

# Hipertansif Hastalarda Kalp Hızı Değişkenliği İle Kardiyovasküler Risk Faktörlerinin İlişkisi

## The Relationship Between Heart Rate Variability and Cardiovascular Risk Factors in Hypertensive Patients

Alper Çil<sup>1</sup>, Efe Edem<sup>2</sup>, Özhan Gödeli<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Uşak Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji

<sup>2</sup> İzmir Tınaztepe Hastanesi, Kardiyoloji

<sup>3</sup> İzmir Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Kardiyoloji

Yazışma Adresi / Correspondence:

**Efe Edem**

Ahmet Piriştina Blv. No:51 Tınaztepe, Buca, İzmir | Türkiye

T: +90 533 590 61 87 E-mail: [edemefe@gmail.com](mailto:edemefe@gmail.com)

Geliş Tarihi / Received : **04.01.2018** Kabul Tarihi / Accepted : **10.04.2018**

### Öz

**Amaç** Birçok kardiyovasküler risk faktörünün bilinmesine rağmen, risk faktörleri olmayan hastalarda da kardiyovasküler hastalıkların gözlenmesi nedeniyle yeni bir takım öngördürücülere ihtiyaç duyulmaktadır. Çalışmamızın amacı kalp hızı ve kalp hızı değişkenliğinin yeni geliştirilmiş olan kardiyovasküler risk faktörleri ile ilişkisini değerlendirmektir  
**Sakarya Tıp Dergisi, 2018, 8(2):303-310**

**Gereç ve Yöntem** Çalışmaya Eylül 2017 tarihinde kardiyoloji polikliniğe başvuran, dahil ve hariç edilme kriterlerine uygun toplam 63 ardışık hasta dahil edildi. SphygmoCor (AtCor Medical Instruments) markalı tonometri cihazı ile tüm hastaların aortik nabız dalgası hızları hesaplandı. Alınan 24 saatlik elektrokardiografi kayıtlarından yapılan zaman bağımlı kalp hızı analizlerinde ortalama kalp hızı maksimum ve minimum kalp hızları, ortalama RR süreleri, 24 saat triangle indeks, the mean of the standard deviations for all R-R intervals, standard deviation of all R-R intervals in successive five-minute epochs ve root-mean square differences of successive R-R intervals değerleri elde edildi. Kalp hızı ve kalp hızı değişkenliği ile yeni geliştirilmiş olan kardiyovasküler risk arasındaki ilişki araştırıldı.

**Bulgular** Çalışma grubunun nabız ortalaması 84.3±9.5 vuru/dk idi. Ortalama sistolik kan basınçları 141.7±13.5 mmHg, diyastolik kan basınçları 75.3±6.9 mmHg, nabız dalgası hızı 5.73 ±0.45 m/sn, ortalama karotis intima-media kalınlığı (KİMK) 0.87±0.09 mm idi. Median gecelik kalp hızına (65 vuru/dk) göre 2 gruba ayrılan hastaların yaş, cinsiyet, kolesterol düzeyleri ve nabız dalgası hızı arasında anlamlı farklılık saptanmamakla birlikte KİMK ile gecelik kalp hızı arasında anlamlı ilişki saptandı.

**Sonuç** Kardiyovasküler hastalığı öngörmeye çeşitli girişimsel olmayan tetkikler kullanılmaktadır. Bu tetkiklerin basit olması yanında kardiyovasküler hastalığı tahmin etmede doğruluk oranının da yüksek olması gerekmektedir. Çalışmamızda kalp hızı ve kalp hızı değişkenliği ile kardiyovasküler risk faktörlerinden KİMK arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Bu açıdan bakıldığında kalp hızı ve kalp hızı değişkenliği günlük klinik kullanımda maliyetsiz ölçülebilen girişimsel olmayan bir yöntem olarak önem kazanmaktadır ve yakın gelecekte kullanımı umut vadetmektedir.

**Anahtar kelimeler** Kalp hızı değişkenliği; Elektrokardiografi; Kardiyovasküler hastalık riski

### Abstract

**Objective** Although many cardiovascular risk factors are well known at present, additional number of cardiovascular mortality predictors are needed because of the fact that cardiovascular diseases are also observed in patients who do not have any well described risk factors. The aim of current study is to analyse the relationship between heart rate, heart rate variability and novel cardiovascular risk factors. (**Sakarya Med J, 2018, 8(2):303-310**).

**Materials and Methods** A total of 63 consecutive patients who were referred to cardiology polyclinic in September 2017 were included in this study according to inclusion – exclusion criteria. Aortic pulse wave velocity of all patients was calculated with SphygmoCor (AtCor Medical Instruments) tonometry device. Average heart rate, maximum and minimum heart rate, average RR period, 24 hours triangle index, the mean of the standard deviations for all R-R intervals, standard deviation of all R-R intervals in successive five-minute epochs, and root-mean square differences of successive R-R intervals were obtained by using time dependent heart rate analyse obtained from 24 hours ECG records.

**Results** Mean heart rate of the study population was 84.3±9.2 bpm. Mean pulse wave velocity of the study population was 5.7±0.4 m/sec and mean carotid intima-media thickness (CIMT) of the study population was 0.87±0.09 mm. Patients were classified into two groups according to median night heart rate (≤65 bpm vs. ≥66 bpm). No significant difference was observed between two groups in terms of age, gender, pulse wave velocity, and cholesterol levels however, a significant difference was observed between groups in terms of CIMT.

**Conclusion** In the current study, we observed a significant relationship between CIMT and heart rate – heart rate variability. Thus, in the light of new developments and our findings, we suggest that heart rate and heart rate variability should be used as non-invasive methods for cardiovascular risk stratification, which can be measured without excessive costs in daily clinical practice.

**Keywords** Heart rate variability; Electrocardiography; Risk of cardiovascular disease

## Giriş

Kalp hızı, kardiyovasküler risk öngörmede yeni geliştirilmiş bir risk faktörüdür. SHIFT çalışmasından elde edilen veriler sonrası kalp hızı önemli hale gelmiştir.<sup>1</sup> Büyük çalışmalardan elde edilen veriler kalp hızının sadece bir risk belirteci olmasından ziyade artık önemli bir risk faktörü olduğunu göstermektedir. Birçok çalışmadan elde edilen veriler kalp hızının kardiyovasküler ölümler, tüm nedenlere bağlı ölümler ve major kardiyak olaylarda artış için önemli bir risk faktörü olduğunu göstermektedir. TNT çalışmasından gelen geriye doğru gerçekleştirilen analiz verileri, kalp hızının 70 vuru/dk'nın üzerinde olmasının kardiyovasküler prognoz açısından olumsuz etkilere neden olduğunu göstermektedir.<sup>2</sup> BEAUTIFUL çalışmasının sonuçlarında da görüldüğü gibi 70 vuru/dk ve üzeri kalp hızı, bilinen kararlı koroner arter hastalarında kardiyovasküler ölümler için önemli risk artışına yol açmaktadır.<sup>3</sup> Kalp hızı ve kalp hızı değişkenliği ile kardiyovasküler yanıtı inceleyen az sayıda çalışma mevcuttur. Otonom sinir sistemi, esansiyel arteryel hipertansiyonun patogenezinde önemli bir rol oynamaktadır. Yapılan çalışmalarda hipertansif hastalarda kardiyak otonom disfonksiyonun rol oynadığı gösterilmiştir. Otonom sinir sisteminin süregelen dengesizliği advers kardiyak olaylar için önemli bir risk faktörüdür. Bir dizi anlık kalp hızından, özellikle de sıklık intervallerin 24 saat gibi uzun dönemli kayıtlarından birden fazla istatistiksel zaman bağımlı kalp hızı değişkenlik ölçümü yapılabilir. Bunların arasında standard deviations for all R-R intervals (SDNN) en sık kullanılan zaman bağımlı kalp hızı değişkenliği metodudur. SDNN'nin major komponentini gece ve gündüz arasındaki NN intervallerindeki farklılık meydana getirmektedir. Standard deviation of all R-R intervals in successive five-minute epochs (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.<sup>4,5</sup> Heart Rate Variability (HRV) triangular indeks; tüm NN interval sayısının, geometrik yapıdaki en yüksek dansiteyi oluşturan NN interval miktarına bölümüdür. HRV'nin kısa dönem komponentleri ise root-mean square differences of successive R-R intervals (RMSSD) ile değerlendirilir. Kardiyovasküler hastalığın etiyolojisini ortaya koymada, klasik major risk faktörleri bazı hastalarda yeterli olmamaktadır. Bu nedenle yeni risk belirteçlerinin saptanmasına, yeni önleyici ve terapötik yaklaşımlara gerek duyulmaktadır. Arteryel elastisite; sabit bir damar uzunluğunda belirli bir basınç için mutlak çap (ya da alan) değişkenliği yani arteryel duvarların genişleyebilirliğidir. Stiffness (sertlik) ise; damar duvarında elastik doku kaybından kaynaklanan damar katılaşması ve bunun sonucunda da arteryel elastisitenin azalmasıdır. Arteryel stiffness; sigara, hiperkolesterolemi, hipertansiyon, diabetes mellitus (DM), gibi bilinen aterosklerotik risk faktörlerinin artışı ve yaşlanmanın sonucu olarak meydana gelmektedir.<sup>6,7</sup> Artmış aortik stiffness veya azalmış kompiyans; damar sisteminin yaygın aterosklerotik tutulumunun göstergesidir.<sup>8,9</sup> Arteryel stiffnessın değerlendirilmesinde çeşitli parametreler tanımlanmıştır. Kateter bazlı girişimsel ölçümlerin pratik olmaması nedeni ile girişimsel olmayan yöntemler geliştirilmiştir. Transtorasik ekokardiyografideki (TTE) aort çapı, sfigmomanometrik kan basıncı ölçümü ile aortik strain ve aortik distensibilite hesaplanabilir. Aynı zamanda arteryel tonometri cihazı vasıtasıyla ölçülen nabız dalga hızı ve augmentasyon indeksi, arteryel stiffness tayininde en sık kullanılan girişimsel olmayan yöntemlerdir. Arteryel kompiyansı ve stiffnessi indirekt olarak ölçmede en sık nabız dalga hızı (NDH) kullanılmaktadır<sup>10,11</sup>. Girişimsel olmayan şekilde elde edilen bu parametrelerle girişimsel olarak elde edilenlerin benzer olduğu gösterilmiştir<sup>12</sup>. Bir çok çalışmada karotis intima-media kalınlığı (KİMK) ile koroner arter hastalığı (KAH) sıklığı arasındaki ilişki tespit edilmiştir. Benzer şekilde KİMK yaygınlığı ve derecesi, kardiyovasküler risk faktörleri ve semptomatik KAH'nın yaygınlığı ile ilişkili bulunmuştur. Çalışmamızın amacı kalp hızı, kalp hızı değişkenliği ile yeni geliştirilmiş olan kar-

diyovasküler risk faktörleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmek, kalp hızı ve kalp hızı değişiminin risk faktörü olarak kullanılabilirliğini öngörmeye çalışmaktır.

## **Gereç ve Yöntem**

### **Hasta Seçimi**

Araştırma protokolü için hastanemizin girişimsel olmayan klinik araştırmalar etik kurulundan izin alındı. Araştırmaya dahil edilmek üzere Eylül 2017 tarihinde kardiyojji kliniğine tansiyon yüksekliği ile başvuran ve/veya takipte olan hastalar, dahil edilme - hariç edilme kriterlerine uygun olarak çalışmaya dahil edildi. Tanımlayıcı tipte olan bu çalışma için uygun kriterleri taşıyan hastaların, poliklinikten alınan anamnezleri, rutin biyokimyasal test sonuçları, daha önce yapılmış olan TTE ve Holter elektrokardiyografi (EKG) raporları incelendi. Holter EKG si olmayan hastalardan 24 saatlik holter EKG kaydı alındı. Tonometri cihazı ile nabız dalga hızları belirlendi. Tarafımızca PHILIPS (Amsterdam, Hollanda) marka ekokardiyografi cihazının doku probu ile KIMK ölçüldü.

### **Dahil edilme kriterleri**

Kardiyojji polikliniğine tansiyon yüksekliği ile başvuran ve/veya kontrole gelen 18-80 yaş arası bilinen KAH olmayan hastalar dahil edildi.

### **Dışlama kriterleri**

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

### **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, arteriyel sistemin farklı iki noktasında bulunan kan basıncı eğri-leri 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 non-invaziv olarak ölçüldü. Bu iki basınç dalga eğrisi arasındaki gecikme ile karotis-radial arter arasındaki yüzeyel mesafe kullanılarak NDH hesaplandı.

### **Holter EKG**

Araştırmaya alınan hastaların Delmar Reynolds (Hertford, UK) marka ritmholter cihazları ile holter EKG kayıtları yapıldı. Alınan 24 saatlik EKG kayıtlarından yapılan zaman bağımlı kalp hızı analizlerinde ortalama RR süresi, 24 saat triangle indeks, 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 (New York, USA) programıyla yapıldı. Sürekli değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma, kategorik değişkenler ise frekans ve yüzde ile ifade edildi. Kategorik değişkenler için Chi-Square Testi yapıldı. Dağılım örneğine uygun olacak şekilde sürekli değişkenlerin analizi için Mann-Whitney U testi uygulandı. 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.

### 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) idi. 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 ve 32 (%50.7)'sinin birinci derece akrabalarından en az birinde kardiyovasküler hastalık öyküsü yer almaktaydı. Tüm hastaların demografik özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

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

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

Tablo 2'de görülebileceği gibi 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. NDH değerleri  $5.7 \pm 0.4$ , augmentasyon indeksi  $\% 20.5 \pm 2.8$  ve KİMK ortalama  $0.87 \pm 0.09$  mm olarak bulundu.

Tablo 3 ve 4'de görüldüğü üzere hastalar gecelik kalp hızı median ( $65$  vuru/dk) değerine göre 2 gruba ayrıldığında hastaların demografik özellikleri ve NDH değerleri arasında anlamlı farklılık sap-

tanmamakla birlikte, KİMK değerlerinde anlamlı fark saptandı (p:0.04).

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

SDNN: standard deviations for all R-R intervals, SDANN: standard deviation of all R-R intervals in successive five-minute epochs, RMSDD: root-mean square differences of successive R-R intervals

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

\* SD: Standart Deviasyon

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

SDNN: standard deviations for all R-R intervals, SDANN: standard deviation of all R-R intervals in successive five-minute epochs, RMSDD: root-mean square differences of successive R-R intervals

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), puls wave velosite (PWV) (p:0.002) ve augmentasyon indeksi (p:0.008) anlamlı oranda daha yüksek bulunmuştur.

Hastalar hipertansiyon sürelerine göre 4 gruba ayrıldıklarında (yeni tanı, 0-5 yıl, 5-10 yıl, 10 ve

üzeri) PWV (p:0.996), augmentasyon indeksi (p:0.597) ve KİMK (p:0.515) açısından anlamlı fark saptanmadı. Daha önce yapılmış çalışmalara bakıldığında hipertansiyon tanı süresi ile PWV, AUG indeksi ve KİMK arasında anlamlı korelasyon 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), triangle indeks (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.

### Tartışma

20. yüzyılın başlarında kardiyovasküler hastalıklar (KVH), 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.<sup>13</sup> Geleneksel kardiyovasküler risk faktörleri ile kardiyovasküler olaylar arasındaki ilişki net olarak ortaya konmuş olmasına rağmen, miyokard infarktüsü geçiren hastaların yaklaşık olarak yarısında lipid seviyelerinin normal saptanmış<sup>14</sup> ve prematür koroner arter hastalığı saptanan hastaların çoğunda herhangi bir risk faktörü saptanamamıştır. Yapılan yeni çalışmalarla birlikte inflamasyonun, koroner kalp hastalığının patofizyolojisinde önemli bir rolü olduğu anlaşılmıştır. İnterlökin 6, CRP, serum amiloid-A (SAA) gibi değişik inflamatuvar belirteçlerle beraber artmış istirahat kalp hızı kardiyovasküler olayların yeni öngörücüsü olarak ortaya çıkmışlardır.<sup>15,16</sup> 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.<sup>15</sup> Yaş ile birlikte parasempatik aktivitenin azalması 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 saptanamamıştır. Sağlıklı bireylerde normal KİMK 0.25-1.0 mm olarak kabul edilir. KİMK yaşla ilişkilidir ve yıllık yaklaşık 0.01-0.02 mm artış gösterir.<sup>17</sup> Bu nedenle yetişkinlerde normal olarak kabul edilen 1.0 mm sınırı gençlerde normal olarak kabul edilemez. Bugün için yaşa göre ayarlanmış bir ölçek bulunmasa da özellikle gençlerde 0.75 mm üzerindeki değerler anormal olarak kabul edilmektedir. Bazı çalışmalarda ise anormal demek için araştırılan topluluğun ortalama değerlerinin üzerinde olması gerektiği savunulmaktadır.<sup>17,18</sup> Mart 2011 tarihinde yayınlanan Ortiz ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada yaşları 30-80 arasında olan 356 hipertansif hasta gece/gün kalp hızları oranına göre 3 gruba ayrılmış ve 3 grup KİMK, augmentasyon indeksi ve NDH açısından karşılaştırılmıştır.<sup>19</sup> KİMK, augmentasyon indeksi ve gece/gün kalp hızı oranı ile pozitif korele, NDH ise gecelik kalp hızı oranı ile pozitif korele bulunmuştur. 24 saatlik kalp hızında her 10 vuru azalma 0.42 m/s'lik NDH'nda azalmaya yol açmaktadır. Bizim çalışmamızda median gecelik kalp hızına göre hastalar 2 gruba ayrıldığında hastaların yaş, cinsiyet, HDL, LDL düzeyi, NDH ve augmentasyon indeksi arasında anlamlı farklılık saptanamamakla birlikte KİMK'nda anlamlı fark saptanmıştır (p:0.041). Daha önceki çalışmalarla benzer çıkmaya da bu sonuç hasta sayısının azlığına ve çalışmaya dahil edilen hastaların daha çok evre 1 hipertansiflerden oluşmasına bağlanabilir.

Prematür koroner arter hastalığı saptanan hastaların çoğunda herhangi bir risk faktörü tanımlanamamış olması ile tetiklenen yeni çalışmalarla beraber inflamatuvar markerler, KİMK, NDH, aug-

mentasyon indeksleri gibi yeni risk faktörleri geliştirilmiştir. Buna rağmen halen yeni ve daha güçlü risk faktörlerine gereksinim duyulmaktadır. Bunlardan biri olarak da kalp hızı ve kalp hızı değişkenliği gelecek vadetmektedir. Çalışmamızda kalp hızı ve kalp hızı değişkenliği ile kardiyovasküler risk faktörlerinden sadece KİMK arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Mevcut çalışmalara ek olarak yapılacak çalışmalar ile kalp hızının etkin bir şekilde kardiyovasküler hastalık tanısında direkt ya da indirekt olarak klinik kullanım alanı kazandırmak gerekmektedir. Gelecekte farklı topluluklarda yapılacak karşılaştırmalı çalışmalar sonucunda belirlenecek cut-off kalp hızı ve gecelik ortalama kalp hızlarının tespiti ile klinik kullanımımıza girmesi beklenebilir.

#### **Çalışmanın Kısıtlılıkları**

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı hasta sayımızın az olmasıdır. Ayrıca çalışmaya dahil edilen hastaların büyük bir kısmının da evre 1 hipertansif hastalardan oluşması çalışmanın sonuçlarını etkilemiş olabilir. Hasta gruplarının almakta oldukları ilaç tedavileri kesilmediği veya standart bir tedavi haline getirilmediği özellikle vurgulanmalıdır. Hasta sayısının artırılıp tedaviye dirençli hastaların da çalışmaya dahil edilmesi halinde daha anlamlı sonuçlara ulaşılabileceği düşünülmektedir.

#### **Çıkar Uyuşmazlığı**

Yazarlardan hiçbirinin çıkar uyuşmazlığı bulunmamaktadır.

- Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heartfailure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet*. 2010 Sep 11;376(9744):875-85.
- La Rosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2005 Apr 7;352(14):1425-35. Epub 2005 Mar 8.
- Foks K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Ferrari R. 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.
- 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.
- Kleiger RE, Stein PK, Bosner MS, Rottman JN. Time domain measurements of heart rate variability. *Cardiol Clin* 1992 Aug;10(3):487-98.
- Chae CU, Pfeffer MA, Glynn RJ, Mitchell GF, Taylor JO, Hennekens CH. Increased pulse pressure and risk of heart failure in the elderly. *JAMA* 281:634-639;1999.
- 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.
- 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.
- Forette F, Seuks ML, Staessen JA, Thijs L, Birkenhager WH, Babarskine MR, et al. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet* 352:1347-1351; 1998.
- Benetos A, Gautier S, Ricard S, Topouchian J, Asmar R, Poirier O, 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.
- Dart AM, Qi KSL. Determinants of arterial stiffness in Chinese migrants to Australia. *Atherosclerosis* 1995; 117:263-272.
- Hamazaki T, Urakaze M, Sawazaki S, Yamazaki K, Taki H, Yano S. Comparison of pulse wave velocity of the aorta between in habitants of fishing and farming villages in Japan. *Atherosclerosis* 1988; 73:157-160.
- Mutangadura, Gladys B editors. Reducing risks, promoting healthy life World Health Report 2002: Geneva, World Health Organization, 2002
- Kannel WB. Range of serum cholesterol values in the population developing coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1995;76:69-77.
- Chait A, Han CY, Oram JF, Heinecke JW. Thematic review series: The immune system and atherogenesis. Lipoprotein-associated inflammatory proteins: Markers or mediators of cardiovascular disease? *J Lipid Res* 2005;46:389- 403
- Willerson JT, Ridker PM. Inflammation as a cardiovascular risk factor versus risk factor. *Circulation* 2004;109 (21 Suppl 1):p2-10
- Schaefer EJ, Lamon-Fava S, Ordovas JM, Chon SD, Shaefer MM, Castelli WP, et al. 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.
- Mahley RW, Mahley LL, Bersot TP, Pepin GM, Palaoglu KE. The Turkish lipid problem: low levels of high density lipoproteins. *Turk J Endocr Metab*. 1:1-12, 2002.
- García-Ortiz L, García-García A, Ramos-Delgado E, Patino-Alonso MC, Recio-Rodríguez JI, Rodríguez-Sánchez E, et al. Relationship of night/day heart rate ratio with carotid intima media thickness and markers of arterial stiffness. *Atherosclerosis* 2011;53:241-264