



T.C.  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ KARDİYOLOJİ  
ANABİLİM DALI

**HİPERTANSİF HASTALARDA KALP HIZI, KALP HIZI  
DEĞİŞKENLİĞİ VE KARDİYOVASKÜLER RİSK  
BELİRTEÇLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. ALPER ÇİL**

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof. Dr. ÖZHAN GÖLDELİ**

**İZMİR-2011**

# TEŐEKKÜR

Kardiyoloji uzmanlık eğitimim boyunca, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, kiŐisel ve mesleki geliŐimime katkıda bulunan değerli hocalarım; Kardiyoloji Anabilim Dalı BaŐkanımız Prof. Dr. Özhan GÖLDELİ, Prof. Dr. Sema GÜNERİ, Prof. Dr. Ömer KOZAN, Prof.Dr. Önder KIRIMLI, Prof. Dr. Özer BADAĞ, Prof. Dr. Özgür ASLAN, Prof. Dr. Dayimi KAYA, Doç.Dr. Bahri AKDENİZ, Doç. Dr. Nezihi BARIŐ ve Uzm. Dr. Ebru ÖZPELİT' e teŐekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalıŐtıđım tüm asistan ve uzman olmuş arkadaşlarıma, koroner yoğun bakım ve kardiyoloji servisinde çalıŐan tüm hemŐire, personel ve kliniğimiz çalıŐanlarına teŐekkür ederim.

Bu tezin oluŐmasında birlikte çalıŐtıđımız tez danışmanım Prof.Dr. Özhan GÖLDELİ'ye, çeşitli aŐamalarındaki yardımlarından dolayı Uzm. Dr. Ebru ÖZPELİT'e ve tezin yazım aŐamasında katkılarından dolayı tüm hocalarıma teŐekkür ederim.

Tüm hayat boyu olduğu gibi asistanlığım süresince de sevgi ve desteklerini bir an bile eksik etmeyen sevgili anneme, babama ve eŐime teŐekkür ederim.

Dr.Alper ÇİL

**İZMİR 2011**

# İÇİNDEKİLER:

	Sayfa
1. ÖZET .....	1
2. SUMMARY .....	3
3. GİRİŞ VE AMAÇ.....	5
4. GENEL BİLGİLER .....	7
4.1. Hipertansiyon .....	7
4.1.1 Hipertansiyonun Epidemiyolojisi .....	7
4.1.2. Hipertansiyonun Fiziopatolojisi.....	8
4.1.3. Hipertansiyonun Sınıflaması .....	9
4.2. Kalp Hızı .....	13
4.2.1. Genel Bilgiler.....	13
4.2.2. Zaman Bağımlı Kalp Hızı Değişkenliği Ölçümleri .....	15
4.2.3. Frekans Bağımlı Kalp Hızı Değişkenliği Ölçümü .....	18
4.2.4. Kalp Hızı Değişiminin Klinik Kullanımları .....	19
4.2.5.Kalp Hızı Değişkenlik Analizlerinin Kısıtlıkları .....	21
4.3. Hipertansiyon ve Kalp Hızı, Kalp Hızı Değişkenliği .....	22
4.4.Kardiyovasküler Risk Belirteçleri .....	23
4.5. Arteriyel Stiffness .....	29
4.5.1.Arteriyel stiffness'ın İlişkili Olduğu Durumlar .....	30
4.5.2. Arteriyel Stiffness İndeksleri .....	33
4.5.3. Nabız Dalga Hızı (Pulse Wave Velocity) .....	34

<b>4.6. Karotis İntima Media Kalınlığı .....</b>	<b>35</b>
<b>5. MATERYAL VE METODLAR .....</b>	<b>38</b>
<b>6. BULGULAR.....</b>	<b>41</b>
<b>7. TARTIŞMA.....</b>	<b>47</b>
<b>8. SONUÇ .....</b>	<b>50</b>
<b>9. KAYNAKLAR.....</b>	<b>51</b>

## KISALTMALAR

ATP III	: Erişkin Tedavi Paneli (Adult Treatment Panel) III
AntiHT	: Antihipertansif
AKA	: Ana Karotis Arter
AUG İndex	: Augmentasyon İndexi
BKI	: Beden Kitle İndeksi
BRS	: Baro Reseptör Sensitivity
Dk	: Dakika
DM	: Diyabetes Mellitus
ESH-ESC	: Avrupa Hipertansiyon Topluluğu - Avrupa Kardiyoloji Topluluğu (European society of Hypertension - European Society of Cardiology)
EKG	: Elektrokardiyografi
HDL	: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein (High Density Lipoprotein)
Hs CRP	: High Sensitif CRP
HT	: Hipertansiyon
HF	: High Frequency
HRV	: Heart Rate Variability
ICD	: İnter Cardiac Defibrillatör
IDF	: Uluslararası Diyabet Federasyonu (International Diabetes Federation)
İMK	: İntima Media Kalınlığı
JNC	: Birleşik Ulusal Komite (Joint National Committee)
KB	: Kan Basıncı
KV	: Kardiyo Vasküler
KVH	: Kardiyo Vasküler Hastalık
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KİMK	: Karotis İntima Media Kalınlığı
LDL	:Yüksek yoğunluklu lipoprotein (low density lipoprotein)
LF	: Low Frequency
LVH	: Sol ventrikül hipertrofisi
MI	: Myokard İnfarktüsü
MAP	: Ortalama Arter Basıncı (Mean Arterial Pressure)
MPIP	: Multi-center Post Infarctus Program

NCEP	: Ulusal Kolesterol Eğitim Program, (National Cholesterol Education Program)
NO	: Nitrik Oksit
NDH	: Nabız Dalga Hızı
PAH	: Periferik arter hastalığı
PSD	: Power Spectrum Density
PAI-1	: Plazminojen Aktivatör İnhibitörü 1
PWV	: Pulse Wave Velosty
SAA	: Serum Amiloid A proteini
SdLDL	: Small Densty LDL
SV	: Sol Ventrikkül
VLF	: Very Low Frequency
WHO/ISH	: Dünya Sağlık Örgütü / Uluslararası, Hipertansiyon Topluluğu (World Health Organization / International Society of Hypertension)

## 1. ÖZET :

**Giriş ve Amaç:** 21. yüzyılın basından itibaren kardiyovasküler hastalıklar gelişmiş ülkelerdeki ölüm sebeplerinin %50'sinden, gelişmekte olan ülkelerdeki ölüm sebeplerinin %25'inden sorumlu hale gelmiştir. Bir çok risk faktörünün bilinmesine rağmen risk faktörleri olmayan hastaların da kardiyovasküler hastalıkların gözlenmesi nedeniyle yeni bir takım öngördürücülere ihtiyaç duyulmaktadır. Bu konuda yapılan geniş çaplı araştırmalarda kardiyovasküler hastalığı olanlarda kalp hızı mortalite ve morbidite ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur. Bizim çalışmamızdaki amaç kalp hızı ve kalp hızı değişkenliğinin diğer kardiyovasküler risk faktörleri ile ilişkisini değerlendirmektir.

**Materyal ve Metodlar :** Çalışmaya kardiyovasküler hastalığı ve diyabeti olmayan 37-72 yaş arası 18'i kadın , 45'i erkek olmak üzere toplam 63 ardışık hasta dahil edildi (yaş ortalaması  $51,67 \pm 10,04$ ). Poliklinik kayıtlarından anamnez ve laboratuvar sonuçları alındı. SphygmoCor (AtCor Medical Instruments) markalı tonometri cihazı ile tüm hastaların aortik NDH hesaplandı. Tüm hasta bireylerde ritim analizi; holter cihazları ile kayıtlar alınarak elde edildi. Alınan 24 saatlik EKG kayıtlarından yapılan zaman bağımlı kalp hızı analizlerinde ortalama kalp hızı max ve minimum kalp hızları ortalama RR süreleri 24 saat triangle index SDNN SDANN RMSSD değerleri elde edildi. Kalp hızı ve kalp hızı değişkenliği ile diğer kardiyovasküler risk faktörleri karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Çalışma hastalarının yaş ortalaması  $51.6 \pm 10$  (37 ile 72 yaş arası) nabız ortalaması  $84.3 \pm 9.5$  idi. 63 hastanın 29 (%46) u sigara kullanmakta, 32 (50.7) sinin birinci derece akrabalarında en az birinde kardiyovasküler hastalık öyüsü yer almakta idi. Ortalama sistolik kan basınçları  $141.7 \pm 13.5$  diyastolik kan basınçları  $75.3 \pm 6.9$ , nabız dalga hızı (NDH)  $5.73 \pm 0.45$  m/sn, ortalama karotis intima media kalınlığı  $0.87 \pm 0.09$ mm idi. Tüm hastalar hipertansiyon sürelerine göre 4 gruba ayrıldıklarında (yeni tanı, 0-5 yıl, 5-10 yıl, 10 ve üzeri ) PVW (p: 0.996 ), AUG index (p: 0.597) ve KİMK (p: 0.515) açısından anlamlı fark saptanmadı. Sigara kullanan ve kullanmayan hastaları karşılaştırdığımızda ise boy ile sigara kullananlar arasında anlamlılık saptanmıştır (p:0.03). Bu durum erkek hastalarda sigara içiminin daha fazla olması ile açıklanabilir. Sigara içen hastaların bazal kalp hızı, SDANN (p: 0.012), triang index (p: 0.044) ve gece/gün kalp hızı oranı (p: 0.019) anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Kadın cinsiyette HDL düzeyi (p: 0.015) max kalp hızı (p: 0.005) minimum kalp hızı (p: 0.011), ortalama kalp hızı gece (p: 0.019) PWV(p: 0.002) ve AUG index (p: 0.008) anlamlı oranda daha yüksek bulunmuştur. Aile öyküsü ile diğer belirteçler

arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Median gecelik kalp hızına(65 vuru/dk) göre 2 gruba ayrılan hastaların yaş, cinsiyet, LDL, HDL düzeyi , nabız dalga hızları arasında anlamlı farklılık saptanmamakla birlikte karotis intima media kalınlığı ile gecelik kalp hızı arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. .

**Sonuç:** Kardiyovasküler hastalığı öngörmeye çeşitli noninvaziv tetkikler kullanılmaktadır. Bu tetkiklerin basit olması yanında kardiyovasküler hastalığı tahmin etmede doğruluk oranının yüksek olması gerekmektedir. Günümüzde kardiyovasküler hastalığı öngörmeye kullanılan tetkiklerde ciddi mesafeler katedilmiştir. Ancak hala hiçbir testin duyarlılığı ve özgüllüğü tüm hasta grubunu tahmin etmede yeterli değildir. Bu nedenle her zaman tanıyı öngörmeye yeni destekleyici yöntemlere ihtiyaç vardır. Bu açıdan bakıldığında kalp hızı ve kalp hızı değişkenliği poliklinik şartlarında maliyetsiz ölçülebilen noninvaziv bir yöntem olarak önem kazanmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Kalp hızı, kalp hızı değişkenliği, kardiyovasküler risk faktörleri.



## 2. SUMMARY :

**Introduction and Purpose :** Cardiovascular illnesses became being responsible for %50 the cause of death in developed country and %25 in developing country. A certain number of signs are needed because of the fact that the cardiovascular illnesses are also seen on patients who have no risk factor, although a lot of risk factors are not known. It was shown in large-scale studies that there is a correlation between heart rate mortality and morbidity on patients having cardiovascular illness. The purpose in our study is to analyse the correlation between heart rate, heart rate variability and other cardiovascular risk factors.

**Material and Methods :** 63 systaltic patients who were 37-72 years old, 18 women, and 45 men were included, which their average age was  $51.6 \pm 10$ . The results of anamnesises were taken from policlinic records. Aortae NDH of all patients was computed with tonometry device whose brand was SphygmoCor (At Cor Medical Instruments) .Rhythm analyse records of all patients was got by using holter devices. Average heart rate, maximum and minimum heart rate, average RR period, 24 hours triangle index, SDNN, SDANN, RMSSD were got on time-attached heart rate analyse from 24 hours EKG records. Heart rate and heart rate variability and cardiovascular risk factors were compared.

**Findings:** Patients' average ages were  $51.6 \pm 10$  ( between 37 and 72 years old ), and their average pulses were  $84.3 \pm 9.2$ . 29 patients ( %46 ) were addicted to smoking, 32 patients' ( %50.7 ) the first relatives had cardiovascular illness story. Average systolic blood pressures were  $141.7 \pm 13.5$  average dystolic blood pressures were  $75.3 \pm 6.9$ . Pass pulse wave velosites (NDH ) were  $5.7 \pm 0.4$  m/sn. Average carotid intima media thickness' were  $0.87 \pm 0.09$ . When all patients were set apart four groups according to periods an expressive difference was not found in terms of ( new diagnosis, 0-5 years, 5-10 years 10 and over ) PVW (p: 0.996), AUG index (p: 0.597 ) , and CIMT (p: 0.0515 ). It was seen statistically significant between length and smokers when I compared to smoking patients with not smoking patients (p: 0.03) . Male patients were taller than female patients, this state can grow out of more smoking. Smoking patients' basal heart rate, SDANN (P: 0.012 ) , triaging index, ( p: 0.044 ) and night/day rate of heart rate were higher. At female patients, level of HDL ( p: 0.015 ), maximum heart rate ( p: 0.005 ), minimum heart rate ( p: 0.011 ), average heart rate at night ( p: 0.019), PWV ( p: 0.002) and AUG index ( p: 0.008 ) were higher. It was not found an expressive difference between family story and other markers. It was not found an expressive difference between patients' ( who set into two goups according to median night heart rate ) age, sex, pass pulse wave velosite, LDL, HDL but it was found an expressive difference between carotid intima

media thickness with nocturnal heart rate.

**Result:** Several noninvasive canvasses are used to predict cardiovascular illness. Accuracy rate of predicting is high, although these canvasses are artless. At the present day canvasses being used to predict cardiovascular illness are so developed. However none of test susceptibility and specificity is not enough to predict all patient groups. Therefore; everytime new supporting methods are necessary to foresee diagnosis. We see heart rate and heart rate variability as a noninvasive method which can be measured without cost in policlinics.

**Key Words:** Heart Rate , Heart Rate Variability , cardiovascular risk factors.

### 3. GİRİŞ VE AMAÇ

Kardiyovasküler hastalıklar (KVH) ölüm sebeplerinin başında gelmektedir. Kardiyovasküler hastalıkları öngörmede birçok risk faktörü bilinmesine rağmen risk faktörü olmayan kişilerde de kardiyovasküler (KV) kaynaklı ölümler görülmektedir. Bilimin hızlı ilerlemesine rağmen daha birçok belirteçe ihtiyaç duyulmaktadır. Bu konuda kalp hızı (KH), önemli bir risk faktörü olarak dikkat çekmektedir (1). İskemik kalp hastalığı, Arteriyel hipertansiyon gibi hastalığı olan hastalarda beta blokör tedavi ile kalp hızının yavaşlatılmasının iskemik kalp hastalığı tekrar görülmesi ve kalp yetmezliği gelişmesini azalttığı(2) bununla birlikte hipertansif hastalarda kardiyovasküler olay ve ölümü bir miktar daha fazla azalttığı (3) daha önce yapılan çalışmalardan bilinmektedir. Bununla birlikte hipertansif hastalarda kan basıncının ve kalp hızının birlikte artması ayrı ayrı etkilerinin toplamından daha fazla etki ederek kardiyovasküler olay ve ölümü artırdığı da bilinmektedir. Bu konudaki bilgilerin büyük kısmı beta blokör çalışmalarından elde edilmesine rağmen son zamanlarda ivabradinle yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmektedir. Örneğin SHIFT çalışmasında (4) kalp yetmezliği olan hastalarda ivabradin tedavisi ile mortalitenin azaldığı, BEATIFUL çalışmasında (5) ise anginal semptomlarda anlamlı azalma olduğu görülmüştür.

Kalp hızının vasküler yapı ve fonksiyona etkisi inceleyen çalışmalara bakıldığında kalp hızı ile karotis intima media kalınlığı (KİMK) , myokard infarktüsü(Mİ), stroke ile anlamlı ilişki bulunmuştur. Özellikle KİMK ve KH arasında ilişki hipertansif hastalarda istatistiksel anlamı daha fazladır (6-7) . Ayrıca hipertansif hastalarda egzersiz sonrası kalp hızının normal istirahat hızına dönmesinde geçen süre uzun olanlarda KİMK ve arteriyel stiffness da artış olduğu bilinmektedir.

Bu çalışmalardan daha önceki çalışmalarda kalp hızı ve kalp hızındaki değişikliklerin kardiyovasküler sisteme etkilerini araştırmakta kalp hızı değişkenliği (KHD) analizi kullanılmıştır. KHD zaman içinde sinüs hızındaki siklik değişiklikler olarak tanımlanabilir. KHD nin Mİ lı hastalarda mortalite ve diyabetik hastalarda ise nöropati ile ilişkili bulunmuştur. Bir dönem yoğun ilgi duyulan KHD sonrasında popüleritesini yitirmiştir.

Bununla birlikte literatür tarandığında tüm bu aterosklerotik vasküler lezyon parametreleriyle kalp hızı ve kalp hızı değişkenliği arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalara rastlanmamaktadır.

Bu çalışmanın amacı hipertansif hastalarda artmış kardiyovasküler hastalık riskini göstermede kalp hızının ve kalp hızı değişkenliğinin kullanıp kullanılmayacağını klasik ve yeni risk faktörleri kullanılarak göstermektir.

## 4. GENEL BİLGİLER

### 4.1. Hipertansiyon

Kan basıncı, toplum içerisinde normal dağılım gösterir. Oysa bununla beraber ortaya çıkan kalp hastalıkları veya inme riski, kan basıncındaki yükselmeye birlikte hiperbolik şekilde artar ve belli bir kırılma noktası göstermez (10). Bu nedenle normal ve yüksek kan basıncı arasındaki sınır keyfidir ve bundan ötürü de tam anlamıyla hareketli bir hedeftir. Eskiden yaşa 100 eklenerek normal sistolik kan basıncının hesaplanması ve bunun üzerindeki değerlerin tedavi edilmesi önerilirdi. O dönemlerde yaşın ilerlemesiyle aterosklerotik damarlarda kan akımının devamı için kan basıncının artmasının gerekli (esansiyel) olduğu inancıyla esansiyel hipertansiyon deyiimi kullanılırdı. Sonraları erişkinlerde yaştan bağımsız olarak 160/95 mmHg üzerindeki değerler hipertansiyon olarak kabul edildi. Günümüzde ise prospektif randomize kontrollü çalışmaların ışığında hipertansiyon için kan basıncı sınırı, 140/90 mmHg kabul edilmektedir, çünkü bu sınırın üzerindeki insanlara tedavi verilmesi ile sağlanan fayda tedaviye bağlı, risklerden daha fazladır (10).

#### 4.1.1. Hipertansiyonun Epidemiyolojisi

Erişkin popülasyonunun yaklaşık dörtte birini etkileyen hipertansiyon(Türkiye’de 15 milyon, Amerika Birleşik Devletlerinde 50 milyon, tüm dünyada 1 milyar), hekim başvuruları arasında en sık nedenlerden biri olmanın yanında, inme, miyokard infarktüsü (MI), kalp yetersizliği, periferik arter hastalığı, aort diseksiyonu ve kronik böbrek yetersizliği için bilinen en yaygın tedavi edilebilir risk faktörüdür. Hipertansiyonun tedavi edilmesiyle, beraberinde gelen mortalite ve morbiditenin belirgin olarak azaldığını ortaya koyan tartışmasız bilimsel kanıtların çokluğuna rağmen, hipertansif hastalar, en ileri sağlık hizmeti sunan ülkeler de dahil olmak üzere tüm dünyada yetersiz tedavi edilmektedir (11,12). Son yıllarda inme, kalp ve böbrek yetersizliği insidansındaki artış ile koroner arter hastalığı mortalitesindeki azalmanın durması gibi istenmeyen eğilimlerin ortaya çıkmasındaki en önemli etkenlerden biri de hipertansiyonun yetersiz tedavi edilmesidir. Endüstrileşmiş ülkelerde yaşla birlikte sistolik basınç progresif olarak artar; diğer yandan yaşla görülen bu kan basıncı artışı, insan biyolojisinin doğal bir özelliği değildir, çünkü tuz ve kalori tüketiminin daha az olduğu daha az endüstrileşmiş ülkelerde kan basıncı düşük kalır ve yaşla birlikte yükselmez. Diyastolik kan basıncı ise 50 yaşına kadar yükselip bu yaştan sonra düşmeye başlar ve nabız basıncında belirgin bir yükselme ortaya çıkar (13). Genç ve yaşlı bireylerde, hipertansiyonun ortaya

çıkmasına neden olan değişik hemodinamik bozukluklar vardır. Elli yaş altındaki hipertansif insanlarda tipik olarak 'kombine sistolik ve diyastolik hipertansiyon' görülür; sistolik basınç 140 mmHg'nin ve diyastolik basınç 90 mmHg'nin üstündedir. Koroner arter hastalığı ve inme riski hem sistolik hem de diyastolik kan basıncının artmasıyla hiperbolik olarak artar. Buradaki temel hemodinamik bozukluk, arteriyelleri düzeyindeki vazokonstriksiyondur. Aksine, 50 yaşın üzerinde hipertansiyon gelişen hastaların çoğunda 'izole sistolik hipertansiyon' bulunur; sistolik basınç 140 mmHg'nin üzerinde ve diyastolik basınç 90 mmHg'nin altındadır. Bu daha yaşlıca hasta grubunda, kardiyovasküler risk sistolik basınç artışıyla katlanarak artar. İzole sistolik hipertansiyonda temel hemodinamik bozukluk, büyük taşıyıcı arterlerin esnekliğini kaybetmesidir. İzole sistolik hipertansiyondaki kardiyovasküler risk, pulsatiliteden yani perifere iletilen nabız dalgalarının daha hızlı geri dönmesi ve arterlerin atımlarının hipertansiyona katkıda bulunmasından kaynaklanır. Bu bulguların en önemli yönü daha önce diyastolik kan basıncına verilen önemin değişmiş olmasıdır. Kontrolsüz hipertansiyon olgularının çoğu yaşlı, izole sistolik hipertansiflerdir ve bunun başlıca sebepleri arasında, diyastolik kan basıncının halen ilgi odağı olmaya devam etmesi, yaşlılarda kan basıncını fazla düşürmekten korkulması ve mevcut ilaçlarla sistolik kan basıncının zor kontrol edilebilir olması gelmektedir (11). Elli yaşın altında belki de östrojenin koruyucu etkisiyle, hipertansiyon prevalansı kadınlarda, erkeklerden daha azdır ancak menopoz sonrası kadınlarda hipertansiyon prevalansı hızla artarak erkeklerdekini geçer. Hipertansiyon ve hedef organ hasar sıklığı; etnik kökene, yaşanan yere göre değişiklik gösterebilmekte ve gen-çevre ilişkilerinin etkili olabileceği öne sürülmektedir.

#### **4.1.2. Hipertansiyonun Fizyopatolojisi**

Hastaların yaklaşık %95'inde hipertansiyona sebep olan tek ve düzeltilebilir bir neden saptamak mümkün olmadığından primer (esansiyel) hipertansiyon ifadesi kullanılır ancak bu insanların çoğunda yüksek kalori, tuz ya da alkol tüketme alışkanlığı gibi davranışlar kan basıncının yükselmesine katkıda bulunur. Diğer %5'lik kısım olan sekonder hipertansiyonda ise daha net bir sebep bulunabilmektedir. Organ sistemi düzeyinde hipertansiyon oluşmasının nedeni, vazokonstriksiyon ve böbreklerde sodyum tutulumunu kolaylaştıran mekanizmaların etkinleşmesi ya da vazodilatasyon ve böbreklerden su ve tuz atılmasını kolaylaştıran mekanizmaların etkisizleşmesidir. İnsanlarda kan basıncı değişkenliğini belirlemede en etkili davranış biçimleri, kalori ve tuz tüketimiyle ilgilidir. Beden kitle indeksi (BKI) nin artmasıyla kan basıncı da artış göstermektedir. Gelişmiş ülkelerde giderek artan obeziteyle birlikte hipertansiyona sıklıkla eşlik eden abdominal yağlanma, insülin direnci ve genellikle

trigliserid yüksekliği ve yüksek yoğunluklu lipoprotein (high density lipoprotein: HDL) kolesterol dūřuklūđu biğiminde olan dislipidemiden oluşan, metabolik sendromda önem kazanmıştır. Bu metabolik değişikliklerin bir arada olmasıyla kardiyovasküler riskte dramatik bir artış ortaya çıkmaktadır. Kilo almanın plazma hacmini ve sempatik aktiviteyi arttırmasıyla sonuçta görülen periferik vazokonstriksiyon ile böbrekte su ve tuz tutulumu sonucu kan basıncı yükselmektedir. Uyku apnesi de tekrarlayan desaturasyon nedeniyle ortaya çıkan sürekli sempatik aktivite artışı yoluyla önemli bir hipertansiyon sebebidir. Diyetle alınan sodyum miktarının da hipertansiyon üzerinde belirleyici etkisi olduğunu destekleyen güçlü epidemiyolojik, klinik ve deneysel veriler mevcuttur. Primer hipertansiyonda tuz kısıtlaması ve diüretiklerle etkili tedavi sağlanabilmektedir. Bununla birlikte normotansif insanlarda ve hipertansifler de diyetle sodyum kısıtlanmasında veya yüklenmesinde verilen kan basıncı yanıtının belirgin değişkenliği, zeminde güçlü bir genetik etkinin varlığını düşündürmüştür. Aileler içinde karşılaştırılan kan basınçlarının aile dışı insanlarla yapılan karşılaştırmadan daha uyumlu olduğunun görülmesi, aynı çevrede yaşamaktan ziyade %70 oranda genetik nedenlere yorulur. Bu yüzden hipertansiyon insanın genetik yapısı ile toplumun yaşam tarzı, arasındaki bir uyumsuzluk olarak değerlendirilebilir. Diđer yandan, genel toplum içinde kan basıncı değişkenliğini belirleyen genler çok az bilinmekte ve özel genetik bölgelerle bunların etkilerine ilişkin bilgiler varsayımsal düzeydedir. Mendelyen kalıtımla geçen nadir hipertansiyon ve hipotansiyon türlerinde belirlenen mutasyonlar, böbrekte su ve tuz mekanizmalarını etkilemekte ve renin-anjiotensin-aldosteron sisteminin önemini ortaya koymaktadır.

#### **4.1.3. Hipertansiyonun Sınıflaması**

Gün içerisinde kan basıncında belirgin değişkenlik görüldüğünden, 24 saatlik süre içinde kişinin normal kan basıncını belirlemek için birden fazla ölçüm yapılması gerekmektedir. Bu nedenle, hipertansiyon tanısı asla tek bir yüksek kan basıncı ölçümüne dayanarak konulmamalıdır. Kan basıncı ölçümü, uygun şekilde ayarlanmış ve geçerliliği gösterilmiş bir aletle oskltatuar yöntem kullanılarak (15), değişkenliği en aza indirebilmek için, hasta yaslanabileceği bir yere oturtularak, kol kalp hizasında duracak şekilde, 5 dakika konuşmadan dinlendikten sonra, en az 2 kez ve her iki koldan yapılmalıdır. Manşon kola göre küçük olmamalı (manşonun şişirilen kısmı kolun %80'ini evrelemeli) ve son 40-45 dakika içinde sigara iilmemiş ya da kafein alınmamış olmalıdır. Yaşlılarda oskültasyonda bir boşluk (auscultatory gap) olabileceğinden radial nabza bakılarak kan basıncı ölçülmeli; manşon radial nabzı tıkayan kan basıncı değerinin 20 mmHg üzerine çıkarıldıktan sonra saniyede 3-5

mmHg hızla gevşetilmelidir. Ayrıca otonom yetersizliğe sebep olan diyabet veya diğer hastalıklardaki postürel kan basıncı düşüşünü saptamak için hasta ayağa kaldırılıp 3-5 dakika(dk) bekletildikten sonra da ölçüm yapılmalıdır. Tablo 1’de JNC 7 bildirisine göre, 18 ve daha ileri yaştaki erişkinler için, 2 ya da daha çok sayıdaki ofis viziti (muayenehane ziyareti) sırasında, uygun şekilde ve oturarak ölçülmüş, 2 ya da daha çok sayıdaki kan basıncı değerinin ortalamasına dayanılarak yapılan kan basıncı sınıflandırması yer almaktadır(11). Kişinin sistolik ve diyastolik kan basınç değerlerinin farklı evrelere uyması halinde yüksek olan evre kabul edilir. JNC 6 bildirisinden (16) farklı olarak bu sınıflandırma sistemine prehipertansiyon olarak tanımlanan yeni bir kategori eklenmiş, sınıf 2 ve 3 hipertansiyon birleştirilmiştir. Prehipertansiyonlu hastalarda hipertansiyon gelişme riski artmıştır; kan basıncı 130/80 ile 139/89 mmHg arasında olan kişilerde hipertansiyon riski, daha düşük kan basıncı değerleri olanlara göre 2 kat yüksektir (17). Takip sıklığı ilk muayenede ölçülen kan basıncına göre belirlenir. Prehipertansiyonu olan hastalar en az yılda bir, evre 1 hipertansiyonu olanlar 2 ay sonra, evre 2 hipertansiyonu olanlarsa klinik duruma göre 1 ay içinde yeniden görülmelidir (11).

**Tablo 1. JNC 7 Bildirisine Göre 18 ve Daha İleri Yaştaki Erişkinlerde Kan Basıncı(KB)nın Sınıflandırılması ve Hipertansiyon(HT)un Evrelenmesi**

<b>KB Sınıflandırması</b>	<b>Sistolik KB (mmHg)</b>	<b>ve</b>	<b>Diyastolik KB (mmHg)</b>
Normal	<120	ve	<80
Prehipertansiyon	120-139	veya	80-89
Evre 1 HT	140-159	veya	90-99
Evre 2 HT	≥160	veya	≥100

Yaklaşık 35 yıl önce, hipertansiyonun, araştırma ve tedavinin zarardan çok fayda sağladığı düzeyin üzerinde bir kan basıncı olarak tanımlanması gerektiğini öne süren Rose ayrıca riskle birlikte etkili ve iyi tolere edilen ilaçların varlığından ötürü herhangi bir sayısal tanımlamanın esnek olması gerektiğini belirtmiştir (18). Tablo 2’de Avrupa Hipertansiyon Topluluğu Avrupa Kardiyoloji Topluluğu (European Society of Hypertension – European Society of Cardiology: ESH-ESC) 2003 arteriyel hipertansiyonun yönetimi kılavuzuna göre kan basıncı düzeylerinin tanımlama ve sınıflandırılması verilmiştir (19). Bu sınıflandırmada, 1999 Dünya Sağlık Örgütü / Uluslararası, Hipertansiyon Topluluğu (World Health Organization / International Society of Hypertension: WHO/ISH) sınıflandırmasında (20) belirtilen, hipertansiyon için gerçek etniğin, her bir bireyin toplam kardiyovasküler risk profili temelinde daha yüksek veya düşük şekilde esnek olarak hesaba katılması gerektiği



korunmuştur. Benzer şekilde buradaki yüksek normal kan basıncının tanımı yüksek riskli öznelerde 'yüksek'(örn. hipertansiyon) ya da düşük riskli bireylerde kabul edilebilir olarak düşünülen değerler içerir ve bir sonuç olarak da 1999 WHO/ISH kılavuzunda (20) olan sınırdaki (borderline) hipertansiyon alt grubu burada alınmamıştır. Hastanın sistolik ve diyastolik kan basınçlarının farklı kategorilere uyması halinde yüksek olan kategori uygulanmalıdır. Ayrıca izole sistolik hipertansiyonda, diyastolik kan basıncı değerlerinin 90 mmHg'nın altında olması koşuluyla tablo 2'de belirtilen aralıklardaki sistolik değerlere göre evrelenebilir (Evre 1,2,3)

**Tablo 2. ESH-ESC 2003 Hipertansiyon Kılavuzuna Göre Kan Basıncı Düzeylerinin(mmHg) Tanımlamaları ve Sınıflandırılması**

<b>Kategori</b>	<b>Sistolik KB</b>		<b>Diyastolik KB</b>
Optimal	<120	ve	<80
Normal	120-129	veya	80-84
Yüksek normal	130-139	veya	85-89
Evre 1 HT (hafif)	140-159	veya	90-99
Evre 2 HT (orta)	160-179	veya	100-109
Evre 3 HT (şiddetli)	≥180	veya	≥110
İzole Sistolik HT	≥140	ve	<90

Doktora gitmekten kaynaklanan anksiyete nedeniyle, muayenede ölçülen kan basınçları genellikle evde yapılan ölçümlerden daha yüksektir ve hatta muayenede kan basıncı yüksek ölçülen hastaların yaklaşık dörtte birinde evdeki kan basınçları normal bulunur. Kan basıncının evde takip edilmesinin, hastanın kendi sağlığıyla ilgili aktif rol alarak tedaviye uyumunu artırmak (21), antihipertansif ilaçlara verilen yanıtla ilgili bilgi sağlamak ve beyaz önlük hipertansiyonu yönünden değerlendirme yapmak gibi yararları vardır. Evde ölçülen kan basıncı düzeylerinin ortalaması 135/85 mmHg'dan yüksek olan kişiler genellikle hipertansif kabul edilir. Evde yapılan ölçümlerde kullanılan aletler, düzenli aralıklarla doğruluk derecesi açısından kontrol edilmelidir. Kan basıncını zamanla birleşik şekilde görmenin ve getireceği kardiyovasküler yükü belirlemenin en iyi yolu günlük aktiviteler ve uyku sırasında bilgi edinilmesini sağlayan ambulatuar kan basıncı takibidir (22). Ambulatuar kan basıncı izlemesi, sol ventrikül hipertrofisi gibi hedef organ hasar, gösteren parametrelerle muayenedeki ölçümlerden daha güçlü bir bağlantı göstermektedir (23). Ambulatuar kan basıncı ölçümleri genellikle klinikte elde edilen değerlerden düşüktür; önerilen standartlar gündüz 135/85 mmHg'nın, gece 120/70 mmHg'nın ve 24 saatlik ortalamanın 130/80 mmHg'nın altında olmasıdır (11). Muayene ölçümleri hep yüksek olurken ambulatuar kan basıncı takibinde

değerlerin normal bulunmasına beyaz önlük hipertansiyonu adı verilir ve şu an için bu hastaların persistan hipertansiyona ilerleme açısından 6 ayda bir takip edilmeleri önerilmektedir. Ambulatuvar kan basıncı izlemesi aynı zamanda görünürde tedaviye dirençli olan, antihipertansif ilaçlarla hipotansif semptomların geliştiği, epizodik hipertansiyonu ve otonom sistem disfonksiyonu bulunan hastaların değerlendirilmesinde yararlıdır. Bu yöntem ayrıca, yüksek olan kan basıncı ölçümlerinin yüzdesi, toplam kan basıncı yükü ve uyku sırasında kan basıncında kaydedilen azalma derecesinin ölçülmesine olanak sağlar. Kan basıncı normalde gece uyku sırasında azalır ve sabah kişinin uyanıp aktif hale gelmesiyle belirgin biçimde yükselir. Geceleri kan basıncında düşüş görülmeyen (nondipper) kişilerde hedef organ hasar olasılığı ve kardiyovasküler olaylara ilişkin risk daha fazladır. Sabahlar, kan basıncında görülen artışın inme, myokard infarktüsü ve ani kardiyak ölümlerin sabah erken saatlerde olmasıyla yakından ilişkili olup, hipertansiyon tedavisi 24 saat kan basıncı kontrolü sağlayacak şekilde ayarlanmalıdır.

## 4.2. KALP HIZI :

### 4.2.1. Genel Bilgiler:

Kalp hızı, kardiyovasküler riski belirleyen önemli bir değişkendir. Kalp hızını yavaşlatma başta angina pectoris olmak üzere çeşitli klinik durumlarda yararlı bir yöntem olabilir. SHIFT çalışmasından elde edilen verilerin ardından kalp hızının artık önemli bir risk faktörü haline gelmiştir(4). Büyük çalışmalardan elde edilen veriler kalp hızının sadece bir risk belirteci olmanın ötesinde artık önemli bir risk faktörü olduğunda göstermektedir. Bu değişimde İvabradin ile yapılan çalışmaların önemli bir katkısı olduğunu vurgulamak gerekir. Çok sayıda çalışmadan gelen güncel veriler kalp hızının tüm nedenlere bağlı ölümler, kardiyovasküler ölümler ve major kardiyak olaylarda artış için önemli bir risk faktörü olduğunu göstermektedir. Kalp hızının önemini analiz etmek için retrospektif ve prospektif olarak yapılmış pek çok çalışmadan elde edilen verileri değerlendirildiğinde şu bilgilere ulaşılmaktadır. Bunlardan bir tanesi birkaç yıl önce analiz verileri yayımlanan INVEST çalışmasının kalp hızı verileri açısından geriye doğru analizidir. Bu sonuçlar hipertansif koroner arter hastalarında artan kalp hızının mortalite ve kötü prognoz riskini belirgin olarak artırdığını göstermektedir. Yine iyi bildiğimiz TNT çalışmasından gelen benzer şekilde geriye doğru gerçekleştirilen analiz verileri, kalp hızının dakikada 70'in üzerinde olmasının kardiyovasküler prognoz açısından olumsuz etkilere neden olduğunu göstermektedir). Öte taraftan aynı konuya yönelik olarak son derece önemli prospektif veriler sağlayan BEAUTIFUL çalışmasının sonuçları da oldukça ilginçtir. Bu çalışma başlı başına önemli bir çalışma olup, sadece placebo kolunun değerlendirilmesi bile bize çok önemli bilgiler sunmuştur(5). Çalışmanın bu bölüm sonuçlarında da görüldüğü gibi dakikada 70 vuru ve üzeri kalp hızı bilinen stabil koroner arter hastalığı (KAH) hastalarında kardiyovasküler ölümler için önemli risk artışına neden olmaktadır. Yani bu çalışma kılavuzlarca önerilen koruyucu tedavilerin ötesinde sadece kalp hızının dakikada 70'in altında ya da üstünde olmasının ciddi bir risk faktörü oluşturduğunu göstermiştir. Aynı veriler bu hastalar için kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatışlarda kalp hızının 70'in altında ya da üstünde olmasının önemini ve risk artışını da ortaya koymuştur. Aynı çalışmanın diğer verileri de benzer şekilde miyokard enfarktüsü içinde artan kalp hızının hastaneye yatışlar için öngördürücü olduğunu gösterdi. Bu prospektif veriler son derece kritik veriler olup, çok sayıda prospektif epidemiyolojik kayıt çalışmasından ve büyük çalışmaların geriye dönük analizlerinden elde edilen verilerin bir tür sağlaması olmuştur.

Mevcut verilerin yeniden analizi kalp hızının önemini gösteriyor. Geçmişten gelen verilerin yeni bir perspektifle tekrar analiz edilmesiyle mortalite için kalp hızının öngördürücü olduğunun net olarak saptandığı söylenebilir. Beta blokerlerin özellikle miyokard enfaktüsü sonrası yaşam süresini uzattığı hasta gruplarında da incelenmiştir.

Kalp hızı değişkenliği zaman içerisinde sinüs hızındaki siklik değişimlerdir. Kalp hızı değişkenliğinin klinik önemi 1987 'de Kleiger ve ark. tarafından yapılan bir araştırmada, kalp hızı değişkenliğinin akut miyokard infarktüsü sonrası tüm nedenlere bağlı mortalitenin güçlü bir göstergesi olduğunun anlaşılmasıyla ortaya çıkmıştır (26). Kardiyovasküler sistemin stabilitesi; kan basıncı ile kalp hızının otonomik kontrolü tarafından sağlanır. Sinüs nodu her iki otonomik sistem ile yoğun bir şekilde innerve edilmiştir. Parasempatik aktivasyon kalp hızını yavaşlatır. Bu etki sinaptik asetilkolin salınımı ile olur ve çok kısa bir latent periyoda sahiptir. Bu biyolojik mekanizmanın hızlı yanıtı, parasempatik sistemin kardiyak fonksiyon üzerinde vurudan vuruya kontrolünü olanaklı kılar. Sempatik aktivasyon; kalp hızı ile ileti sistemi hız artışı ve iki etkinin bileşimi ile de kardiyak kontraktile artışı ile sonlanır. Bu etki, rölatif olarak daha yavaş geri emilen ve metabolize olan sinaptik noradrenalin salınımı ile meydana gelir. Bu nedenle sempatik sistem değişimlerine bağlı kardiyovasküler fonksiyon değişiklikleri daha uzun bir zamanda oluşur. Nörotransmitterlerin bu farklılıkları ile kalp hızında oluşan farklı frekans ve değişimler, baskın olan otonomik sinir sisteminin tanımlanması ve hesaplanmasına olanak sağlar (27). elektrokardiyografik RR intervalleri siklik olarak değişkenlik göstermektedir. RR intervalleri; ventilasyon, barorefleksler ve otonom sinir sistemi tarafından düzenlenen genetik ve çevresel faktörler tarafından düzenlenmektedir. Normal insanlarda solunum ile ilgili meydana gelen siklik değişiklikler yüksek frekanslıdır ve vagal blokaj ile engellenebilir. Bu yüzden yüksek frekanslı kalp hızı değişimlerinin parasempatik sistem aracılığı ile ilgili olduğu düşünülmektedir. RR intervallerinin yüksek frekanslı siklik değişimleri RR intervallerinin solunuma bağlı vagal modülasyonunu yansıtır (28). Baroreseptörler aracılığı ile oluşan değişimler ise düşük frekansta meydana gelir ve sempatik blokaj ile modifiye edilir. RR intervallerinin düşük frekanslı siklik değişimleri barorefleksler ve diğer kardiyovasküler kontrol mekanizmaları ile RR intervallerinin değişimini yansıtır (29). Kalp hızındaki düşük frekanslı değişimler ile sempatik aktivitenin 15 direkt ölçüm düzeyi arasında yakın bir korelasyon vardır. Son zamanlarda yapılan araştırmalarda vagal blokaj ile düşük frekanslı kalp hızı değişkenliğinde bir miktar değişim olduğu gösterilmiştir. Bu da bu siklik değişimde parasempatik komponentin varlığını düşündürür. Bu ikili modülasyon nedeniyle siklik kalp hızı değişikliklerinin düşük frekanslı ölçümü ile kantitatif olarak sempatik aktivasyon düzeyi

ortaya konamaz. Ancak yüksek ve düşük frekanslı kalp hızı değişkenliğinin eş zamanlı ölçümü, sempatovagal denge değişimlerinin saptanmasında kullanılabilir. Sempatik ve parasempatik aktivite etkilerine ek olarak, çok düşük frekanslı siklik değişimler de meydana gelebilir. Çok iyi tanımlanmamış olmakla beraber termoregülatuar mekanizmaların, periferik kemoreseptör aktivite değişimleri veya renin anjiyotensin ve parasempatik sistem aktivite değişimleri ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Siklik değişimlere ek olarak, RR intervallerinde vurudan vuruya ani büyük değişimler meydana gelir. Bu vurudan vuruya değişimler postür değişimi veya kas egzersizi ile ilişkili olarak meydana gelebilir ve atropin ile engellenebilir. Parasempatik nöropati varlığında, vurudan vuruya değişim azalmış ya da kaybolmuştur. Bu da non-siklik olan vurudan vuruya RR interval değişimlerinin parasempatik etki ile meydana geldiğini göstermektedir. Süpin yada tilt pozisyonu gibi kontrollü şartlar altında alınan kısa süreli elektrokardiyografik kayıtlar kardiyak otonom fonksiyon hakkında bilgi versede 24 saatlik holter kayıtlarının yardımı ile normal günlük aktivite esnasındaki otonom fonksiyonlar hakkında da bilgi edinilebilmektedir. RR intervalindeki değişimler kardiyovasküler ölüm ya da aritmik olaylar hakkında bilgi vericidir. Daha önce de belirtildiği gibi kalp hızındaki yüksek frekanslı siklik değişimler temel olarak vagal değişikliklerin düzenlediği ventilasyon durumuna bağlı iken, düşük frekanslı değişimler barorefleks cevaplar ya da termoregülasyon ile olmaktadır (30,31). Kalp hızı değişkenliği iki şekilde ölçülebilmektedir. Birinci olarak kontrollü laboratuvar şartları altında otonom sinir sistemini etkileyecek manevralardan sonra kısa süreli kayıtlarla ölçümler yapılabilir. İkinci olarak günlük aktivite esnasında 24 saatlik holter EKG kayıtları alınarak analizler gerçekleştirilebilir (32,33). Kalp hızı değişkenliği ölçüm metodları temel olarak zaman bağımlı, frekans bağımlı, geometrik ve non-lineer olarak sınıflandırılabilir (23).

#### **4.2.2. Zaman bağımlı kalp hızı değişkenliği ölçümleri:**

RR değişkenliğinin zaman esaslı ölçümü ile RR intervallerinin hem kısa dönem hem de uzun dönem değişiklikleri hakkında bilgi edinilebilir. Devamlı EKG kayıtlarında her bir QRS kompleksindeki R dalgası saptanıp normal ya da anormal olarak sınıflandırılır. NN interval serisi zaman esaslı ölçüm ile hesaplanıp direkt olarak NN interval ya da anlık kalp hızı olarak gösterilir. Kalp hızı değişkenliğinin uzun dönem değerlendirilmesinde 24 saatlik holter EKG kayıtlarından yararlanılır. ESC/NASPE sağlıklı bir değerlendirme için en az 18 saatlik bir kayıt üzerinde çalışılmasını tavsiye etmektedir (34). İnceleme sırasında QRS kompleksleri taranarak artefaktlar ve ektopik atımlar ayıklanır. QRS kompleksleri arasındaki siklus uzunlukları tek tek kaydedilerek ortalama değer, standart sapma değeri gibi tüm siklus

uzunluklarının dağılımlarını belirten değişkenler tüm kayıt süresi ya da kaydın bir bölümü için hesaplanır. Siklusların istatistiği neticesinde çok sayıda değişken hesaplanır. (tablo - 2) Zaman esaslı ölçümde iki ölçüm metodu uygulanır.

#### **4.2.2a. İstatistiksel yöntemler:**

Bir dizi anlık kalp hızından, özellikle de siklik intervallerin 24 saat gibi uzun dönemli ayıtlarından birden fazla istatistiksel zaman bağımlı kalp hızı değişkenlik ölçümü yapılabilir. Bu değişkenler total EKG kaydından veya kayıt içerisindeki küçük segmentler kullanılarak hesaplanabilir. Küçük segmentlerin kullanımı yapılan değişik aktiviteler (uyku, dinlenme) sırasında KHD'nin karşılaştırılmasına olanak sağlar. İstatistiksel yöntemler ile kalp hızı değişkenlik ölçümleri temel olarak iki sınıfa ayrılabilir.

#### **NN intervallerinin yada anlık kalp hızının direkt ölçümleri:**

Değişkenler ( SDNN, SDANN, ASDNN) ; ortalama kalp hızı, ortalama siklus uzunluğu, bunların standart sapması, beş dakikalık kayıtlardaki ortalama kalp hızı ve standart sapması, gece-gündüz değişimi gibi siklik değişimlerden doğrudan elde edilen kayıtlardır. SDNN en sık kullanılan zaman bağımlı kalp hızı değişkenliği metodudur. SDNN'nin major komponentini gece ve gündüz arasındaki NN intervallerindeki farklılık meydana getirmektedir. SDNN'nin doğru biçimde hesaplanabilmesi için artefaktlar ve ektopik atımlar iyi analiz edilmelidir. SDANN; 5 dakikalık NN interval ortalamalarının standart deviasyonudur ve uzun dönem kalp hızı dalgalanmaları konusunda daha iyi bilgi vermektedir. SDANN, anormal ritimlerden daha az etkilenmektedir ve atrial fibrilasyonda risk stratifikasyonu yapılmasına olanak sağlamaktadır (34). ASDNN; 5 dakikalık NN intervallerinin standart sapmalarının ortalamasıdır ve gerek SDNN gerekse SDANN ile koreledir (35).

#### **NN intervallerinin arasındaki farkların ölçümleri:**

Normal RR intervalleri arasındaki değişiklikleri hesaplarken en sık kullanılan yöntemler rMSSD, NN50 ve pNN50'dir (35). Bu grup değişkenler ardışık sikluslar arasındaki farkları inceler. Bunlar ardışık normal sikluslar arasındaki farkların standart sapmasını veya önceki siklus aralıklarının % 6.25'den yada 50 msn'den büyük olan farkların sayısı veya oranını değerlendirir. Bu tip parametreler uzun bir zaman döneminde ölçülen kısa dönem kalp hızı değişkenlik değerlerini yansıtmaktadır. Yani bunlar diurnal ve daha birçok değişimden pratik olarak bağımsızdır ve hemen tamamen öncelikle vagus ile yönetilen otonom tonus değişimlerini yansıtır. Oysa SDNN gibi daha geniş zaman bağımlı değişkenler kısa dönem

parametreler ile daha zayıf ilişki içerisinde. Çünkü bunlar diurnal döngüden, kısa dönem sempatik etkilerden ve vagal tonustan etkilenirler.

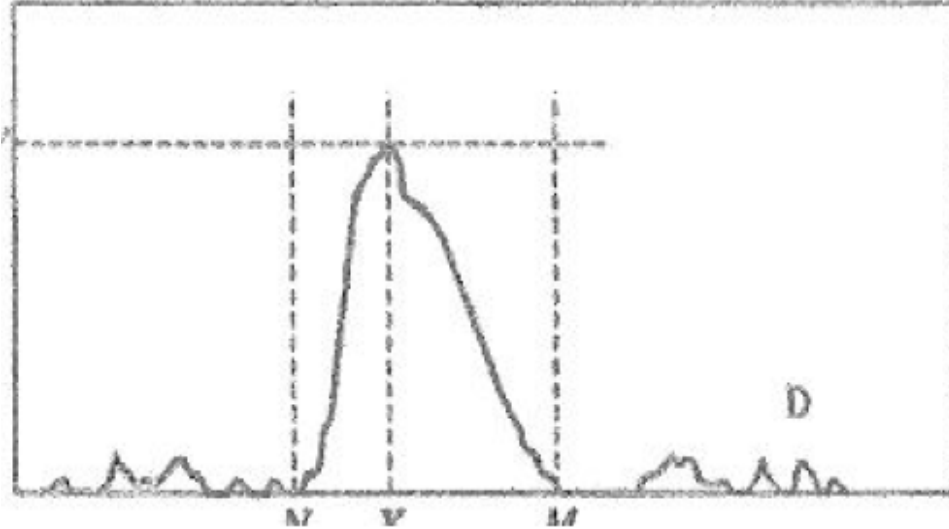
**Tablo 3 : Kalp hızı değişkenliği ölçüm yöntemleri**

Değişken	Birim	Tanım
İstatistiksel ölçümler		
Gece – gündüz farkı	msn	Gece süresince (24:00-05:00) normal RR intervalleri ile gündüz süresince (07:30-21:30) normal RR intervallerinin ortalamalarının farkı
SDNN	msn	24 saatlik EKG kaydındaki tüm RR intervallerinin standart sapması (siklus uzunluk değişkenliği)
SDANN	msn	24 saatlik EKG kaydında 5 dk lık segmentlerin normal RR aralıklarının ortalamasının standart sapması (her bir ortalama 5 dk içerisindeki normal RR aralıklarına göre değerlendirilir)
ASDNN	msn	24 saatlik EKG kaydında 5 dk lık segmentlerin normal RR aralıklarının standart sapmasının ortalaması
r- MSSD	msn	Ardışık farkların kareleri ortalamasının karekökü, 24 saatlik kayıt boyunca ardışık normal RR aralıkları arasındaki farkların karelerinin toplamının aritmetik ortalamasının karekökü
NN50Count	msn	24 saatlik EKG kaydı boyunca ardışık RR aralıkları arasındaki 50 msn den büyük farkların sayısı
pNN50	%	24 saatlik kayıt boyunca ardışık normal RR aralıkları arasındaki 50 msn den büyük farkların oranı
SDSD	msn	Birbirini takip eden normal sikluslar arasındaki ardışık farklılıkların standart sapması

#### 4.2.2b Geometrik ölçümler:

NN interval dizisinin örneğin NN interval sürelerinin veya takip eden NN intervalleri arasındaki farkların geometrik yapıya dönüştürülmesi ile yapılan ölçüm metodudur. Geometrik ölçüm uzun dönem RR değişkenliğini ölçmek için kullanılmıştır (36). 24 saatlik

Değişken Birim Tanım İstatistiksel ölçümler Gece – gündüz farkı msn Gece süresince (24:00-05:00) normal RR intervalleri ile gündüz süresince (07:30-21:30) normal RR intervallerinin ortalamalarının farkı SDNN msn 24 saatlik EKG kaydındaki tüm RR intervallerinin standart sapması (siklus uzunluk değişkenliği) SDANN msn 24 saatlik EKG kaydında 5 dk lık segmentlerin normal RR aralıklarının ortalamasının standart sapması (her bir ortalama 5 dk içerisindeki normal RR aralıklarına göre değerlendirilir) ASDNN msn 24 saatlik EKG kaydında 5 dk lık segmentlerin normal RR aralıklarının standart sapmasının ortalaması r-MSSD msn Ardışık farkların kareleri ortalamasının karekökü, 24 saatlik kayıt boyunca ardışık normal RR aralıkları arasındaki farkların karelerinin toplamının aritmetik ortalamasının Karekökü NN50Count msn 24 saatlik EKG kaydı boyunca ardışık RR aralıkları arasındaki 50 msn den büyük farkların sayısı pNN50 % 24 saatlik kayıt boyunca ardışık normal RR aralıkları arasındaki 50 msn den büyük farkların oranı SDDSD msn Birbirini takip eden normal sikluslar arasındaki ardışık farklılıkların standart sapması NN interval dizisi, NN intervallerinin dağılım frekansı olarak şekillendirilmiştir. KHD triangular index ve triangular interpolation of NN intervals (TINN) 24 saatlik süredeki tüm NN intervallerinin frekans histogramlarını betimlemek için kullanılan iki ölçümdür. KHD triangular index; tüm NN interval sayısının, geometrik yapıdaki en yüksek dansiteyi oluşturan NN interval miktarına bölümüdür. TINN ise geometrik triangle şeklinin taban kısmının uzunluğudur. Her iki ölçüm de 24 saatlik KHD ölçümünde ortaya konur(Şekil - 1).



Şekil 1 : Geometrik KHD ölçümü

Geometrik metodun başlıca avantajı NN intervaline göreceli olarak bağlı olmamasında yatar. Başlıca dezavantajı ise geometrik yapı için makul sayıda NN interval sayısına ihtiyacı olmasıdır. Uygulamada geometrik metodun doğru sonuç verebilmesi için en az 20 dk.



(tercihan 24 saat) kayıt yapılması gerekmektedir. Güncel geometrik metodlar KHD deki kısa dönem değişiklikleri değerlendirmede yetersizdir. Kalp hızı değişkenliğinin zaman esaslı ölçümleri birbirleri ile sıkı bir korelasyon içerisinde olduğu için kalp hızı değişkenliğinde ESC/NASPE şu dördünün değerlendirilmesini önermektedir.

- 1- SDNN: KHD'yi global olarak değerlendirir.
- 2- SDANN: KHD'nin uzun dönem kompenetlerini değerlendirir.
- 3- TRIANGULAR INDEX: KHD'yi global olarak değerlendirir.
- 4- rMSSD: KHD'nin kısa dönem komponentlerini değerlendirir.

Zaman esaslı parametrelerin optimal değerleri için ESC/NASPE'nin önerdiği değerler tabloda görülmektedir (Tablo – 4).

**Tablo 4 : ESC/NASPE nin önerdiği normal KHD değerleri**

DEĞİŞKEN	BİRİM	DEĞER
SDNN	msn	141 ± 39
SDANN	msn	127 ± 35
RMSSD	msn	27 ± 12
TRIANGULER INDEX	msn	37 ± 15

#### **4.2.3 Frekans bağımlı kalp hızı değişkenliği ölçümleri:**

Bu inceleme yönteminde kalp hızı sinyali kendi frekans bileşimi sinyallerine ayrılmakta ve bunlar göreceli yoğunlukları açısından 'güç (power)' adı altında sayı ile ifade edilmektedir. Elde edilen değerler kalp hızının 'güç spektrum yoğunluk (power spectrum density- PSD) fonksiyonu' olarak tanımlanmaktadır. PSD ölçümleri genel olarak parametrik ve non-parametrik olarak sınıflandırılır. Birçok örnekte her iki metod benzer sonuçlar ortaya koymuştur. Non-parametrik ölçümün avantajları algoritmin kullanım kolaylığı ve yüksek işlem hızıdır. Parametrik ölçümün avantajları ise net seçilebilen spektral komponentlerin olması ve işlem sonrasında HF ve LF komponentlerinin erken tanımlanması ve ve otomatik hesaplanabilmesidir.

#### **Spektral bileşenler:**

**Kısa dönem (short-term) kayıtlar:** 2-5 dk.lık kısa dönem kayıtlarından üç ana spektral komponent elde edilmiştir (39).

Very low frequency (VLF)

Low frequency (LF)

High frequency (HF)

LF ve HF'nin güç dağılımları ve merkez frekansları sabit olmadığı, kalp hızındaki otonomik düzenleyiciler ile ilişkili değişiklikler ile değişebileceği saptanmıştır (40).

#### **Uzun dönem (long-term) kayıtlar:**

Spektral analiz 24 saatlik kayıt periyodunun tümündeki NN interval sekansları kullanılarak da yapılabilir. Sonuç olarak ultra-low frekans komponent elde edilir, ek olarak VLF, LF ve HF'de hesaplanabilir. ESC/NASPE kalp hızı değişkenliği hazırlama komitesi otonomik fizyoloji ve farmakolojiyi power spektral analiz ile değerlendirebilmek için 5 dk. lık EKG kayıtları kullanmıştır. 5 dakikalık EKG kaydındaki 0.0033 ve 0.40 Hz arasındaki frekanslar ölçülmüştür. Yatar pozisyonda alınan kayıtlarda 2 pik değer gözlenmiştir. HF power 0.15 ile 0.40 arası frekanslar, LF power ise 0.04 ile 0.15 arasındaki frekansları yansıtmaktadır. HF power değeri ventilasyon ile eferent parasempatik (vagal) aktivitenin düzenlenmesini yansıtır (solunumsal sinüs aritmisi). LF power değeri ise eferent parasempatik aktivite ile baroreflaks aktivite tarafından aktiflenmiş eferent sempatik sistem aktivitesini yansıtır. Önemli olan bir nokta LF ve HF power değerlerinin sinüs nodunun ateşleyici düzeyinin düzenlenmesini yansıtmamasıdır, ancak bu değerler sempatik veya parasempatik tonus düzeyi hakkında bilgi vermezler. Sağlıklı insanlarda yatar pozisyonda dinlenirken LF power HF power dan büyüktür. LF/HF oranı vagosempatik indeks olarak kullanılır. LF/HF oranı yüksek olan hastalarda sempatik sistem baskınlığı varken, düşük olan hastalarda parasempatik sistem baskınlığı bulunmaktadır.

#### **4.2.4 Kalp hızı değişkenliğinin klinik kullanımları:**

Kalp hızı değişkenlik analizleri otonom fonksiyonun gösterilmesinde ve birçok kardiyak ya da non-kardiyak durumun riskinin belirlenmesinde kullanılmaktadır. Bu durumlar arasında inme, multipl skleroz, son dönem böbrek yetmezliği, neonatal distres, diyabet, iskemik kalp hastalığı (özellikle miyokard infarktüsü), kardiyomiyopati, kardiyak transplantasyon bekleyen hastalar, valvuler kalp hastaları ve konjestif kalp yetmezliği sayılabilir. Pek çok araştırmada diyabetik hastalarda kalp hızı değişkenliği analizlerinin otonomik disfonksiyonu göstermede diğer testlerden daha duyarlı olduğu gösterilmiştir (41,42). Kalp hızı değişkenlik analizleri aynı zamanda beta-bloker, kalsiyum kanal blokerleri, anti-aritmikler, psikotropik ajanlar ve kardiyak glikozidler gibi ajanların otonomik etkilerini incelemek için kullanılmaktadır (43). Kalp hızı değişkenliğinin kardiyolojideki en yaygın

kullanım alanı; post-MI risk değerlendirilmesi ve aritmik olay riskinin belirlenmesidir. İlk kez 1978'de Wolf ve ark. koroner yoğun bakım ünitesinde kalp hızı değişkenliğinin mortalite prediktörü olduğunu göstermişlerdir (44). Akut MI geçiren 176 hastada 1 dakikalık EKG kayıtlarından 30 ardışık RR intervalini analiz etmişlerdir. RR interval değişimi 32 msn'nin altında olan hasta grubunda korunmuş sinüzal aritmisi olan hasta grubuna göre daha yüksek hastane içi mortalite saptamışlardır. Ancak azalmış KHD'nin post-MI hastalarda bağımsız bir risk prediktörü olup olmadığı bu araştırmada net olarak ortaya konamamıştır. Post-MI hastalarda KHD analizinin bağımsız ve uzun dönem bir risk prediktörü olduğunu gösteren ilk araştırma 1987 yılında MPIP (Multi-Center Post-Infarction Program) programında yayınlanmıştır (45). Bu araştırmada post-MI 808 hastada 24 saatlik holter EKG kayıtları alınmıştır. 31 aylık takip neticesinde SDNN < 50 msn olan grupta daha fazla ölüm gözlenmiştir. SDNN < 50 msn olan grupta > 50 msn olan gruba göre mortalite 2.8 kat artmıştır ve yapılan hesaplamalarda SDNN' nin güçlü bir mortalite prediktörü olduğu saptanmıştır. MPIP araştırmaları reperfüzyon stratejilerinin yeteri kadar gelişmiş olmadığı zamanlarda yapılmış olsada yeni yapılan birçok araştırmada da kalp hızı değişkenliğinin post-MI hastalarda risk stratifikasyonu açısından önemi ortaya konmuştur. Örneğin Camm, Malik ve arkadaşlarının yaptığı ve post-MI hastalarda KHD analizlerini değerlendirdikleri araştırmalarda azalmış kalp hızı değişkenliğinin total kardiyak mortalite ve malign aritmileri; düşük ejeksiyon fraksiyonu, artmış ventriküler ektopi sıklığı ve anormal geç potansiyellerden daha iyi predikte ettiğini göstermişlerdir (46,47). Akut MI'da trombolitik tedavinin araştırıldığı GISSI araştırmasının bir alt grubunda da zaman bağımlı KHD analizi yapılmış ve düşük KHD grubunda mortalitenin diğer gruba göre 3 kat arttığı gözlenmiştir (48). Deneysel iskemi ve MI yaratılan hayvan modellerinde azalmış KHD ile spontan ventriküler fibrilasyon, ventriküler fibrilasyon eşiğinde düşme ve mortalite ile ilişki saptanmıştır. Beta-reseptör blokajı, düşük doz atropin ya da skopolamin uygulanması gibi KHD'yi arttıran etkenler mortalite oranlarını azaltmış, ventriküler fibrilasyon eşiğini arttırmıştır (49,50). İnsan araştırmalarında beta-blokerler hem sağlıklı bireylerde hem de miyokard infarktüsü geçirmiş hastalarda KHD'yi arttırmıştır(51,52). Tip-1C anti-aritmik 23 ajanlar KHD'yi azaltmaktadır (53,54). Hayvan deneylerinde skopolamin ve hem hayvan hem de insan araştırmalarında beta-blokerler miyokard infarktüsü sonrası sağ kalımı arttırmaktadır, tip-1C anti-aritmik ajanlar ise mortaliteyi arttırmaktadır. Ancak bu etkilerin kalp hızı değişkenliği ile ilişkisi anlaşılamamıştır. Azalmış KHD sempatik aktivasyona neden olduğundan, bu durum malign ventriküler aritmileri arttırabilmektedir. Günümüzde KHD analizlerinin tedaviyi yönlendirmede en etkin olarak kullanıldığı alan post-MI hastalarda anti-aritmik tedavi için

risk derecelendirmesidir. EMIAT (European Myocardial Infarct Amiodarone Trial) araştırmasında, ejeksiyon fraksiyonu % 40'ın altında yaşı 75'in altında olan 1486 post-MI hasta amiodarone ya da plaseboya randomize edilmiştir (55). Amiodarone ile plasebo grubu arasındaki mortalite oranları benzer saptanmış ancak amiodarone grubunda non-aritmik ölümler başlıca nedeni oluştururken plasebo grubunda aritmik ölümler başlıca nedeni oluşturmuştur. SDNN < 50 msn, KHD indeksi < 20 ünite olan düşük KHD'li amiodarone ile tedavi edilen hasta grubunda aritmik ölümlerde % 66, total mortalitede % 24 azalma mevcuttur. Bu durum post-MI hastalarda KHD'nin ICD implantasyonundan yarar görebilecek hasta popülasyonunu belirlemede faydalı olabileceğini göstermiştir. ATRAMI (Auronomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) araştırması myokard infarktüsü sonrası 1071 hastada ejeksiyon fraksiyonu, baroreseptör duyarlılığı (BRS) ve kalp hızı değişkenliğinin prediktif değerini incelemiştir (56). Hastaların % 63'ü reperfüzyon tedavisi almışlardır ve kalp yetmezliği ya da anjinası olan hastalar dışlandığı için düşük riskli hastalar değerlendirilmiştir. Ortalama 21 ay takip edilen hastalarda 43 kardiyak ölüm, 5 non-fatal kardiyak arrest ve 30 ani ölüm ve/veya sürekli ventriküler taşikardi atağı izlenmiştir. EF'nin % 35'in altında olması, SDNN'nin 70 msn'den az olması, BRS'nin 3'ün altında olması kardiyak ölüm, ani ölüm ve non-fatal kardiyak arrest ile ilişkili bulunmuştur. Hem BRS, hem de SDNN, myokard infarktüsü sonrası mortalite prediktörleri olarak kabul edilmiştir. Bunun yanında 65 yaşın üzerinde SDNN, mortaliteyi BRS'den daha iyi predikte etmektedir. 65 yaşın altında ise BRS biraz daha iyi bir prediktördür. Azalmış KHD ve azalmış BRS olan grupta mortalite sıklığı % 18 iken her ikisi de normal olan grupta bu oran % 2'nin altındadır. Tüm bu bilgilerin ışığında myokard infarktüsündeki modern tedavilere rağmen, KHD istatistiksel olarak güçlü bir mortalite prediktörüdür.

#### **4.2.5 Kalp hızı değişkenlik analizlerinin kısıtlılıkları:**

Kalp hızı değişkenlik analizleri myokard infarktüsü sonrası kardiyak mortalite ve malign aritmilerin en güçlü prediktörü olmasına ve hatta bazı araştırmalarda ejeksiyon fraksiyonunun dan daha değerli bulunmasına rağmen pek çok kısıtlılıkları bulunmaktadır. Ölçümlerin yapılabilmesi için hastanın normal sinüs ritminde olması ve kabul edilebilir bir sinyal kalitesinin alınması gerekmektedir. Atrial fibrilasyon, sinoatrial disfonksiyon ve % 20'nin üzerinde ektopik vurunun olması KHD kullanımını kısıtlamaktadır. Uygun değerlerin elde edilebilmesi için artefaktlar azaltılmalı ve ektopik kompleksler iyi analiz edilmelidir. MI sonrası KHD ölçümü için en uygun zamanın ne olduğunda net değildir. Miyokard infarktüsü sonrası 3-6 ayda kalp hızı değişkenliğinde bir miktar düzelme olmaktadır (57,58). Çoğu

araştırma MI' ın subakut fazında yapılmış olsa da infarktüstten 1 yıl sonra yapılan araştırmalarda dahi azalmış kalp hızı değişkenliğinin mortaliteyle ilişkisi gösterilmiştir (59). Kalp hızı değişkenlik analizlerinden hangisinin en iyi olduğu net değildir. Ölçüm yöntemlerinin şimdiye kadar birbirlerine üstünlüğü gösterilememiştir. Bunun yanında tek başına yapılan KHD ölçümlerinin düşük duyarlılık ve düşük pozitif prediktif değeri vardır. Ejeksiyon fraksiyonu gibi bir değişken ile birlikte değerlendirilir ise post-MI hastalarda risk değerlendirmesi ve profilaktik ICD uygulamalarına karar vermek açısından daha yararlı olabilir.

### **4.3.Hipertansiyon ve Kalp Hızı/ Kalp Hızı Değişkenliği**

Otonom sinir sistemi, esansiyel arterial hipertansiyonun patogenezinde yukarıda söz edildiği gibi önemli bir rol oynamaktadır. Yapılan araştırmalarda hipertansif hastalarda kardiyak otonom disfonksiyonun olduğu gösterilmiştir. Otonom sinir sisteminin süregelen dengesizliği advers kardiyak olaylar için önemli bir risk faktörüdür. Klinisyenler tarafından yaygın olarak kullanılmasa da kalp hızı değişkenlik ölçümleri kullanılarak hipertansiyon için önemli olan bu risk faktörü hakkında kolayca bilgi edinilebilir.

2008 yılında gerçekleştirilen bir araştırmada; 1436 hasta incelemeye alınmış ve bu hastalar ailede hipertansiyon öyküsü olmayan normotansifler, ailede hipertansiyon öyküsü olan normotansifler, pre-hipertansifler ve hipertansifler olmak üzere 4 grupta incelenmişlerdir. Bu hastalara zaman ve frekans bağımlı kalp hızı değişkenlik analizleri uygulanmıştır. Aile öyküsü olmayan normotansif hastalar ile karşılaştırıldığında diğer tüm gruplarda azalmış kalp hızı değişkenliği ve sempatik baskınlık bulunmuş, pre-hipertansif ve hipertansif hastalarda bu durum daha belirgin olarak izlenmiştir (60). Başka bir araştırmada yüksek-normal kan basıncına sahip bireylerde otonom disfonksiyon araştırılmış, bunun için barorefleks duyarlılık ve temporal QT değişkenlik indeksleri değerlendirilmiştir. Normotansif bireylerle karşılaştırıldığında yüksek-normal kan basıncına sahip hastalarda sempatik baskınlığın bir göstergesi olarak, artmış QT değişkenlik indeksi ve azalmış baroreseptör duyarlılığı saptanmıştır (61). 163 Evre-1 hipertansif hastanın incelendiği bir araştırmada, kalp hızı değişkenliği azalmış olan kişilerde 6 yıllık takip neticesinde kalıcı hipertansiyon gelişme oranı ve dislipidemi gelişme oranı anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Bunun yanında sempatik predominansı ve azalmış kalp hızı değişkenliği olan bu grupta arteriyel distensibilitede azalma saptanmıştır (62). Otonomik disfonksiyon ile sempatik predominansın etkili olduğu düşünülen beyaz önlük hipertansiyonunun araştırıldığı bir araştırmada hastalar,

hipertansiyonu olanlar, sadece beyaz önlük hipertansiyonu olanlar olarak sınıflandırılmış ve normotansif bireyler ile karşılaştırılmıştır. Araştırmada frekans bağımlı kalp hızı değişkenlik analizleri kullanılmıştır. Hem beyaz önlük hipertansiyonu olan grupta hem de normal hipertansiflerde normotansif gruba göre düşük parasempatik aktivasyonu yansıtan düşük HF ve LF değerleri saptanmıştır. Sempatik predominansı gösteren LF/HF oranı da bu iki grupta normotansiflere göre artmış olarak saptanmıştır (63). Başka bir araştırmada ise bunun tersi bir sonuç çıkmıştır. Bu araştırmada da benzer şekilde beyaz önlük hipertansiyonu olanlar persistan hipertansif ve normotansif hastalar ile karşılaştırılmış ve LF/HF oranlarına bakılmıştır. Persistan hipertansiyonu olanlarda normotansiflerle karşılaştırıldığında LF/HF oranı artmış bulunmuş ancak beyaz önlük hipertansiyonu olanlar ile normotansifler arasında belirgin bir farklılık bulunmamıştır (64). Otonomik imbalans ile hipertansiyon patogeneğinde başlıca rolü oynayan renin anjiyotensin aldosteron sistemi arasındaki ilişki de yeterince araştırılmamıştır. Yapılan bir araştırmada sınırda yüksek hipertansiyonu olan grupta kalp hızı değişkenliği ile plazma renin aktivitesi, anjiyotensin 2 ve aldosteron düzeyleri incelenmiş ve normotansif hastalar ile karşılaştırılmıştır. Sınırda yüksek hipertansiyonu olan grupta normotansif gruba göre LF ve HF değerleri istirahatte anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bunun yanında kalp hızı, LF ve HF değerleri yüksek bulunan bu grupta plazma renin aktivitesi de daha yüksek bulunmuştur (65).

#### **4.4. Kardiyovasküler Risk Belirteçleri :**

Risk faktörlerinin tanımlanması ve bunların tedavisi asemptomatik kişilerde kardiyovasküler hastalıklarının (primer koruma) ve belirlenmiş hastalığı olan kişilerde tekrarlayan olayların önlenmesi (sekonder koruma) için gereklidir. KVH risk faktörleri ilk kez 1948 yılında başlayan Framingham kalp araştırmasında belirlenmiş ve daha sonra birçok araştırma da doğrulanmıştır. Uzun süredir bilinen risk faktörleri arasında: yaş, cinsiyet ve aile öyküsünün olması gibi modifiye edilemeyen risk faktörleri vardır. Temel modifiye edilebilir risk faktörleri ise hipertansiyon, sigara, diyabetes mellitus, obezite, fiziksel inaktivite, aterojenik diyet, trombojenik/ hemostatik durumdur.

##### **a. Yaş ve Cinsiyet:**

Kardiyovasküler hastalıkların insidansı ve prevalansı yaş ile artar, böylece yaş en önemli risk faktörü olarak düşünülebilir (66). Aterosklerozun erken lezyonlarının başlangıcı çocukluk çağında başlamasına rağmen koroner kalp hastalığının aşikar olarak ortaya çıkması

ve bu nedenle ölüm ileri yaşlarda olur ve risk her dekada artar. Erkeklerde 45 yaş, kadınlarda 55 yaş üzeri koroner kalp hastalığı için güçlü bir risk faktörüdür. Kontraseptif ilaç alan veya erken menopozlu kadınlarda risk artar. Premenopozal dönemde kadında KAH riski erkeğe göre 1/7 iken, oran gittikçe yaklaşır ve 70 yaş itibariyle eşit hale gelir.

#### b.Hipertansiyon :

Hipertansiyon KVH için çok önemli bir risk faktörüdür. Bütün aterosklerotik kardiyovasküler olayların %35'inden hipertansiyon sorumludur. Koroner arter hastalığı, hipertansiflerde normotansiflere göre 2-3 kat daha fazladır (67). Sisitolik kan basıncındaki her 20 mmHg'lık ve diyastolik kan basıncındaki her 10 mmHg'lık artış koroner kalp hastalığına ve inmeye bağlı mortalite oranını iki kat arttırmaktadır. Hipertansiyonun koroner olaylara neden oluşundaki olası mekanizmalar, bozulmuş endotel fonksiyonu, endotel lipoprotein geçirgenliğinin artışı, artmış oksidatif stres, akut plak rüptürünü tetikleyen hemodinamik stres, artmış miyokardiyal duvar stresi ve artmış miyokardiyal oksijen ihtiyacını içerir. Arteriyel sertliğin(stiffness) bir işareti olan geniş nabız basıncı, koroner kalp hastalığını tahmin eden bir faktör olarak önem kazanmaktadır (68).

#### c.Diabetes Mellitus :

Diyabet KVH için bağımsız bir risk faktörüdür. Erkek ve kadında riski, sırası ile iki ile dört kat artırır (69,70). Ulusal Kolesterol Eğitim Programı raporunda DM bir koroner arter hastalığı eşdeğeri olarak kabul edilmekte ve bu şekilde en yüksek risk kategorisine girmektedir. Miyokard infarktüsü hikayesi olmayan tip 2 DM hastalarının daki MI riskinin %20,mortalite riskinin %15 saptanması ve bu risk oranının diyabeti olmayan MI öyküsü olan hastalarla benzer olması nedeni ile bu sonuca varılmıştır (71). Tip 2 diyabeti olan bir hasta myokard infarktüsü geçirdiğinde bu hastaların sağkalım prognozu, diyabeti olmayan koroner kalp hastalığı hastalarından çok daha kötüdür (72,73). Diyabetin ateroskleroza yol açma mekanizmaları, düşük HDL, yüksek trigliserid, artmış lipoprotein kalıntı partikülleri, artmış LDL, yüksek Lp(a) konsantrasyonu, artmış lipoprotein oksidasyonu, artmış fibrinojen, artmış trombosit agregasyonu, artmış plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1), bozulmuş fibrinoliz, yüksek von Willebrand faktör seviyeleri, hiperinsülinemi ve bozulmuş endotel fonksiyonlarını içerir (66). Ayrıca İnsulin direnci ve hiperinsülinemi, ateroskleroza neden olan vasküler yapı değişikliklerini artırır, endotel disfonksiyonuna katkıda bulunur, KAH için zemin hazırlar (74,75). Tip 2 DM ile ortaya çıkan riskin önemli bir kısmı, yükselmiş küçük

yoğun-LDL (“small dense LDL”, sdLDL), düşmüş HDL ve yükselmiş trigliserid düzeylerinden oluşan karakteristik lipid triad profili ile ilgili olabilir. Hastalar tip 2 DM tanısı konulduğunda çoğunda ilerlemiş ateroskleroz gelişmiş olmaktadır. Tip 2 DM olan kadınlarda erkeklere göre kardiyovasküler risk daha fazla olup bu kısmen diyabetin kadınlarda lipoproteinler üzerindeki kötü etkilerine bağlanmaktadır (76).

#### d. Dislipidemi :

Dislipidemi; en önde gelen ölüm nedeni olan KAH için en önemli modifiye edilebilir risk faktörüdür. Aterosklerotik vasküler hastalık riskinin plazma kolesterol düzeyleri ile doğrudan bağlantılı olduğuna dair güçlü kanıtlar vardır. Lipoproteinler, lipid ve protein içeren yüksek molekül ağırlıklı kompleks partiküllerdir. Fizyolojik koşullarda lipoproteinler, normal büyüme ve gelişmeye yardım, enerji temini ve depolanması için hücrelere lipid taşırlar. Aterogenezde özellikle önemli bir rol oynadığı bilinen düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL), damar duvarında iki yönlü lipid transportunda etkilidir (77). LDL lipoproteinleri heterojen bir koleksiyondur. Farklı boyut ve yoğunlukta olan en az 15 farklı alt tipi vardır. Ama tüm LDL partikülleri aynı aterosklerotik potansiyele sahip değildir. LDL üç sınıfa ayrılabilir: büyük hafif LDL, orta LDL, küçük yoğun LDL. LDL'nin boyutu aterosklerotik risk ile ters orantılıdır. LDL, akut koroner olaylarda son basamak olan pıhtı oluşumuna katkıda bulunabilir. Antiaterojenik özellikteki HDL-C ise, aterosklerotik lezyonlardan kolesterolün uzaklaştırılmasında rol alır. Öte yandan HDL, LDL oksidasyonunu ve birikimini inhibe eder. Ortalama 1 mg/dl HDL kolesterol düşmesi koroner kalp hastalığı riskini % 2-3 artırmaktadır (78). Koroner kalp hastalığı için düşük (<40 mg/dl) HDL kolesterol seviyelerinin bir risk faktörü, buna karşılık yüksek (> 60 mg/dl) HDL kolesterol seviyelerinin ise koruyucu bir faktör olduğu kılavuzlarda vurgulanmıştır (80). Serum total kolesterol (TC) düzeyi arttıkça, KVH riskinin arttığı kabul edilmektedir. LDL-C düzeyinde %1 oranında azalmanın, KVH riskini %2 azalttığı bildirilmektedir (80). KAH olan ve çoklu risk faktörleri eşlik eden çok yüksek riskli hastalarda LDL-C düzeyinin 70 mg/dl altında olması hedeflenir (81). Ancak, klinik çalışmalarda, LDL-C düzeyi arzu edilen sınırlarda olduğu halde, tek başına HDL-C düşüklüğünün de, KAH riski oluşturduğu belirtilmektedir (82-84). “Framingham Çalışması” bulgularına göre, TC < 200 mg/dl olanlarda, HDL-C < 40 mg/dl ve HDL-C > 60 mg/dl olduğu durumlarda 14 yıllık KAH insidansı, sırasıyla % 11,2 ve %3,8 olarak rapor edilmiştir (43). Amerika’da KAH olanların %40’ında, Türkiye’de daha da geniş oranda, LDL normal, HDL’nin düşük olduğu yayınlanmıştır (85). Daha önce yapılmış çeşitli çalışmalar



hipertrigliserideminin çeşitli aterojenik faktörler ile güçlü bir birliktelik gösterdiğini ortaya koymuştur. Bu faktörler arasında aterojenik dislipidemi (artmış serum trigliseridleri, küçük yoğun LDL partikülleri ve düşük HDL kolesterolden oluşan lipid triadı) ve metabolik sendrom sayılabilir. Bu nedenle hipertrigliseridemili hastaların tedavisine klinik yaklaşım geniş tabanlı bir stratejiyi gerektirir yani böyle bir yaklaşım, aterojenik trigliseridlerden zengin lipoproteinlerin azaltılması, lipid triadının düzeltilmesi ve metabolik sendromun uygun biçimde modifiye edilmesini kapsamalıdır (86).

Tablo 5. Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (“National Cholesterol Education Programme”, NCEP), Erişkin Tedavi Paneli (“Adult Treatment Panel”, ATP) III rehberine göre serumda lipid düzeylerinin sınıflandırılması

	Total kolesterol (mg/dL)	LDL-kolesterol (mg/dL)	Trigliserid (mg/dL)
Optimal		<100	
Normal	<200	100-129	< 150
Sınırdan yüksek	200-239	130-159	150-199
Yüksek	≥240	160-189	200-499
Çok yüksek		≥190	≥500

e. Aile Öyküsü :

35 yaşın üzerinde vaka kontrollü çalışmalarda, KVH ile ailede birinci derece akınların erken başlangıçlı KVH hikayesi arasında ilişki saptanmıştır. Bu risk genellikle diğer risk faktörlerinin düzeltilmesinden sonra da devam eder (87). Koroner hastalık için en güçlü aile hikayesi birinci derece bir yakında erken yaşta koroner kalp hastalığı öyküsü olmasıdır. Baba veya diğer birinci derece erkek akrabalarda 55 yaşından önce, anne veya diğer birinci derece kadın akrabalarda 65 yaşından önce erken koroner arter hastalığı gelişiminin olması, o kişide ateroskleroz gelişim riskini 1,3-1,6 kat artırmaktadır (88,89). Erken yaşta koroner kalp hastalığına sahip yakın sayısı arttıkça veya ailede koroner kalp hastalığına yakalanma yaşı azaldıkça, aile öyküsünün tahmin edici değeri artar (90,91).

f. Sigara :

KVH önlenmesi açısından düşünüldüğünde sigara kullanımının bırakılması diğer tüm modifiye edilebilir risk faktörlerinden daha fazla bir risk azalması sağlamaktadır. Günde 20 veya daha fazla sigara kullanımı riski 2-3 kat artırır ve oral kontraseptif kullanan kadınlarda

riskte sinerjistik bir artış görülür. Sigara içenlerde miyokard infarktüsü ve kardiyak ölüm riski içmeyenlere göre erkeklerde 2.7, kadınlarda 4.7 kat daha fazla bulunmuştur (92). Sigara içiciliği, mortalitenin en önemli önlenabilir nedenidir (82). Sigara içme alışkanlığı, ülkemizde erkeklerde azalma, kadınlarımızda ise artma eğilimindedir. Kadınlarımızda koroner kalp hastalığı mortalitesinin Avrupa ülkeleri arasında en yüksek seviyede olduğu göz önüne alındığında, kadınlarımızda sigara içme eğilimindeki bu artışın ciddiyeti daha da önem kazanmaktadır (93). 35 yaşında bir kişinin sigarayı bırakması halinde koroner kalp hastalığı olaylarının azalması ile birlikte yaşam süresinin 3 ile 5 yıl uzadığı hesaplanmıştır (94). Miyokard infarktüsü geçirmiş olan bir hastada tekrarlayan olay riski sigara kullanımının bırakılması ile azalır. Sigara içmeye devam eden bir kişi ile karşılaştırıldığında tekrarlayan olay riski %50 oranında azalır (95).

Aktif sigara içiciliği uzun zamandan beri bir risk faktörü olarak belirlenmiştir, sigara dumanına çevresel olarak maruz kalma veya pasif içicilik de değiştirilebilir bir risk faktörü olarak saptanmıştır (96,97). Onsekiz epidemiyolojik çalışmanın yapılan bir metaanalizinde sigara içmeyen bir insanın sigara dumanına maruz kalmasının riski % 20-30 artırdığı gösterilmiştir (98).

Patofizyolojik çalışmalar sigara içiciliğinin KVH neden olma mekanizmaları hakkında pek çok öneri ortaya atmıştır. Sigara içen kişilerde okside LDL de dahil olmak üzere oksidasyon ürünleri artmış olarak bulunmuştur (99). Sigara içiciliği HDL'nin kardiyoprotektif etkilerini ortadan kaldırır. Bu etkiler, karbonmonoksit ve nikotinin direk etkileri ile birlikte endotel hasarı oluşturur. Bu mekanizmalar yolu ile sigara içenlerde vasküler reaktivite artar (99,100). Kanın oksijen taşıma kapasitesinin azalması myokardiyal iskemi eşiğini düşürür ve koroner spazm riskini artırır. Sigara içiciliği aynı zamanda artmış plazma fibrinojen seviyeleri, artmış trombosit agregasyonu ve azalmış NO ile birlikte (101).

#### g. Obezite ve Fiziksel İnaktivite :

Obezite dünya çapında bir epidemidir ve prevalansı düzenli bir şekilde artmaktadır. Kilonun fazla olması artmış mortalite ve kardiyovasküler risk ile bağlantılıdır. Vücutta ki fazla yağın kardiyovasküler sistemi etkileme mekanizmaları sadece dislipidemi, hipertansiyon, obstruktif uyku apnesi veya insülin direnci gibi risk faktörleri aracılığı ile değil; ayrıca vücutta artmış inflamatuvar durum ve miyokard hücreleri üzerinde lipotoksik etki yaratan yüksek serbest yağ asiti turnoverı ile oluşturur. Amerika Kalp Derneği obezitenin bağımsız bir kardiyovasküler risk faktörü olduğunu bildirmiştir. Ancak obezitenin akut

miyokard infarktüsü geçirmiş hastalarda teşhisi ve tedavisi konusunda gereken önemin gösterilmediği bildirilmektedir.

Fiziksel inaktivite koroner kalp hastalığı için bağımsız bir risk faktörüdür ve riski ortalama olarak iki kat artırır. Haftalık yapılan egzersiz dozu ile kardiyovasküler ölüm ve tüm nedenlere bağlı ölüm arasında doza bağlı bir ilişki mevcuttur (102). Fiziksel aktivite insanlarda anjiyografik olarak tanımlanmış koroner aterosklerozun ilerlemesini engeller (103). Daha çok erkekler üzerinde yapılan 50'nin üzerindeki gözlemsel çalışmada fiziksel aktivitenin koroner kalp hastalığı riskini azalttığı saptanmıştır (104). Düzenli fiziksel aktivite ile kilo azalmakta (105), LDL kolesterol ve trigliserid düzeyleri düşmekte, HDL kolesterol düzeyleri yükselmekte (106), insüline duyarlık artmakta (107), kan basıncı düşmekte (108,109), endotele bağlı vazodilatasyon (110) ve fibrinolitik aktivite artmaktadır (111).

#### **4.4a Yeni Risk Faktörleri :**

Kardiyovasküler hastalığın etiyolojisini ortaya koymada, klasik major risk faktörleri bazı hastalarda yeterli olmamaktadır. Bu nedenle yeni risk belirteçlerinin saptanması, yeni önleyici ve terapötik yaklaşımlara gerek duyulmaktadır. Yapılan araştırmalarda yeni risk faktörleri olarak high-sensitive C-reactive protein(hsCRP), fibrinojen, homosistein, lipoprotein (a), küçük LDL partikül boyutu; potansiyel risk faktörleri olarak lipoprotein bağlantılı fosfolipaz A2, hamilelik ile bağlantılı plazma fosfataz, asimetrik dimetil-arjinin, B tip natriüretik peptid, miyeloperoksidaz, oksidatif stres ölçümleri ve aday gen polimorfizmleri belirtilmiştir. Günümüzde yeni veya potansiyel risk belirteçlerinin birçoğu klinisyenlerin ulaşabildiği tetkikler haline gelmiştir. Ancak hala bu risk belirteçlerine yönelik tedavi yaklaşımının kardiyovasküler olayları azalttığını gösterecek büyük epidemiyolojik çalışmalara ihtiyaç vardır.

#### **4.5. Arteriyel Stiffness :**

Arteriyel elastisite; sabit bir damar uzunluğunda belirli bir basınç için mutlak çap (yada alan) değişikliği yani arteriyel duvarların genişleyebilirliğidir. Stiffness (sertlik) ise; damar duvarında elastik doku kaybından kaynaklanan damar katılaşması ve bunun sonucunda da arteriyel elastisitenin azalmasıdır. Elastisite ve stiffness her ikisi de kalitatif terimler olup kantitatif karşılıkları 'kompliyans ve distensibilite' dir. Arteriyel stiffness, damar duvarının visko-elastik özelliklerini tanımlamak için en sık kullanılan terimdir.

Kan damarlarının duvar bileşenlerinin; damar yapısı ve biçimi, kan volümü, damar iç basıncı ve otonöregülatuar mekanizmalar arteriyel kompliyansı oluşturmaktadır (112). Damar

duvar bileşenlerinin oluşturduğu kompliyansın damar çapı ve transmural basınçla ilişkisi olduğu kanıtlanmıştır. Damarların biçimi ve damar duvar bileşenleri ile kan volümü ve damar iç basıncı arasındaki doğrusal olmayan ilişki bulunmaktadır. Bu ilişkide damar duvar bileşenlerinin fiziksel özelliği belirleyicidir. Damarların kompliyansındaki değişiklikler sistolik kan basıncı ve kardiyak debi üzerinde önemli etkilere neden olabilmektedir. Sol ventrikül (SV) sistolü sırasında atılan strok volüm basınç oluşturmaktadır. Buna karşı arteryel sistemde genişleme meydana gelir. Arterlerdeki depo volümü de (diyastol sonunda arterde kalan kan miktarı) arteryel kompliyansa bağımlıdır. Sistol sırasındaki aorta ve büyük arterlerde fazla miktarlarda volüm depolanabilir. Bu da arterlerdeki kompliyansa bağlıdır. Bu yüzden proksimal aorta ve major dalları arteryel sirkülasyon kompliyansı üzerine en çok paya sahiptir (113). Azalan arteryel kompliyans kan damarlarında mekanik olaylara karşı tavrı değişikliğine neden olur. Bu da sol ventrikül, büyük arter, küçük arter ve arteriyollerin yeniden şekillenmesi ve büyümesini etkiler (114).

Arteryel stiffness; sigara, hiperkolesterolemi, DM, hipertansiyon gibi bilinen aterosklerotik risk faktorlerinin artışı ve yaşlanmanın sonucu olarak meydana gelmektedir (115,116). Artmış aortik stiffness veya azalmış kompliyans; damar sisteminin yaygın aterosklerotik tutulumunun göstergesidir (117,118). Yaşlanma ve kan basıncının damar üzerine etkileri elimine edildikten sonra artmış arteryel stiffness; KVH (118), serebrovasküler (119) ve periferik damar aterosklerozunun göstergesidir (120). Arteryel stiffness aynı zamanda yaşlanma ve metabolik bozukluklarla da ilişkilidir. Kronik renal yetmezlik, ateroskleroz, DM gibi birçok hastalığın ve yaşlanma sürecinin sonucunda arteryel sertlik artmaktadır (121). Artmış arteryel sertlik sistolik kan basıncı ve nabız basıncında artışa, diyastolik kan basıncında ise düşüğe neden olmaktadır. Arteryel stiffness, total mortalitenin bir göstergesi olmanın yanısıra; kalp yetmezliği, MI, renal yetmezlik, stroke ve demans gibi vasküler hastalıklar için de belirleyici öneme sahiptir (115,122).

#### **4.5.1.Arteryel stiffness'm İlişkili Olduğu Durumlar :**

##### **a) Yaş :**

Vasküler sistemde yaş ile ilişkili bir takım değişiklikler ortaya çıkar. Bu da kardiyo vasküler hastalık gelişmesinde rol oynar. Bizim için major problem, yaşın kardiyo vasküler sistemdeki etkilerinin hastalığa bağlı değişikliklerle karışabilmesidir. Yaşın, sol ventrikül önyükü ve kan basıncındaki etkileri adaptasyonda kritik rol oynar. Bu değişiklikler kan akımındaki değişikliklere (123), ateroskleroza (124), mikrovasküler

bozukluklara katkıda bulunur. Arteryel sistemin yapısında yaşa bağımlı değişiklikler, yapısal ve fonksiyonel özellikler içerir. Yaşın etkileri arteryel intimayı içersede, göze çarpan en önemli değişiklik mediadadır. Kollajen içeriği artar ve elastin bozular. Yaş artmasıyla elastik lifler kaybolur, incelmeye ve kırılmalar gözlenir. Yaşlanmayla birlikte artmış elastaz aktivitesi, hem elastinin parçalanmasına hem de içeriğinde bir azalmaya katkıda bulunur. Dejenere olan mediada kalsiyum depolanır. Santral damarlarda, periferel damarlara göre arteriyel stiffness artar. Leorayd ve Taylor' ın çalışmalarında (125), insan damar duvarının viskoelastik özelliği yaşla değişmektedir. Beta adrenerjik medyatörlerin yaşla birlikte azalması, vasküler tonus, vasodilatör kapasite ve damar kompliyansındaki değişikliklere katkıda bulunabilmektedir (126). Arter intimasındaki endotelden salgılanan dilatatör faktörlerin yaşa bağımlı azalması, düz kas tonusunun azalmasına katkıda bulunabilir. Vasküler stiffness'ın artması, kompliyansın azalması yaşlı popülasyonda sol ventrikül kitlesinin artması ile sonuçlanır. Otopsi ve EKO ile yapılan kardiyak morfoloji çalışmalarında ilerleyen yaşla çeşitli derecelerde miyokardiyal hipertrofi gösterilmiştir. Adaptif sol ventrikül hipertrofisi de kardiyovasküler mortalite ve morbidite ile ilişkili bulunmuştur (127).

#### **b) Ateroskleroz :**

Arteryel kompliyanstaki değişiklikler aterosklerozla birlikte dökümanite edilmiştir. Farrar ve arkadaşlarının maymunlarda yaptığı çalışmada aterosklerozun gelişmesiyle nabız dalga hızı ile saptanan aortik distensibilitenin hasarlandığı gösterilmiş, aterosklerozun gerilemesiyle aortik distensibilite düzelmiştir (128). Karşıt olarak insan aortasında yapılan in vitro çalışmada aterom içeren ve içermeyen örneklerde farklılık gösterilememiştir. Benzer olarak aterosklerozun yüksek ve düşük olduğu popülasyonda yapılan çalışmada nabız dalga hızında her iki grup arasında fark gösterilememiştir (129). Daha yeni çalışmalarda ultrason teknikleri kullanılarak plak bulunan koroner arterlerin fiziksel karakteristiklerindeki değişikliklerle duvar distensibilitesi (belli bir basınç artışına karşılık gelen göreceli çap yada alan değişikliği) azalmıştır. Buda plağın büyüklüğü, intrinsik karakteristikleri ve tavrıyla ilişkili görülmüştür (130). Bazı otoriteler şu hipotezi öne sürmektedirler; aortanın aterosklerotik hastalığı stiffness'ı arttırmakta, buna aortik nabız dalga hızı artması eşlik etmektedir. Buda subklinik ateroskleroz için marker olarak kullanılabilir.

### **c) Hipertansiyon :**

Hayvan ve insan otopsislerinde kronik hipertansiyon ile arter duvar kalınlaşması ve sol ventrikül hipertrofisi gösterilmiştir. Hipertansiyonda vasküler resistansın artması, damar yapısının değişmesi ile açıklanabilir. Media tabakasının kalınlığı artmakta ve lümen çapı azalmaktadır. Bundan sorumlu olan ise büyümeden daha çok yeniden şekillenme gelişmesidir. Esansiyel hipertansiyon olan hastalarda antihipertansif tedavi, damar yapısını seyrek olarak normalleştirir. Damar duvar kalınlığının artması sonucu arteryel kompliyans azalır, stiffness artar ve bu da nabız basıncını arttırır. Sistemik rezistans veya ortalama arteryel basınca etki etmeksizin, diyastolik kan basıncında azalma ve sistolik kan basıncında artma olmaktadır. Hipertansiyon sırasında, arter düz kas hücre fenotipinde değişiklikler ortaya çıkabilir. Bu değişiklikler mekanik ve kimyasal stimuluslar sonucu olmaktadır. Fenotipteki bu değişiklik immatüriteye doğru olup, buda düz kas hücre kontraktıl özelliğinin kaybıyla ilişkilidir. Bu olayı ilginç olarak diüretik tedavi verilmesinin önlediği bu etkininde kan basıncı ve vasküler medial hipertrofidan bağımsız olduğu rapor edilmiştir (131). Sonuç olarak; hipertansiyon damar ve kalp yapısını etkilemektedir. Sol ventrikül hipertrofisi de gelecekteki kardiyovasküler olayların bağımsız belirleyicisidir.

### **d) Diabetes Mellitus :**

Diabet ile arterlerde fonksiyonel ve yapısal değişiklikler oluşmaktadır. Bunun sonucunda bu kişilerde artmış mortalite ve morbidite gözlenmiştir (132). Diyabetik hastalarda patogeneizde aterosklerotik neden sorumlu tutulmuştur. Anjiyografi ve otopsi çalışmalarında diyabetik hastalarda daha ciddi ve yaygın ateromatoz hastalık gözlenmiştir (133). Diyabet, damar yatağında birtakım değişiklikler oluşturur. Bunu da hastaların arter duvarında konsantrik hyalin kalınlaşması, bazal membran kalınlaşması ve doku proteinlerinin yıkımını içeren değişiklikler oluşturarak yapar. Bu değişiklikler arteryel kompliyans ve stiffness'ı değiştirmektedir. Diyabetiklerde yapılan çalışmalarda rapor edilen arter segmentinin stiffness'ının arttığıdır. Monier ve arkadaşları (134), insülin bağımlı hastalarda diyabetik olmayan kontrol grubuna göre stiffnessta artma bulmuşlardır. ARIC çalışmasında Tip 2 diyabetik hastalarda glikoz seviyesi ile karotis arterin artan stifness değeri arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir (135).

### **e) Cinsiyet :**

Sağlıklı bir kadında arteryel sertlik, menapoza kadar erkeklerinkinden düşük olma eğilimindedir. Ancak postmenapozal dönemde kadın östrojen almaya başlamazsa aradaki fark

Azalmaktadır (136,137). Rajkumar ve arkadaşları östrojenin damar duvarı yüklenme kalınlığını, nitrik oksit mediatörlüğüyle endotel bağımlı vazodilatasyonla değiştirdiğini göstermişlerdir (138). Ayrıca akut östrojen uygulanması aort sertliğini düzeltmekte ve koroner arter hastalıklı ya da hastaliksız postmenapozal kadınlarda arter dalga yansımalarını düşürmektedir. Kadınlar ve erkekler sadece hormonlar açısından farklı değillerdir. Ortalama kadının boyu erkeğin boyundan daha kısadır. London ve arkadaşları, kadınların elektif arteriyel sisteminin daha kısa olmasından dolayı, artış indeksinin daha büyük olduğunu bildirmiştir. Premenapozal kadınlarda bu zararlı etkiler, östrojenin yararlı etkileriyle telafi edilmektedir (138).

#### **f) Sigara :**

Sigaranın arteriyel sertlik üzerindeki akut etkileri, düzenli sigara kullananlar üzerinde Kool ve arkadaşları tarafından araştırılmıştır (144). Akut sigara içiminden sonra karotid ve brakial arter genişleyebilme yeteneğinin %7 ile %18 azaldığı ancak sigara içmeyenlerle karşılaştırıldığında uzun dönemde bazal farklılık olmadığı bildirilmiştir. Akut sigara içiminin aort genişleyebilme yeteneğini önemli ölçüde azalttığı, Stefanadias ve arkadaşları tarafından ortaya konmuştur (140).

#### **4.5.2. Arteriyel Stiffness İndeksleri :**

Arteriyel stiffnessın değerlendirilmesinde çeşitli parametreler tanımlanmıştır. Kateter temelli invaziv ölçümlerin pratik olmaması nedeni ile invaziv olmayan yöntemler geliştirilmiştir. Transtorasik ekokardiyografideki aort çapı, sfigmomanometrik kan basıncı ölçümü ile aortik strain ve aortik distensibilite hesaplanabilir. Aynı zamanda arteriyel tonometri cihazı vasıtasıyla ölçülen nabız dalga hızı ve augmentasyon indeksi, arteriyel stiffness tayininde en sık kullanılan girişimsel olmayan yöntemlerdir. Arteriyel kompliyans ve stiffnessı indirekt olarak ölçmede en sık nabız dalga hızı kullanılmıştır (141,142) Noninvaziv olarak elde edilen bu parametrelerle invaziv olarak elde edilenlerin benzer olduğu gösterilmiştir (143).

Parametre	Tanım	Formülü
<b>Nabız Dalga Hızı</b> (m/sn)	Arteriyel segment boyunca yayılan nabızın hızı	Uzaklık farkı/zaman farkı
<b>Aortik strain</b> (%)	Sistol ve diastoldeki aortik çap değişimi	(sistolik aort çapı-diyastolik aort çapı) x100 / diyastolik çap
<b>Arteriyel Distensibilite</b> (cm <sup>2</sup> .dyn <sup>-1</sup> .10 <sup>-3</sup> )	Basınç artışıdaki rölatif çap değişimi	2 x (aortik strain) / (sistolik P-diyastolik P)
<b>Arteriyel Kompliyans</b> (cm/mmHg)	Sabit damar uzunluğunda verilen basınçtaki mutlak çap değişimi	(sistolik aort çapı-diyastolik aort çapı) / (sistolik P-diyastolik P)
<b>Elastik modulus</b> (mmHg)	Bazal çapın %100 artması için gereken basınç	(sistolik P-diyastolik P) x diyastolik çap / (sistolik aort çapı-diyastolik aort çapı)
<b>Augmentasyon indexi</b> (%)	Periferden yansıyan geç sistolik basıncın erken sistolik basınçtan farkının nabız basıncına oranı	(P2-P1 / Nabız Basıncı) x 100

Tablo 6. Arteriyel stiffnessı değerlendirmek için kullanılan parametreler (144)

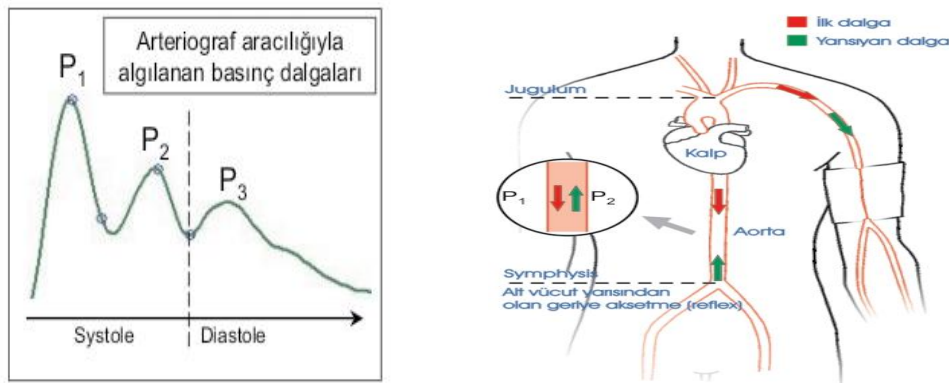
Aortik strain, arteriyel distensibilite ve arteriyel kompliyansın düşük olması; augmentasyon indeksi, elastik modulus ve nabız dalgasının yüksek olması, aortik stiffness artışı lehine bulgudur.

#### 4.5.3. Nabız Dalga Hızı (Pulse Wave Velocity) :

Arteriyel nabız, kalp kontraksiyonunun oluşturduğu bir dalgalanmadır. Kan ın sol ventrikülden aort kapağına doğru pompalanması ile aortada oluşan akım arteriyel dolaşım boyunca pulsasyonlara neden olur. Bu pulsasyonların çoğu nabız olarak düşünülür. fakat



sıklıkla klinisyenler nabızını sadece büyük arterlerde palpe edilebilen arteryel basınç olarak algırlarlar. Aortadan periferik arterlere ilerleme esnasında nabız dalgasını şeklinde hem amplitüd hem de kontur açısından değişiklikler olmaktadır. Noninvaziv basınç transdüserinin avantajı nabız dalgasının farklı arter bölgelerinde de kaydedilebilmesidir (145). Arteryel sistemin özellikleri ve ventriküler kontraksiyonlara bağımlı olan arteryel pulsasyonun anlaşılması ile arteryel hemodinamiklerin ve dalga taşınma modelinin incelenmesi önem kazanmıştır. Böylece santral ve periferik arterlerde sistolik ve diyastolik kan basınçları arasındaki ilişki belirlenmiş olup nabız basıncının iki veya üç dalganın süperpozisyonundan ortaya çıktığı anlaşılmıştır (146). Birinci dalga kalpten periferik taşınan dalga, ikinci dalga periferden gelen dalganın yansıması ve üçüncü dalga kalbe yansıyan dalgadır. (Şekil 2) Başlangıç dalgası sol ventrikül ejeksiyonu ve arteryel sertliğe bağlıdır. Yansıyan dalga ise arteryel sertlik ve dalganın yansıdığı potansiyel bölgelerle ilişkilidir. Genç sağlıklı erişkinlerde arterler daha çok esnektir; bu nedenle dalganın taşınma hızı düşüktür, yansıyan dalga ise sadece diyastolde görülebilir. Yaşlı insanlarda arterlerin esnekliği azalır, nabız dalga hızı yükselmiş ve yansıyan dalga sistolik basıncın yükselen kolunda görülür hale gelir. Nabız dalgasının şeklinde yaşla ortaya çıkan bu karakteristik değişiklikler aort sertliğinin ve nabız dalga hızının artışına bağlanmaktadır. Böylece sistemik arterlerde basınç ve akım dalgasının amplitüd ve konturu arteryel hemodinamiklerin, sertliğin ve dalga yansımasının temeline dayanarak açıklanabilir. Arteryel kompliyansı ve stiffnessı indirekt olarak ölçmede en sık nabız dalga hızı kullanılmıştır. Noninvaziv olarak elde edilen bu parametrelerle invaziv olarak elde edilenlerin benzer olduğu gösterilmiştir.



**Şekil 2.** P<sub>1</sub> erken sistolik dalga, P<sub>2</sub> geç sistolik periferden yansıyan dalga, P<sub>3</sub> diyastolde kalbe yansıyan dalga

#### 4.6. Karotis İntima Media Kalınlığı

Arterler, en içte intima, ortada media ve en dışta adventisya olmak üzere üç tabakadan oluşurlar. İntima tek sıra endotel hücre tabakasından oluşur, aterosklerotik lezyonun oluştuğu

bölgedir. Media tabakası düz kas hücreleri, elastik ve kollejen lifleri içerirken, adventisya tabakası en değişken tabaka olup yoğun kollejen ve elastik lifler içermektedir. İntima media kalınlığı (İMK) intima-media kompleksini yani endotel hücrelerini, konnektif dokuyu, düz kas hücrelerini ve de plak oluşumu için gerekli olan lipid yoğunluğunu gösterir (146). İMK ilk kez 1986 yılında Pignoli tarafından B-mod ultrason ile ölçülmüştür (147). 1990'lı yıllarda ölçümlerin daha rahat yapılabilmesi ve karotis arterin sık olarak incelenmesinden dolayı İMK ölçümünde karotis arteri kullanılmaya başlanılmıştır (148). O tarihten beri yapılan çeşitli çalışmaların sonucunda KİMK ateroskleroza belirlemede yeni bir parametre olarak kullanılmaya başlanmıştır (148,151). KİMK'nın ultrason ile gösterilmesi intima ile mediayı birbirinden ayıramaz. İMK'nın artışı intima ve media tabakasının kalınlaşması sonucunda olmaktadır (152,153). İntimal kalınlaşmadan primer olarak endotel fonksiyon bozukluğu sonucu oluşan ateroskleroz, medianın kalınlaşmasından ise genellikle hipertansiyona bağlı oluşan düz kas hipertrofisi sorumlu tutulmaktadır. KİMK ölçümü kalp ritminden etkilenmediğinden ilaç kesilmesine gerek duyulmadan yapılabilir. İMK ölçümü diyastol sırasında, lümen çapının en dar, İMK'nın ise en geniş olduğu an yapılır (154). Sağlıklı bireylerde normal İMK 0.25-1.0 mm olarak kabul edilir (154). İMK yaşla ilişkilidir, yıl başına 0.01-0.02 mm artış gösterir (155). Bu nedenle yetişkinlerde normal olarak kabul edilen 1.0 mm sınırı gençlerde normal olarak kabul edilemez. Bugün için yaşa göre ayarlanmış bir skala bulunmasa da genellikle gençlerde 0.75 mm üzerindeki değerler anormal olarak kabul edilmektedir. Bazı çalışmalarda ise anormal demek için o popülasyonun ortalama değerlerinin üzerinde olması gerektiği savunulmaktadır (154,155). KİMK progresyon hızında ise 0.02-0.05 mm/yıl artış anormal olarak kabul edilmektedir (156). KİMK yaygınlığı ve derecesi kardiyovasküler risk faktörleri ve semptomatik KAH'nın yaygınlığı ile ilişkili bulunmuştur. KAH ve inme gelişme riskini belirleyebilmiştir (157,158). Bir çok çalışmada KİMK ile KAH sıklığı arasındaki ilişki tespit edilmiştir. Rotterdam çalışmasında 55 yaş üzerindeki 8000 vaka ortalama 2.7 yıl takip edilmiş ve KİMK'da 0.163 mm'lik bir artışın MI görülme riskinde 1.43 oranında bir artışa neden olduğu tespit edilmiştir (159). Diğer risk faktörlerinin de değerlendirildiği ikinci bir analizde MI riskinin 1.25 kat arttığı gösterilmiştir. Cardiovascular Health Study çalışmasında kardiyovasküler hastalık hikayesi olmayan 65 yaş üzerindeki 4476 vaka ortalama 6.2 yıl izlenmiştir. İMK arttıkça yıllık inme ve koroner arter hastalığı insidansinin arttığı tespit edilmiştir (160). Diğer risk faktörlerinin de değerlendirildiği ikinci bir analizde ise mevcut risk artışının biraz azaldığı, ancak anlamlı kaldığı gösterilmiştir. ARIC çalışmasında da İMK ile MI ilişkisi araştırılmıştır. Bu çalışmada bilinen inme ve koroner arter hastalığı olmayan 45-64 yaş arasındaki 15792 kişi 6 ila 9 yıl arasında takip edilmiştir. İMK

ana karotis arter (AKA), internal karotis arter ve bifürkasyonun uzak duvarından alınmıştır. Çalışma sonunda KİMK ile KAH arasında ilişki olduğu tespit edilmiştir. Bu ilişki risk faktörlerine göre ayarlanma yapıldığında bir miktar azalsa da tamamen ortadan kalkmamıştır. Mİ'yi belirlemede AKA diğer bölgelere göre daha üstün bulunmuştur (161).

### **3. MATERYAL VE METODLAR :**

**Hasta Seçimi:** Araştırma protokolü için Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan izin alındı. Araştırmaya dahil edilmek üzere DEÜTF kardiyoloji bölümüne tansiyon yüksekliği ile başvuran ve/veya takipte olan hastalar, dahil edilme - hariç edilme kriterlerine uygun olarak çalışmaya dahil edildi. Çalışma için uygun kriterleri taşıyan hastaların, poliklinikten alınan anamnezleri, rutin biyokimyasal test sonuçları, daha önce yapılmış olan EKO ve Holter EKG raporları incelendi. Holter EKG si olmayan hastalardan 24 saatlik holter EKG kaydı alındı. Tonometri cihazı ile nabız dalga hızları belirlendi. Tarafımızca philips marka EKO cihazının doku probu ile karotis intima media kalınlıkları ölçüldü.

#### **Dahil edilme kriterleri:**

Kardiyoloji polikliniğine tansiyon yüksekliği ile başvuran ve/veya kontrole gelen 18-80 yaş arası bilinen koroner arter hastalığı olmayan hastalar dahil edildi.

#### **Dışlama kriterleri:**

1. Daha önceden bilinen koroner arter hastalığı olanlar
2. Atriyal fibrilasyon, atriyal flutter, diğer taşiaritmi ve bradiaritmileri mevcut hastalar
3. Beta blokör kullananlar
4. Diyabeti olanlar
5. Bilinen periferik damar hastalığı olanlar.
6. Ciddi sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu (EF < %40) olanlar.
7. Kronik karaciğer ve böbrek yetmezliği olanlar.
8. Konjenital kalp hastalığı olanlar
9. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı gibi solunum sistemi rahatsızlıkları bulunanlar.
10. Aortu tutan sistemik hastalığı ( Marfan, Ehler-Danlos gibi ) olanlar
11. Aort anevrizması olan hastalar,

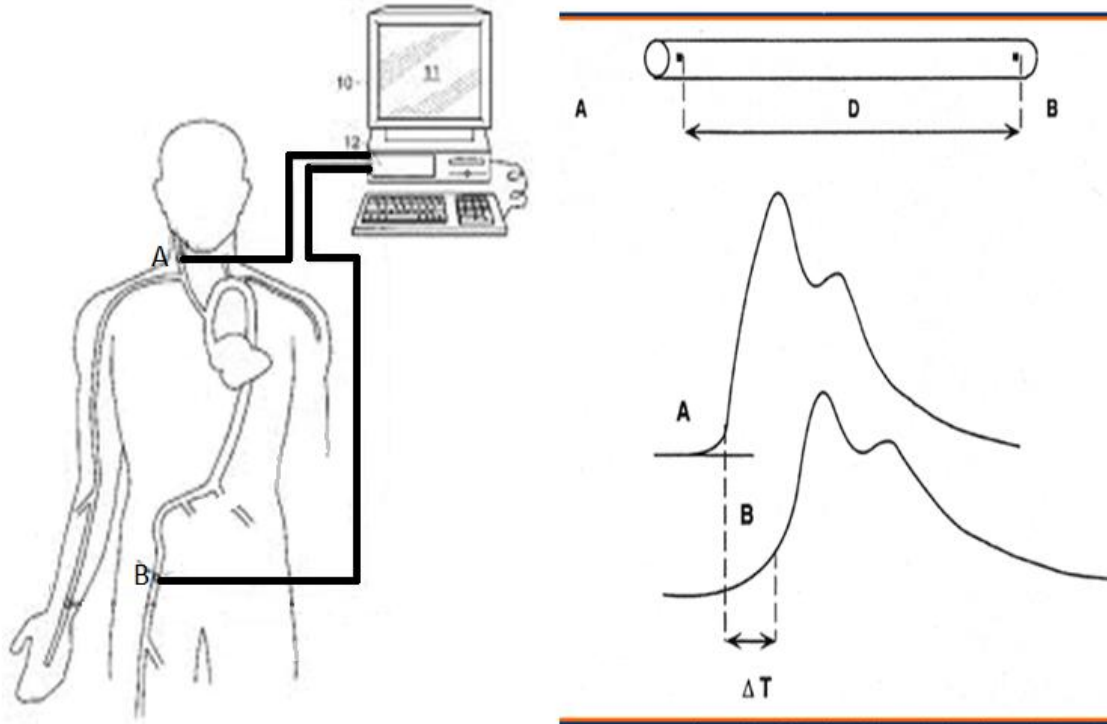
### Nabız Dalga Hızı (NDH) Ölçümü :

Nabız dalga hızı , SphygmoCor (AtCor Medical Instruments) markalı tonometri cihazı kullanılarak hesaplandı. Ventriküler kontraksiyon tarafından oluşturulan basınç nabızı, aort boyunca bir dalga olarak seyreder. Nabız dalga hızını, arteryal sistemin farklı iki noktasında lokalize kan basıncı eğrileri arasındaki gecikmeden hesaplamak mümkündür. Hastaların karotis ve radial arter basınç dalga formları, basınca duyarlı transduser yardımı ile boyun ve sağ ön kolda ilgili yerlere konularak noninvaziv olarak ölçüldü. Bu iki basınç dalga eğrisi arasındaki gecikme ile karotis-radial arter arasındaki yüzeyel mesafe kullanılarak, nabız dalga hızı hesaplandı.

$$\text{Nabız Dalga Hızı (PWV) (m/sn)} = D \text{ (m)} / T \text{ (sn)}$$

**D:** Karotis ile radial arter arasındaki mesafe

**T:** Karotis ile radial arter arasındaki gecikme zaman farkı



Şekil 3. Nabız dalga hızı ölçümü

**Holter EKG:**

Araştırmaya alınan hastaların Delmar Reynolds marka ritm holter cihazları ile holter EKG kayıtları yapıldı. Alınan 24 saatlik EKG kayıtlarından yapılan zaman bağımlı kalp hızı analizlerinde ortalama RR süresi, 24 saat triangle index, SDNN, SDNNi, SDANN, rMSSD değerleri elde edildi. Hastaların maksimal kalp hızı, minimal kalp hızı, 24 saatlik ortalama kalp hızı, ortalama gecelik kalp hızları alındı.

**İstatistiksel Yöntemler :**

İstatistiksel analizler SPSS 11,0 programıyla yapıldı. Sürekli değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma, kategorik değişkenler ise frekans ve yüzde ile ifade edildi. Dağılım örneğine uygun olacak şekilde sürekli değişkenlerin analizi için Mann-Whitney U testi uygulandı. Kategorik değişkenler için Chi-Square Testi yapıldı. Sürekli değişkenler arası ilişki Spearman Korelasyon analizi ile incelendi. Korelasyon saptanan parametreler için lineer regresyon analizi ile model oluşturuldu. İstatistiksel analizler yapılırken  $p < 0.05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

#### 4.BULGULAR :

Çalışmaya 18'i kadın (%28.5) , 45'i erkek (%71.5) olmak üzere toplam 63 ardışık hasta dahil edildi. Çalışma hastalarının yaş ortalaması  $51.6 \pm 10$  (37 ile 72 yaş arası) dur. Ortalama sistolik kan basınçları  $141.7 \pm 13.5$  mmhg diyastolik kan basınçları  $75.3 \pm 6.9$  mmhg ortalama istirahat nabızları  $84.3 \pm 9.5$  vuru/dk olarak saptandı. 63 hastanın 26 (%41.2) sinde hiperlipidemi öyküsü mevcuttu. 29 (%46) u sigara kullanmakta 32 (%50.7) sinin birinci derece akrabalarından en az birinde kardiyovasküler hastalık öyküsü yer almaktaydı. Tüm hastaların demografik özellikleri tablo 7'de özetlenmiştir.

<b>Yaş (ortalama <math>\pm</math> SD*)</b>	<b>51.6 <math>\pm</math> 10</b>
<b>Cinsiyet (Kadın/Erkek)</b>	<b>18/45</b>
<b>Boy (ortalama <math>\pm</math> SD*)</b>	<b>173.6<math>\pm</math>9.9</b>
<b>Kilo (ortalama <math>\pm</math> SD*)</b>	<b>85.2 <math>\pm</math> 10</b>
<b>Vücut Kitle İndeksi (ortalama <math>\pm</math> SD*)</b>	<b>27.4 <math>\pm</math> 3.7</b>
<b>Nabız (ortalama <math>\pm</math> SD*)</b>	<b>84.3<math>\pm</math>9.5</b>
<b>Sistolik Kan Basıncı (mmHg) (ortalama <math>\pm</math> SD*)</b>	<b>141.7 <math>\pm</math>13.5</b>
<b>Diastolik Kan Basıncı (mmHg) (ortalama <math>\pm</math> SD*)</b>	<b>75.3 <math>\pm</math> 6.9</b>
<b>Hiperlipidemi (n**, %)</b>	<b>26 (41.2)</b>
<b>Sigara Kullanımı (n**, %)</b>	<b>29 (46)</b>
<b>Aile Öyküsü (n**, %)</b>	<b>32 (50.7)</b>
<b>Açlık Kan Şekeri (ortalama <math>\pm</math> SD*)</b>	<b>98.8 <math>\pm</math> 10.2</b>
<b>Total Kolesterol (ortalama <math>\pm</math> SD*)</b>	<b>206.3<math>\pm</math>19.5</b>
<b>LDL (mg/dl) (ortalama <math>\pm</math> SD*)</b>	<b>134.8 <math>\pm</math>17.8</b>
<b>HDL (mg/dl) (ortalama <math>\pm</math> SD*)</b>	<b>36.9 <math>\pm</math>7.8</b>
<b>Trigliserid (mg/dl) (ortalama <math>\pm</math> SD*)</b>	<b>167 <math>\pm</math>26.6</b>

\* SD: Standart Deviasyon , \*\* n: Hasta Sayısı , <sup>a</sup> NDH: Nabız Dalga Hızı

**Tablo 7 :** Tüm hastaların demografik özellikleri

Çalışmaya dahil edilen hastaların 24 saatlik holter EKG kayıtlarından maksimum kalp hızı ( $121.7 \pm 7.1$  vuru/dk) minimum kalp hızı ( $57.6 \pm 7.8$  vuru/dk) 24 saatlik ortalama kalp

hızı ( $75 \pm 7.1$  vuru/dk) gecelik ortalama kalp hızı ( $65.6 \pm 8.7$  vuru/dk) ve kalp hızı değişkenliği parametreleri elde edildi .

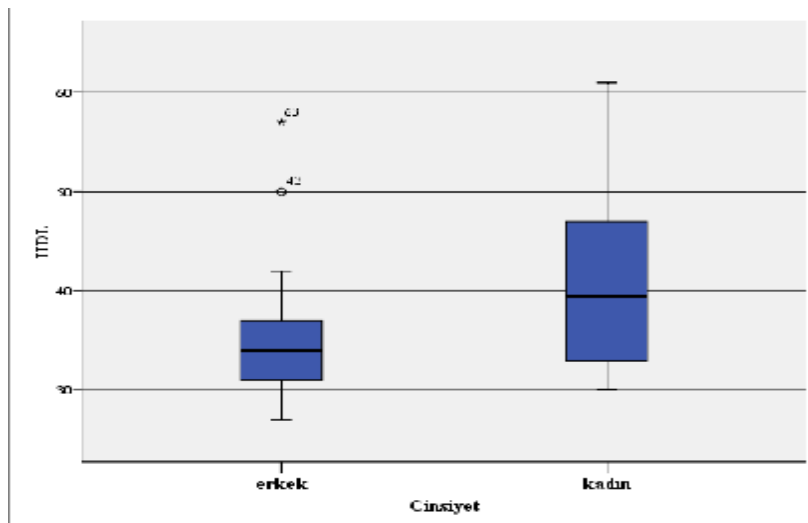
Nabız dalga hızları (PWV)  $5.7 \pm 0.4$  Augmentasyon indexi %  $20.5 \pm 2.8$  karotis intima media kalınlığı ortalama  $0.87 \pm 0.09$  mm olarak bulunan tüm veriler tablo 8 de gösterilmiştir.

Maksimum Kalp Hızı (vuru/dk)	$121.7 \pm 7.1$
Minimum Kalp Hızı(vuru/dk)	$57.6 \pm 7.8$
24 Saatlik Kalp Hızı (vuru/dk)	$75 \pm 7.1$
Ortalama Kalp Hızı Gece (vuru/dk)	$65.6 \pm 8.7$
SDNN	$141 \pm 13.7$
SDANN	$127 \pm 13.5$
RMSSD	$31.7 \pm 8.1$
Triangle index	$33.2 \pm 7.9$
Pulse Wave Velosite(m/s)	$5.7 \pm 0.45$
Augmentasyon indexi	% $20.5 \pm 2.8$
Karotis İntima Media Kalınlığı(mm)	$0.87 \pm 0.09$

Tablo 8 : Tüm hastaların klinik verileri

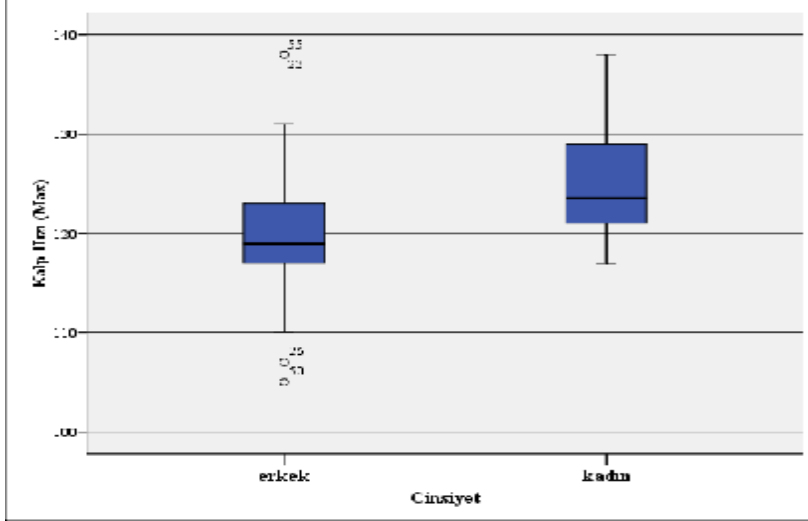
Klasik risk faktörleri açısından (cinsiyet, hipertansiyon, sigara, aile öyküsü) hastalar incelendiğinde;

Kadın cinsiyette HDL düzeyi (p: 0.015) maksimum kalp hızı (p: 0.005) minimum kalp hızı (p: 0.011) ortalama kalp hızı gece (p: 0.019) PWV (p: 0.002) ve AUG index (p: 0.008) anlamlı oranda daha yüksek bulunmuştur.

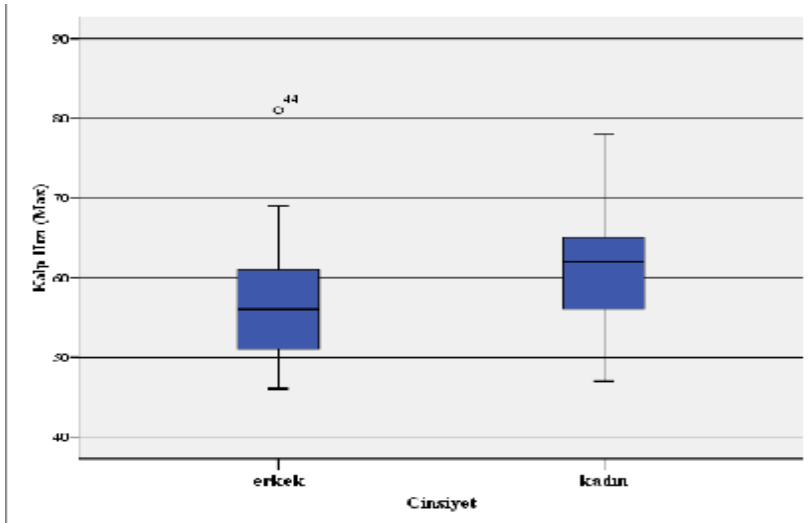


Grafik 1 : Cinsiyet ve HDL

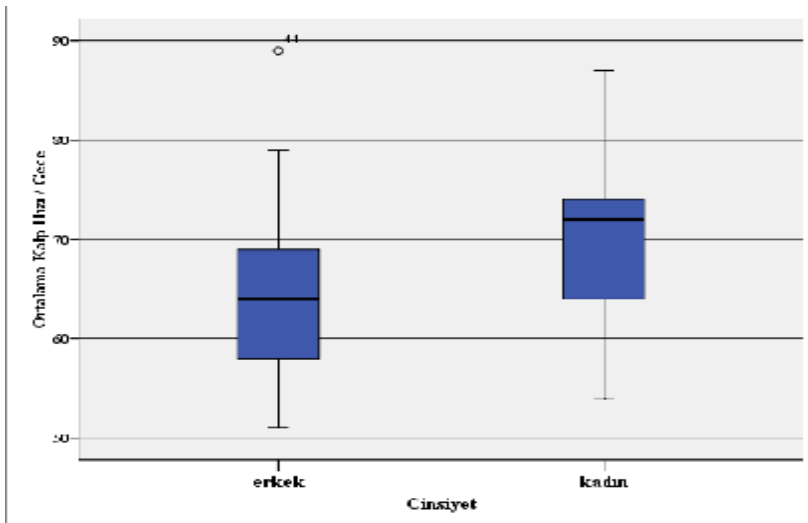




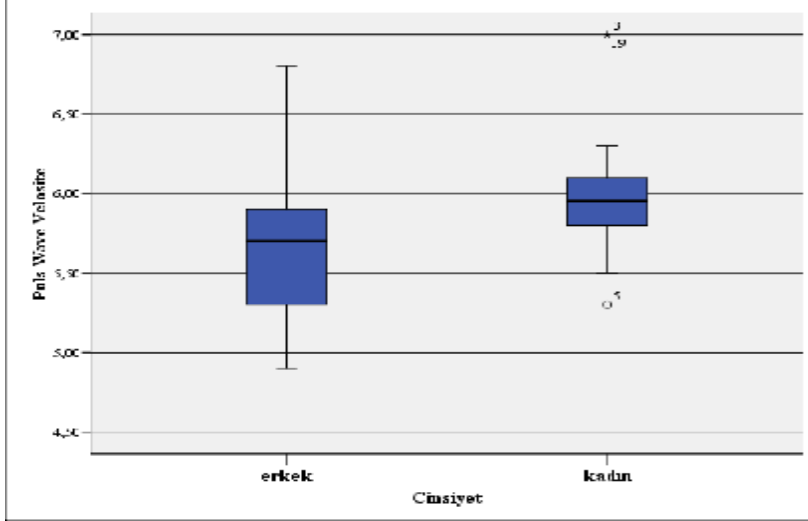
Grafik 2 : Cinsiyet ve Kalp hızı



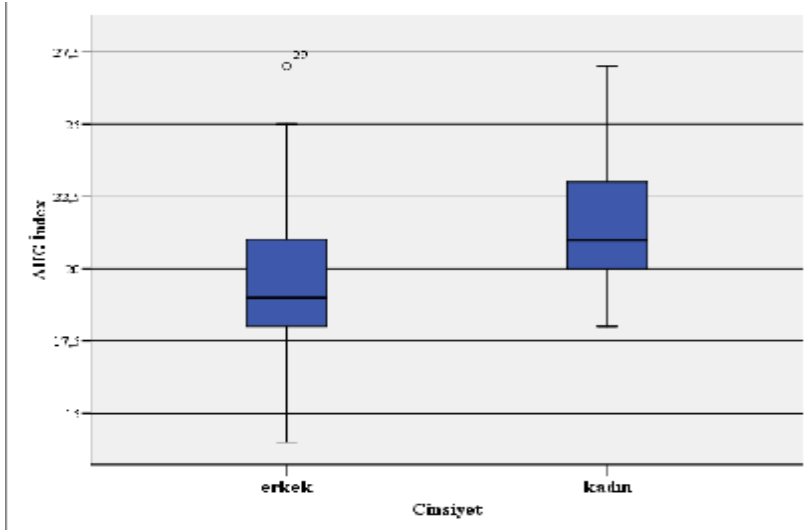
Grafik 3 : Cinsiyet ve Maksimum kalp hızı



Grafik 4 : Cinsiyet ve Ortalama kalp hızı



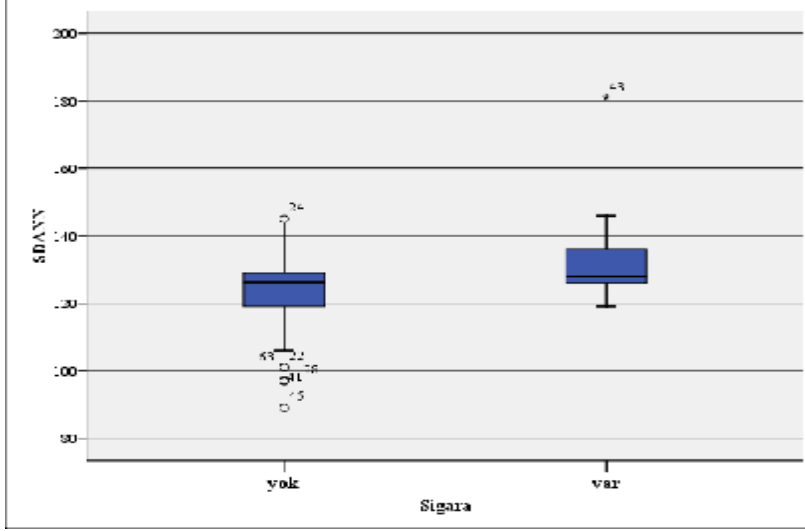
Grafik 5 : Cinsiyet ve PWV



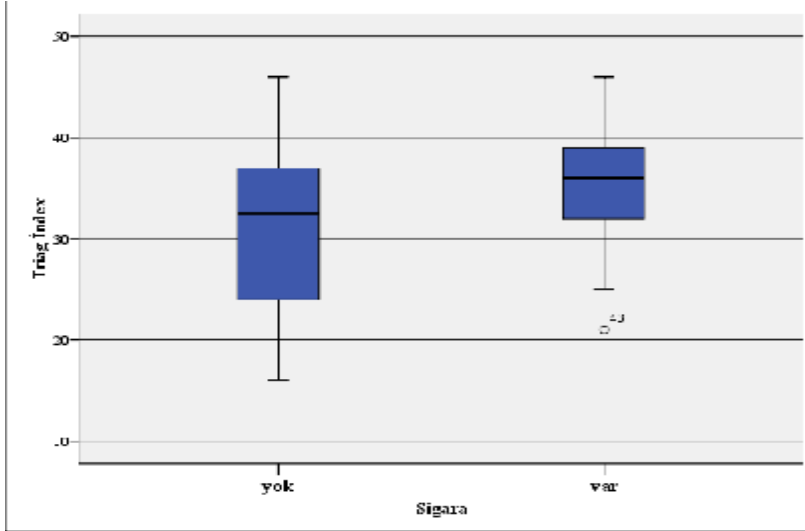
Grafik 6 : Cinsiyet ve Augmentasyon indexi

Hastalar hipertansiyon sürelerine göre 4 gruba ayrıldıklarında (yeni tanı, 0-5 yıl, 5-10 yıl, 10 ve üzeri ) PVW (p:0.996 ), AUG index (p:0.597) ve KİMK (p:0.515) açısından anlamlı fark saptanmadı. Daha önce yapılmış çalışmalara bakıldığında HT tanı süresi ile PWV, AUG index ve KİMK arasında anlamlı kolerasyon mevcuttur.

Sigara kullanan ve kullanmayan hastaları karşılaştırdığımızda ise boy ile sigara kullananlar arasında anlamlılık saptanmıştır (p:0.03). Bu durum erkek hastalarda sigara içiminin daha fazla olması ile açıklanabilir. Sigara içen hastaların bazal kalp hızı, SDANN (p: 0.012), triang index (p:0.044) ve gece/gün kalp hızı oranı (p: 0.019) anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Daha önceki yayınlara benzer olarak sigaranın kalp hızını artırıcı etkisi saptanmıştır.



Grafik 7 : Sigara ve kalp hızı değışkenliği.



Grafik 8 : Sigara ve triangle index

Aile öyküsü ile kardiyovasküler risk faktörleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

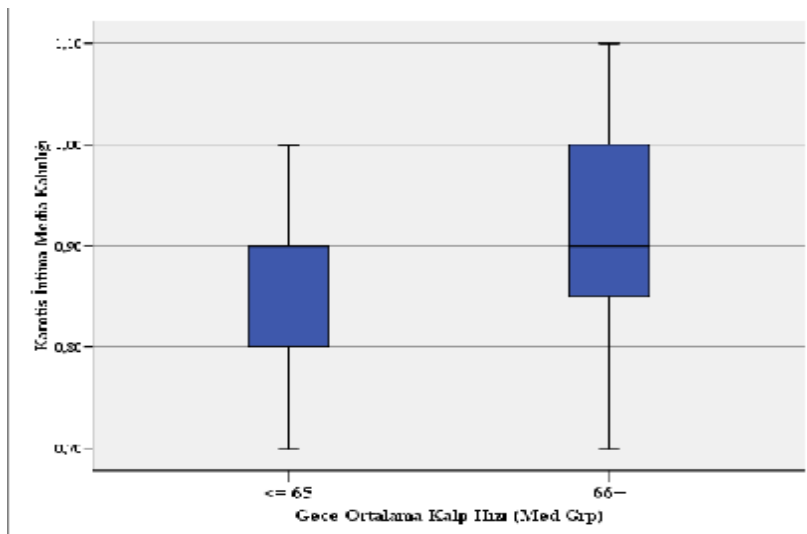
Hastalar gecelik kalp hızı median (65 vuru/dk ) değerine göre 2 gruba ayrıldığıın da hastaların demografik özellikleri ve nabız dalga hızları arasında anlamlı farklılık saptanmamakla birlikte karotis intima media kalıńında anlamlı fark saptanmıştır (p: 0.04)

	Kalp Hızı Gece < 65	Kalp Hızı Gece 66 +	P
<b>Yaş (ortalama ± SD*)</b>	49.5 ±10.7	52.3±9.4	0.513
<b>Boy (ortalama ± SD*) cm</b>	176±9.5	171.2±9.9	0.066
<b>Kilo (ortalama ± SD*) kg</b>	87.1±9.3	83.3±10.5	0.189
<b>Vücut Kitle İndeksi (ortalama ± SD*)</b>	26.9±2.7	27.3±3.6	0.211
<b>Nabız (ortalama ± SD*) vuru/dk</b>	80.3±10.4	88.3±6.4	0.069
<b>Sistolik Kan Basıncı (mmHg) (ortalama ± SD*)</b>	143.5±14.2	138.9±12.6	0.239
<b>Diastolik Kan Basıncı (mmHg) (ortalama ± SD*)</b>	74.7±5.4	76.8±6.1	0.453

Tablo 8 : Gecelik kalp hızına göre ayrılan grupların demografik özellikler

	Kalp Hızı Gece < 65	Kalp Hızı Gece 66 +	P
<b>SDNN</b>	137.3 ±12	142.6 ± 1	0.059
<b>SDANN</b>	126 ±12.1	128 ± 14.9	0.244
<b>RMSSD</b>	29.8 ± 5.7	30.5 ± 4.7	0.342
<b>Triangle index</b>	31.6 ± 7.8	34.8 ± 7.8	0.104
<b>Pulse Wave Velosite(m/s)</b>	5.6 ± 0.3	5.8 ± 0.51	0.182
<b>Augmentasyon indexi</b>	20 ± 2.2	21 ± 3.2	0.146
<b>Karotis İntima Media Kalınlığı(mm)</b>	0.853 ± 0.098	0.906 ± 0.089	0.041

Tablo 9 : Gecelik kalp hızlarına göre ayrılan grupların verileri



Garfik 9 : Gece ortalama kalp hızı ve KIMK

## 5. TARTIŞMA :

20. yüzyılın başlarında kardiyovasküler hastalıklar, tüm dünyadaki ölüm nedenlerinin %10'undan azını oluşturmaktayken bu oran zaman içinde giderek artmış ve 21. yüzyılın başından itibaren KVH gelişmiş ülkelerdeki ölüm sebeplerinin %50'sinden, gelişmekte olan ülkelerdeki ölüm sebeplerinin %25'inden sorumlu hale gelmiştir (155). Bugün koroner arter hastalığı bulunanlarda koroner kan akımını düzeltmeye yönelik olarak, intrakoroner stent ve bypas operasyonu gibi oldukça sofistike tedaviler dünya genelinde başarıyla uygulanmaktadır. Ancak bu tedaviler hastaların yaşam sürelerini uzatmaktan ziyade yaşam kalitelerini artırmaya yönelik olarak gerçekleştirilmektedir. Bu da hastalıkların doğal seyrinde büyük bir değişiklik oluşturmamakta, hasta olacak kişiler yine hasta olmaktadır. Hastalığın ortaya çıkmasını engellemek ya da en azından geciktirmek, hasta kişide ise hastalığın ilerleme hızını yavaşlatarak sağ kalım süresini uzatmak da son derece önemli bir hedeftir. Bu hedefe ulaşmak amacıyla kan basıncı, kan şekeri ve kan kolesterolünü düşürmeye yönelik antiagregan amaçlı ilaçlarla yapılan çalışmalar KVH'nın önlenmesinin mümkün olabileceğini göstermiştir (156). Dislipidemi gibi geleneksel kardiyovasküler risk faktörleri ile kardiyovasküler olaylar arasındaki ilişki net olarak ortaya konmuş olmasına rağmen, miyokard infarktüsü (MI) geçiren hastaların yaklaşık olarak yarısında lipid seviyelerinin normal saptanmış (157) olması, prematür koroner arter hastalığı saptanan hastaların çoğunda herhangi bir risk faktörü tanımlanamamış olması ile tetiklenen yeni çalışmalarla birlikte inflamasyonun, koroner kalp hastalığının patofizyolojisinde rolü olduğu anlaşılmıştır. CRP, interlökin 6, serum amiloid-A (SAA) gibi değişik inflamatuvar belirteçlerle beraber artmış istirahat kalp hızı kardiyovasküler olayların yeni öngörücüsü olarak ortaya çıkmışlardır (158,159). Artmış kalp hızının shear-stress'i arttırdığı, arterial kompliansı azalttığı ve aterosklerotik süreci hızlandığı düşünülmektedir. Maymunlarda yapılan bir araştırmada kalp hızı artışının aterosklerotik plak oluşumuna neden olduğu ve plak gelişimini hızlandığı kontrol grubuna göre ise koroner lezyon ciddiyet ve sayısının daha fazla olduğu saptanmıştır (158).

Biz çalışmamızda kalp hızı, kalp hızı değişkenliği ile yeni ve eski kardiyovasküler risk faktörleri arasındaki ilişkiyi değerlendirilerek, kalp hızı ve kalp hızı değişiminin risk faktörü olarak kullanılabilirliğini öngörmeye çalıştık.

Çalışmaya dahil edilen 63 hastanın 18'i kadın (%28.5) , 45'i erkek (%71.5) hasta idi. Daha önce yapılan araştırmalarda kalp hızı ve kalp hızı değişkenliği ile cinsiyet arasında ilişki saptanmamasına rağmen bizim çalışmamızda kadın hastaların maksimum kalp hızı (p: 0.005) minimum kalp hızı (p: 0.011) Ortalama kalp hızı gece (p: 0.019) anlamlı olarak daha yüksek

bulunmuştur. Bu değerlerin yüksek çıkmasındaki en büyük etken kadın hasta sayısının daha az olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Yine kadın hastalarda, literatürden farklı olarak aortik stiffness parametreleri olan PWV (p:0.002) ve AUG index (p: 0.008) anlamlı oranda daha yüksek bulunmuştur. Kadın cinsiyette HDL düzeyi (p: 0.015) anlamlı olarak daha yüksek düzeydedir bu daha önceki literatür bilgileriyle uyumludur.

Çalışma hastalarının yaş ortalaması  $51.6 \pm 10$  (37 ile 72 yaş arası) dir yaş ile birlikte parasempatik aktivitenin azalıp birlikte sempatik aktivitenin artmasına rağmen kalp hızında bir artış gözlenmemektedir. Bizim çalışmamızı yaş grubuna göre incelediğimizde kalp hızı ve kalp hızı değişkenliği ile yaş arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Yapılan bir çok çalışmada kardiyak hastalara da istirahat nabız 70 vuru/dk üzerin de olmasının mortaliteyi etkilediği saptanmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama nabızları  $84.32 \pm 9.5$  vuru/dk olarak bulunmuştur

63 hastanın 29 (%46)' u sigara kullanmaktadır. Sigara kullanan ve kullanmayan hastaları karşılaştırdığımızda ise boy ile sigara kullananlar arasında anlamlılık saptanmaktadır (p:0,03). Bu durum erkek hastalarda sigara içiminin daha fazla olması ile açıklanabilir. Sigara içen hastaların bazal kalp hızı, SDANN (p: 0.012) , Triang index (p:0.044) ve gece/gün kalp hızı oranı (p: 0.019) anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. A.Cımbız ve ark. yapmış olduğu bir araştırmada genç bireylerde sigara kullanımının kardiyovasküler etkileri incelenmiştir. Sigara kullanım öncesi bazal kalp hızları  $82.3 \pm 10.6$  vuru/dk olan bireylerin sigara kullanım sonrası ortalama kalp hızları  $94.9 \pm 11.2$  vuru/dk ye yükselmiş (P: < 0.001) 5 dakika sonra alınan ölçümlerde kalp hızı  $89.8 \pm 9.5$  vuru/dk ya gerilemiştir. Fakat bazal düzeye göre yine yüksekliğin devam ettiği görülmüştür(P: < 0.001). Bizim çalışmamızda da benzer sonuçlar saptanmıştır.

Çalışmaya dahil edilen hastaların 32 (%50.7) sinin birinci derece akrabalarında en az birinde kardiyovasküler hastalık öyüsü yer almakta idi. Aile öyküsü ile diğer belirteçler arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Tonometri cihazı ile ölçülen ortalama nabız dalga hızı (NDH)  $5.7 \pm 0.4$  m/sn olarak ölçülmüştür. Hastaları hipertansiyon sürelerine göre 4 gruba ayırdığımızda (yeni tanı, 0-5 yıl, 5-10 yıl, 10 ve üzeri ) PWV (p:0.996) , AUG index (0.597) açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Oysaki daha önce yapılmış çalışmalara bakıldığında HT tanı süresi ile PWV ve AUG index arasında anlamlı kolerasyon mevcuttur. Bu durumu literatür bilgisinden farklı olmasının nedenlerinden biri çalışmaya dahil edilen hastaların büyük çoğunluğunun Evre I hipertansiflerden oluşması ve bir diğer neden ise nabız dalga hızının sigara, HT, HL ,KBY ,KAH , KOAH , obezitedir. Statin tedavisi gibi bir çok faktörden etkilenmesi olabilir. (158)

Sağlıklı bireylerde normal KİMK 0.25-1.0 mm olarak kabul edilir (78). KİMK yaşla ilişkilidir, yıl başına 0.01-0.02 mm artış gösterir (78). Bu nedenle yetişkinlerde normal olarak kabul edilen 1.0 mm sınırı gençlerde normal olarak kabul edilemez. Bugün için yaşa göre ayarlanmış bir skala bulunmasa da genellikle gençlerde 0.75 mm üzerindeki değerler anormal olarak kabul edilmektedir. Bazı çalışmalarda ise anormal demek için o popülasyonun ortalama değerlerinin üzerinde olması gerektiği savunulmaktadır (78,79). Bizim hasta popülasyonumuz da karotis intima media kalınlığı ortalama  $0.87\pm 0.09$  mm olarak saptanmıştır. Diğer parametrelerle olan ilişkisine bakıldığında anlamlı bir fark gözlenememiştir.

Mart 2011 tarihinde yayınlanan Ortiz ve ark yapmış olduğu bir çalışmada (160) yaşları 30-80 arasında olan 356 hipertansif hasta gece/gün kalp hızları oranına göre 3 gruba ayrılmış ve 3 grubu karotis intima media kalınlığı augmentasyon indexi PWV açısından karşılaştırılmış. Karotis intima media kalınlığı, augmentasyon indexi gece/gün kalp hızı oranı ile pozitif korele PWV ise gecelik kalp hızı oranı ile pozitif korele bulunmuştur. 24 saatlik kalp hızında her 10 vuru azalma 0.42 m/s lik PWV de azalmaya neden olmaktadır. Çalışmanın sonucunda kalp hızı PWV dışındaki aortik stiffness markerleri ile pozitif korele saptanmıştır. PWV ise geceki kalp hızı ile korele olarak tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda median gecelik kalp hızına göre hastalar 2 gruba ayrıldığında hastaların yaş , cinsiyet, LDL , HDL düzeyi , PWV ve augmentasyon index arasında anlamlı farklılık saptanmamakla birlikte karotis intima media kalınlığında anlamlı fark saptanmıştır (p: 0.041). Daha önceki çalışmalarla benzer çıkmasada bu sonuç hasta sayısının azlığına çalışmaya dahil edilen hastaların daha çok Evre 1 hipertansiflerden oluşmasına bağlanabilir.

Sonuç olarak çalışmamızda kalp hızı ve kalp hızı değişkenliği ile kardiyovasküler risk belirteçlerinden aortik stiffness göstergeleri arasında anlamlı ilişki saptanamamış, karotis intima media kalınlığı ile gecelik kalp hızı arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç saptanmıştır.

#### **ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI :**

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı hasta sayımızın az olması ve kesitsel bir çalışma olmasıdır. Ayrıca çalışmaya dahil edilen hastaların büyük bir kısmının da evre 1 hipertansif hastalardan oluşuyordu. Ayrıca tek grup antihipertansif tedavi ile tansiyonları regüle seyretti. Hasta gruplarının almakta oldukları ilaç tedavileri kesilmedi veya standart bir tedavi haline getirilmedi. Sonuç olarak hasta sayısı artırılıp tedaviye dirençli hastaların da çalışmaya dahil edilmesi halinde anlamlı sonuca varılabileceği düşünülmektedir.

## 6. SONUÇ :

Yaş, cinsiyet, sigara, aile öyküsü, hiperlipidemi gibi geleneksel kardiyovasküler risk faktörleri ile kardiyovasküler olaylar arasındaki ilişki net olarak ortaya konmuş olmasına rağmen miyokard infarktüsü (MI) geçiren hastaların yarısından azında klasik risk faktörleri saptanmıştır(3). Prematür koroner arter hastalığı saptanan hastaların çoğunda herhangi bir risk faktörü tanımlanamamış olması ile tetiklenen yeni çalışmalarla beraber inflamatura markerler PWV, augmentasyon indexleri karotis intima media kalınlığı gibi yeni risk faktörleri geliştirilmiş olmakla birlikte hala yeni ve daha güçlü risk faktörlerine gereksinim duyulmaktadır. Bunlardan biri olarakta kalp hızı ve kalp hızı değişkenliği gelecek vaatmektedir. Çalışmamızda kalp hızı ve kalp hızı değişkenliği ile kardiyovasküler risk faktörlerinden sadece karotis intima media kalınlığı arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Mevcut çalışmalara ek olarak yapılacak çalışmalar ile kalp hızının etkin bir şekilde kardiyovasküler hastalık tanısında direkt yada indirekt olarak klinik kullanım alanı kazandırmak gerekmektedir. Gelecekte farklı populasyonlarda yapılacak karşılaştırmalı çalışmalar sonucunda belirlenecek cutoff kalp hızı ve gecelik ortalama kalp hızlarının tespiti ile klinik kullanımımıza girmesi beklenebilir.



## 9 . KAYNAKLAR :

1. Kannel WB, Kannel C, Paffenbarger Jr RS, et al. Heart rate and cardiovascular mortality: the Framingham Study. *Am Heart J* 1987;113:1489–94.1
2. Kjekshus J. Is there a heart rate paradox – demystification of the myths? *J Intern Med* 2009;266:242–7.
3. Bangalore S, Sawhney S, Messerli FH. Relation of beta-blocker-induced heart rate lowering and cardioprotection in hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1482–9.
4. . Swedberg et.al, Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study, *Lancet*. 2010 Sep 11;376(9744):875-85.
5. Fox et al, Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial, *Lancet*. 2008 Sep 6;372(9641):807-16. Epub 2008 Aug 29.
6. Garcia-Ortiz L, Gomez-Marcos MA, Martin-Moreiras J, et al. Pulse pressure and nocturnal fall in blood pressure are predictors of vascular, cardiac and renal target organ damage in hypertensive patients (LOD-RISK study). *Blood Press Monit* 2009;14:145–51
7. Gottsater A, Ahlgren AR, Taimour S, et al. Decreased heart rate variability may predict the progression of carotid atherosclerosis in type 2 diabetes. *Clin Auton Res* 2006;16:228–34.
8. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006;27:2588–605.
9. Pieper SJ, Hammill SC : Heart rate variability: technique and investigational applications in kardiyovascular medicine. *mayo Clin Proc* 1995;70:95-64
10. National High Blood Pressure Working Group. *Arch Intern Med*, 1993;153:186-208 3. *Cecil Textbook of Medicine*, 22nd edition, Ch.63. Arterial Hypertension:346-363
11. Laragh J: Laragh’s lesson in pathophysiology and clinical pearls for treating Hypertension. *Am J Hypertens*, 2001;14:84-86
12. Mancia G, Grassi G: Rationale for the use of a fixed dose combination in the treatment of Hypertension. *Eur Heart J*, 1999;1 (suppl L)
13. Burt V, Whelton P, Rocella EJ et al: Prevalance of Hypertension in the US adult population. Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1991. *Hypertension*, 1995;25:305-313
14. Franklin S, Khan SA, Wong DH, Larson MG, Levy D, Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart disease? *Circulation*, 1999;100:354-360

15. World Hypertension League. Measuring your blood pressure

<http://www.mco.edu/org/whl/bloodpre.html>

16. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 6 report. *Arch Intern Med*, 1997;157:2413-2446

17. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, et al: Assessment of frequency of progression to hypertension in nonhypertensive participants in The Framingham Heart Study. *Lancet*, 2001;358:1682-1686

18. Evans JG, Rose G. Hypertension. *Br Med Bull*, 1971;27:37-42

19. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens*, 2003;21:1011-1053

20. Guidelines Sub-Committee. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension. *J Hypertens*, 1999;17:151-183

21. American Heart Association. Home monitoring of high blood pressure. <http://www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=576>

22. Pickering T. Recommendations for the use of home(self) and ambulatory blood pressure monitoring. *Am J Hypertens*, 1996;9:1-11

23. Verdecchia P. Prognostic value of ambulatory blood pressure. *Hypertension*, 2000;35:844-851

24. Onat A, Dursunoğlu D, Kahraman G, Ökçün B, Dönmez K, Keleş İ *et al.* Türk erişkinlerinde ölüm ve koroner olaylar: TEKHARF çalışması kohortunun 5 yıllık takibi. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi* 1996;24:8-15.

25. Hurt's The Heart. Valentin Fuster, R. Wayne Alexander, Robert O'Rourke. 10. Baskısının Türkçe çevirisi. And Danışmanlık Eğitim Yayıncılık ve Organizasyon Ltd.Şti. 1. Basım. 2002 Sayfa, 1065-1109

26. Kleiger RE Decreased Heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987 ;59: 256-62.

27. La Rovere MT, Bigger JT Jr, Marcus FI, Mortara A, Schwartz PJ Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators *Lancet*. 1998 Feb 14 ; 351 (9101) : 478-84.

28. Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, Rimoldi O, Furlan R, Pizzinelli P, Sandrone G, Malfatto G, Dell'Orto S, Piccaluga E, 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 Aug; 59 (2) : 178-93.
29. Lucini D, Pozzi A, De Bernardi F, Pizzinelli P, Pagani M, Malliani A [A noninvasive assessment of the gain in baroreceptor control of the heart rate in man] *Cardiologia.* 1992 Oct;37 (10) : 729-37.
30. Billman GE, Dujardin JP Dynamic changes in cardiac vagal tone as measured by timeseries analysis. *Am J Physiol.* 1990 Mar;258 (3 Pt 2) : H896-902 .
31. Furlan R, Guzzetti S, Crivellaro W, Dassi S, Tinelli M, Baselli G, Cerutti S, Lombardi F, Pagani M, Malliani A Continuous 24-hour assessment of the neural regulation of systemic arterial pressure and RR variabilities in ambulant subjects *Circulation.* 1990 Feb; 81 (2) : 537-47.
32. Bigger JT Jr, Kleiger RE, Fleiss JL, Rolnitzky LM, Steinman RC, Miller JP Components of heart rate variability measured during healing of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1988 Feb 1; 61 (4) : 208-15.
33. Casolo G, Balli E, Taddei T, Amuhasi J, Gori C Decreased spontaneous heart rate variability in congestive heart failure *Am J Cardiol.* 1989 Nov 15; 64 (18) : 1162-7.
34. Heart rate variability : standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of European Society of Cardiology and North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation* 1996; 93 :1043-1065.
35. Kleiger RE, Stein PK, Bosner MS, Rottman JN Time domain measurements of heart rate variability *Cardiol Clin.* 1992 Aug;10(3):487-98.
36. Malik M. Geometrical methods for heart rate variability assesment. In: Malik M, Heart rate variability. Futura Publishing.
37. Rostrup M, Westheim A, Kjeldsen SE, Eide I. Cardiovascular reactivity, coronary risk factors, and sympathetic activity in young men. *Hypertension.* 1993 Dec;22(6):891-9
38. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education 46 Program(NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA,* 285:2486-2497,2001.
39. Malliani A. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation* 1991; 84: 1482 – 1492)
40. Pagani M et al. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympathovagal interaction in man. *Circ. Res.* 1986;59:178-193.

41. Malpas SC, Maling TJ Heart-rate variability and cardiac autonomic function in diabetes. *Diabetes*. 1990 Oct; 39 (10) : 1177-81.
42. Rothschild AH, Weinberg CR, Halter JB, Porte D Jr, Pfeifer MA Sensitivity of R-R variation and Valsalva ratio in assessment of cardiovascular diabetic autonomic neuropathy *Diabetes Care*. 1987 Nov-Dec; 10 (6) : 735-41.
43. Bonaduce D, Marciano F, Petretta M, Migaux ML, Morgano G, Bianchi V, Salemme L, Valva G, Condorelli M. Effects of converting enzyme inhibition on heart period variability in patients with acute myocardial infarction *Circulation*. 1994 Jul; 90 (1) :108-13.
44. Wolf MM, Varigos GA, Hunt D, Sloman JG. Sinus arrhythmia in acute myocardial infarction *Med J Aust*. 1978 Jul 15 ; 2 (2) :52-3.
45. Greenberg H, Gillespie J, Dwyer EM Jr A new electrocardiographic classification for post-myocardial infarction clinical trials. *Am J Cardiol*. 1987 May 1;59 (12) : 1057-63.
46. Malik M, Farrell T, Poloniecki J, Camm AJ Evaluation of receiver operator characteristics--optimum time of day for the assessment of heart rate variability after acute myocardial infarction. *Int J Biomed Comput*. 1991 Mar-Apr;27 (3-4) : 175-92.
47. Odemuyiwa O, Malik M, Farrell T, Bashir Y, Poloniecki J, Camm J. Comparison of the predictive characteristics of heart rate variability index and left ventricular ejection fraction for all-cause mortality, arrhythmic events and sudden death after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1991 Aug 15; 68 (5) : 434-9.57
48. Zuanetti G, Neilson JM, Latini R, Santoro E, Maggioni AP, Ewing DJ. Prognostic significance of heart rate variability in post-myocardial infarction patients in the fibrinolytic era. The GISSI-2 results. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell' Infarto Miocardico *Circulation*. 1996 Aug 1; 94 (3) : 432-6.
49. Kent KM, Smith ER, Redwood DR, Epstein SE Electrical stability of acutely ischemic myocardium. Influences of heart rate and vagal stimulation *Circulation*. 1973 Feb; 47 (2) : 91-8.
50. Campbell BC, Sturani A, Reid JL Evidence of parasympathetic activity of the angiotensin converting enzyme inhibitor, captopril, in normotensive man *Clin Sci (Lond)*. 1985 Jan; 68 (1) : 49-56.
51. Cook JR, Bigger JT Jr, Kleiger RE, Fleiss JL, Steinman RC, Rolnitzky LM. Effect of atenolol and diltiazem on heart period variability in normal persons *J Am Coll Cardiol*. 1991 Feb; 17 (2) : 480-4.

52. Goldsmith RL, Bigger JT, Bloomfield DM, Krum H, Steinman RC, Sackner-Bernstein J, Packer M Long-term carvedilol therapy increases parasympathetic nervous system activity in chronic congestive heart failure *Am J Cardiol.* 1997 Oct 15 ; 80 (8) :1101-4.
53. Zuanetti G, Latini R, Neilson JM, Schwartz PJ, Ewing DJ. Heart rate variability in patients with ventricular arrhythmias: effect of antiarrhythmic drugs. Antiarrhythmic Drug Evaluation Group (ADEG). *J Am Coll Cardiol.* 1991 Mar 1;17 (3) : 604-12
54. Bigger JT Jr, Rolnitzky LM, Steinman RC, Fleiss JL. Predicting mortality after myocardial infarction from the response of RR variability to antiarrhythmic drug therapy *J Am Coll Cardiol.* 1994 Mar 1;23 (3) : 733-40.
55. Julian DG, Camm AJ, Frangin G, Janse MJ, Munoz A, Schwartz PJ, Simon P Randomised trial of effect of amiodarone on mortality in patients with left-ventricular dysfunction after recent myocardial infarction: EMIAT. European Myocardial Infarct Amiodarone Trial Investigators *Lancet.* 1997 Mar 8;349(9053):667-74.
56. La Rovere MT, Bigger JT Jr, Marcus FI, Mortara A, Schwartz PJ. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators *Lancet.* 1998 Feb 14; 351 (9101) : 478-84.
57. Bigger JT Jr, Steinman RC, Rolnitzky LM, Fleiss JL, Albrecht P, Cohen RJ Power law behavior of RR-interval variability in healthy middle-aged persons, patients with 58 recent acute myocardial infarction, and patients with heart transplants *Circulation.* 1996 Jun 15 ; 93 (12) : 2142-51.
58. Bigger JT Jr, Fleiss JL, Rolnitzky LM, Steinman RC, Schneider WJ Time course of recovery of heart period variability after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 1991 Dec; 18 (7) : 1643-9.
59. Bigger JT Jr, Fleiss JL, Rolnitzky LM, Steinman RC. Frequency domain measures of heart period variability to assess risk late after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 1993 Mar 1;21 (3) : 729-36. Hopkins PN, Williams RR. Human genetics and coronary heart disease: A public heart perspective. *Annu Rev Nutr* 1989; 9:303
60. Wu JS, Lu FH, Yang YC, Lin TS, Chen JJ, Wu CH, Huang YH, Chang CJ. Epidemiological study on the effect of pre-hypertension and family history of hypertension on cardiac autonomic function. *J Am Coll Cardiol.* 2008 May 13 ; 51 (19) : 1896-901.
61. Myredal A, Gao S, Friberg P, Jensen G, Larsson L, Johansson M Increased myocardial repolarization lability and reduced cardiac baroreflex sensitivity in individuals with high-normal blood pressure *J Hypertens.* 2005 Sep; 23 (9) : 1751-6.

62. Palatini P, Longo D, Zaetta V, Perkovic D, Garbelotto R, Pessina AC Evolution of blood pressure and cholesterol in stage 1 hypertension: role of autonomic nervous system activity *J Hypertens*. 2006 Jul ; 24 (7) : 1375-81.
63. Neumann SA, Jennings JR, Muldoon MF, Manuck SB White-coat hypertension and autonomic nervous system dysregulation *Am J Hypertens*. 2005 May; 18 (5 Pt 1) :584-8.
64. Pierdomenico SD, Bucci A, Costantini F, Lapenna D, Cuccurullo F, Mezzetti A : Twenty-four-h autonomic nervous function in sustained and “white-coat” hypertension. *Am Heart J* 2000 ;140 : 672 – 677.
65. Duprez DA, DeSutter JH, DeBuyzere ML, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system, Rinterval and blood pressure variability during postural changes in borderline arterial hypertension. *Am J Hypertens* 1995 ; 8 : 683–8. Rival J, Riddle JM, Stein PD. Effects of chronic smoking on platelet function. *Thromb Res* 1987; 45: 75
66. Hurt's The Heart. Valentin Fuster, R. Wayne Alexander, Robert O'Rourke. 10. Baskısının Türkçe çevirisi. And Danışmanlık Eğitim Yayıncılık ve Organizasyon Ltd.Şti. 1. Basım. 2002 Sayfa, 1065-1109
67. Hambrecht R, Wolf A, Gielen S, et al: Effect of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. *N Eng J Med* 2000; 342:454-60
68. Franklin SS, Khan SA, Wong ND, et al. Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart disease ? The Framingham Heart Study. *Circulation* 1999; 100: 354
69. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report. National Cholesterol Education Program National Heart, Lung, and Blood Institute. National Institutes of Health, NIH Publication No. 02- 5215 September 2002
70. Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL, et al. Diabetes and cardiovascular disease : A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 1999; 100: 1134
71. Haffner SM, Letho S, Ronnema T, et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Eng J Med* 1998; 339: 229
72. Stona PH, Muller JE, Hartwell T, et al. The effect of diabetes mellitus on prognosis and serial left ventricular function after acute myocardial infarction; Contribution of both coronary disease and diastolic left ventricular dysfunction to the adverse prognosis. The MILIS Study Group. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14:49

73. Smith JW, Marcus FI, Serokman R. Prognosis of patients with diabetes mellitus after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1984; 54:718
74. Hergenc G., Schulte H., Assmann G., von Eckardstein A.: Associations of Obesity Markers, Insulin, and Sex Hormones with HDL-Cholesterol Levels in Turkish and German Individuals. Are differences in HDL-cholesterol among Turks and Germans determined by obesity, insulin, or sex hormones. *Atherosclerosis* , 145:147-156, 1999.
75. İçli A., Gök H., Altunkeser BB., Ozdemir K., Gurbilek M.,Gederet TY.,Sokmen G. :Diyabetik olmayan akut koroner sendromlarda erken donem yeni bir risk onbelirleyicisi olarak"Geliş İnsulin Rezistans İndeksi (GİRİ)'nin degerlendirilmesi.Anadolu Kardiyol Derg , 3:194-201, 2002.
76. Walden CE, Knopp RH, Wahl PW, et al. Sex differences in the effect of diabetes mellitus on lipoprotein triglyseride and cholesterol concentrations. *N Eng J Med* 1984; 311: 953
77. Bagdade J.D., Ritter M.C., Subbaiah P.V.: Accelerated cholesteryl ester transfer in patients with insulin-depent diabetes mellitus.*Eur J Clin Invest*, 21:161-7,1991.
78. Gordon DJ, Probsfelt JL, Garrison JW, et al. High dencity lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease: Four perspective American Studies. *Circulation* 1989; 79:8-15
79. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report. National Cholesterol Education Program National Heart, Lung, and Blood Institute. National Institutes of Health, NIH Publication No. 02- 5215 September 2002
80. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education 46 Program(NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*, 285:2486-2497,2001.
- 81.Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines.2004 Jul *Circulation* 13; 110(2):227-39
82. Ridker P.M., Rifai N., Rose L., Buring J.E., Cook N.R. :Comparison of Creactive protein and low-density protein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* ,347:1557-65, 2002.
83. Bersot T.P., Palaoglu E., Mahley W.M.: Managing dyslipidemia in Turkey: Suggested guidelines for population characterized by low levels of high density lipoprotein cholesterol. *Anadolu Kardiyol Derg.*, 4:315-22, 2002.
84. Barter P, Kastelein J, Nunn A, Hobbs R,: High density lipoproteins (HDLs) and atherosclerosis; the unanswered questions. *Atherosclerosis*, 168:195-211, 2003.

85. Schaefer E.J., Lamon-Fava S., Ordovas J.M., Chon S.D., Shaefer M.M.,Castelli W.P., Wilson P.W.:Factors associated with low and elevated plasma high density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein A-I levels in the Framingham Offspring Study. J Lipid Res. , 35:871-882, 1994.
86. Mahley R.W., Mahley L.L., Bersot T.P., Pepin G.M., Palaoglu K.E. :The Turkish lipid problem: low levels of high density lipoproteins. Turk J Endocr Metab ,1:1-12, 2002.
87. Koroner Kalp Hastalığı Primer ve Sekonder Korunma 2001. Prof. Dr Hakan Kültürsay. Argos İletişim Hizmetleri Reklamcılık ve Ticaret Anonim Şirketi. Sayfa 101-19081. Hopkins PN, Williams RR. Human genetics and coronary heart disease: A public heart perspective. Annu Rev Nutr 1989; 9:303
88. Hurt's The Heart. Valentin Fuster, R. Wayne Alexander, Robert O'Rourke. 10. Baskısının Türkçe çevirisi. And Danışmanlık Eğitim Yayıncılık ve Organizasyon Ltd. Şti. 1. Basım. 2002 Sayfa, 1065-1109
89. İç Hastalıkları. İliçin, Biberoğlu, Süleymanlar, Ünal. Güneş Kitabevi , 2. baskı, 2003. Sayfa, 449-474
90. Rissanen AM. Familial aggregation of coronary heart disease in a high incidence area. Br Heart J 1979; 42:294
91. Williams RR, Hopkins PN, Wu LL,et al. Evaluating family history to prevent early coronary heart disease. In: Person TA, ed. Primer in Preventive Cardiology . Dallas:American Heart Association; 1994:93
92. Wilhelmsson C, Vedin JA, Elmfeldt D,et al. Smoking and myocardial infarction. Lancet 1975; 1: 415-419.
93. TEKHARF; Oniki Yıllık İzleme Deneyimine Göre Türk Erişkinlerinde Kalp Sağlığı. Prof. Dr. Altan Onat, Prof. Dr. Vedat Sansoy, Prof. Dr. İnan Soydan, Prof. Dr. Lale Tokgözoğlu, Prof. Dr. Kamil Adalet. Argos İletişim Hizmetleri Reklamcılık ve Ticaret Anonim Şirketi. Temmuz 2003, İstanbul.
94. Tsevat J, Weinstein MC, Williams LW, et al. Expected gains in life expectancy from various coronary heart disease risk factor modifications. Circulation 1991; 83 : 1194
95. Hermanson B,Omenn GS, Kronmal RA,et al. Beneficial six-year outcome of smoking cessation in older men and women with coronary artery disease: Results from the CASS Registry. N Eng J Med 1988; 319: 1365
96. Fielding JE, Phenov KJ. Health effects oh involuntary smoking. N Eng J Med 1988;319: 1452



97. Glantz SA, Parmley WW. Passive smoking and heart disease: Mechanisms and risk. *JAMA*, 1995; 273: 1047
98. He J, Vupputuri S, Allen K, et al. Passive smoking and risk of coronary heart disease: A meta-analysis of epidemiologic studies. *N Eng J Med* 1999; 340: 920
99. Frei B, Forte TM, Ames BN. et al. Gas phase oxidants of cigarette smoke induce lipid peroxidation and changes in lipoprotein properties in human blood plasma: Protective effects of ascorbic acid. *Biochem J* 1991; 277: 133
100. Celermajer DS, Sorensen KE, Georgakopoulos D. et al. Cigarette smoking is associated with dose related and potentially reversible improvement of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. *Circulation* 1993; 88: 2149
101. Rival J, Riddle JM, Stein PD. Effects of chronic smoking on platelet function. *Thromb Res* 1987; 45: 75
102. Fletcher GF, Balady G, Blair SN, et al. Statement on exercise: Benefits and recommendations for physical activity. *Circulation* 1996; 94:857
103. Hambrecht R, Niebauer J, Marburger C, et al. Various intensities of leisure time physical activity in patients with coronary artery disease: Effects on cardiorespiratory fitness and progression of coronary atherosclerotic lesions. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22:468-98. Haskell WL. Sedentary lifestyle as a risk factor for coronary heart disease. In: Pearson TA, ed. *Primer in Preventive Cardiology*. Dallas: American Heart Association; 1994:173
104. Scholler DA, Shay K, Kushner RF: How much physical activity is needed to minimize weight gain in previously obese women? *Am J Clin Nutr* 1997;66:239-46
105. Williams PT: High-density lipoprotein cholesterol and other risk factors for coronary heart disease in female runners. *N Eng J Med* 1996;334:1298-1303
106. Helmrich SP, Ragland DR, Leung RW, Paffenbarger RD.Jr: Physical activity and reduced occurrence of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Eng J Med* 1991;325:147-52
107. Kelley GA, Kelley KS: Progressive resistance exercise and resting blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension* 2000;35:838-4375
108. Chakravarthy MV, Joyner MJ, Booth FW: An obligation for primary care physicians to prescribe physical activity to sedentary patients to reduce the risk of chronic health conditions. *Mayo Clin Proc* 2002;77:165-73
109. Hambrecht R, Wolf A, Gielen S, et al: Effect of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. *N Eng J Med* 2000;342:454-60
110. Lee RT, Kamm RD. Vascular mechanics for the cardiologist. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23:1289-95.

111. Westerhof N, Bosman R, DeFries CJ, Noordergraaf A. Analog studies of the human systemic arterial tree. *J Biomech* 1969; 2:121-43.
112. Safar ME, Frohlich ED. The arterial system in hypertension. A prospective view. *Hypertension* 1995; 26:10-4.
113. Chae CU, Pfeffer MA, Glynn RJ, Mitchell GF, Taylor JO, and Hennekens CH. Increased pulse pressure and risk of heart failure in the elderly. *JAMA* 281:634–639; 1999.
114. Kostis J, Lawrence-Nelson J, Ranjan R, Wilson A, Kostis W, Lacy C. Association of increased pulse pressure with the development of heart failure in SHEP. Systolic Hypertension in the Elderly (SHEP) Cooperative Research Group. *Am J Hypertens* 14: 798–803; 2001.
115. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation* 99: 2434 –2439; 1999.
116. Forette F, Seux ML, Staessen JA, Thijs L, Birkenhager WH, Babarskiene MR, Babeanu S, Bossini A, Gil-Extremera B, Girerd X, Laks T, Lilov E, Moisseiev V, Tuomilehto J, Vanhanen H, Webster J. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet* 352:1347–1351; 1998.
117. Benetos A, Safar M, Rudnichi A, Smulyan H, Richard, J-L., Ducimetie`re P, and Guize L. Pulse pressure: a predictor of long-term cardiovascular mortality in a french male population. *Hypertension* 30: 1410 –1415; 1997.
118. Galis ZS, Khatri JJ. Matrix metalloproteinases in vascular remodeling and atherogenesis: *Circ Res* 90: 251–262; 2002.47
119. Vaccarino V, Berger A, Abramson J, Black H, Setaro J, Davey J, Krumholz H. Pulse pressure and risk of cardiovascular events in the systolic hypertension in the elderly program. *Am J Cardiol* 88: 980–986; 2001.
120. Benetos A, Laurent S, Hoeks AP, Boutouyrie PH, Safar ME. Arterial alterations with aging and high blood pressure. A noninvasive study of carotid and femoral arteries. *Arterioscler Thromb* 13: 90 –97; 1993.
121. Leithe ME, Hermiller JB, Magorien RD, et al. The effect of age on central and regional hemodynamics. *Gerontology* 1984; 30:240-6.
122. Stout RW. Aging and atherosclerosis. *Age Aging* 1987;16:65-72.
123. Learoyd BM, Taylor MG. Alterations with age in the visco-elastic properties of human arterial walls. *Circ Res* 1966; 18:278-92.
124. Walsh RA. Cardiovascular effects of aging process. *Am J Med* 1987; 82 (supp 1B):34-40.
125. Capasso JM, Sonnenblick EH. Myocardial hypertrophy and diastolic heart failure in the aging heart. *Heart Failure* 1986; 3:219-27.

126. Farrar DJ, Green HD, Wagner WD, Bond MG. Reduction in pulse wave velocity and improvement of aortic distensibility accompanying regression of atherosclerosis in the rhesus monkey. *Circ Res* 1980; 47:425-33.
127. Avolio AP, Chen S-G, Wang R-P, et al. Effects of aging on changing arterial compliance and left ventricular load in a Northern Chinese urban community. *Circulation* 1983;68:50-8.
128. El-Tamimi H, Mansour M, Wargovich TJ, et al. Constrictor and dilator responses in intracoronary acetylcholine in adjacent segments of the same coronary artery in patients with coronary disease. *Circulation* 1994; 89:45-51.
129. Contard F, Abbelkarim S, Glukhova M, et al. Arterial smooth muscle cell phenotype in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 1993; 22:665-76.
130. Joannides R, Richard V, Haefeli WE, et al. Role of basal and stimulated release of nitric oxide in the regulation of radial artery caliber in humans. *Hypertension* 1995; 26:327-31.
131. Freedman DS, Gruchow HW, Bamrah HS, et al. Diabetes mellitus and arteriographically-documented coronary artery disease. *J Clin Epidemiol* 1988; 41:659-68.
132. Monnier VM, Wishvanath V, Frank KE et al. Relation between complications of type 1 diabetes mellitus and collagen-linked fluorescence. *N Eng J Med* 1986; 314:403-8.
133. Salomaa v, Riley W, Kark JD, et al. Non-insulin dependent diabetes mellitus and fasting glucose and insulin concentrations are associated with arterial stiffness index. *Circulation* 1995; 91: 1432-43.
134. Lehmann ED, Gosling R, Sonksen P. Arterial wall compliance in diabetes. *Diabet Med* 1992; 9:114-119.
135. Gudbrandsson T, Julius S, Krause L, et al. Correlates of the estimated arterial compliance in the population of Tecumseh, Michigan. *Blood Pressure* 1992; 1: 27-34.
136. Rajkumar C, Kingwell BA, Cameron JD, Waddell T, et al. Hormonal therapy increases arterial compliance in postmenopausal women. *JACC* 1997 ; 30:350-56 .
137. London GM, Guerin A P, Pannier B, et al. Influence of sex on arterial hemodynamics and blood pressure. *Hypertension* 1995; 26:514-519.
138. Poppas A, Shroff SG, Korcarz CE, et al. Serial assessment of the cardiovascular system in normal pregnancy. *Diabet Med* 1992; 9:114 -119.
139. Benetos A, Gautier S, Ricard S, et al. Influence of angiotensin-converting enzyme and angiotensin 2 type 1 receptor gene polymorphisms on aortic stiffness in normotensive and hypertensive patients. *Circulation* 1996; 94:698-703.
140. Dart AM. Determinants of arterial stiffness in chinese migrants to Australia. *Atherosclerosis* 1995; 117:263-272.

141. Hamazaki T, Urakaze M, Sawazaki S, et al. Comparison of pulse wave velocity of the aorta between inhabitants of fishing and farming villages in Japan. *Atherosclerosis* 1988; 73:157-160.
142. Kool MJ, Struijker B, Reneman RS, et al. Short and long term effects of smoking on arterial wall properties in habitual smokers *J Am Coll Cardiol* 1993; 22:1881-1886.
143. Stefanadis C, Tsiamis E, Ulahopoulos C, et al. Unfavorable effect of smoking on the elastic properties of the aorta. *Circulation* 1997; 95:31-38.
144. Vaitkevicius PV, Fleg JL, Engel JH, et al. Effect of age and aerobic capacity on arterial stiffness in healthy adults. *Circulation* 1993; 44:1456-1462.
134. O'Rourke M. Arterial stiffness, systolic blood pressure and logical treatment of arterial hypertension. *Hypertension* 1990; 15: 339-347.
145. Lehmann ED, Hopkins KD, Jones RL, Rudd AG, Gosling RG. Aortic distensibility in patients with cerebrovascular disease. *Clin Sci* 1995; 89:247-253.
146. London GM, Marchais SJ, Safar ME, Genest AF, et al. Aortic and large artery compliance in end-stage renal failure. *Kidney Int* 1990; 37:137-142.
147. Blacher J, Guerin A, Pannier B, et al. Arterial remodelling and its impact on mortality in uremic patients. Third International Workshop Structure and Function of Large Arteries, Versailles 1998, abstract.
148. Jeremy RW, Huang H, Mc Carron H, et al. Relation between age, arterial distensibility and aortic dilation in the Marfan syndrome. *Am J Cardiol* 1994; 74 : 369-73.
149. Lehmann ED, Hopkins KD, Gosling LG, et al. Aortic compliance measurements using Doppler ultrasound: in vivo biochemical correlates. *Ultrasound Med Biol* 1993; 19:683-710.
150. Asmar R, Benetos A, Topouchian J, et al. Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement. Validation and clinical application studies. *Hypertension* 1996; 26:485-90.
151. Lehman ED, Parker JR, Hopkins GD, Taylor MG, Gosling RG. Validation and reproducibility of pressure corrected aortic distensibility measurement using pulse wave velocity Doppler ultrasound. *J Biomed Eng* 1993; 15:221-8.
152. Stefanidis C, Stratos C, Boudoulas H, Kourouklis C, Toutoutaz P. Distensibility of the ascending aorta: comparison of invasive and non-invasive techniques in healthy men and in men with coronary artery disease. *Eur Heart J* 1990; 11:990-6.
153. Kelly R, Hayward C, Avolio A, O'Rourke M: Noninvasive determination of age-related changes in the human arterial pulse. *Circulation* 1989;80:1652-1659.

154. Lim HE, Park CG, Shin SH, Ahn JC, Seo HS, Oh DJ: Aortic pulse wave velocity as an independent marker of coronary artery disease. *Blood Press* 2004;13:369-375.
155. Charalambos Vlachopoulos, MD, Konstantinos Aznaouridis, MD, Christodoulos Stefanadis, *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1318–27
156. Mohiaddin RH, Underwood SR, Bogren HG, et al: Regional aortic compliance studied by magnetic resonance imaging: the effects of age, training and coronary artery disease, *Br Heart J* 1989;62:90-6
157. Wolinsky H, Clagov S: Comparison of abdominal and thoracic aortic medial structure in mammals. *Circ res* 1969;25:677-86
158. Wilens SL, Malcolm JA, Vazquez JM: Experimental infarction (medial necrosis) of the dog's aorta. *Am J Pathol* 1965;47:695-711
159. Stefanadis C, Karayannakos P, Toutouzas P, Skalkeas G, Boudoulas H: Aortic distensibility: effect of vasa vasorum flow. *Circulation* 1988;78:404
160. Triposkiadis F, Kallikazaros I, Trikas A, et al: A comparative study of the effect of coronary artery disease on ascending and abdominal aorta distensibility and pulse wave velocity. *Acta Cardiologica* 1993;221-33
161. Matsushima Y, Kawano H, Koide Y, Baba T, Toda G, Seto S, et al. Relationship of carotid intima-media thickness, pulse wave velocity, and ankle brachial index to the severity of coronary artery atherosclerosis. *Clin Cardiol* 2004;27:629-34.
162. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L et al Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients *Hypertension* 2001;37:1236-41.
163. Rachel D, Rustam R. Microalbuminuria: how informative and reliable are individual measurement for? *J Hypertension*. 2003;21:1229–1233.
164. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007;25:1105– 87.
165. Watanabe H, Ohtsuka S, Kakihana M, Sugishita Y. Coronary circulation in dogs with an experimental decrease in aortic compliance. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:1497–506.
166. Ikonomidis I, Lekakis J, Papadopoulos C, et al. Incremental value of pulse wave velocity in the determination of coronary microcirculatory dysfunction in never-treated patients with essential hypertension. *Am J Hypertens* 2008;21:806 –13.

167. Apostolos A, Athanas B, Georgios S, Katerina A, Konstantinos K, Frederique T, Theodore M: Determinants of arterial stiffness in Greek and French hypertensive men. *Blood Pressure* 2002;11:218-222.
168. Yıldız A, Gur M, Yılmaz R, Demirbağ R: The association of elasticity indexes of ascending aorta and the presence and the severity of coronary artery disease. *Coronary Artery Disease* 2008;19:311-317.
169. Giannattasio C, Capra A, Facchetti R, et al: Relationship between arterial distensibility and coronary atherosclerosis in angina patients. *J Hypertens* 2007; 25: 593-598.
170. Mutangadura, Gladys B editors. Reducing risks, promoting healthy life World Health Report 2002:. Geneva, World Health Organization, 2002
171. Dr. Sadi Güleç. *Türk Kardiyol Dern Arş - Arch Turk Soc Cardiol* 2009;37 (Suppl.2):S1-10.
172. Kannel WB. Range of serum cholesterol values in the population developing coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1995;76:69-77.
173. Chait A, Han CY, Oram JF, Heinecke JW. Thematic review series: The immune system and atherogenesis. lipoprotein- associated inflammatory proteins: Marker or mediators of cardiovascular disease? *J Lipid Res* 2005;46:389- 403
174. Willerson JT, Ridker PM. Inflammation as a cardiovascular risk factor versus risk factor. *Circulation* 2004;109 (21 Suppl 1):p2-10
175. Ortiz et al Relationship of night/dayheart rate ratio with carotid intima media thickness and markers of arterial stiffness *Atherosclerosis* 2011;53:241-264 ATH-11939