



**T.C.**

**İSTANBUL BİLİM ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**ELEKTİF PERKUTAN KORONER GİRİŞİMİN KALP  
HIZI DEĞİŞKENLİĞİNE OLAN ETKİSİ VE BUNUN  
KARDİYAK BELİRTEÇ (TROPONİN I) İLE İLİŞKİSİ**

**Tez danışmanı: Doç.Dr.Çavlan Çiftçi**

**Dr.Oğuzhan Hascan**

**KARDİYOLOJİ UZMANLIK TEZİ**

**İSTANBUL- 2009**

## TEŐEKKÜR

Kardiyoloji uzmanlık eğitimimi en iyi koşullarda tamamlamamı sağlayan, başta Türk Kardiyoloji Vakfı ve Florence Nightingale Hastaneleri kurucusu merhum Prof. Dr. Cem'i Demiroğlu'na, T.C. İstanbul Bilim Üniversitesi Mütevelli Heyeti BaŐkanı Sayın Prof. Dr. İ. C. CemŐid Demiroğlu'na, Mütevelli Heyeti 1. BaŐkan yardımcısı Sayın Prof. Dr. Nuran Yazıcıoğlu'na, Rektörümüz Sayın Prof. Dr. Canan Karatay Efendigil'e ve Tıp Fakültemiz Sayın Dekanı Prof. Dr. Hakan Berkkan'a,

Kardiyoloji Anabilim Dalı BaŐkanı değerli hocam, tüm uzmanlık eğitimim ve invaziv kardiyoloji rotasyonu boyunca kendisinden çok Őey öğrendiğim, tecrübesi ve bilgisinden faydalandığım Sayın Prof. Dr. Vedat Aytekin'e ve uzmanlık eğitimim ve ekokardiyografi rotasyonum boyunca tecrübesi ve bilgisinden yararlandığım, desteğini her zaman yanımda hissettiğim, değerli hocam Sayın Prof. Dr. Saide Aytekin'e, Kardiyoloji Anabilim Dalı ğretim yesi değerli hocam Sayın Prof. Dr. Murat Gülbaran ve Kardiyoloji Anabilim Dalı ğretim yesi, tezimin her aŐamasında bilgisi, tecrübesi ile beni yönlendiren değerli hocam Sayın Doç. Dr. Çavlan Çiftçi'ye, beraber çalıŐtıđım tüm değerli uzman ve asistan doktor arkadaŐlarıma,

YaŐamımda bu günlere gelmemi sağlayan, zorlu ve uzun tıp eğitimimde destekleri ile her an yanımda olan başta sevgili babam İlhan Hascan' a ve annem İlknur Hascan' a ve hep sevgiden daha fazlasını veren sevgili eŐim Bahar Hascan' a, değerli dostlarım Dr. zkan Köse ve Dr. YaŐar SertbaŐ' a sonsuz teŐekkür ederim.

<b>İÇİNDEKİLER</b>	
<b>I. KISALTMALAR</b>	3
<b>II. ÖZET</b>	5
<b>III. GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER</b>	6
1. Kardiyak troponinler	
2. Kalp hızı değişkenliği	
<b>IV. AMAÇ</b>	18
<b>V. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	18
1. Hasta seçimi ve risk faktörlerinin tanımlanması	
2. Biyokimyasal ölçümler	
3. Holter monitörizasyonu	
4. KHD analizi	
5. Koroner anjiyografi değerlendirilmesi ve PKG	
6. İstatistiksel Analiz	
<b>VI. BULGULAR</b>	25
1. Hastaların klinik özellikleri	
2. Hastaların koroner anjiyografik özellikleri	
3. İlaç kullanımı	
4. PKG sonuçları	
4.1 Kardiyak markırlara PKG' in etkisi	
4.2 Holter parametrelerine PKG' in etkisi	
4.3 KHD parametrelerine PKG' in etkisi	
4.4 KHD parametrelerinin değişiminin klinik özelliklerle ilişkisi	
4.5 KHD parametrelerinin değişiminin koroner anjiyografik özelliklerle ilişkisi	
4.6 Troponin (+)' liğinin KHD' ne etkisi	
4.7 PKG sonrası Troponin I düzeyi ve $\Delta$ KHD arasındaki ilişki	
<b>VII. TARTIŞMA</b>	38
<b>VIII. SONUÇLAR</b>	45
<b>IX. KAYNAKLAR</b>	47

## I. KISALTMALAR

<b>ACE inh:</b>	Anjiyotensin converting enzim inhibitörü
<b>ADA:</b>	Amerikan Diyabet Cemiyeti
<b>AEA:</b>	Atriyal erken atım
<b>AKS:</b>	Akut koroner sendrom
<b>AF:</b>	Atriyal fibrilasyon
<b>AİVR:</b>	Akselere idiyoventriküler ritm
<b>AMI:</b>	Akut miyokard infaktüsü
<b>ARB:</b>	Anjiyotensin II reseptör blokerleri
<b>ark:</b>	Arkadaşları
<b>AT:</b>	Atriyal taşikardi
<b>BAG:</b>	Bozulmuş açlık glukozu
<b>BGT:</b>	Bozulmuş glukoz toleransı
<b>BUN:</b>	Kan üre azotu
<b>CK:</b>	Kreatin kinaz
<b>CK-MB:</b>	Kreatin kinaz Miyokardiyal Band
<b>couplet VEA:</b>	Couplet ventriküler erken atım
<b>Δ:</b>	PKG öncesi ve sonrası değişim yüzdesi
<b>DM:</b>	Diabetes mellitus
<b>EKG:</b>	Elektrokardiyografi
<b>HDL:</b>	Yüksek dansiteli lipoprotein
<b>HF:</b>	High frequency (Yüksek frekans)
<b>HL:</b>	Hiperlipidemi
<b>HT:</b>	Hipertansiyon
<b>İVR:</b>	İdiyoventriküler ritm
<b>JNC VII:</b>	Joint National Committee VII
<b>KAH:</b>	Koroner arter hastalığı
<b>KHD:</b>	Kalp hızı değişkenliği
<b>KKB:</b>	Kalsiyum kanal blokerleri
<b>LDL:</b>	Düşük dansiteli lipoprotein
<b>LF:</b>	Low frequency (Düşük frekans)
<b>n:</b>	Hasta sayısı
<b>NN:</b>	iki normal vuru arasındaki çevrim uzunluğu

<b>NN50:</b>	Tüm kayıt boyunca aralarında 50 msn' den fazla fark olan komşu NN intervali sayısı
<b>p:</b>	Anlamlılık düzeyi
<b>PNN50:</b>	NN 50 sayısının toplam tüm NN sayısına bölümü
<b>PKG:</b>	Perkütan koroner girişim
<b>r:</b>	Korelasyon katsayısı
<b>ROC:</b>	Receiver operator curve
<b>RMSSD:</b>	24 saatlik kayıttaki ardışık NN aralıkları farklarının karelerinin toplamının karekökü
<b>SDANN:</b>	5 dk' lık kayıtlarda ortalama NN intervallerinin standart sapması
<b>SDNN:</b>	İnceleme boyunca bütün NN intervallerinin standart sapması
<b>TG:</b>	Trigliserid
<b>TAİ:</b>	Triangüler index
<b>Tek VEA:</b>	Tek ventriküler erken atım
<b>TIMI:</b>	The Thrombolysis in Myocardial Infarction trial
<b>trigemineVEA:</b>	Trigemine ventriküler erken atım
<b>ULF:</b>	Çok çok düşük frekans
<b>VKİ:</b>	Vücut kitle indeksi
<b>VLF:</b>	Çok düşük frekans

## **SUMMARY:**

Introduction: Cardiac markers have been used to evaluate the success of PCI and it might predict of long-term clinical endpoints or hospitalization time. It is well known that cardiac troponins are superior among this markers. Especially, troponin I is a sensitive marker of myocardial necrosis and studies have confirmed the superiority of this marker over traditional cardiac enzymes. Heart rate variability (HRV) is a measure of the beat-to-beat variations in heart rate. It is well recognised that, there is relation with HRV and alterations in autonomic balance. Heart rate variability have been used to determine the cardiac autonomic neuropathy in diabetes mellitus and predict survival after acute myocardial infarction.

Aim: We aimed to evaluate the relation between plasma troponin I levels and HRV in patients after successful PCI.

Material and methods: 33 (13 female, 20 male) patients have enrolled in this study before elective PCI. Mean age was  $65,6 \pm 9$  years. Clinical and angiographic parameters were recorded. 24 hour holter monitorisation was planned before procedure.

Results: Plasma troponin I levels increased after PCI ( $p < 0,001$ ). Minimum heart rate increased ( $P=0,04$ ), APC's decreased ( $P=0,001$ ) and IVR increased ( $p=0,04$ ) after PCI. SDNN, PNN50, total power and HF decreased ( $P=0,01$ ), LF/HF increased ( $P=0,01$ ). There was relation between gender and  $\Delta$ SDNN,  $\Delta$ SDANN,  $\Delta$ PNN50. There was relation between age and  $\Delta$ SDNN,  $\Delta$ PNN50,  $\Delta$ RMSSD,  $\Delta$ TAI,  $\Delta$ LF/HF. There was relation between abdominal obesity and  $\Delta$ LF/HF. There was relation between Hb levels and  $\Delta$ PNN50, also plasma kreatinin levels and  $\Delta$ HF.  $\Delta$ LF/HF was changed in troponin (+) group significantly ( $p=0,01$ ). There was relation between troponin I levels and  $\Delta$ RMSSD ( $r=-0,38$ ,  $p=0,02$ ),  $\Delta$ LF/HF ( $r=0,47$ ,  $p=0,005$ ) in univariate analysis.  $\Delta$ LF/HF was found as independent variable ( $\Delta R^2=0,22$ ,  $p=0,006$ ) in univariate analysis.

Conclusion: Both holter and HRV parameters showed an increased sympathetic activity after PCI. The difference in HRV was significant in troponin (+) group. The relation with  $\Delta$ KHD and troponin I might provide to predict higher troponin I levels.

## II. ÖZET

**Giriş:** PKG sonrası işlem başarısı, hastane kalış süresini belirlemede ve tartışılmalı olsa uzun dönem klinik son noktaları öngörmeye muhtelif kardiyak markırlar kullanılmaktadır. PKG sonrası takipte kullanılan CK, CK-MB, troponin I ve troponin T arasında minör miyokard hasarını belirlemede troponinlerin üstünlüğü ispatlanmıştır. Troponinler arasında ise kronik böbrek yetersizliğinde yükselmemesi ve çapraz reaksiyon vermesine yol açan fetal antijenleri ortaya çıkmayan troponin I' nin miyokard için daha spesifik olduğu kabul edilmektedir. KHD kalbin sempatik parasempatik dengesi hakkında bilgi veren, kalp atımları arasındaki ilişkiyi zaman ve frekans bağımlı yöntemlerle inceleyen bir ölçümdür. KHD uzun yıllardır diyabetik kardiyak otonom nöropati tespitinde ve MI sonrası sağkalımı öngörmekte kullanılmaktadır.

**Amaç:** PKG' in KHD' e etkisi ve PKG sonrası ilk değerlendirmede üstün bir biyokimyasal belirteç olan Troponin I düzeylerinin KHD ile ilişkisini incelemektir.

**Gereç ve yöntem:** Elektif şartlarda PKG planlanan 13'ü kadın (%40), 20'i erkek (%60), ortalama yaş  $65,6 \pm 9$  yıl olan 33 hasta çalışmaya alındı. PKG öncesi hastaların klinik ve anjiyografik özellikleri kaydedildi. İşlem öncesi ve sonrası, kalp ritminin takibi ile zaman alanlı KHD analizi için 24 saat holter monitorizasyonu ve frekans alanlı KHD analizi için 5 dk'lık spektral kayıtları alındı. Yine işlem öncesi ve sonrası kardiyak markırlar ölçüldü.

**Bulgular:** PKG sonrası troponin I arttı ( $p < 0,001$ ). PKG sonrası minimum kalp hızı arttı ( $P=0,04$ ), AEA' lar azaldı ( $P=0,001$ ) ve İVR arttı ( $p=0,04$ ). PKG sonrası SDNN, PNN50, Toplam güç ve HF azaldı ( $P=0,01$ ), LF/HF arttı ( $P=0,01$ ). Cinsiyetle ile  $\Delta$ SDNN,  $\Delta$ SDANN,  $\Delta$ PNN50 arasında, yaşla ile  $\Delta$ SDNN,  $\Delta$ PNN50,  $\Delta$ RMSSD,  $\Delta$ TAİ,  $\Delta$ LF/HF arasında, abdominal obezite ile  $\Delta$ LF/HF arasında ilişki bulundu. Glukoz değerleri ile  $\Delta$ LF ve  $\Delta$ LF/HF arasında ilişki bulundu. Hb düzeyi ile  $\Delta$ PNN50 ve kreatinin düzeyi ile  $\Delta$ HF arasında ilişki bulundu. Troponin(+) grupta  $\Delta$ LF/HF anlamlı olarak değişti ( $P=0,01$ ). Tek değişkenli analizde troponin I düzeyi ile  $\Delta$ RMSSD ( $r=-0,38$ ,  $p=0,02$ ),  $\Delta$ LF/HF ( $r=0,47$ ,  $p=0,005$ ) ilişkili bulundu. Çok değişkenli analizde en önemli bağımsız değişken olarak  $\Delta$ LF/HF bulundu ( $\Delta R^2 = 0,22$ ,  $p=0,006$ ). Troponin(+) lığını öngörmeye  $\Delta$ LF/HF kullanıldı, %16'lık artma cut-off Değeri %90 sensitivite ve %60 spesifite ile bulundu.

**Sonuçlar:** PKG sonrası hem holter hem KHD parametreleri artan sempatik etkinliği gösterecek şekilde değişti. KHD' deki değişim troponin (+) grupta daha belirgindi.  $\Delta$ KHD ile Troponin I ilişkisi, troponin (+) lığını öngörmeye  $\Delta$ KHD' nin kullanılabileceğini göstermektedir.

### III. GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER

Koroner arter lümeninin genellikle bir ateromatöz plakla daralması yada tıkanması sonucu oluşan hastalıklara koroner arter hastalıkları denir. Aterosklerotik damar hastalığı yaşamın erken dönemlerinde başlar ve hayat boyu devam eder. Bu hastalıklar tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de başta gelen mortalite ve morbidite nedenleri arasındadır. Türk Erişkinlerinde Koroner arter Hastalığı Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışması verilerine göre 2000 yılı itibariyle ülkemizde 2.000.000 koroner arter hastası vardır ve bu rakam 2010 yılında yaklaşık 3.400.000'e ulaşacaktır. Ülkemizde her yıl yaklaşık 65.000 kişi koroner arter hastalığına bağlı ani ölüm nedeniyle kaybedilmektedir. Aterosklerotik koroner arter hastalığı neden, tanı ve tedavisi son yüzyılın en önemli araştırma ve gelişme kaydeden konusudur.

Koroner arter hastalığının (KAH) tedavisinde kullanılan girişimsel yöntemler hastalığın tedavisinde devrim yaratmış, İlk defa 1977 yılında Gruentzig ve ark. tarafından KAH'nın tedavisinde balon anjiyoplasti yöntemi kullanılmıştır(1). 1986 yılında Puel ve ark. ise girişimsel KAH tedavisindeki en önemli ikinci buluş olan intrakoroner stent implantasyonunu gerçekleştirmişlerdir(2).

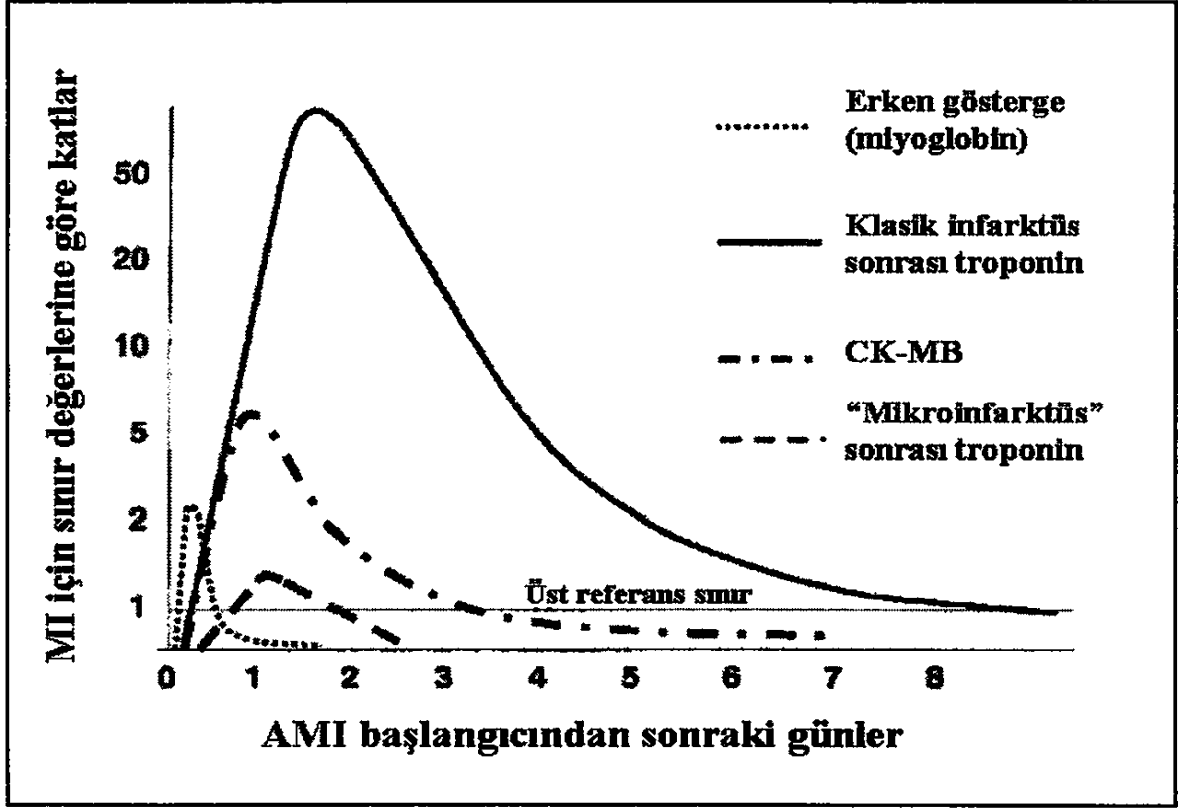
#### 1. Kardiyak troponinler

İskelet ve kalp kasının kontraksiyonunda anahtar rolü oynayan aktin filamentleri üç komponentten meydana gelmektedir. Bunlar F-aktin, tropomyozin ve troponin molekülleridir. Aktin filamentinin esas yapısını çift sarmal şeklindeki F-aktin molekülü oluşturmaktadır. Tropomyozin istirahat durumunda F-aktin zincirlerinin aktif bölgesini kapatarak aktin ile myozin arasında kontraksiyona neden olan etkileşimi önlemektedir. Troponin kompleksi ise 3 molekülden oluşmaktadır. Bunlar troponin T, I ve C' dir(3). Troponin C kalsiyumu bağlayarak kontraksiyon olayını başlatırken, troponin I aktini bağlar ve istirahat sırasında aktin-miyozin etkileşimini inhibe eder. Troponin I aynı zamanda troponin kompleksinin tropomyozine bağlanmasını sağlar. Bu hücrelerde kontraksiyon miyozin hafif zinciri-2'nin fosforilasyonu ile düzenlenmektedir. Ventrikül miyokardı 10.8 mg/gr troponin T içermektedir. Bu miktar, troponin I'nın iki katıdır(4). Bu da akut miyokard enfarktüsü (AMI) sırasında neden troponin T'nin daha fazla yükseldiğini açıklar. Troponin T'nin molekül ağırlığı 33.000 dalton, troponin I'nın molekül ağırlığı ise 23.500 daltondur. Daha büyük olan troponin T akut miyokard hasarı sonrası daha erken salınmaktadır. Her iki troponin de kontraktile elemente bağlı olmasına rağmen troponin T'nin %6-8'i, troponin I'nın ise %2.8-4.1'i serbest olarak sitoplazmada



bulunmaktadır. Dolayısıyla troponin T kanda daha hızlı ve daha fazla oranda yükselmektedir(5). Troponinlerin miyositlerdeki kontraktıl elementten troponin T-I-C olarak salındığı, bu üçlü kompleksin ise dolaşımında yıkıma uğrayarak ikili troponin I-C kompleksi ile serbest troponin T oluştuğu öne sürülmüştür. Ayrıca serbest troponin T'nin sitoplazmadan da salınarak AMI sonrası serum troponin havuzuna katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Serbest troponin I' nin serumda bulunmaması bu proteinin kandan hızla temizlendiğini veya diğer proteinlere bağlanmış olabileceğini düşündürmektedir. Troponin T' nin kronik böbrek yetersizliği olan hastalarda yükseldiği gösterilmiştir. Bu durumun sebebi olarak, kronik böbrek yetersizliğinde artmış fetal troponin T' nin yanlış-pozitif tanıya yol açması öne sürülmüştür. Bazı çalışmalarda ise uzun süredir hemodiyalize giren hastalarda troponin T' nin yüksek bulunmasının, subendokardiyal iskemi ya da üremik myokard hasarı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(5). Kronik böbrek yetersizliğinde troponin I' nin da yükselmesine rağmen orantısız olarak troponin T' deki yükselmenin daha fazla olduğu bildirilmiştir. İskelet kası hasar modellerinde troponin T' nin serumda tespit edilebildiği, troponin I' nin ise sonradan oluşan fetal troponin I antijenleri olmadığı için tespit edilemediği, kalp kası için daha spesifik olduğu ve tanısal yanlış ihtimalinin daha az olduğu bildirilmiştir(4). Troponinlerin en önemli kullanım alanı AMI' nün erken tanısıdır. Troponin T ve I'nın yatak başı kalitatif ve hızlı kitleri AMI tanısında kabul görmüştür. Troponin T saptanabilme sınırı 0.04 mg/L ve üst referans sınırı 0.1 mg/L'dir. Troponin I saptanabilme sınırı 0.02 µg/L olup halen kullanımda olan yirmiye yakın troponin I kitinde önerilen eşik değeri baz alınmalıdır, 0.1 µg/L üstündeki değerler tanısal olarak kabul edilmektedir. Yapılan çalışmalarda troponinlerin AMI' ndeki duyarlılık ve özgünlüğünün diğer kardiyak enzimlerden daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Troponin T ve I'nın salınma kinetikleri birbirine benzemektedir. Her ikisi de AMI' nden sonraki ilk 3 saat içerisinde yükselmeye başlarlar ve nekrotik miyokarddaki dejenerasyon olmuş kontraktıl aparatıdan salınmaya devam ederler. Troponin I'daki artış 7-10 gün, troponin T'deki artış ise AMI sonrası 10-14 gün devam eder(5, 6) ( **Şekil I**). Doğal olarak uzun plazma yarı ömürleri nedeniyle erken dönem reinfarktüs tanısında kullanılmazlar.

## Farklı biyokimyasal parametrelerin zamansal gidişi



Şekil I

Bu uzamış süreler AMI' nün gecikmiş tanısında faydalıdır. AMI sonrası troponin T' nin salım kinetiği başarılı reperfüzyon olan ve olmayan hastalarda incelenmiştir. Başarılı reperfüzyonda görülen bifazik salınımdaki erken pik serbest sitoplazmik havuzun salınımına, geç pik ve süregelen salınım ise kontraktıl elementteki bağlı kısmın salınımına bağlıdır. Reperfüzyon olmayan hastalarda ise troponin T' nin devamlı salındığı gösterilmiştir. Troponin I' nin salınımı ise muhtemelen serbest sitoplazmik kısmının çok az olmasına bağlı olarak monofaziktir. Myokard hasarından sonra troponin T' nin nisbi konsantrasyonu troponin I' dan daha yüksek olarak bulunmuştur. Bu durum troponin T' nin serbest sitoplazmik kısmının fazla olması ve serumda immünoreaktif fragmanının bulunması ile açıklanmıştır. Her iki troponin de normalde kanda bulunmamaktadır. Troponinlerin ölçümü AMI' nden sonra miyokard hasarının yaygınlığı hakkındada bilgi vermektedir. Bir çalışmada sintigrafik olarak infarkt büyüklüğü ile troponin I ve T ölçümü arasında korelasyon saptanmıştır. Troponinlerin en önemli kullanım alanlarından biri de minör miyokard hasarının belirlenmesidir.

Serumda rutin kullanımda olan konvansiyonel biyokimyasal göstergeler normal bulunurken kardiyak troponinlerin yükselmesi minör miyokard hasarı olarak tanımlanmaktadır. İlk kez ST elevasyonsuz akut koroner sendromlularda (NSTE-AKS) saptanan ve daha sonra PKG sonrası da gündeme gelen bu durumlarda troponinlerin geri dönüşümlü iskemiye bağlı olarak sitoplazmik havuzdan mı salındığı yoksa mikroinfarktüs sonucu yapısal elemente bağlı kısımdan mı salındığı bilinmemektedir(9). Yan dal tıkanması veya distal embolizasyona bağlı olarak miyokardın oksijen ihtiyacı ile oksijen sunumu arasında ani bir dengesizliğin olduğu, bunun ise miyokardda küçük nekroz alanlarının oluşmasına katkıda bulunduğu öne sürülmektedir. Yapılan diğer bazı çalışmalarda bu artıştan sorumlu olan faktörler uzamış balon süresine bağlı iskemi ve nekroz, yan dal oklüzyonu, tıkaçıcı diseksiyon gibi işlem komplikasyonları, trombotik ve aterosklerotik materyalin distal embolizasyonu olarak özetlenmiştir(10, 11, 12). Artmış troponin değerleri olan hastalar kardiyak komplikasyonlar ve ölüm açısından artmış risk altındadırlar. Bu artış, kreatin kinaz MB bandı (CK-MB) artışı görülmeyen hastalarda da saptanmıştır. Kandaki troponin T ve I seviyeleri ile ölüm riski arasında doğrusal bir ilişki vardır. Troponin düzeyi arttıkça ölüm riski de artar. Uzun dönem prognozda kötüleşmeye neden olan esas olayın küçük nekroz alanlarında oluşan mikro-reentry dairelerine bağlı ventriküler aritmiler olduğu öne sürülmektedir. Bir diğer olasılık mikroembolilerin kollateral damarlarda akımı engelleyip diğer tıkalı damarlarda iskemiye potansiyalize etmesi ve bunun ventriküler aritmi ve daha büyük enfarktüs için yatkınlık oluşturmasıdır. Troponin T ve I yalnızca enfarktüs tanısında değil aynı zamanda NSTE-AKS hastalarında risk belirlemede ve yüksek riskli hastalarda tedaviyi yönlendirmede faydalıdır. Kardiyak troponin I ve T, serum kreatin kinaz (CK) ve CK MB göre miyokard hasarının daha duyarlı ve özgül biyolojik belirteçleridir(7, 8). NSTE-AKS hastalarda, AMI hem erken hem de geç dönem tanısında kardiyak troponinlerden sıklıkla faydalanılmaktadır.

## **2. Kalp hızı değişkenliği**

Tanım olarak zaman içerisindeki sinüs hızındaki siklik değişiklikler olarak tanımlanır(12, 13). Klinik önemi ilk olarak 1965' te Hon ve Lee tarafından fetal distress sendromu olan bir fetusta tanımlanmıştır(12, 14). Sayers ve ark. 30 yıl önce kalp sinyallerinde atımlar arasında izlenen fizyolojik ritme dikkat çektiler(14-15). 1970 lerde Ewing ve ark. diyabetik hastalarda Kalp hızı değişkenliği' nin (KHD) azaldığını tespit etmişler ve otonom nöropatiyi belirlemek için testler geliştirmişlerdir(16). Miyokard

infarktüsden (MI) sonra ölüm riskinin yüksekliği ile azalmış KHD arasında ilişki olduğu ilk kez 1977 yılında Wolf ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir(17). Sinüs düğümü düzeyindeki tonik otonomik etkileşimlerin dolaylı bir göstergesi olan KHD, kalbin nöral kontrolünün bir göstergesi olarak kullanılmakta, sempatik parasempatik denge hakkında bilgi verdiği için kardiyak otonom tonusun bir ölçüsü ve kardiyorespiratuar sistemin bir göstergesi kabul edilmektedir(18). Hızla genişleyen kullanım alanı bulan KHD' nin klinik kullanımı ön planda kardiyak incelemeler olmakla beraber felç, multipl skleroz, diyabet, alkolizm, kanser, glokom gibi hastalıklar ve neonatal yaş belirlenmesi gibi otonom işlev değerlendirmesidir ve her geçen gün farklı alanlarda kullanımı araştırılmaktadır. Güncel yaklaşımda ise özellikle iki grup; MI geçirmiş hastalar ve diyabetik hastalarda kullanılmaktadır.

AMI sonrası KHD'de tespit edilen azalmanın, mortalite ve aritmiye bağlı komplikasyonlar açısından değerli bir belirleyici olduğu gösterilmiştir. KHD'nin bu belirleyiciliği, diğer postinfarktüs risk faktörlerinden bağımsızdır, AMI geçirenlerde mortaliteyi öngörmeye, ejeksiyon fraksiyonu (EF) kadar değerli bulunmuştur(20-21). Kardiyovasküler olay ya da ani ölüm için risk artışını göstermekte kullanılmaktadır. KHD'deki azalma, ventriküler aritmilerin ve kardiyak ani ölümlerin patogenezi ile yakından ilişkili olan baskılanmış vagal aktivitenin göstergesidir(13-22).

Diabetes mellitusun (DM) sık ve erken gözlenen komplikasyonlarından olan otonomik nöropatide hem sempatik, hem de parasempatik küçük sinir liflerinde nöronal dejenerasyon izlenir. Klinik nöropati bulguları ortaya çıktıktan sonra beklenen 5 yıllık mortalite yaklaşık %50 civarındadır. Bu nedenle subklinik otonomik fonksiyon bozukluğunun KHD analizi ile erken dönemde belirlenmesi, hem risk analizi hem de tedavi planı açısından önemlidir(16).

Son zamanlarda perkutan koroner girişimlerin (PKG) etkileri ve başarısındaki faktörler kardiyolojinin en çok çalışılan konularından biri olmasına rağmen, 25 yıldır özellikle aritmi riskini belirleme amacıyla non-invaziv metod olarak kullanılan KHD'ne PKG'in etkisi çok az çalışılmıştır.

Bu az sayıdaki son yıllardaki çalışmalarda PKG sonrası sempatik aktivitenin arttığı, genel KHD' nin ilk önce azaldığı sonra arttığı gösterilmiştir(23). Yine başka bir çalışmada başarılı PKG sonrası kalbin otonomik kontrolünün düzeldiği, 2 hafta sonra parasempatik kontrolünün arttığı, işlemten 12 ay sonra bile otonom kontroldeki faydalı etkinin sürdüğü gösterilmiştir(24). Küçük bir hasta grubu ile PKG sonrası restenoza öngörmede KHD parametreleri anlamlı bulunmamıştır(25). Başarılı PKG sonrası

egzersiz çalışmasına alınan ve alınmayan hastalarda KHD değerlendirilmiş, egzersiz çalışmasına alınan hastalarda kardiyak parasempatik modülasyonda artma gözlenmiştir(26). AMI sonrası konvansiyonel tedavi veya reperfüzyon tedavisi alan gruplarda KHD' nin prognostik değeri değerlendirilmiş, spontan ventriküler aritmi öngörmede prognostik değeri bulunmuş ama reperfüzyon sonrası mortalite riski azalması bakımından kullanımı anlamlı bulunmamıştır(27). Stabil KAH bulunan ve sol ventrikül fonksiyonları korunmuş hastalarda kardiyovasküler istenmeyen olay sıklığı deprese KHD parametreleriyle ilişkili bulunmuştur(31). Kronik total tıkalı koroner arter ve onunla ilişkili miyokardiyal segmenti akinetik olan hastalarda dobutamin stres eko yapılarak kontraktilitede artma olan ve olmayan iki gruba ayrılmış, bu hastalarda KHD çalışılmış ve 6 ay sonunda ilk grupta KHD'de düzelme gözlenmiştir(28). PKG sonrası KHD düzelme süresini karşılaştıran bir başka çalışmada uzun sürede KHD parametrelerinin normale yaklaştığı gözlenmiştir(30). Yine primer PKG sonrası KHD ile sol ventrikül remodeling ve klinik son noktaları öngörmede çalışmalar yapılmış özellikle koroner revaskülarizasyonda gecikme ve MI yayılımı KHD' ni azaltan anahtar faktörler olarak bulunmuştur(29).

KHD frekans ve zamana dayalı olmak üzere iki şekilde analiz edilen, girişimsel olmayan bir testtir(13).

## **Kalp Hızı Değişkenliği Ölçüm Yöntemleri:**

### **I. Zaman alanlı metodlar**

a. İstatistiksel

b. Geometrik

### **II. Frekans alanlı metodlar**

a. Kısa süreli kayıtlar

b. Uzun süreli kayıtlar

## **I. Zaman alanlı metodlar:**

Yirmidört saatlik EKG kayıtlarındaki normal atımlar arasındaki intervallerin analizi esasına dayanır. Zaman-alanlı yöntemde istatistiksel ve geometrik ölçümler yapılmaktadır. İstatistiksel ölçümlerde sinüs ritmindeki kesintisiz EKG kaydında; her QRS kompleksi, ardışık QRS kompleksleri arasındaki süre (NN aralığı) veya anlık kalp hızları belirlenir, ortalama NN aralığı, ortalama kalp hızı, en uzun ile en kısa NN aralığı arasındaki fark gibi çeşitli değişkenler hesaplanır(13-18).

### **Ia. İstatistiksel metodlar**

Özellikle uzun süreler boyunca (geleneksel olarak 24 saat) kaydedilmiş olanlar olmak üzere, anlık kalp hızları veya siklus mesafeleri dizisinden daha karmaşık istatistiksel zaman-anlamalı ölçümler hesaplanabilir. Hesaplanan en basit değişken NN mesafesinin standart derivasyonu *Standard deviation of the NN interval* (SDNN), yani varyansın kareköküdür. Varyans matematiksel olarak spektrum analizinin toplam kuvvetine eşit olduğundan, SDNN kayıt süresindeki değişkenlikten sorumlu tüm siklus bileşenlerini yansıtır. Ancak SDNN değerlerini (ve benzer şekilde diğer KHD ölçümlerini) belirlemek için kullanılan kayıtların süreleri standardize edilmelidir. Kısa dönemli 5 dakikalık kayıtlar ve nominal 24 saatlik uzun dönem kayıtlar uygun seçenekler olarak görünmektedir. SDNN kayıt süresinden etkilenmekte olup kayıt süresi azaldıkça değerler azalırken, kayıt süresi arttıkça artış gösterir. Dolayısıyla farklı sürelerde alınan EKG kayıtlarındaki SDNN değerlerinin karşılaştırılması doğru değildir. *Standard deviation of the average NN interval* (SDANN), SDNN indeksi, *Root-mean-square successive difference* (RMSSD), *the number of differences of successive NN intervals greater than 50 ms* (NN50), *percentage of differences of successive NN intervals greater than 50 ms* (pNN50) diğer zaman alanlı ölçümlerdir(13). SDNN, SDANN, SDNN indeksi NN intervallerinden doğrudan hesaplanabilen kaba ve basit ölçümlerdir. RMSSD, NN50, pNN50 ise NN intervalleri arasındaki farktan hesaplanan kısa süreli ölçümlerdir. **(Tablo I)**' de genel özellikleri belirtilmektedir. RMSSD, NN50, pNN50 parametreleri kalp hızında oluşan yüksek frekanslı değişiklikleri gösterir. Vagal yoldan düzenlenen otonom tonustaki değişiklikleri yansıtır. Kalp hızındaki diurnal ve diğer etkenlerden kaynaklanan değişikliklerden tamamen bağımsızdırlar(14-15).

**Ib. Geometrik metodlar** NN mesafeleri dizisi geometrik bir modele de dönüştürülebilir. KHD triangular indeks (TAİ) NN aralıklarından elde edilen verilerin geometrik şekle

dönüştürülmesinden elde edilen bir parametredir(14-15). NN aralıklarının dağılım yoğunluğunun, maksimum dağılım yoğunluğu değerine bölünmesiyle elde edilen dağılım yoğunluğu integralidir. Total varyansı yansıtır. Yüksek frekanslardan ziyade düşük frekanslardan etkilenir. Doğru değerlendirme için yeterli sayıda NN intervali olmalıdır. En az 20 dakikalık, tercihen 24 saatlik kayıt gerekir(15).

Zaman alanlı parametrelerin çoğunun arasında yakın ilişki vardır. Zaman-alanlı ölçümler için SDNN (total varyans), SDANN (uzun süreli değişiklikler), RMSSD (kısa süreli değişiklikler), NN50 ve pNN50 (kısa süreli değişiklikler), HKD triangular indeksin (total varyans) değerlendirilmesi önerilmektedir. Bunlar içinde RMSSD'nin pNN50 ya da NN50'ye istatistiksel üstünlüğü vardır. Zaman alanlı ölçümlerde sağlıklı sonuç alabilmek için 24 saatlik uzun kesitlerin alınması, standart koşulların sağlanması gerekmektedir. Bu durum tetkik süresinin uzamasına ve hasta uyumunun zorlaşmasına neden olmaktadır (15).

**Tablo I**

**Sık kullanılan kalp hızı değişkenliği zaman ölçütleri**

<b>Değişken</b>	<b>Birim</b>	<b>Tanım</b>
Ortalama NN	ms	İki normal vuru arasındaki çevrim(cycle) uzunluğu
Gece/gündüz farkı	ms	Gece ve gündüz elde edilen ortalama NN intervallerinin farkı
SDNN	ms	İnceleme boyunca bütün NN intervallerinin standart sapması
SDNN indeksi	ms	5 dklık kayıtlarda bütün NN intervallerinin standart sapmalarının ortalaması
SDANN	ms	Çalışma süresi boyunca 5 dklık kayıtlarda ortalama NN intervalinin standart sapması
NN50 sayısı		Tüm kayıt boyunca aralarında 50 msnden fazla fark olan komşu NN intervali sayısı
PNN50	%	NN 50 sayısının toplam tüm NN sayısına bölümü
RMSSD	ms	24 saatlik kayıta ardışık NN aralıkları farklılıklarının karelerinin toplamının karekökü

## II. Frekans alanlı metodlar:

1960'lardan bu yana çeşitli spektral yöntemler uygulanmaktadır. Frekans-alanlı ölçümler gücün hangi frekanslarda dağıldığı ile ilgili bilgiler verir. Analiz için non-parametrik veya parametrik uygun matematiksel yöntemler kullanılmalıdır. Non-parametrik yöntemler algoritmin basit, işlemin hızlı olması nedeni ile tercih edilebilir. Bunun yanında parametrik yöntemlerin avantajları, spektral bileşenlerin daha düzenli olması, tetkik süresinin kısa olması, işlem sonrası yüksek ve düşük frekans bileşenlerinin kolay hesaplanması, standart koşulların daha kolay sağlanması, hasta uyumunun kolaylaşması ve az sayıdaki örnekle bile daha doğru bir sonuç vermesi olarak özetlenebilir (14) (tablo II).

**IIa. Kısa kayıt frekans-alanlı ölçümler:** 2-5 dakikalık kayıtlardan elde edilen üç parametre vardır. Bunlar; çok düşük frekans (VLF; 0.003-0.04 Hz), düşük frekans (LF; 0.04-0.15 Hz) ve yüksek frekans (HF; 0.15-0.4 Hz) parametreleridir. Otonomik sinir sistemindeki değişikliklere bağlı olarak bu parametrelerde farklılıklar gözlenir. Ancak VLF bileşeninin fizyolojik etkileşimleri tam bilinmemektedir. Bu nedenle VLF'deki değişikliklerin yorumlanması güçtür(13). LF veya HF güçlerinin, total güçten VLF gücünün çıkartılmasıyla elde edilen değere bölünmesinden çıkan sonuca normalize edilmiş ünite (nu) denir. Normalizasyon ile total güçteki değişikliklerin ve çevresel etkilerin LF ve HF üzerine etkisi minimuma indirilmiş olmakta ve sonuçlar daha sağlıklı bir şekilde yorumlanabilmektedir. VLF, LF ve HF güç bileşmelerinin birimi milisaniyeye ( $ms^2$ ) iken, normalize edilmiş LF (nLF) ve normalize edilmiş HF (nHF) nin birimi normalize edilmiş ünite (nu) şeklindedir (13). (Şekil II).

**IIb. Uzun kayıt frekans-alanlı ölçümler:** 24 saatlik kayıtlardan da çok çok düşük frekans (ULF). VLF, LF ve HF parametreleri elde edilebilir. 24 saatlik spektrumun eğimi spektral değerlerin doğrusal uygunluğuna göre logaritmik bir skala üzerinde değerlendirilebilir(13). Uzun süreli kayıtlarda durağanlık (sabitlik) problemi sıklıkla tartışılmaktadır. Kalbi etkileyen tüm çevresel etkenlerin belirli bir frekansta değişmeden kalması halinde frekans-alanlı KHD parametreleri değerlendirmeye alınmalıdır. Uzun süreli kayıta LF ve HF parametrelerine etki eden fizyolojik mekanizmaların sabit kalması beklenemez. Yirmidört saatlik kaydın tümünün incelenmesinden elde edilen spektral parametreler ya da 24 saatlik kaydın tümünün beşer dakikalık periyodlarından elde edilen spektral parametrelerin ortalaması alındığında benzer LF ve HF değerleri



elde edilebilir. Ancak bu ortalama değerler otonomik denge hakkında ayrıntılı bilgi vermekte yetersiz kalmakta ve bu nedenle frekans-alanlı ölçümler için kısa süreli kayıtlar tercih edilmektedir(13) ( Şekil III).

**Tablo II**

**Kalp hızı değişkenliği frekans ölçütleri**

<b>Parametre</b>	<b>Frekans (Hz)</b>	<b>Özellikleri</b>	<b>Kayıt süresi</b>
HF Yüksek FB	0,20-0,35	-Parasempatik aktivasyonla ilgili -Solunumdan etkilenir	Kısa (1-5 dk) ve uzun
LF Düşük FB	0,02-0,05	-Sempatetik ve parasempatetik tonusu yansıtır. -Termoregölasyon ve periferik vasomotor aktivite ile ilgilidir	Kısa (1-5 dk) ve uzun
MF Orta FB	0,05-0,20	-Sempatetik ve parasempatetik tonusu yansıtır -Baroreseptör aktivite ile ilgili	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 (>24saat)

Kalp hızı değişkenliğinin spektral analizi ile sinus nodu üzerine nöral mekanizmaların etkilerini anlama imkanı bulunmuştur. Spektral analiz bileşenlerini sırası ile ele alırsak;

- Yüksek frekans (HF); 0.16–0.40 Hz arasında izlenir. Bu bileşenin, deneysel ve klinik çalışmalarla solunum sırasında gözlenen efferent vagal (parasempatik) aktivitenin(solunumsal sinüs aritmisi) majör belirleyicisi olduğu gösterilmiştir(13-19).

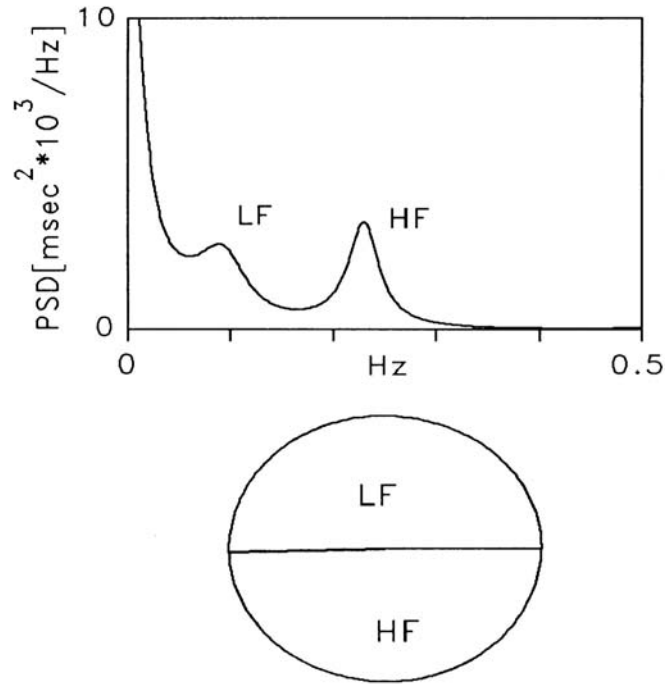
- Düşük frekans (LF); 0.04–0.15 Hz arasında izlenir. Bazı araştırmacılar bu bileşeni sempatik aktivitenin göstergesi olarak kabul ederken, bir grup ise hem sempatik hem de vagal etki altında olduğunu düşünmektedir. Bu çelişki sempatik eksitasyonla beraber bazı koşullarda LF bileşenin mutlak gücünde azalma gözlenmesindedir. Bu noktada sempatik aktivasyon sonucu gelişen taşikardiye, genellikle toplam güçte göze çarpan bir azalmanın eşlik ettiği, tersi bir durumun ise vagal aktivasyon sırasında gözlenildiği bilinmektedir(13).

• Çok düşük frekans (VLF); 0.003–0.04 Hz arasında izlenir. Bu bileşen fizyolojik olarak oldukça az tanımlanabilmiştir. Uzun süreli kontrol mekanizmaları (hümorale faktörler, ısı, diğer yavaş bileşenler) ile ilişkili olduğu sanılmaktadır. KHD'ne neden olan özgül fizyolojik bir süreç ile ilişkilendirilememiştir(13).

• LF/HF oranı; 3 ana bileşen dışında ele alınması gereken bir başka parametredir. LF ve HF arasında karşılıklı bir ilişki mevcuttur. LF'nin HF'ye oranı, sempatovagal dengeyi yansıtmaktadır(13). Bazı araştırmacılara göre bu oran sempatik sistemin etkileri için de gösterge olarak alınabilmektedir.

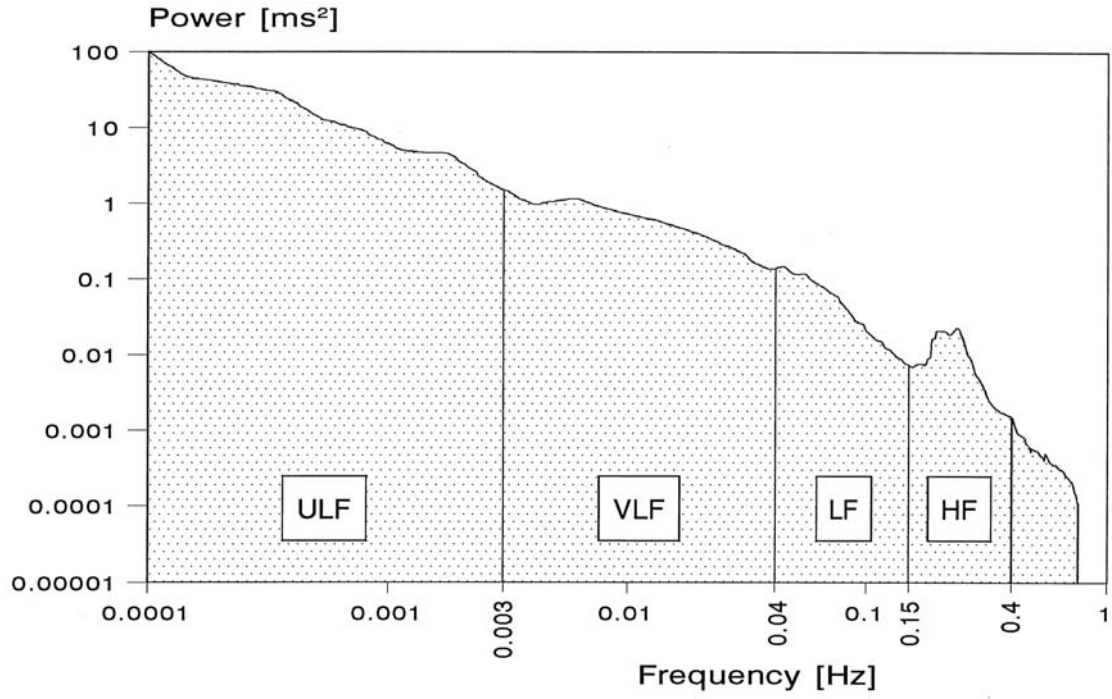
Son olarak Avrupa Kardiyoloji Derneği, Kuzey Amerika Elektrofizyoloji ve Pacing Derneği tarafından birlikte hazırlanan KHD klavuzunda zaman ve frekans bağımlı parametrelerin normal değerleri belirlenmiştir(13)(**Tablo III**).

### Kısa kayıt frekans-alanlı ölçümler' in spektral dağılımı



**Şekil II**

## Uzun kayıt fekans-alanlı ölçümlerin spektral dağılımı



Şekil III

Tablo III

### Kalp Hızı Değişkenliği indekslerinin normal değerleri

<u>Değişken</u>	<u>Birim</u>	<u>Normal Değerler</u> ( <u>ortalama±SD</u> )
<b>24 saatlik kayıtlarda zaman bazlı analizler</b>		
SDNN	ms	141±39
SDANN	ms	127±35
RMSSD	ms	27±12
KHD triangüler indeks		37±15
PNN50	%	>%3
<b>5 dakikalık kayıtlarda spektral analizler</b>		
Total güç	ms <sup>2</sup>	3466±1018
LF	ms <sup>2</sup>	1170±416
HF	ms <sup>2</sup>	975±203
LF/HF oranı		1.5-2.0

#### **IV. AMAÇ**

Bizim planladığımız çalışmanın amacı PKG' in KHD' e etkisi ve PKG sonrası ilk değerlendirmede üstün bir biyokimyasal belirteç olan Troponin I düzeylerinin KHD ile ilişkisini incelemektir.

#### **V. GEREÇ VE YÖNTEMLER**

##### **1. Hasta seçimi ve risk faktörlerinin tanımlanması**

Hastanemizde 23.7.2008 tarih ve 648 sayılı TC. İstanbul Bilim Üniversitesi Etik Kurul Kararına istinaden 01.10.2008 ile 20.12.2008 tarihlerinde elektif şartlarda PKG yapılması planlanan araştırmaya, alınma kriterleri ve dışlanma kriterlerine uyan (**Tablo IV ve Tablo V**) 33 hasta [13'ü kadın (%40), 20'i erkek (%60), ortalama yaş  $65,6 \pm 9$  yıl] çalışmaya alındı.

Çalışmaya alınan bütün hastaların demografik özellikleri ve koroner anjiyografileri incelenerek lezyon özellikleri kayıt altına alındı.

Dışlanma kriterlerinde belirtildiği gibi Amerikan Diyabet Cemiyeti (ADA) kılavuzuna uygun olarak DM (açlık glukozu  $> 126$  mg/dl ve tokluk 2. saat  $\geq 200$  mg/dl) KHD'i düşürdüğü için dışlandı ama bozulmuş açlık glukozu (BAG) olanlar (açlık glukozu 100-126 mg/dl arası) ve bozulmuş glukoz toleransı (BGT) olanlar ( tokluk 2. saat glikozu 140-200 mg/dl arası) çalışmaya alındı.

Avrupa kardiyovasküler hastalıklardan korunma kılavuzuna uygun olarak (KAH bulunan hastalar için tavsiye edilen tedavi hedefleri uyarlanarak), total kolesterolün  $>175$  mg/dl veya LDL kolesterolün  $\geq 100$  mg/dl ölçülmesi veya hastanın lipid düşürücü ilaç tedavisi alıyor olması hiperlipidemi (HL) olarak kabul edildi (32). HDL kolesterol değerinin erkeklerde  $<40$  mg/dl ve kadınlarda  $<45$  mg/dl ölçülmesi HDL düşüklüğü olarak kabul edildi. Trigliseridin  $>150$  mg/dl büyük olması trigliserid yüksekliği olarak kabul edildi.

Ölçülen vücut kitle indeksi (VKİ)' nin 30' un üzerinde olması obezite olarak kabul edildi. Ölçülen bel çevresinin erkeklerde  $>94$  cm ve kadınlarda  $>80$ cm üzerinde olması abdominal obezite olarak kabul edildi

Hipertansiyon (HT); Joint National Committee VII (JNC VII) kılavuzuna uygun olarak, sistolik kan basıncının  $>140$  mmHg veya diastolik kan basıncının  $>90$  mmHg olması veya hastanın tansiyon düşürücü ilaç kullanıyor olması ile tanımlandı (33)

Aile hikayesi, birinci derecede erkek akrabalarında 55 yaşından küçük, kadın akrabalarında 65 yaşından küçük KAH öyküsü varlığı, aile öyküsü varlığı şeklinde tanımlandı (34).

Sigara kullanımı sorgulanarak, son iki yıldan daha kısa sürede sigarayı bırakmış, yada halen sigara kullanmakta olan hastalar sigara içen olarak kabul edildi.

Hastaların mevcut medikal tedavisine devam edildi. KAH güncel tedavisinde çok önemli olan beta bloker (metoprolol + karvedilol kullanımı %100) ve Anjiyotensin converting enzim inhibitörleri (ACE inh), Anjiyotensin II reseptör blokerleri (ARB) (ikisinin birlikte kullanım oranı %90) KHD' ni artırdığı bilindiği halde kullanımına ara verilmedi(14).

Yakın tarihte geçirilmiş MI (<6 ay) dışlanma kriteri olarak alınmasına ek olarak işlem öncesi kardiyak markırlarda yükselmeye neden olan akut koroner sendromlarda çalışmaya alınmadı. Çalışma dizaynı (**Şekil IV**) de ayrıca özetlendi.

Bütün hastalardan işlem öncesi ve sonrası Hemogram, Bun, Kreatinin, CK, CK-MB, Troponin I biyokimyasal ölçümleri için kan alındı.

Hastalardan İşlem öncesi ile sonrasında kalp ritminin takibi ve zaman bağımlı KHD analizi için 24 saatlik holter monitorizasyonu ve frekans bağımlı KHD analizi içinde 5 dk' lık spektral kayıtlar alındı.

## **2. Biyokimyasal ölçümler**

Troponin I değeri 50 µl serum kullanılarak invitro VIDAS<sup>®</sup> analyser cihazında VIDAS<sup>®</sup> TROPONIN I Ultra, USA kitiyle kantitatif olarak ölçüldü sonuçlar ng/ml olarak elde edildi. Kitin özelliği nedeniyle troponin I' nin 0.02 µg/L altındaki değerleri negatif kabul edildi. Troponin I' nin 0.02 µg/L' den yüksek olduğunda değerler kantitatif olarak ölçüldü.

CK ve CK-MB değeri 50 µml serum kullanılarak invitro Cobas<sup>®</sup> 6000 cihazında CKL ve CKMBL Roche, USA kitiyle kantitatif olarak ölçüldü. Sonuçlar U/l olarak elde edildi.(normal değerler CK; kadın 0 – 140 U/l, erkek 0 – 170 U/l, CK-MB; 0-24 U/l)

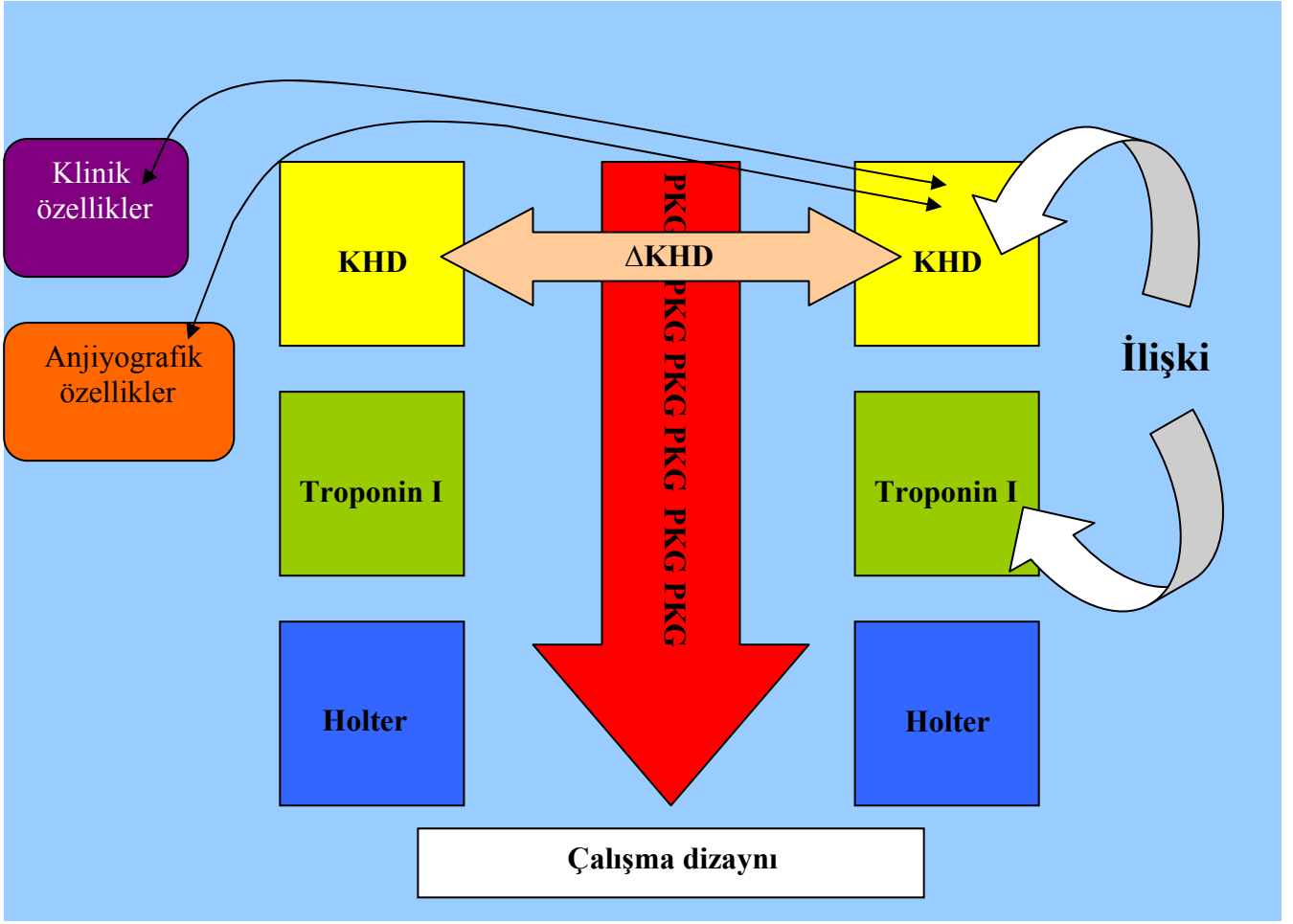
Tokluk kan şekeri için kan örneği, hastalara verilen 400 kalorilik kahvaltıdan 2 saat sonra alındı. Tanı koyulmamış DM' li hastaların tespiti için açlık ve tokluk kan şekeri ölçümü için alınan kan 3500 devirde 10 dakika santrifüje edildikten sonra elde edilen serumdan glukoz oksidaz yöntemiyle ölçüldü. Total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, trigliserid enzimatik yöntemlerle ölçüldüler. Bun aynı şekilde müdahale edildikten sonra üreaz ile kreatinin ise alkalın pitrat nondeproteinizasyon endpoint ile ölçüldü.

**Tablo IV**

<b>Alınma kriterleri</b>
• Elektif şartlarda PKG uygulanan hastalar
• 30-85 yaşları arasındaki hastalar
• PKG öncesi ve sonrası 24 saatlik holter ve 5 dk'lık frekans bağımlı ölçüm alınanlar

**Tablo V**

<b>Dışlanma kriterleri</b>
• Yakın tarihte geçirilmiş MI (<6 ay) ya da koroner arter bypass öyküsü olması
• Diyabeti olan hastalar
• Kronik renal yetersizliği olan hastalar (Kreatin>2 mg/dl)
• Kronik karaciğer hastalığı olan hastalar
• Ciddi kalp kapak hastalığı olan hastalar
• Alınan holter kayıtlarında anormal vuruların (AES, VES. vb) temizlenmesi, kaydedilen R dalgalarının en az %85'nin normal R vurusu olması, bunların sağlanamadığı kayıtlar
• 5 dakikalık Frekans bağımlı ölçümlerde alet artefaktı ve ses artefaktı olması
• Daha önceden bilinen sol ventrikül EF düşüklüğü(< %40)
• Kalp ritminin sinüs dışı olması
• Heparin, aspirin ya da klopidogrele kesin kontrendikasyonu olan hastalar



Şekil IV

### 3. Holter monitorizasyonu

Tüm hastalar işlem öncesi ve sonrası, EKG Holter sistemi NOVACOR<sup>®</sup> vista plus. (NOVACOR<sup>®</sup> S.A - France ) ile 24 saat süreyle monitörize edildi. Kayıtlar bilgisayar ortamına aktarılarak önce Holter programı Holtersoft ULFIMA version 2.4.4 (NOVACOR<sup>®</sup> S.A - France ) ile analiz edildi. Sonrasında kayıtlar görsel olarak incelendi ve parazitli bölgeler analiz dışı bırakıldı.

### 4. KHD analizi

*KHD zaman bağımlı parametreleri ( SDNN, SDANN, PNN50, RMSSD, Triangular indeks);* Holter programı aracılığıyla 24 saatlik EKG kayıtları üzerinden, otomatik olarak hesaplandı.

*KHD frekans bağımlı parametreleri (toplam güç, LF, HF, LF/HF);* Klemp uçlu bipolar XYZ hasta kablosu, EKG Master USB cihazı (tepa® Ltd, Türkiye) kullanılarak elde edilen veriler, HiRes ve WinEKG Pro XYZ yazılımları (tepa® Ltd, Türkiye) kullanılarak hesaplandı. Amerikan kalp birliği tarafından 1996' da yayınlanan kılavuza uygun olarak sessiz, dış uyaranlara kapalı bir odada, sabah saat 09 - 11 arasında, kayıtların en az 5 dk olmasına dikkat edildi (**Tablo I-II**).

## **5. Koroner anjiyografi değerlendirilmesi ve PKG**

İşlem kararı en az iki girişimsel kardiyolog [Amerikan kardiyoloji koleji / Amerikan kalp birliği (ACC/AHA) kılavuzuna uygun olarak, yetişkin kateterizasyonu 300 vaka / yıl, yetişkin PKG prosedürleri  $\geq 75$  fakat  $\leq 1000$  vaka /yıl] ve kardiyovasküler cerrah ile izlenerek PKG kararı alındı. Majör epikardiyal koroner arter segmentlerinde, %50 veya üzerinde darlık yapan lezyonlar, anlamlı darlık olarak kabul edildi. Hasta damar sayısı, hangi damar veya damarlara girişim yapılacağı, girişim yapılacak lezyon sayısı kaydedildi. Lezyon özellikleri ACC/AHA koroner lezyon sınıflaması(35) (**Tablo VI**) (Birden fazla koroner lezyona girişim yapılan vakalarda daha kompleks olan lezyon temel alındı) ve Epikardiyal koroner arterlerdeki akım ise The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) koroner akım sınıflaması ile değerlendirildi (36)(**Tablo VII**).

Hastalar en az 6-8 saat açlıktan sonra işleme alındı. Bütün hastalar PKG hakkında bilgilendirildi, imzaları alındı. PKG öncesinde, 300 mg aspirin ve yükleme dozunda (600 mg) klopidogrel verildi. Rutin sedasyon prosedürü ve lokal anestezi uygulandı. Görüntüleme için, Philips Integris sistemi ve Philips H3000 ve H5000 cihazları kullanıldı. PKG femoral arter yolu kullanılarak yapıldı. Guiding kateter yerleştirildikten sonra, işlem öncesi anjiyografik görüntüler elde edildi. Tüm hastalara, non-iyonik kontrast madde kullanıldı. Sonrasında, 10000 U heparin, intravenöz (IV) yolla uygulandı. Her saat, ek 5000 ü heparin IV tekrarlandı. Lezyonun distaline, 0.014 inç kılavuz tel ile geçildi, lezyonun bulunduğu segmente ve referans çapına uygun olarak seçilen balon sonrası stent veya direkt stentleme yoluyla, girişimsel kardiyoloğun uygun gördüğü sıra ile lezyon dilate edildi. İşlem öncesi veya işlem esnasında, gerekirse nitrogliserin, trofiban (10µg/kg bolus dozunu takiben, en az 24 saat süresince 0.15 µg/kg/dak dozunda infüzyon şeklinde) uygulandı.

İşlem başarısının değerlendirilmesi; Anjiyografik olarak koroner darlığın eğer stent implantasyonu uygulandıysa %20'nin altına indirilmesi ( hastaların %100' ne stent



uygulandı), işlem sırasında mekanik komplikasyonları (diseksiyon, ani koroner tıkanma, yan dal oklüzyonu, no-reflow fenomeni, intrakoroner trombus, distal embolizasyon) görülmemesi yada klinik olarak ölüm, miyokard infarktüsü (MI) veya acil koroner arter by-pass greftlemesi (KABG) ihtiyacı olmaması olarak tanımlandı.

No-reflow fenomeni epikardiyel koroner arterde lüminal açıklığın tam olarak sağlanmasına rağmen TIMI 3 koroner akımın sağlanamaması olarak tanımlandı.

PKG sonrasında koroner arter distalinde gelişen lüminal dolma defektleri distal embolizasyon olarak değerlendirildi.

Çalışmaya alınan hastaların %100' de; klinik darlığın %0' a indiği, TIMI 3 akım olduğu, yan dal oklüzyonu ve diğer mekanik komplikasyonların görülmediği kaydedildi. Klinik olarak hastalarda ölüm, MI, koroner arter bypass gereksinimi olmadı.

## **6. İstatistiksel analiz**

Çalışmamızda sonuçlar, ortalama  $\pm$  standart sapma olarak gösterildi. Sürekli değişkenleri karşılaştırmak için, student t-testi, holter bulguları normal dağılım göstermediği için logaritmik transformasyon yapıldıktan sonra nonparametrik olarak analiz edildi. Kategorik değişkenler için ki kare ve Fisher Exact ki kare testi kullanıldı. Korelasyon analizi için, Pearson korelasyon katsayısı (r) hesaplandı. Korelasyon katsayısı |0 ile 0.25| arasında olanlar; düşük derecede, |0.25 ile 0.50| arasında olanlar; orta derecede, |0.50 ile 0.75| arasında olanlar; güçlü derecede, |0.75 ile 1| arasında olanlar; çok güçlü derecede korele olarak tanımlandı. Birden fazla sürekli değişkenin karşılaştırılmasında Oneway Anova testi kullanıldı. Grupların kendi içlerinde birbirleriyle kıyaslaması için Tukey metodu uygulandı. Stepwise logistic regresyon analizi ile bağımsız değişkenler belirlendi.  $\Delta$ LF/HF' nin troponin(+)’ liğini öngördürücü gücü; pozitif ve negatif prediktif değerleri “receiver operator curve” (ROC) analizi yapılarak test edildi. P değerinin 0.05’in altında olması, anlamlı olarak kabul edildi. Tüm hesaplamalar, SPSS 15 “Statistical Package for Social Sciences” istatistik programı kullanılarak yapıldı.

**Tablo VI****ACC/AHA koroner lezyon sınıflaması**

Düşük Riskli Koroner Lezyonlar	
Diskret (<10 mm uzunluğunda) Konsantrik <45° açılı Kolay ulaşılabilir Kalsifikasyon yok yada çok az Tam tıkalı olmayan Ostiumda lokalize olmayan Majör yan dal tutulumu olmayan Trombüs izlenmeyen lezyonlar	<b>TİP A</b>
Orta Riskli Koroner Lezyonlar	
Tübüler (10-20 mm uzunluğunda) Eksantrik Proksimal segmentte orta derecede tortiozite >45° ve <90° açılı Düzensiz kontürlü Orta derece yada yoğun kalsifikasyon gösteren Tam tıkalı olan (3 aydan daha kısa süredir) Ostiumda lokalize olan Çift kılavuz tel gerektiren bifurkasyon lezyonu Trombüs içeren lezyonlar	<b>TİP B</b>
Yüksek Riskli Koroner Lezyonlar	
Diffüz (>20 mm uzunluğunda) Proksimal segmentte ileri derecede tortiozite >90° açılı Tam tıkalı olan (3 aydan daha uzun süredir) Belirgin majör yan dal tutulumu olan Frajil lezyonlu dejenere venöz greft lezyonlarıdır.	<b>TİP C</b>

**Tablo VII**

<b>TIMI Koroner Akım Sınıflaması</b>	
TIMI 0	Oklüzyon sonrası perfüzyon yok
TIMI 1	Kontrast madde oklüzyonu geçiyor, ancak distal koroner yatağı tam olarak doldurmuyor
TIMI 2	Kontrast madde distal yatağı tamamen dolduruyor, ancak kontrast maddenin doluş yada yıkanma hızı normal arterlerle karşılaştırıldığında yavaş
TIMI 3	Kontrast maddenin distal koroner yatağı doldurma ve yıkanma hızı normal arterler ile aynı

## **VI. BULGULAR**

### **1. Hastaların klinik özellikleri**

Çalışmaya alınan hastaların 20' i (%60) erkek, 13' ü (%40) kadındı. Ortalama yaş 65,6±9,7 idi. Risk faktörleri değerlendirildiğinde, hastaların 30' da (%90) HT, 21' de (%63) bozuk glukoz düzeyleri (15' de %45 BAG ve 6' da %18 BGT), 30' da (%90) hiperkolesterolemi, 32' de (%96) LDL yüksekliği, 17' de (%51) HDL düşüklüğü, 18' de (%54) trigliserid yüksekliği, 9' da (%27) aktif sigara kullanımı, 15' de (%45) aile hikayesi, 27' de (%81) abdominal obezite, 13' de (%39) obezite vardı. İşlem öncesi Hemoglobin değeri ortalama 13,06±1,5, kreatinin değeri ortalama 0,99±0,4 dü (TabloVIII).

**Tablo VIII**

Hastaların klinik özellikleri			
Değişken	n: 33	Yüzde(%)	
Cinsiyet	Erkek	20	%60
	Kadın	13	%40
Yaş	65,64±9,7		
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	28,15±2,65		
Abdominal obezite	27		%81
Aile hikayesi	15		%45
Hipertansiyon	30		%90
Glukoz değerleri	Normal	12	%36
	BAG	15	%45
	BGT	6	%18
Sigara hikayesi	9		%27
Total Kolesterol	224,3±47,2		%90
LDL	134,3±47,3		%96
HDL	44,2±11,1		%52
Trigliserid	172,7±95,8		%55
Hemoglobin	13,06±1,50		
Kreatinin	0,99±0,4		

VKİ: Vücut Kitle İndeksi, BAG: Bozulmuş Açlık Glukozu, BGT: Bozulmuş Glukoz Toleransı

## 2. Hastaların koroner anjiyografik özellikleri

Hastaların koroner anjiyografileri değerlendirildiğinde, 27' de (%81) tek damar, 5' de (%16) iki damar, 1 (%3) hastada üç damar hastalığı vardı. Lezyonların damarsal dağılımı, 11' de (%34) sol ön inen koroner arter (LAD) lezyonu, 8' de (%24) sirkumfleks koroner arter (CXA) lezyonu, 8' de (%24) sağ koroner arter (RCA) lezyonu, 1' de (%3) LAD+CXA lezyonu, 4' de (%12) LAD+RCA lezyonu, 1 (%3) hastada ise 3 damarda lezyon vardı. Girişim yapılan lezyon sayısı, 24'ünde (%72) tek lezyona, 6' sında (%19) iki lezyona, 2' sinde (%6) üç lezyona, 1 (%3) hastada ise dört lezyona girişim yapıldı. Lezyon özellikler, 4'ü (%12) tip A lezyon, 23' ü (%69) tip B lezyon, 6'ı (%19) tip C lezyonu. İşlem öncesi koroner akım değerlendirildiğinde, 3' de (%9) TIMI II akım, 30' da (%91) TIMI III akım mevcuttu. Hastaların koroner anjiyografik özellikleri **Tablo IX** özetlendi.

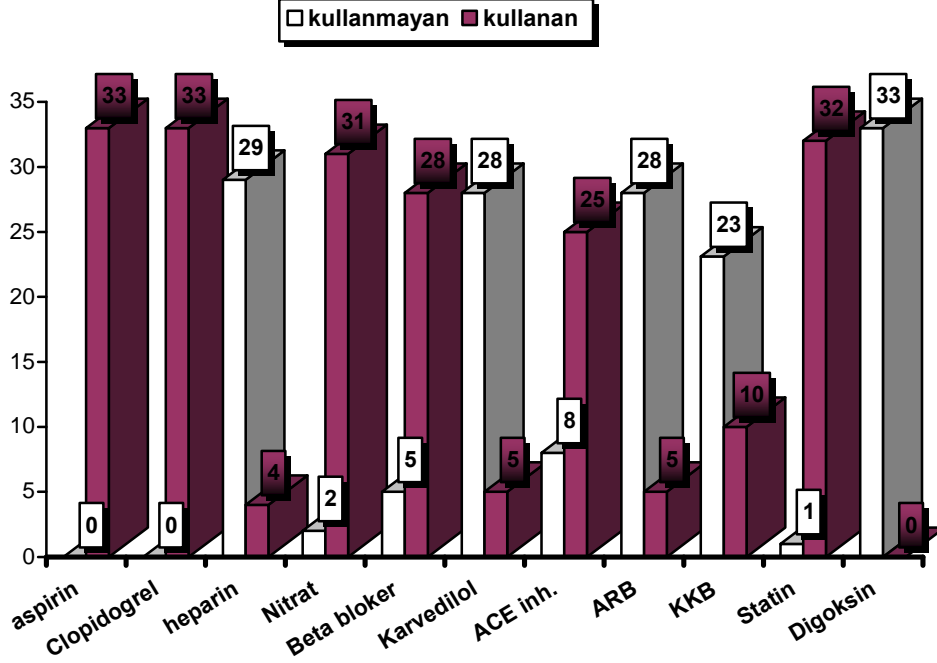
**Tablo IX**

<b>Hastaların koroner anjiyografik özellikleri</b>		
<b>Değişken</b>	<b>n: 33</b>	<b>yüzde (%)</b>
<b>KAH yaygınlığı</b>		
Tek damar	27	%81
İki damar	5	%16
Üç damar	1	%3
<b>Hedef damar</b>		
LAD	11	%34
CxA	8	%24
RCA	8	%24
LAD+CxA	1	%3
LAD+RCA	4	%12
3 damar	1	%3
<b>İşlem öncesi TIMI</b>		
II	3	%9
III	30	%91
<b>Lezyon tipi</b>		
A	4	%12
B	23	%69
C	6	%19
<b>Girişim yapılan lezyon sayısı</b>		
1	24	%72
2	6	%19
3	2	%6
4	1	%3

LAD: Sol ön inen koroner arter, CxA: Sirkumfleks koroner arter, RCA: Sağ koroner arter, TIMI: The Thrombolysis in Myocardial Infarction

### 3. İlaç kullanımı

Hastaların ilaç kullanımı değerlendirildiğinde, tamamında aspirin ve klopidogrel, 4' ünde (% 12) heparin, 31' de (%93) nitrat, 28' de (%85) beta bloker, 5' de (%15) karvedilol, 25' de (%75) ACE inh. , 5'de (%15) ARB, 10' da (%30) Kalsiyum kanal blokerleri (KKB), 32' de (%97) statin kullanımı vardı. Özellikle KHD etkileyen, beta bloker etkinlik (%85' i beta bloker ve %15' i karvedilol kullanıyor), digoksin ( hiçbir hasta kullanmıyor) kullanımı açısından fark yok ve ACE inh., ARB toplam kullanımı %90' dı (Şekil V).



ACE inh: Anjiyotensin converting enzim inhibitörü, ARB: Anjiyotensin II reseptör blokerleri  
KKB: Kalsiyum kanal blokerleri

Şekil V

#### 4. PKG sonuçları

Hastaların tümüne PKG, Florence Nightingale Hastanesi Kateter laboratuvarında yapıldı. Tüm lezyonlara stent uygulandı. PKG uygulanan tüm lezyonlardaki darlıklar %0 indi ve TIMI III akım sağlandı. Girişim sonrası komplikasyon olarak tanımlanacak ayrıca kardiyak markırlarda yükselme farkı yaratabilecek diseksiyon, ani koroner tıkanma, yan dal oklüzyonu, no-reflow fenomeni, intrakoroner trombüs, distal embolizasyon görülmedi. Hastaların revaskülarizasyon sonrası klinik takiplerinde, majör kardiyak veya serebral olaya rastlanmadı, tümü 48 saat içinde taburcu edildi.

##### 4.1 Kardiyak markırlara PKG' in etkisi

Hastaların PKG' den önce saptanan, ortalama CK, CK-MB, Troponin I değerleri sırasıyla 63,3±39 U/l, 12,6±2,6 U/l, 0,01 µg/L' den, PKG sonrasında, sırasıyla 125,3±90 U/l, 20,3±5,7 U/l, 0,21±0,37 µg/L' ye yükseldi. CK, CK-MB, Troponin I' daki bu yükselme istatistiksel olarak anlamlıydı (yine sırasıyla p<0,001, p<0,001, p<0,001). (Tablo X).

**Tablo X**

<b>PKG'in kardiyak markırlara etkisi</b>			
	<b>İşlem öncesi</b>	<b>İşlem sonrası</b>	<b>P değeri</b>
<b>CK</b>	63,3±39	125,3±90	<b>&lt;0,001</b>
<b>CK-MB</b>	12.6±2,6	20.3±5,7	<b>&lt;0,001</b>
<b>Troponin I</b>	0,01	0,21±0,37	<b>&lt;0,001</b>

**CK: kreatin kinaz, CK-MB: kreatin kinaz MB bandı**

#### **4.2 Holter parametrelerine PKG' in etkisi**

Hastaların PKG, öncesi ve sonrası holter parametreleri değerlendirildi. Ortalama kayıt süresi işlem öncesi 19,2±1,4 saat ve işlem sonrası 21,3±1,9 saattir. Maximum kalp hızı işlem öncesi ortalama 101,4±22,1 dakika, işlem sonrası ortalama 106,4±17,2 dakika aralarında anlamlı fark (p=0,53) yoktu. Minimum kalp hızı işlem öncesi ortalama 48,9±9,8 dakika, işlem sonrası ortalama 51,6±10,6 dakikaydı, istatistiksel olarak anlamlı derecede (p=0,04) artmıştı. Ortalama kalp hızı işlem öncesi ortalama 66,12±11,6 dakika, işlem sonrası ortalama 68,12±10,6 dakika aralarında anlamlı fark (p=0,12) yoktu. Atriyal erken atım (AEA) işlem öncesi ortalama 518,8±1683 işlem sonrası 272,03±943' tü istatistiksel olarak anlamlı derecede (p=0,001) azalmıştı (ayrıca işlem öncesi 25 hastada %76, işlem sonrası 19 hastada %57 AEA görüldü). İdiyoventriküler ritm (İVR) işlem öncesi hiçbir hastada görülmezken işlem sonrası 4 (%12) hastada görüldü, yine Akselere idioventriküler ritm (AİVR) işlem öncesi hiçbir hastada görülmezken işlem sonrası 1 (%3) hastada görüldü, İVR' deki artış istatistiksel olarak anlamlı derecede (p=0,04) iken AİVR' deki artış istatistiksel olarak anlamlı derecede (p=0,31) değildi. Diğer görülen holter parametreleri atriyal taşikardi (AT), tek ventriküler erken atım (tek VEA), couplet ventriküler erken atım (couplet VEA), bigemine ventriküler erken atım (bigemine VEA), trigemine ventriküler erken atım (Trigemine VEA) işlem öncesi ve sonrasına göre tek VEA azalma olurken diğerlerinde artış görüldü ama hiç biri istatistiksel olarak anlamlı derecede (sırasıyla p=0,73, p=0,15, p=0,98, p=0,28, p=0,1) farklı değildi. Genel popülasyondaki gibi, hastaların holter

parametre bulgularının dağılımı geniş olduğu için değerler ortalama±standart sapma olarak verilirken, aralarındaki anlamlılık düzeyi kategorik trasformasyon yapılarak nonparametrik testlerle hesaplandı (**Tablo XI**).

**Tablo XI**

<b>PKG'in holter parametrelerine etkisi</b>			
	<b>İşlem öncesi</b>	<b>İşlem sonrası</b>	<b>P</b>
<b>Maximum kalp hızı</b>	101,4±22.1	106,4±17.2	0,53
<b>Minimum kalp hızı</b>	48,9±9,8	51,6±10,6	<b>0,04</b>
<b>Ortalama kalp hızı</b>	66,12±11,6	68,12±10,06	0,12
<b>AEA</b>	518,8±1683	272,03±943	<b>0,001</b>
<b>Atriyal taşkardi</b>	0,12±0,33	0,15±0,36	0,73
<b>Tek VEA</b>	88,6±192,7	85,3±219,5	0,15
<b>Couplet VEA</b>	0,24±0,96	0,42±1,54	0,98
<b>Bigemine VEA</b>	0,84±3,60	1,5±6,9	0,28
<b>Trigemine VEA</b>	0,69±2,92	4,03±13,3	0,1
<b>İVR</b>	0	0,12±0,33	<b>0,04</b>
<b>AİVR</b>	0	0,03±0,17	0,31

**AEA:** Atriyal erken atım, **Tek VEA:** Tek ventriküler erken atım, **Couplet VEA:** Couplet ventriküler erken atım, **Bigemine VEA:** Bigemine ventriküler erken atım, **Trigemine VEA:** Trigemine ventriküler erken atım  
**İVR:** İdiyoventriküler ritm, **AİVR:** Akselere idiyoventriküler ritm

#### **4.3 KHD parametrelerine PKG' in etkisi**

Hastaların KHD zaman bağımlı ve frekans bağımlı parametrelerinin, PKG öncesi ve sonrası ölçümleri incelendi. SDNN işlem öncesi ortalama 112,7±57,5 ms' den işlem sonrası ortalama 109,5±72,3 ms' e azaldı, aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,01). SDANN işlem öncesi ortalama 89,8±42,3 ms' den işlem sonrası ortalama 86,7±45,2 ms' e azaldı, aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p=0,41) değildi. PNN50 işlem öncesi ortalama %9,55±6,77' den işlem sonrası ortalama



%7,75±10,2' e azaldı, aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,01). RMSSD işlem öncesi ortalama 34,2±16,6 ms' den işlem sonrası ortalama 33,3±18,8 ms' e azaldı, aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p=0,82) değildi. TAİ işlem öncesi ortalama 40,7±17 ms' den işlem sonrası ortalama 40,4±28,9 ms' e azaldı, aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p=0,16) değildi. Toplam güç işlem öncesi ortalama 2639,8±817 ms<sup>2</sup>'den işlem sonrası ortalama 2237,9±712 ms<sup>2</sup>' e azaldı, aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,01). LF işlem öncesi ortalama 735,2±307,4 ms<sup>2</sup>'den işlem sonrası ortalama 762,1±317,6 ms<sup>2</sup>' e yükseldi, aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p=0,18) değildi. HF işlem öncesi ortalama 343,6±188,1 ms<sup>2</sup>'den işlem sonrası ortalama 262,3±181,6 ms<sup>2</sup>' e azaldı, aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,01). LF/HF işlem öncesi ortalama 2,4±0,78 ms<sup>2</sup>'den işlem sonrası ortalama 2,9±0,82 ms<sup>2</sup>' e yükseldi, aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,01). PKG' in KHD parametrelerine olan etkisi (**Tablo XII**) özetlendi.

**Tablo XII**

<b>PKG'in KHD parametrelerine etkisi</b>			
	<b>İşlem öncesi</b>	<b>İşlem sonrası</b>	<b>P</b>
<b>SDNN</b>	112,7±57,5	109,5±72,3	<b>0,01</b>
<b>SDANN</b>	89,8±42,3	86,7±45,2	0,41
<b>PNN50</b>	9,55±6,77	7,75±10,2	<b>0,01</b>
<b>RMSSD</b>	34,42±16,6	33,3±18,08	0,82
<b>TAİ</b>	40,7±17	40,4±28,9	0,16
<b>TOPLAM GÜÇ</b>	2639,8±817	2237,9±712	<b>0,01</b>
<b>LF</b>	735,2±307,4	762,1±317,2	0,18
<b>HF</b>	343,6±188,1	262,3±181,6	<b>0,01</b>
<b>LF/ HF</b>	2,4±0,75	2,9±0,82	<b>0,01</b>

**SDNN:** İnceleme boyunca bütün NN intervallerinin standart sapması, **SDANN:** 5 dk' lık kayıtlarda bütün NN intervallerinin standart sapmalarının ortalaması, **PNN50:** NN 50 sayısının toplam tüm NN sayısına bölümü, **RMSSD:** 24 saatlik kayıta ardışık NN aralıkları farklarının karelerinin Toplamının karekökü, **TAİ:** Triangüler index, **LF:** Düşük frekans, **HF:** Yüksek frekans

#### 4.4 KHD parametrelerinin değişiminin klinik özelliklerle ilişkisi

KHD' nin PKG sonrası değişiminin diğer parametrelerle ilişkisini incelemek için, her bir KHD parametresinin değişim yüzdesi (%) hesaplandı ve ilişkinin anlamlılığı, düzeyi araştırıldı (örnek: SDNN' deki değişim  $\Delta$ SDNN olarak gösterildi).

korelasyon analizi ile incelendi. *Cinsiyet* ile,  $\Delta$ SDNN arasında orta derecede ( $r=0,44$ ,  $p=0,009$ ),  $\Delta$ SDANN arasında orta derecede ( $r=0,42$ ,  $p=0,01$ ),  $\Delta$ PNN50 arasında orta derecede ( $r=0,36$ ,  $p=0,03$ ) korelasyon saptandı, diğerleriyle ise korelasyon saptanmadı. *Yaş* ile  $\Delta$ SDNN arasında ters orta derecede ( $r=-0,47$ ,  $p=0,005$ ),  $\Delta$ PNN50 arasında ters orta derecede ( $r=-0,48$ ,  $p=0,004$ ),  $\Delta$ RMSSD arasında ters orta derecede ( $r=-0,45$ ,  $p=0,007$ ),  $\Delta$ TAİ arasında ters orta derecede ( $r=-0,40$ ,  $p=0,01$ ).  $\Delta$ LF/HF arasında güçlü derecede ( $r=0,53$ ,  $p=0,001$ ) korelasyon saptandı, diğerleriyle ise korelasyon saptanmadı. *Abdominal obezite* ile,  $\Delta$ LF/HF arasında orta derecede ( $r=0,40$ ,  $p=0,02$ ) korelasyon saptandı, diğerleriyle ise korelasyon saptanmadı. *Glukoz düzenlemesi* ile  $\Delta$ LF arasında orta derecede ( $r=0,35$ ,  $p=0,04$ ),  $\Delta$ LF/HF arasında orta derecede ( $r=0,45$ ,  $p=0,007$ ) korelasyon saptandı, diğerleriyle ise korelasyon saptanmadı. *Hemoglobin düzeyi* ile  $\Delta$ PNN50 arasında güçlü derecede ( $r=0,54$ ,  $p=0,001$ ) korelasyon saptandı, diğerleriyle ise korelasyon saptanmadı. *Kreatinin düzeyi* ile  $\Delta$ HF arasında ters orta derecede ( $r=-0,45$ ,  $p=0,007$ ) korelasyon saptandı, diğerleriyle ise korelasyon saptanmadı. *VKİ, Aile hikayesi, Hipertansiyon, Sigara hikayesi, hiperkolesterolemi, LDL yüksekliği, HDL düşükliğü Trigliserid yüksekliği* ile korelasyon saptanmadı. KHD parametrelerinin değişiminin klinik özelliklerle ilişkisi (**Tablo XIII**) özetlendi.

#### 4.5 KHD parametrelerinin değişiminin koroner anjiyografik özelliklerle ilişkisi

korelasyon analizi ile incelendi. *KAH yaygınlığı* ile  $\Delta$ LF/HF arasında orta derecede ( $r=0,35$ ,  $p=0,04$ ) korelasyon saptandı, diğerleriyle ise korelasyon saptanmadı. *Hedef damarla*, KHD parametrelerinin değişiminin ilişkisini incelemek için tek damar, tek lezyon içerenler Grup I ve iki damarda lezyonu, birden fazla lezyonu olanlar Grup II şeklinde gruplara bölündü. Böylece saf tek damar ve tek lezyonu olan Grup I' in (örneğin: LAD' tek lezyonu olanlar),  $\Delta$ KHD ile ilişkisi korelasyon analiziyle incelendi. Grup I ile  $\Delta$ LF/HF arasında ters güçlü derecede ( $r=-0,59$ ,  $p<0,001$ ) korelasyon saptandı, diğerleriyle ise korelasyon saptanmadı. *Lezyon tipi* ile  $\Delta$ LF/HF arasında orta derecede ( $r=0,42$ ,  $p=0,01$ ) korelasyon saptandı, diğerleriyle ise korelasyon saptanmadı. *İşlem öncesi TIMI* ile korelasyon saptanmadı. KHD parametrelerinin değişiminin koroner anjiyografik özelliklerle ilişkisi (**Tablo XIV**) özetlendi.

**Tablo XIII**

KHD değişiminin klinik özelliklerle ilişkisi									
	$\Delta$ SDNN	$\Delta$ SDANN	$\Delta$ PNN50	$\Delta$ RMSSD	$\Delta$ TAI	$\Delta$ TOPLAM GÜÇ	$\Delta$ LF	$\Delta$ HF	$\Delta$ LF/HF
<b>Cinsiyet</b>	r:0,44	r:0,42	r:0,36						
Erkek				AD	AD	AD	AD	AD	AD
Kadın	p:0,009	p:0,01	p:0,03						
<b>Yaş</b>	r:-0,47	AD	r:-0,48	r:-0,45	r:-0,4	AD	AD	AD	r:0,53
	p:0,005		p:0,004	p:0,007	p:0,01				p:0,001
<b>VKİ (kg/m<sup>2</sup>)</b>	AD	AD	AD	AD	AD	AD	AD	AD	AD
<b>Abdominal obezite</b>	AD	AD	AD	AD	AD	AD	AD	AD	r:0,40 p:0,02
<b>Aile hikayesi</b>	AD	AD	AD	AD	AD	AD	AD	AD	AD
<b>Hipertansiyon</b>	AD	AD	AD	AD	AD	AD	AD	AD	AD
<b>Glukoz değerleri</b>							r:0,35		r:0,45
Normal BAG BGT	AD	AD	AD	AD	AD	AD	p:0,04	AD	p:0,007
<b>Sigara hikayesi</b>	AD	AD	AD	AD	AD	AD	AD	AD	AD
<b>Total kolesterol</b>	AD	AD	AD	AD	AD	AD	AD	AD	AD
<b>LDL</b>	AD	AD	AD	AD	AD	AD	AD	AD	AD
<b>HDL</b>	AD	AD	AD	AD	AD	AD	AD	AD	AD
<b>Trigliserid</b>	AD	AD	AD	AD	AD	AD	AD	AD	AD
<b>Hemoglobin</b>	AD	AD	r:0,54 p:0,001	AD	AD	AD	AD	AD	AD
<b>Kreatinin</b>	AD	AD	AD	AD	AD	AD	AD	r:-0,45 p:0,007	AD

VKİ: Vücut Kitle İndeksi, BAG: Bozulmuş Açlık Glukozu, BGT: Bozulmuş Glukoz Toleransı

**Tablo XIV**

KHD değişiminin koroner anjiyografik özelliklerle ilişkisi									
	$\Delta$ SDNN	$\Delta$ SDAN	$\Delta$ PNN50	$\Delta$ RMSSD	$\Delta$ TAİ	$\Delta$ TOPLAM GÜÇ	$\Delta$ LF	$\Delta$ HF	$\Delta$ LF/HF
<b>KAH yaygınlığı</b> Tek damar İki damar Üç damar	AD	AD	AD	AD	AD	AD	AD	AD	r:0,35 p:0,04
<b>Hedef damar (Grup I)</b> LAD CxA RCA	AD	AD	AD	AD	AD	AD	AD	AD	r:-0,59 p<0,001
<b>İşlem öncesi TIMI</b> II III	AD	AD	AD	AD	AD	AD	AD	AD	AD
<b>Lezyon tipi</b> A B C	AD	AD	AD	AD	AD	AD	AD	AD	r:0,42 p:0,01

LAD: Sol ön inen koroner arter, CxA: Sirküfleks koroner arter, RCA: Sağ koroner arter, TIMI: The Thrombolysis in Myocardial Infarction

#### 4.6 Troponin (+)' liğinin KHD' ne etkisi

PKG sonrası KHD parametrelerinden SDNN, SDANN, PNN50, RMSSD, TAİ, Toplam güç, HF' nin düştüğünü, LF ve LF/HF' nin yükseldiğini ve SDNN, PNN50, Toplam güç, HF, LF/HF' deki bu değişimin anlamlı olduğunu görmüştük (Tablo XII). KHD' deki bu değişimin PKG sonrası Troponin I değerinde yükselme olan ve olmayanlar arasında fark olup olmadığını anlamak için hasta popülasyonu Troponin I' da yükselme olanlar Troponin (+) ve yükselme olmayanlar Troponin (-) şeklinde iki gruba ayrıldı. PKG'e  $\Delta$ KHD' nin cevabının, Troponin(+) grupta Troponin (-) gruba kıyasla  $\Delta$ HF hariç daha belirgin olduğu  $\Delta$ SDNN,  $\Delta$ SDANN,  $\Delta$ PNN50,  $\Delta$ RMSSD,  $\Delta$ TAİ,  $\Delta$ Toplam güç daha düşüktü,  $\Delta$ LF,  $\Delta$ LF/HF daha yüksekti ama sadece  $\Delta$ LF/HF yönünden aradaki fark anlamlıydı (p=0,01). (Tablo XV).

**Tablo XV**

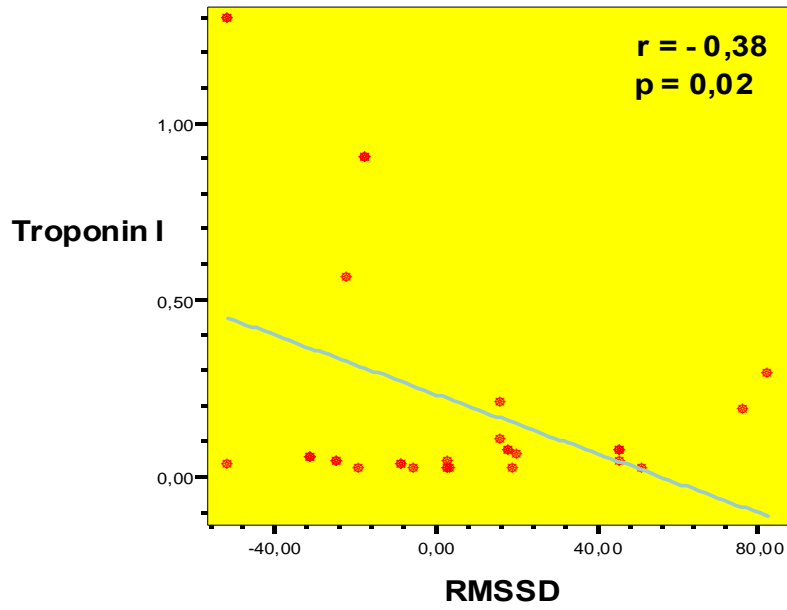
<b>KHD parametrelerin Troponin gruplarına dağılımı</b>			
	<b>Troponin (-)</b>	<b>Troponin(+)</b>	<b>P</b>
$\Delta$ SDNN	13,5±30,8	12,4±35,4	0,92
$\Delta$ SDANN	-2,3±17,5	-8,4±24,5	0,41
$\Delta$ PNN50	-9±72,4	-24,2±49,2	0,5
$\Delta$ RMSSD	5,8±40,3	-0,9±26,9	0,58
$\Delta$ TAİ	-1,1±33,7	-9,2±22,1	0,44
$\Delta$ TOPLAM GÜÇ	-14,5±6,8	-14,6±10,6	0,99
$\Delta$ LF	1,9±20,1	2,6±13	0,9
$\Delta$ HF	-30,6±14,9	-20,7±21,5	0,12
$\Delta$ LF/ HF	21,3±18,1	36,1±15,6	<b>0,01</b>

**SDNN:** İnceleme boyunca bütün NN intervallerinin standart sapması, **SDANN:** 5 dk'lık kayıtlarda bütün NN intervallerinin standart sapmalarının ortalaması, **PNN50:** NN 50 sayısının toplam tüm NN sayısına bölümü, **RMSSD:** 24 saatlik kayıta ardışık NN aralıkları farklarının karelerinin Toplamının karekökü, **TAİ:** Triangüler index, **LF:** Düşük frekans, **HF:** Yüksek frekans

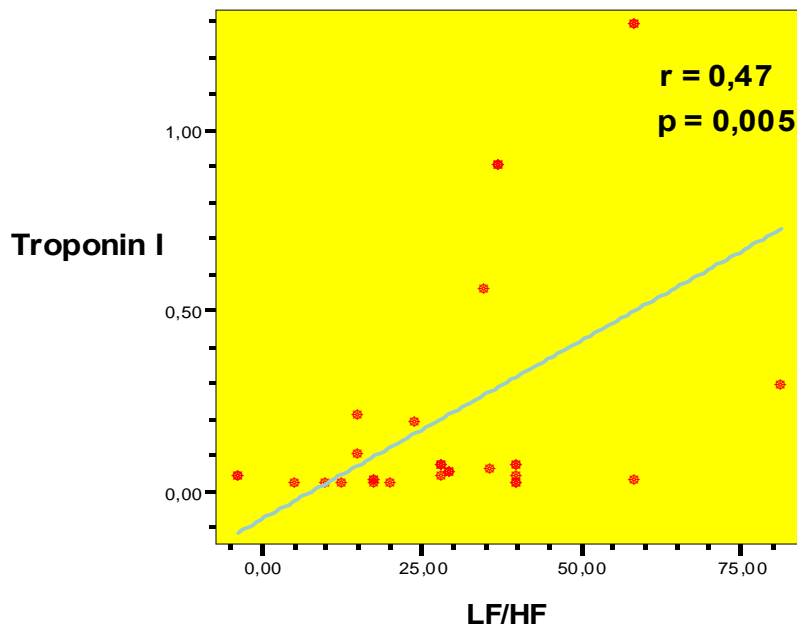
#### **4.7 PKG sonrası Troponin I düzeyi ve $\Delta$ KHD arasındaki ilişki**

*Tek değişkenli analizde;*

Troponin I ile  $\Delta$ RMSSD arasında ters orta derecede ( $r=-0,38$ ,  $p=0,02$ ),  $\Delta$ LF/HF arasında orta derecede ( $r=0,47$ ,  $p=0,005$ ) ilişki saptandı. Troponin I ile  $\Delta$ SDNN ( $r=-0,29$ ,  $p=0,09$ ),  $\Delta$ SDANN ( $r=0,05$ ,  $p=0,77$ ),  $\Delta$ PNN50 ( $r=-0,15$ ,  $p=0,39$ ),  $\Delta$ TAİ ( $r=-0,26$ ,  $p=0,12$ ),  $\Delta$ Toplam güç ( $r=-0,02$ ,  $p=0,87$ ),  $\Delta$ LF ( $r=0,24$ ,  $p=0,55$ ),  $\Delta$ HF ( $r=-0,10$ ,  $p=0,55$ ) arasında ise ilişki saptanmadı. Troponin I ile  $\Delta$ RMSSD,  $\Delta$ LF/HF arasındaki ilişki korelasyon grafiğinde gösterildi (**Şekil VI, Şekil VII**).



**Şekil VI**



**Şekil VII**

*Çok değişkenli analizde;*

$\Delta$ SDNN,  $\Delta$ SDANN,  $\Delta$ PNN50,  $\Delta$ RMSSD,  $\Delta$ TAİ,  $\Delta$ Toplam güç,  $\Delta$ HF,  $\Delta$ LF,  $\Delta$ LF/HF ile oluşturulan lineer regresyon ve stepwise lojistik regresyon modellerinde;

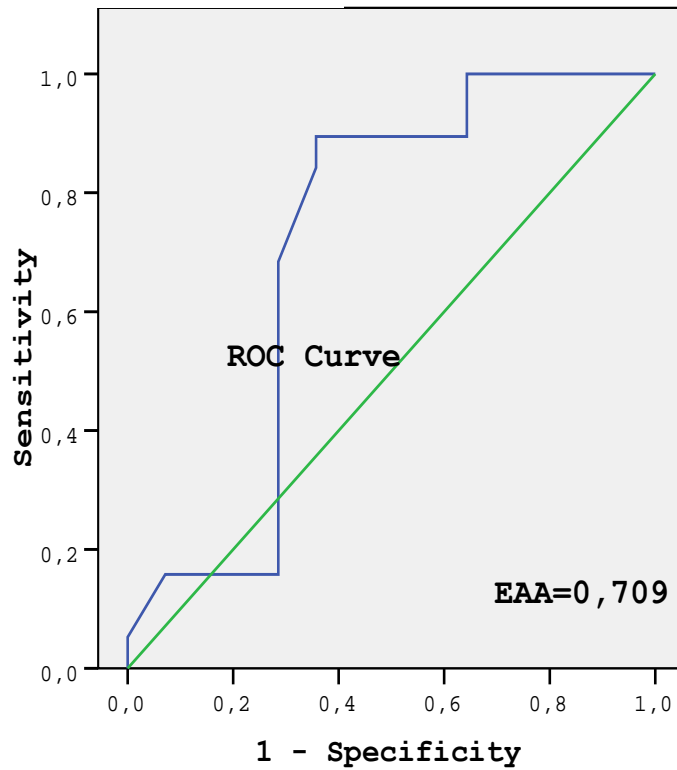
$\Delta$ LF/HF, PKG sonrası Troponin I etkileyen en önemli bağımsız değişkenlerden biri olarak saptandı (beta değeri=0,015,  $\Delta R^2=0,22$ ,  $p=0,006$ ).

$\Delta$ RMSSD, PKG sonrası Troponin I etkileyen önemli bağımsız değişkenlerden biri olarak saptandı (beta değeri=-0,005,  $\Delta R^2=0,36$ ,  $p=0,016$ ).

*ROC analizi;*

$\Delta$ LF/HF ( PKG sonrası LF/HF' deki değişim yüzdesi) ROC eğrisi yöntemiyle Troponin (+)' liğini tahmin etme metodu olarak test edildi. Eğrinin altında kalan alan 0,709 olarak hesaplandı ( **Şekil VIII**). Kesim noktası olarak %16' lık değişme alınması durumunda, bu seviye ve üstü değerler için  $\Delta$ LF/HF' nin sensitivitesi %90, spesifitesi %60 olarak bulundu.

### ROC Eğrisi



**Şekil VIII**

## VII. TARTIŞMA

1980 başlarından itibaren KAH' nın tedavisinde uygulanmaya başlanan balon anjiyoplasti, 1986' da intra koroner stent implantasyonu, PKG medikal ve cerrahi tedaviden sonra üçüncü bir yöntem olmuştur(1,2). Zamanla işlemde kullanılan teknik malzemenin gelişmesi ve operatör deneyiminin artmasıyla, başlangıçta tek damar ve proksimal lezyonlara uygulanırken günümüzde birden fazla damara, kompleks ve birden çok lezyona uygulanabilmektedir(37). 2000'li yıllarda itibaren ise ilaç kaplı stentlerin kullanıma girmesi, tedaviye eklenen antitrombosit ajanlar bir şekilde PKG'i cerrahi tedavinin üstüne taşımıştır(38).

Çalışmamıza elektif şartlarda PKG yapılan hastalar alındı. Hastaların tamamına stent implantasyonu gerçekleştirildi. PKG sonrası başarı ve görülen komplikasyonlar, öncelikle lezyon tipi, KAH' nın yaygınlığı ile ilişkilidir(13). PKG yapılan hastaların çoğunluğu, 27 hasta (%81) tek damar, 23 hasta (%69) tip B lezyon, 24 hasta (%72) tek lezyondu. Elektif şartlarda yapılan hastaların alınması, yakın tarihte MI (< 6ay), AKS gibi hem çalışmamızın planlaması açısından (Troponin değerlerinde işlem öncesi yükselme olmayan), hemde daha komplike işleme neden olabilecek hasta grubu dışlandığı ve de belki en önemlisi operatör deneyiminin çok arttığı dönemler yapıldığı için, tip B lezyonlarda verilen başarı oranları (orta derecede risk, %60-85 başarı) üstünde işlemler gerçekleştirildi(35). Hastaların tamamında PKG sonrası TİMİ III akım sağlandı, darlık %0 indi ve işlem sonrası mekanik (disseksiyon, ani koroner tıkanma, yan dal oklüzyonu, no-reflow fenomeni, intrakoroner trombüs, distal embolizasyon), klinik komplikasyon (ölüm, MI, acil koroner arter bypass ihtiyacı) görülmedi.

### 1. Kardiyak markırlara PKG' in etkisi

İlk söylenmesi gereken PKG sonrası takipte kullanılan EKG ve kardiyak biyomarkırların klinik sonuçları öngörmede duyarlılığı konusunda net bir fikir birliği olmadığı ve sonuçların çelişkili olduğudur. PKG sonrası Q dalgası gelişimi nadir fakat diğer EKG değişiklikleri sık görülür. Q dalgası gelişimi dışındaki EKG değişiklikleri tanısal değildir hatta Q dalgası gelişiminin klinik önemi konusundaki değerlendirmeler karışıktır(39). PKG sonrası kardiyak biyomarkırların klinik sonuçları içinde aynı şeyler söylenebilir.

Her ne kadar Nageh ve arkadaşlarının yaptığı çalışma Troponin I' nın PKG sonrası minör miyokard hasarını saptamada Troponin T' den daha duyarlı olduğunu gösterse de, literatürde bu konu tam bir kesinlik kazanmamıştır(50). Troponin T' nin kronik böbrek



yetersizliğindeki yüksek konsantrasyonları ve iskelet kasıyla çapraz reaksiyon vermesi gibi problemler ikinci jenerasyon kitlerinin geliştirilmesiyle büyük oranda ortadan kalkmıştır(40). Troponin I ile ilgili temel problem ise mevcut kitleri arasında bir standardizasyon olmaması ve farklı üreticilerin farklı eşik değerleri vermesi nedeniyle yapılmış çalışmaların yorumlanmasındaki güçlüktür(41). Yine de genel olarak hem Troponin T, hem de Troponin I' nin miyokard hasarını göstermede CK-MB' den üstün oldukları kabul edilmektedir.

PKG sonrası CK ve CK-MB çalışmalarını incelediğimizde; En az on çalışmanın datalarının değerlendirildiği onbini aşkın hasta içeren bir meta analizde PKG sonrası CK ve CK-MB yükselmesinin mortaliteyle ilişkisi bulunmamış, işlem sonrası kardiyak olay riski ve yüksek maliyetle ilişkili bulunmuştur(40). IMPACT-II çalışmasında elektif PKG yapılan hastaların 30 ve 60' ıncı günlerdeki klinik sonuçları kardiyak biyomarkırların yükselmesiyle olan ilişkisi değerlendirilmiş, yükselmiş CK-MB ile ölüm, reenfaktüs ve acil cerrahi revaskülarizasyon ilişkili, hatta bu ilişki risk derecesiyle korele, işlem başarısından da bağımsız bulunmuştur(42). Yine bir başka metaanalizde CAPTURE, EPIC, EPILOG çalışmalarından 5025 hasta incelenmiş, ılımlı CK ve CK-MB artışı 6 aylık takipte olumsuz kardiyak sonlanımla ilişkili bulunmuştur.(43).

PKG sonrası troponin çalışmalarını incelediğimizde; Bertinchant ve arkadaşları elektif PKG sonrası 105 hastanın %18-21'inde troponin pozitifliği geliştiğini belirlemiş, ancak ortalama 16 aylık takipte Troponin I pozitifliği ile klinik sonlanım arasında bir ilişki saptamamışlardır(44). Fuchs ve arkadaşları, düşük riskli 1129 hastanın PKG sonrası takip edildiği çalışmalarında, işlem sonrası normalin 3 katı ve fazlası Troponin I seviyeleri ve beraberinde CK-MB artışı gözlenmesinin hastane içi olumsuz sonlanımı öngördüğünü ancak 8 aylık takipte kardiyak olay gelişimiyle ilişkisi olmadığını belirtmişlerdir(45). Phillips ve arkadaşları yüksek riskli hastaları çalışma dışı bıraktıkları, 320 vakadan oluşan çalışmalarında elektif PKG sonrası %60 oranında Troponin I pozitifliği saptamışlar, ancak 3 yıllık takipte Troponin I pozitifliğinin olumsuz kardiyak sonlanımla bir ilişkisi olmadığını öne sürmüşlerdir(46). Kini ve arkadaşları yine yüksek riskli hastaları çalışma dışı bıraktıkları 2873 hastalık çalışma popülasyonunda elektif PKG sonrası %16,1 oranında CK-MB artışı ve %38,9 oranında Troponin I pozitifliği saptamışlar. Araştırmacılar ortalama 12±6 aylık takipte, normalin 5 katı ve fazlası CK-MB artışı görülmesi ile kardiyak mortalite arasında ilişki olduğunu ancak işlem sonrası Troponin I yüksekliğinin hangi düzeyde olursa olsun kardiyak mortaliteyi öngörmediğini belirtmişlerdir(47).

Bu çalışmaların aksine PKG sonrası kardiyak troponinlerin pozitifliği ile kısa ve/veya uzun dönem kardiyak sonlanım arasında ilişki olduğunu gösteren çok sayıda çalışma vardır.

2352 hastayı içeren PKG sonrası geç yükselen ( 16 saatten sonra) troponin T' nin hastane içi olay habercisi olduğu bulunmuştur(48). 481 hastanın alındığı SYMPHONY çalışmasında PKG sonrası Troponin I yükselmesi ile 90 günlük takipte klinik sonlanım noktaları arasında ilişki bulunmuştur(49). Nageh ve arkadaşları AKS' lu 73 hastanın, PKG sonrası 47'sinde (%64) Troponin I pozitifliği gözlemişler ve ortalama 43±20 haftalık takip sonunda Troponin I pozitifliğinin olumsuz kardiyak sonlanımla ilişkili olduğunu belirtmişlerdir(50). 109 hastanın alındığı başka bir çalışmada CK-MB, troponin T ve Troponin I PKG sonrası uzun dönem takipte ( 20 ay) olumsuz kardiyak sonlanımla ilişkisine bakılmış, Troponin I PKG sonrası miyokard nekrozunu tespit etmekte en duyarlı markır olarak bulunmuş ama prognostik bilgi sağlamak açısından benzer bulunmuşlardır. Yine aynı çalışmada Troponin T ve Troponin I' nin aşırı yükselmeleri olumsuz kardiyak sonlanımla ilişkili bulunmuştur( 51). Kizer ve ark.' ları hem düşük riskli, hem de AKS'lu 212 hastayı dahil ettikleri ve yaklaşık 6 yıl süreyle takip ettikleri çalışmalarında PKG sonrası Troponin T artışının 1 yıllık olumsuz kardiyak sonlanımla kuvvetli şekilde ilişkisi olduğunu ancak sadece normalin 5 katı yada daha fazla Troponin T artışının uzun dönem sonlanımı öngörebildiğini saptamışlardır (52).

Bizim çalışmamızda da beklendiği üzere PKG sonrası CK, CK-MB ve Troponin I anlamlı düzeyde yükseldi. Daha önceki çalışmalarda elde edilen veriler göz önünde tutulduğunda PKG sonrası her düzeyde troponin artışını bir uyarı işareti olarak algılamakta fayda bulunmaktadır. Bizde çalışmalarda belirtildiği gibi kardiyak özgünlüğü en fazla olan Troponin I' yi, PKG sonrası KHD ile olan ilişkisini araştırmak için seçtik.

## **2. Holter parametrelerine PKG' in etkisi**

PKG sonrası maksimum kalp hızı, minimum kalp hızı ve ortalama kalp hızının arttığını, bunlardan sadece **minimum kalp hızındaki** artış anlamlı olduğu gördük. Diğer görülen holter parametrelerinden PKG sonrası, **AEA'** ların anlamlı azaldığı ve **IVR'** in ise anlamlı arttığını gördük.

Kardiyak afferent otonom sinir lifleri enfarktüs, iskemi veya reperfüzyon ile uyarılabilmektedir (53). PKG model olarak koroner arter lümeninde tam bir tıkanıklık oluşturması nedeniyle miyokardiyal iskemiye neden olmaktadır (54). PKG aynı

zamanda koroner arter lümenindeki darlığı açtığı için, kanlanmayı artırarak reperfüzyona neden olmaktadır( 55). Bir çok deneysel veya klinik çalışmada iskeminin otonom sinir sistemine olan etkisi incelenmiştir. Yöntem olarak bir birine benzeyen deneysel iki çalışmada LAD ve CxA arterde tam tıkanıklık oluşturulmuş, her iki çalışmada da sempatik aktivitede artış tespit etmişlerdir. Çalışmalarda yine miyokardiyal iskeminin hem sempatik hemde vagal afferentleri uyurabildiği gösterilmiştir (56,57). Kalp üzerinde otonom sinir sisteminin etkilerine bakarsak, *parasempatik uyarı*; sinus nod (SN) siklus uzunluğunu ve atriyoventriküler nod (AVN) ileti süresini uzatırken, atriyal refrakter periyodu kısaltıp, ventriküler refraktör periyodu uzatmaktadır. *Sempatik uyarı ise*; sinus nod siklus uzunluğunu, atriyoventriküler nod ileti süresini, ventriküler refrakter periyodu kısaltmaktadır(13). Sonuçta otonom sinir sisteminin etkisi bu iki sistem arasındaki etkileşim sonucu ortaya çıkmaktadır.

Bu bilgiler ışığında ise kalp hızlarındaki artışın (sempatik uyarı SN uyarı çıkışını ve AVN' da iletiyi artırmaktadır), AEA' lardaki azalmanın (parasempatik uyarı atriyal refrakter periyodu kısaltarak atriyumun uyarılabilirliğini artırmakta, sempatik uyarının ise atriyal dokuya etkisi yoktur), İVR' deki artışın (sempatik uyarı ventriküler refrakter periyodu kısaltarak ventrikül dokusunda uyarılabilirliği artırmaktadır) **sempatik uyarı artışı, parasempatik uyarının azalmasıyla, dengenin sempatik otonom sinir sistemi yönüne kaymasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.** Ayrıca İVR klasik reperfüzyon aritmisi olduğu ve PKG sonrası görülmesinin beklendiğini de düşünüyoruz. Son olarak PKG sonrası holter parametrelerinin değerlendirmesinde (genel popülasyonun bir özelliği olarak), elde edilen sonuçların geniş dağılım göstermesi ve çalışma grubunun kısıtlılığı nedeniyle yorumunu kısıtlayacağını düşünüyoruz.

### **3. KHD parametrelerine PKG' in etkisi**

Çalışmamızda PKG sonrası SDNN, SDANN, PNN50, RMSSD, TAI, Toplam Güç, HF' de azalma ve LF, LF/HF' de artma tespit ettik. **SDNN, PNN50, Toplam Güç, HF, LF/HF'** deki değişimler anlamlıydı.

Literatürde PKG sırasında veya sonrasında KHD analizi ile ilgili çok az sayıda çalışma vardır. Airaksinen ve ark. yaptığı çalışmada PKG sonrası hastaların %60' da KHD değişikliği olmazken, %26' da KHD artmış, %14' de KHD azalmıştır(58). Sedziwy ve ark. yaptığı çalışmada başarılı PKG sonrası kalbin otonomik kontrolünün düzeldiği, 2 hafta sonra parasempatik kontrolünün arttığı, işlemden 12 ay sonra bile otonom kontroldeki faydalı etkinin sürdüğünü göstermişlerdir (24). Castro ve ark. yaptığı çalışmada PKG sonrası sempatik aktivitenin arttığı, genel KHD' nin ilk önce azaldığı

sonra arttığını tespit etmişlerdir(23). Klecha ve ark. yaptığı çalışmada kronik total tıkalı koroner arter ve onunla ilişkili miyokardiyal segmenti akinetik olan hastalarda dobutamin stres eko yapılarak kontraktilitede artma olan ve olmayan iki gruba ayrılmış, bu hastalarda KHD çalışılmış ve 6 ay sonunda ilk grupta KHD’de düzelme gözlemiştir(28). Tsai ve ark. yaptığı çalışmada başarılı PKG sonrası egzersiz çalışmasına alınan ve alınmayan hastalarda KHD değerlendirilmiş, egzersiz çalışmasına alınan hastalarda kardiyak parasempatik modülasyonda artma gözlenmiştir(26). Osterhus ve ark. yaptığı çalışmada 42 kişilik hasta grubunda PKG sonrası otonom sinir sistemi yanıtını araştırmışlar, parasempatik güçte anlamlı olmayan azalma ve sempatik güçte artma eğilimi olduğunu göstermişlerdir( 59). Birand ve ark. PKG’ den 24 saat sonra parasempatik güçte azalma ve sempatik etkide artma tespit etmişlerdir(60).

Bizim çalışmamızdaki bulgulara bakarsak, *total KHD gösteren* SDNN, TAI ve Toplam güçte azalma, *parasempatik etkinliği gösteren* PNN50, RMSSD ve HF azalma, *sempatik etkinlik hakkında bilgi veren* LF, LF/HF( aslında sempatik ve parasempatik denge hakkında bilgi verir artması sempatik tarafa kaydığını gösteriyor) ise artma görüldü. Bizim sonuçlarımız Castro ve ark, Tsai ve ark, Osterhus ve ark, Birand ve ark.’larının bulgularını desteklemektedir. Ayrıca holter bulgularında olan sempatik aktivitede artma, parasempatik aktivitede azalmayla da uyumludur.

#### **4. KHD değişiminin ( $\Delta$ KHD) klinik özelliklerle ilişkisi**

Cinsiyetle KHD’nin ilişkisi incelendiği, Huikuri ve ark. çalışmasında orta yaşlı sağlıklı kadınlarda KHD’ ni erkeklere göre daha düşük(61) ve Van-Hoopgenhyze ve ark. yaptığı çalışmada ise KHD’ ni kadın ve erkeklerde benzer(62) bulunmuştur. Bizim çalışmamızda post hoc analiz sonucu  $\Delta$ SDNN erkeklerle ve  $\Delta$ SDANN,  $\Delta$ PNN50 ise kadınlarla ilişkili bulduk.

Çeşitli çalışmalarda yaşlanmayla KHD’ nin azaldığı gösterilmiştir(63,64). Bizim çalışmamızda da buna paralel olarak.  $\Delta$ KHD’nin azalan parametrelerinden  $\Delta$ SDNN,  $\Delta$ PNN50,  $\Delta$ RMSSD,  $\Delta$ TAI’ nin yaşla ters ilişkili olduğunu, yani yaş artıkça azaldığını,  $\Delta$ KHD’nin artan parametrelerinden  $\Delta$ LF/HF’ nin yaşla güçlü ilişkisi olduğunu, yani yaş artıkça onunda arttığını gözledik.

Lindmark ve ark. yaptıkları çalışmada abdominal yağ dokusu miktarı arttıkça LF, LF/HF değerlerinde artış saptanırken, HF değerlerinde düşüşler gözlemiştir(65). Diğer bir çok çalışmada obezite ile ilişkisine bakılmış sempatik aktiviteyi gösteren parametrelerde artış, parasempatik aktiviteyi gösteren parametrelerde azalma tespit edilmiş (65, 66, 67, 68) ve bu hastalarda artmış sempatik aktivitenin HT gelişimine

neden olduğu yorumu yapılmıştır. Bizim çalışmamızda da sempatoparasepatik dengeyi gösteren, artan (sempatik yöne kayan)  $\Delta\text{LF}/\text{HF}$ 'nin abdominal obezite ile ilişkili olduğunu bulduk.

Bazı çalışmalarda DM' lu hastalarda KHD' nin azaldığı gösterilmiştir(16, 69). Pagani ve ark. henüz otonom nöropati gelişmeyen DM' lu hastalarda bile KHD parametrelerinin azaldığını bildirmişlerdir(70). Çalışmamızda DM dışlanmıştır ama bozuk glukoz değerleri (BAG,BGT) ve normal glukoz değerleri olan gruplara bakıldığında post hoc analiz sonucu, literatürle uygun olmayarak artan  $\Delta\text{LF}/\text{HF}$ 'nin normal grupla, yine artan  $\Delta\text{LF}$  ise literatürle uygun olarak bozuk glukoz değerleri ile ilişkili bulduk.

Diğer değindiğimiz işlem öncesi özelliklerden, Hemoglobinin PKG sonrası azalan  $\Delta\text{PNN50}$  ile ilişkili olduğunu yani Hemoglobin azaldıkça  $\Delta\text{PNN50}$  azaldığını ve kreatinin PKG sonrası azalan  $\Delta\text{HF}$  ile ters ilişkili olduğunu yani kreatinin artıkça  $\Delta\text{HF}$ ' nin azaldığını bulduk. Bu konu ile ilgili yapılmış bilgiye rastlamadık ama genel tıbbi bilgilerle değerlendirdiğimiz de Hemoglobindeki azalma ve Kreatinindeki artma gibi daha kötü işlem öncesi durumlarda KHD' nin daha fazla düşmesini beklemek gerekir.

##### **5. KHD değişiminin ( $\Delta\text{KHD}$ ) koroner anjiyografik özelliklerle ilişkisi**

KAH yaygınlığının (1, 2, 3 damar hastalığı) KHD etkisi konusundaki bilgiler çelişkilidir. Hayona ve ark. hasta damar sayısı ile kardiyak parasempatik disfonksiyon arasında ilişki saptamışlar(71). Rich ve ark. hasta damar sayısı ile KHD ile bir ilişki olmadığını belirtmişlerdir(72). Biz çalışmamızda post hoc analiz sonucu **tek damar hastalığı** ile  $\Delta\text{LF}/\text{HF}$  arasında ilişki bulduk. Bunun daha çok hastanın tek damar hastalığı (n:27) içermesinden (sadece elektif şartlarda PKG yapılan hastalar alındı) kaynaklandığını düşünüyoruz, çünkü hasta damar sayısı artıkça PKG sonrası maruz kalınan iskemi artacak ve KHD' ne etkisi 2 ve 3 damar hastalarında daha fazla görülebileceğini düşünüyoruz.

Hedef damar (LAD, CxA, RCA) lokalizasyonunun KHD ile ilişkisi konusundaki bilgiler çelişkilidir. Webb ve ark. RCA' nın beslediği bölge iskemi veya infarktüslerinde parasempatik aktivite artışı, LAD' nin beslediği bölge iskemi veya infarktüslerinde sempatik aktivite artışı saptamışlardır (73). Airaksinen ve ark. anjiyoplasti sonrası oluşan KHD yanıtının koroner arter lokalizasyonundan bağımsız olduğunu saptamışlardır(58). Cerati ve ark. ise LAD oklüzyonu sırasında vagal aktivite artışı saptamışlardır(74). Biz çalışmamızda post hoc analiz sonucu hedef damarı **LAD** olan

grupla  $\Delta\text{LF}/\text{HF}$  arasında ters ilişki bulduk. Çalışmamızın sonucu Cerati ve ark.' kine benzerdir.

Lezyon tipi ile KHD arasındaki ilişki hakkında literatürdeki bilgi azdı. Airaksinen ve ark. yaptığı çalışmada koroner arter stenoz derecesi fazla olanlarda KHD düştüğünü saptamışlardır(58). Kanadaşı ve ark. ise tip B lezyonlarda KHD' nin daha fazla düştüğünü tespit etmişlerdir(75). Bizim çalışmamızda post hoc analiz sonucu **Tip B** lezyon tipi ile  $\Delta\text{LF}/\text{HF}$  arasında ilişki bulduk. Çalışmamızdaki hastaların lezyon tipi çoğunlukla tip B' di (n:23), hasta sayısı artırılıp, lezyon tipi eşit dağıtılsa KHD ne olan etkinin tip C lezyonlara doğru kayacağını düşünüyoruz

### **6. Troponin (+)' liğinin KHD' ne etkisi**

KHD' nin PKG sonrası artan sempatik ve azalan parasempatik dengeyi yansıtacak şekilde değiştiğini saptamıştık, bu değişim  $\Delta\text{KHD}$  olarak hesaplandı ve troponin (+) ve troponin (-) gruplar arasında farkı değerlendirildi. Troponin (+) grupta PKG sonrası azalan KHD parametreleri  $\Delta\text{HF}$  dışında,  $\Delta\text{SDNN}$ ,  $\Delta\text{SDANN}$ ,  $\Delta\text{PNN50}$ ,  $\Delta\text{RMSSD}$ ,  $\Delta\text{TAİ}$ ,  $\Delta\text{Toplam Güç}$ ' ün Troponin (-) göre daha fazla azaldığı, troponin (+) grupta PKG sonrası artan KHD parametreleri  $\Delta\text{LF}$ ,  $\Delta\text{LF}/\text{HF}$ ' nin troponin (-) göre daha fazla arttığını ama sadece  $\Delta\text{LF}/\text{HF}$ ' deki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu saptadık.

Literatürde PKG sonrası troponin (+) ve troponin (-) grupta KHD farkını değerlendiren bir bilgiye rastlamadık. Sadece yakın bilgi verebilecek AKS' lu hastalarda troponin (+) grupta KHD' değişimi ile ilgili veriler vardı, bunlarında sonuçları net değildi. Demircan ve ark. yaptığı çalışmada AKS' lu hastalarda troponin (+) olan grupta total KHD gösteren SDNN ve TAİ' te troponin (-) olan gruba göre belirgin düşük saptanmış, parasempatik tonusu yansıtan PNN50 ve RMSSD' de ise belirgin fark saptanmamıştır(76). Bu bilgilerin ışığında PKG sonrası oluşan değişikliklerin troponin (+) grupta daha belirgin olduğunu söyleyebiliriz.

### **7. PKG sonrası Troponin I düzeyi ve $\Delta\text{KHD}$ arasındaki ilişki**

Yine literatürde hakkında bir bilgiye rastlamadığımız PKG sonrası, troponin I düzeyi ile KHD parametrelerinin değişiminin ( $\Delta\text{KHD}$ ) ilişkisini inceledik. Tek tek ilişki bakıldığında troponin I ile  $\Delta\text{LF}/\text{HF}$  arasında orta düzeyde ve  $\Delta\text{RMSSD}$  arasında orta düzeyde **ters** korelasyon saptadık. Bütün KHD parametreleri birlikte ele alındığında, troponin I ile diğerlerinden bağımsız olarak başta  $\Delta\text{LF}/\text{HF}$  olmak üzere,  $\Delta\text{RMSSD}$  arasında ilişki saptadık.

Son olarak tek tek veya bağımsız olarak troponin I ile en fazla ilişkili bulunduğumuz  $\Delta LH/HF$  ( $\Delta LH/HF$ 'in sempatoparasempatik dengeyi yansıtması klinik anlamda katıyor), troponin (+)'liğini öngörme gücüne baktık.  $\Delta LH/HF$ 'deki %16'lık bir artma cut-off değerinin, %90 duyarlılık ve %60 özgüllükle PKG sonrası troponin (+)'liğini öngörmede kullanılabileceğini saptadık.

Mevcut bilgiler değerlendirildiğinde, PKG sonrası oluşan iskemi ve reperfüzyon, hem troponin I, hem KHD'yi etkilediğinden aralarında bulunan bu ilişkiyi de açıklamaktadır.

## VIII. SONUÇLAR

1. PKG sonrası beklendiği üzere **kardiyak markırlarda** anlamlı yükselme olmaktadır.
2. **Kalp hızlarındaki** artış, **AEA'**lardaki azalma ve **İVR'**deki artma PKG sonrası sempatoparasempatik dengenin sempatik yöne kaydığını düşündürmektedir.
3. Total KHD ve parasempatik etkinliği gösteren parametrelerde azalma, sempatik etkinlik hakkında bilgi veren parametrelerde artma saptadık. **SDNN, PNN50, Toplam Güç, HF, LF/HF'**deki değişimler anlamlıydı. Bu da yine PKG sonrası holter bulgularına benzer şekilde sempatoparasempatik dengenin sempatik yöne kaydığını düşündürmektedir.
4.  $\Delta SDNN$  erkek cinsiyet ve  $\Delta SDANN$ ,  $\Delta PNN50$  ise kadın cinsiyet ile ilişkili olarak değişebileceğini düşünmekteyiz.
5. Daha önceki çalışmalarla benzer olarak yaşla **KHD' de azalma** olmaktadır.
6. Daha önceki çalışmalarla benzer olarak artan (sempatik yöne kayan)  $\Delta LF/HF$ 'nin abdominal obezite varlığı ile ilişkili olduğunu düşünmekteyiz.
7.  $\Delta LF$ 'nin bozuk glukoz değerleri ile ilişkili olduğunu düşünmekteyiz.
8. PKG öncesi düşük Hemoglobin ve yüksek kreatinin değerleri KHD'ni daha fazla etkilemektedir. Bu ilişki Hemoglobin ile  $\Delta PNN50$ , kreatinin ile  $\Delta HF$  arasındaydı.
9. **Tek damar hastalığı** ile  $\Delta LF/HF$  arasında ilişki olduğunu düşünmekteyiz.
10. Hedef damar **LAD** olan hastalarda, artmış parasempatik aktiviteyi düşündüren  $\Delta LF/HF$  ile ters ilişki olduğunu düşünmekteyiz.
11. **Tip B** lezyon tipi ile  $\Delta LF/HF$  arasında ilişki olduğunu düşünmekteyiz.
12. **PKG sonrası KHD olan değişimler troponin (+) grupta daha bariz olmaktadır.**
13. PKG sonrası oluşan *iskemi* ve *reperfüzyonun* etkilediği troponin I ve KHD ilişkisinde, troponin I ile  $\Delta LF/HF$ ,  $\Delta RMSSD$  arasında (artan sempatik ve azalan parasempatik etkinliği gösterecek şekilde) ilişki olduğunu düşünmekteyiz.

14. KHD parametreleri arasında  $\Delta\text{LF}/\text{HF}$  troponin I ile ilişkili en önemli bağımsız değişkendir.
15. Daha önce çeşitli klinik durumlarda (hipertrofik kardiyomiyopatide olay riskini, kalp yetersizliğinde sağkalımı öngörmede kullanılmış) cut-off değerleri saptanmış KHD'nin, troponin (+) öngörmede  $\Delta\text{LF}/\text{HF}$  kullandığımız modelde,  $\Delta\text{LF}/\text{HF}$ ' deki %16' lık bir artma cut-off değerinin, %90 duyarlılık ve %60 özgüllükle PKG sonrası troponin (+)' liginin öngörmede kullanılabileceğini düşünmekteyiz.
16. Sonuç olarak çalışmamızın amacının esasını olan 'Troponin I – KHD ilişkisini' saptayabildiğimizi düşünüyoruz. Böylece kalpteki sempatoparasempatik dengeyi yansıtan KHD' nin kardiyoloji kliniklerinde kullanımının artacağını düşünmekteyiz.



## **IX. KAYNAKLAR**

1. Hurst JW. The first coronary angioplasty as described by Andreas Gruentzig. *Am J Cardiol* 1986; 57: 185-186.
2. Puel J, Joffre F, Rousseau H, et al. Endo-protheses coronariennes autoexpansives dans la prevention des restenoses apres angioplastie transluminale. *Arch Mal Coeur* 1987; 8: 1311-1312.
3. Wu AHB, Feng YJ. Biochemical differences between cTnT and cTnI and their significance for diagnosis of coronary syndromes. *Eur Heart J* 1998; 19(Suppl N): 25-29.
4. Rottbauer W, Greten T, Müller-Bardoff M, et al. Troponin T: a diagnostic marker for myocardial infarction and minor cardiac damage. *Eur Heart J* 1997; 17(Suppl F): 3-8.
5. Apak I, Iltumur K, Tamam Y, Kaya N. Serum cardiac troponin T levels as an indicator of myocardial injury in ischemic and hemorrhagic stroke patients. *Tohoku J Exp Med* 2005; 205: 93-101.
6. Abdelmeguid AE, Topol EJ. The myth of the myocardial 'infarctlet' during percutaneous coronary revascularisation procedures. *Circulation* 1996; 94: 3369- 3375.
7. Gerhardt W, Katus HA, Rauklide J et al. S-troponin-T as a marker of ischemic myocardial injury. *Clin Chem* 1992; 38: 1194-1205.
8. Garbarz E, Kung B, Lefevre G, et al. Frequency and prognostic value of cardiac troponin I elevation after coronary stenting. *Am J Cardiol* 1999; 84: 515-518.
9. Klein LW, Kramer BL, Howard E, Lesch M. Incidence and clinical significance of transient creatinekinase elevations and the diagnosis of non-Q wave myocardial infarction associated with coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol.* 1991 1; 17: 621-626.
10. Ravkilde J, Nissen H, Mickley H, Andersen PE, Thayssen P, Horder M. Cardiac troponin T and CK-MB mass release after visually successful percutaneous transluminal coronary angioplasty in stable angina pectoris. *Am Heart J.* 1994; 127: 13-20.
11. Abbas SA, Glazier JJ, Wu AH, Dupont C, Green SF, Pearsall LA, Waters DD, McKay RG. Factors associated with the release of cardiac troponin T following percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Clin Cardiol.* 1996; 19: 782-786.
12. Malik M. Heart rate variability. *Curr Opin Cardiol.* 1998; 13: 36-44.

13. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology (1996) Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation* 93: 1043–1065.
14. Kayıkçıoğlu M, Payzın S. Kalp Hızı Degiskenligi. *Türk Kardiyol Dern Ars* 2001; 29: 238–245.
15. Açıköz S, Diker E. Kalp hızı değişkenliği. *MN Kardiyoloji*.1996; 3: 275-278.
16. Ewing DJ, Clarke BF. Diagnosis and management of diabetic autonomic neuropathy. *BMJ* 1982; 258: 916–918.
17. Wolf MM, Varigos GA, Hunt D, Sloman JG. Sinüs arhythmia in myocardial infarction. *Med J Aust*. 1978; 2: 52-53.
18. Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S et al. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *Circ Res* 1986; 59: 178–193.
19. Pomeranz M, Macaulay RJB, Caudill MA. Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. *Am J Physiol* 1985; 248: H151–H153.
20. Abildstrom SZ, Jensen BT, Agner E, et al; BEAT Study Group. Heart rate versus heart rate variability in risk prediction after myocardial infarction. *J Cardiovasc Elec- trophysiol* 2003; 14: 168-173.
21. Sajadieh A, Rasmussen V, Hein HO, Hansen JF. Familial predisposition to premature heart attack and reduced heart rate variability. *Am J Cardiol* 2003; 92: 234-236.
22. Malik M, Farrell T, Cripps T, Camm AJ. Heart rate variability in relation to prognosis after myocardial infarction: selection of optimal processing techniques. *Eur Heart J* 1989; 10: 1060–1074.
23. Castro M, Medina E et al. Multiple Factor Analysis of the Autonomous Nervous System during PTCA. *Med Biol soc* 2005; 1(1): 940-943.
24. Sedziwy E, Olszowska M, Tracz W, Pieniazek P. Heart rate variability in patients treated with percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Acta Cardiol*. 2002; 57(1): 70-71.
25. Goernig M, Gramsch M, Baier V, Figulla HR, Leder U, Voss A. Altered autonomic cardiac control predicts restenosis after percutaneous coronary intervention. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2006; 29(2): 188-191.
26. Tsai MW, Chie WC, Kuo TB, Chen MF, Liu JP, Chen TT, Wu YT. Effects of exercise training on heart rate variability after coronary angioplasty. *Phys Ther*. 2006; 86(5): 626-635.

27. Balanescu S, Corlan AD, Dorobantu M, Gherasim L. Prognostic value of heart rate variability after acute myocardial infarction *Med Sci Monit.* 2004; 10(7): CR307-315.
28. Klecha A, Bryniarski L, Dragan J, Królikowski T, Jankowski P, Rajzer M, Zabojszcz M, Styczkiewicz M, Kawecka-Jaszcz K. The influence of percutaneous coronary recanalization of total coronary occlusions on the heart rate variability. *Przegl Lek.* 2002; 59(9): 687-690.
29. Larosa C, Sgueglia GA, Sestito A, Infusino F, Niccoli G, Lamendola P, Mariani L, Santangeli P, Lombardo A, Crea F, Lanza GA. Predictors of impaired heart rate variability and clinical outcome in patients with acute myocardial infarction treated by primary angioplasty *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2008; 9(1): 76-80.
30. Hans HH, Osterhues R, Matthias K, Vinzenz H. Time dependent changes of heart rate variability after percutaneous transluminal angioplasty. *American Heart Journal* 1998; 135(5): 755-761.
31. Ad J. van Boven, J.Wouter Jukema, Jaap Haaksma, Aeilko H. Zwinderman, Harry J.G.M. Crijns, Kong I. Lie and On behalf of the REGRESS Study Group Depressed heart rate variability is associated with events in patients with stable coronary artery disease and preserved left ventricular function. *American Heart Journal* 1998; 135(4): 571-576.
32. Third Joint Task Force of the European and Societes. European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention. *Eur J Cardiovasc Preven Rehab* 2003; 10(suppl.1): S1-S78.
33. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High BloodPressure. *Hypertension* 2003; 42(6): 1206-1252.
34. Williams SB, Goldfine AB. Acute hyperglycemia attenuates endothelium dependent vasodilation in humans in vivo. *Circulation* 97; 1(1): 1695-1701.
35. Ryan TJ, Bauman WB, Kennedy JW, et al. Guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty. A report of the American Collage ofCardiology/American Heart Association Task Force on assessment of diagnostic and therapeutic cardiovascular procedures (committee on percutaneous transluminal coronary angioplasty). *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 2033-2054.
36. The TIMI study group. The Thrombolysis in Myocardial Infarction(TIMI)trial. *N Engl J Med* 1985; 312: 932-936.

37. Cowley MJ, Vetrovec GW et al. Coronary angioplasty of multiple vessels; short term outcome and long term results. *Circulation* 1985; 72: 1314-1320.
38. Phillippe B, Macaula RJB, et al. Long-term follow-up after Coronary angioplasty in patients younger than 40 years of age. *Am Heart J* 1994; 127: 509-513.
39. Narkiewicz K, van de Borne PJ, Cooley RL, Dyken ME, Somers VK. Sympathetic activity in obese subjects with and without obstructive sleepapnea. *Circulation* 1998; 98: 772-776.
40. Apple FS, Sharkey SW, Hoelt P, et al. Prognostic value of serum cardiac troponin I and T in chronic dialysis patients: a one-year outcome analysis. *Am J Kid Dis* 1997; 29: 399-403.
41. Apple FS. Clinical and analytical standardisation issues confronting cardiac troponin I. *Clin Chem* 1996; 45: 18-20.
42. Peled N, Greenberg A, Pillar G, Zinder O, Levi N, Lavie P. Contributions of hypoxia and respiratory disturbance index to sympathetic activation and blood pressure in obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Hypertens* 1998; 11: 1284-1289
43. Morgan BJ, Crabtree DC, Palta M, Skatrud JB. Combined hypoxia and hypercapnia evokes long-lasting sympathetic activation in humans. *J Appl Physiol* 1995; 79: 205-213.
44. Bertinchant JP, Polge A, Ledermann B, et al. Relation of minor cardiac troponin I elevation to late cardiac events after uncomplicated elective successful percutaneous transluminal coronary angioplasty for angina pectoris. *Am J Cardiol* 1999; 84: 51-57.
45. Fuchs S, Kornowski R, Mehran R, et al. Prognostic value of cardiac troponin I levels following catheter-based coronary interventions. *Am J Cardiol* 2000; 85: 1077-1082.
46. Phillips JW, Samady H, Snyder L, et al. Troponin I elevation following percutaneous coronary intervention does not predict future adverse outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2003; 19: 532.
47. Kini AS, Lee P, Marmur JD, et al. Correlation of postpercutaneous coronary intervention creatine kinase-MB and troponin I elevation in predicting midterm mortality. *Am J Cardiol* 2004; 93: 18-23.
48. Xie A, Skatrud JB, Crabtree DC, Puleo DS, Goodman BM, Morgan BJ. Neurocirculatory consequences of intermittent asphyxia in humans. *J Appl Physiol* 2000; 89: 1333-1339.

49. Nieto FJ, Young TB, Lind BK, Shahar E, Samet JM, Redline S, D'Agostino RB, Newman AB, Lebowitz MD, Pickering TG. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. Sleep Heart Health Study. *JAMA* 2000; 283: 1829–1836.
50. Nageh T, Sherwood RA, Harris BM, et al. Cardiac troponin I for risk stratification following percutaneous coronary artery intervention in acute coronary syndromes. *Cath Cardiovasc Int* 2002; 55: 37-42.
51. Parra O, Arboix A, Bechich S, Garcia-Eroles L, Montserrat JM, Lopez JA, Ballester E, Guerra JM, Sopena JJ. Time course of sleep-related breathing disorders in first-ever stroke or transient ischemic attack. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 375–380.
52. Kizer JR, Muttrej MR, Matthai WH, et al. Role of cardiac troponin T in the long-term risk stratification of patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* 2003; 24: 1314-1322.
53. Miyazaki T, Zipes DP; Presynaptic modulation of efferent sympathetic and vagal neurotransmission in the canine heart by hypoxia, high K, low PH and adenosine. *Circ Res* 1990; 66: 289-301.
54. Perry AR, Seth A, Hunt A, et al. Balloon occlusion during coronary angioplasty as a model of myocardial ischemia. *Eur Heart J* 1989; 10: 791-800.
55. Braunwald E, Kloner RA. Myocardial reperfusion. *Clin Invest* 1985; 64: 315-323.
56. Pagani M, Lombardi F, et al. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympathovagal interaction in man and conscious dog. *Cir Res* 1986; 59: 178-193.
57. Pomerans M, Macaulay RJB, et al. Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. *Am J Physiol* 1985; 248: H151-H153.
58. Airaksinen KEJ, Ikaheimo MJ, et al. Responses of heart rate variability to coronary occlusion during coronary angioplasty. *Am J cardiol* 1993; 72: 1026-1030.
59. Osterhues HH, Kochs M, et al. Time-dependent changes of heart rate variability after PTCA. *Am Heart J* 1998; 135: 755-761.
60. Birand A, Kudaiberdieva GZ, et al. Effects of trimetazidine HRV and left systolic performance in patients with coronary artery disease after PTCA. *Angiology* 1997; 48: 413-422.
61. Huikuri HV, Pikkujamsa SM, et al. Sex-related differences in autonomic modulation of heart rate in middle-aged subjects. *Circulation* 1996; 94: 122-125.

62. Van-Hoopgenhyze D, Weinstein N, et al. Reproducibility and relation to mean heart of HRV in normal subjects and in patients with CHF secondary to CAD. *Am J cardiol* 1991; 68: 1668-1676.
63. Rearden M, Malik M. Changes in heart rate variability. *Pace* 1996; 19(II): 1863-1866.
64. Shannon DC, Carley DW, et al. Aging of modulation of heart rate. *Am J Physiol* 1987; 253: H874-H877.
65. Lindmark S, Lönn L, Wiklund U, Tufvesson M, Olsson T, Eriksson JW. Dysregulation of the autonomic nervous system can be a link between visceral adiposity and insulin resistance. *Obesity Research*. 2005; 13: 717-725.
66. Flanagan DE, Vaile JC, Petley GW, Moore WM, Godsland IF, Cockington RA, Robinson JS, Phillips DI. The autonomic control of heart rate and insulin resistance in young adults. *J Clin Endocr Metab*. 1999; 84: 1263-1267.
67. Rabbia F, Silke B, Conterno A, Grosso T, De Vito B, Rabbone I. Assessment of cardiac autonomic modulation during adolescent obesity. *Obesity Research*. 2003; 11: 541-548.
68. Guizar JM, Ahuatzin R, Amador N, Sanchez G, Romer G. Heart autonomic function in overweight adolescents. *Indian Pediatrics*. 2005; 42: 464-469.
69. Bellavere F, Balzani I, et al. HRV assessment of diabetic cardiac autonomic neuropathy. *Diabetes* 1992; 41: 633-640.
70. Pagani M, Malfatto G, et al. Power spectral analysis of heart rate in assessment of autonomic diabetic neuropathy. *J Auton Nerv Syst* 1988; 23: 143-153.
71. Hayano J, Yamada M, et al. Severity of atherosclerosis correlates with HRV. *Am Heart J* 1991; 121: 1070-1079.
72. Rich NW, Saini JS, et al. Correlation of HRV with clinical and angiographic variability and late mortality after coronary angiography. *Am J Cardiol* 1988; 62: 714-717.
73. Webb SW, Adgey AAJ, et al. Autonomic disturbance at the onset of AMI. *Br Med J* 1972; 3: 89-92.
74. Cerati D, Schwartz PJ, et al. Single cardiac vagal fiber activity, acute myocardial ischemia, and risk for sudden death. *Cir Res* 1991; 69: 1389-1401
75. Kanadaşı M. koroner arter hastalarında PTKA' nin KHD ve sol ventrikül fonksiyonları üzerine etkisi. *Kardiyoloji uzmanlık tezi* 1999; 63.

76. Demircan S. Akut koroner sendromlu hastalarda serum troponin I düzeyinin anjiyografik derecesi ve KHD ile ilişkisi. Kardiyoloji uzmanlık tezi 2003; 52.