Huang MH, McCreath H, et al. Cardiac autonomic control and the effects of age, race, and sex: the CARDIA study. *Auton Neurosci* 2008; 139:78.
64. Schmidt G, Malik M, Barthel P, et al. Heart-rate turbulence after ventricular premature beats as a predictor of mortality after acute myocardial infarction. *Lancet* 1999; 353:1390.
65. Nolan J, Batin PD, Andrews R, et al. Prospective study of heart rate variability and mortality in chronic heart failure: results of the United Kingdom heart failure evaluation and assessment of risk trial (UK-heart). *Circulation* 1998; 98:1510.
66. Frey B, Heinz G, Binder T, et al. Diurnal variation of ventricular response to atrial fibrillation in patients with advanced heart failure. *Am Heart J* 1995; 129:58.
67. Taylor JA, Carr DL, Myers CW, Eckberg DL. Mechanisms underlying very-low-frequency RR-interval oscillations in humans. *Circulation* 1998; 98:547.
68. Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, et al. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science* 1981; 213:220.
69. Peng CK, Mietus JE, Liu Y, et al. Exaggerated heart rate oscillations during two meditation techniques. *Int J Cardiol* 1999; 70:101.
70. Bernardi L, Sleight P, Bandinelli G, et al. Effect of rosary prayer and yoga mantras on autonomic cardiovascular rhythms: comparative study. *BMJ* 2001; 323:1446.
71. Peng CK, Henry IC, Mietus JE, et al. Heart rate dynamics during three forms of meditation. *Int J Cardiol* 2004; 95:19.
72. Badra LJ, Cooke WH, Hoag JB, et al. Respiratory modulation of human autonomic rhythms. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001; 280:H2674.
73. 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.

74. La Rovere MT, Bigger JT Jr, Marcus FI, et al. 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.
75. Buccelletti E, Gilardi E, Scaini E, et al. Heart rate variability and myocardial infarction: systematic literature review and metanalysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2009; 13:299.
76. Erdogan A, Coch M, Bilgin M, et al. Prognostic value of heart rate variability after acute myocardial infarction in the era of immediate reperfusion. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol* 2008; 19:161.
77. Bigger JT Jr, Fleiss JL, Rolnitzky LM, et al. Time course of recovery of heart period variability after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18:1643.
78. Bigger JT Jr, Fleiss JL, Rolnitzky LM, Steinman RC. Frequency domain measures of heart period variability to assess risk late after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21:729.
79. Stein PK, Domitrovich PP, Kleiger RE, CAST Investigators. Including patients with diabetes mellitus or coronary artery bypass grafting decreases the association between heart rate variability and mortality after myocardial infarction. *Am Heart J* 2004; 147:309.
80. Whang W, Bigger JT Jr. Comparison of the prognostic value of RR-interval variability after acute myocardial infarction in patients with versus those without diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2003; 92:247.
81. Janszky I, Ericson M, Mittleman MA, et al. Heart rate variability in long-term risk assessment in middle-aged women with coronary heart disease: The Stockholm Female Coronary Risk Study. *J Intern Med* 2004; 255:13.
82. Kotecha D, New G, Flather MD, et al. Five-minute heart rate variability can predict obstructive angiographic coronary disease. *Heart* 2012; 98:395.
83. Yi G, Goldman JH, Keeling PJ, et al. Heart rate variability in idiopathic dilated cardiomyopathy: relation to disease severity and prognosis. *Heart* 1997; 77:108.
84. Szabó BM, van Veldhuisen DJ, van der Veer N, et al. Prognostic value of heart rate variability in chronic congestive heart failure secondary to idiopathic or ischemic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1997; 79:978.

85. Fauchier L, Babuty D, Cosnay P, et al. Heart rate variability in idiopathic dilated cardiomyopathy: characteristics and prognostic value. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30:1009.
86. Ponikowski P, Anker SD, Chua TP, et al. Depressed heart rate variability as an independent predictor of death in chronic congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1997; 79:1645.
87. Mäkikallio TH, Huikuri HV, Hintze U, et al. Fractal analysis and time- and frequency-domain measures of heart rate variability as predictors of mortality in patients with heart failure. *Am J Cardiol* 2001; 87:178.
88. Fauchier L, Babuty D, Cosnay P, Fauchier JP. Prognostic value of heart rate variability for sudden death and major arrhythmic events in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33:1203.
89. La Rovere MT, Pinna GD, Maestri R, et al. Short-term heart rate variability strongly predicts sudden cardiac death in chronic heart failure patients. *Circulation* 2003; 107:565.
90. Yamada A, Hayano J, Sakata S, et al. Reduced ventricular response irregularity is associated with increased mortality in patients with chronic atrial fibrillation. *Circulation* 2000; 102:300.
91. Lombardi F, Colombo A, Basilico B, et al. Heart rate variability and early recurrence of atrial fibrillation after electrical cardioversion. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:157.
92. Tsuji H, Larson MG, Venditti FJ Jr, et al. Impact of reduced heart rate variability on risk for cardiac events. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1996; 94:2850.
93. Dekker JM, Crow RS, Folsom AR, et al. Low heart rate variability in a 2-minute rhythm strip predicts risk of coronary heart disease and mortality from several causes: the ARIC Study. *Atherosclerosis Risk In Communities. Circulation* 2000; 102:1239.
94. Stein PK, Barzilay JI. Relationship of abnormal heart rate turbulence and elevated CRP to cardiac mortality in low, intermediate, and high-risk older adults. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011; 22:122.

95. Shah SA, Kambur T, Chan C, et al. Relation of short-term heart rate variability to incident heart failure (from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *Am J Cardiol* 2013; 112:533.
96. Hillebrand S, Gast KB, de Mutsert R, et al. Heart rate variability and first cardiovascular event in populations without known cardiovascular disease: meta-analysis and dose-response meta-regression. *Europace* 2013; 15:742.
97. Stein PK, Barzilay JI, Chaves PH, et al. Novel measures of heart rate variability predict cardiovascular mortality in older adults independent of traditional cardiovascular risk factors: the Cardiovascular Health Study (CHS). *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008; 19:1169.
98. Yoshizaki T, Midorikawa T, Hasegawa K, et al. Associations between Diurnal 24-Hour Rhythm in Ambulatory Heart Rate Variability and the Timing and Amount of Meals during the Day Shift in Rotating Shift Workers. *PLoS ONE* 9(9): e106643. doi:10.1371/journal.pone.0106643. eCollection 2014.
99. Ishii N, Dakeishi M, Sasaki M, et al. Cardiac autonomic imbalance in female nurses with shift work. *Auton Neurosci*. 2005 Oct 30;122(1-2):94-9.
100. Gamble K. L, Berry R, Frank S. J. Circadian Clock Control of Endocrine Factors. *Nat Rev Endocrinol*. 2014 Aug;10(8):466-75. doi: 10.1038/nrendo.2014.78.
101. Amirian I, Toftegård Andersen L, Rosenberg J, et al. Decreased heart rate variability in surgeons during night shifts. *Can J Surg*. 2014 Oct;57(5):300-4
102. Järvelin-Pasanen S, Ropponen A, Tarvainen MP, et al. Differences in heart rate variability of female nurses between and within normal and extended work shifts. *Ind Health*. 2013;51(2):154-64.
103. Shen SH, Yen M, Yang SL, Lee CY. Insomnia, anxiety, and heart rate variability among nurses working different shift systems in Taiwan. *Nurs Health Sci*. 2016 Jan 11. doi: 10.1111/nhs.12257.
104. Furlan R, Barbic F, Piazza S, Tinelli M, Seghizzi P, Malliani A. Modifications of cardiac autonomic profile associated with a shift schedule of work. *Circulation*. 2000 Oct 17;102(16):1912-6.
105. Goldberger A.L, Stein P.K. Evaluation of heart rate variability. <http://www.uptodate.com/contents/evaluation-of-heart-rate->

variability?source=search\_result&search=evaluation+of+heart+rate+va&selected  
Title=15~150

106. Ueyama T, Krout KE, Van Nguyen X, et al. Suprachiasmatic nucleus: a central autonomic clock. *Nat Neurosci.* 1999;2:1051–1053.
107. Van Amelsvoort LG, Schouten E, Maan A, Swenne C, Kok F (2000) Occupational determinants of heart rate variability. *Int Arch Occup Environ Health* 73, 255–62.

