

T.C

**KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**KORONER ARTER HASTALIĞININ YAYGINLIK VE CİDDİYETİ İLE
OTONOMİK FONKSİYONLAR ARASINDAKİ BAĞINTILAR**

DR.MAHMUT GÜNERİ

UZMANLIK TEZİ

KIRIKKALE

2010

T.C

**KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**KORONER ARTER HASTALIĞININ YAYGINLIK VE CİDDİYETİ İLE
OTONOMİK FONKSİYONLAR ARASINDAKİ BAĞINTILAR**

DR.MAHMUT GÜNERİ

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

YRD. DOÇ. DR. M.TOLGA DOĞRU

KIRIKKALE

2010

T.C

KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

Kardiyoloji ana bilim dalı uzmanlık programı çerçevesinde yürütölmüş olan bu çalışma
aşağıdaki jüri tarafından **UZMANLIK TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Tez savunma tarihi: 16/02/2010

Doç. Dr. Haksun EBİNÇ
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Faköltesi
Kardiyoloji Ana Bilim Dalı
Jüri Başkanı

Yrd. Doç. Dr. M. Tolga DOĞRU
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Faköltesi
Kardiyoloji Ana Bilim Dalı
Jüri Üyesi

Yrd. Doç. Dr.Murat TULMAÇ
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Faköltesi
Kardiyoloji Ana Bilim Dalı
Jüri Üyesi

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerimden faydalandığım, destek ve yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen, yetişmemde büyük katkıları olan başta Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Doç. Dr. Haksun EBİNÇ ve tez danışmanım Sayın Yrd. Doç. Dr. M. Tolga Doğru olmak üzere tüm değerli hocalarıma saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Bu yoğun günlerimde sonsuz sevgi ve desteği ile her zaman yanımda olan ve bu günlere gelmemi sağlayan sevgili AİLEME, beni biran olsun yalnız bırakmayan sevgisiyle bana güç veren Dr. Berna KÖKEN'e teşekkür ederim.

Uzmanlık Eğitimim sırasında birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma, hemşire ve personelimize yardım ve desteklerinden dolayı teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	III
TEŞEKKÜR.....	IV
İÇİNDEKİLER.....	V
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	VII
ŞEKİLLER	VIII
TABLolar.....	X
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER.....	2
Koroner Arter Hastalığı Fizyopatoloji	2
Ateroskleroz Oluşumunu Hızlandıran Faktörler	7
Koroner Dolaşım	8
Koroner Dolaşım Fizyolojisi	8
Koroner İnnervasyon.....	13
Kalbin İnnervasyonu	15
Kalbin İntrinsik Ganglionları	16
İnsanlarda Kalp İntrinsik Ganglionları.....	16
İntrinsik Kalp Ganglionlarının Histolojik Özellikleri	16
İntrinsik Kalp Ganglionlaşmış Nöronları	17
İntrinsik Kalp Ganglion Nöronlarının İşlevi	19
Kan Damarlarının Nöronal Kontrolü	20
Kalp Hızı Değişkenliği.....	20
KHD'nin Ölçümü	21
Bazı Patolojik Durumlarda Olan KHD'deki Değişiklikler	26
Gensini Skoru.....	30
GEREÇ ve YÖNTEM.....	32
Hasta Seçimi.....	32
Çalışma Yöntemi.....	32
İstatistiksel İncelemeler.....	33
Etik Kurul Onayı	33
BULGULAR	34
Çalışma Grubunun Antropometrik Verileri	34

İstatistiksel Değerlendirme Sonuçları	34
TARTIŞMA	36
SONUÇ	38
KAYNAKLAR.....	39

SİMGELER VE KISALTMALAR

LMCA:Sol koroner arter

LAD:Sol inen arter

Cx:Sirkumfleks arter

RCA:Sağ koroner arter

PDA:Posterior inen arter

OM:Obtus marjınatus

PLA:Posterolateral arter

PET:Pozitron emisyon tomografisi

NO:Nitrik oksit

EDRF:Endothelium derived relaxing factor

PI:Prostasiklin

ET:Endotelin

AUV:Akımla uyarılmış vazoditasyon

HRV:Kalp hızı değişkenliği

NN:İki normal vuru arasındaki çevrim uzunluğu

SDNN: NN aralıklarının standart sapması

SDANN:Kayıttaki 5dklık segmentlerin ortalama NN aralıklarının standart sapması

RMSSD:Komşu NN aralıklarının arasındaki farklar karelerinin toplamı alındıktan sonraki ortalamanın karekökü

SDNN İndeks:Kayıttaki 5dklık segment NN aralıklarının standart sapmasının ortalaması

SDSD:Komşu NN aralık farklarının standart sapması

NN50:Kayıttaki komşu NN aralıklarının arasındaki farkın 50msnden daha fazla olan NN aralık çiftlerinin sayısı

PNN50:NN50 sayısının total NN aralık sayısına oranı

HRV TRIANGULER İndeks:Total NN aralık sayısının histogram yüksekliğine oranı

TINN:Trianguler kestirilmiş NN aralık histogramın bazal genişliği

TP:Total frekans

ULF:Ultra düşük frekans

VLF:Çok düşük frekans

LF:Düşük frekans

HF:Yüksek frekans

MF:Orta frekans

USAP:Anstabil angina pectoris

SAP:Stabil angina pectoris

IVUS:İntravenöz ultrasound

CRP:C-reaktif protein

LDL:Düşük dansiteli lipoprotein

HDL:Yüksek dansiteli lipoprotein

FGF-1:Fibroblast büyüme faktörü

BH4:Tetrahidrobiopterin

NADPH:Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat

EKHF:Endotel kaynaklı hiperpolarizan faktör

EETs:11,12-Epoksieikosatrenoik asit

ATIII:Antitrombin-III

DFİ:Doku faktör inhibitörü

ACEi:Anjiotensin konverting enzim inhibitörleri

ŞEKİLLER

Şekil 1 Gensini skorunda kullanılan lezyon yüzdesi ve çarpım faktörleri.....	30
Şekil 2 Gensini skorlamasında kullanılan çarpım faktörleri	31

TABLolar

Tablo 1.1	Kardiyak Sempatik Görüntüleme İçin En Sık Kullanılan Üç İzleyici	15
Tablo 1.2	Kalbin İç Gangliyonları	17
Tablo 1.3	KHD 'nin Bazı Zaman-Alan Ölçümleri	21
Tablo 1.4	Bazı Frekans-Alan Ölçümlerinin Birimi Ve Frekans Aralıkları	23
Tablo 1.5	Bazı Zaman-Alan Ölçümlerinin İlişkili Olduğu Frekans-Alan Ölçümleri	24
Tablo 2.1	Antropometrik Ölçümler	34
Tablo 2.2	Katılımcılara Ait Kan Basıncı, Kalp Hızı Değişkenliği Ve Biyokimyasal İncelemeler	35
Tablo 2.3	Koroner Arter Hastalığının Yaygınlığı İle Kalp Hızı Değişkenliği Verileri Arasındaki Bağlılıklar	35

GİRİŞ VE AMAÇ

Koroner mikrosirkülasyon dokunun metabolik ihtiyaçlarına, kan akımı değişikliklerine ve nörohormonal uyarılara göre arteriolar direnci değiştirerek yanıt veren dinamik vasküler bir yataktır (7). Kardiyak miyositler ve koroner sirkülasyon otonom sinir sistemini oluşturan sempatik ve parasempatik liflerden innerve olmaktadır (62). Koroner mikrosirkülasyonun düzenlenmesindeki en önemli rollerden biri, myokardın ihtiyacına ve merkezi sinir sisteminden gelen uyarılara cevaben oluşan koroner damar yatağındaki sempatik ve parasempatik aktivite değişikliklerine aittir.

Birçok çalışmada ciddi aritminin sempatik aktivitede artma veya parasempatik aktivitede azalma ile ilişkisinin olduğunu gösterilmesi, araştırmacıları otonomik aktiviteyi niceliksel olarak ölçecek metotlar geliştirmeye yöneltmiştir (1,42). Bu metotların en önemlilerinden biri kalp atım hızı değişkenliğidir (HRV). Ölçümünün kolay olması, HRV'nin yaygın bir şekilde kullanılmasına olanak sağlamıştır.

Kalbi besleyen koroner arterlerin kalbin ihtiyacı olan yeterli kanı taşıyamaması nedeniyle oluşan iskemiye bağlı ortaya çıkan hastalıklar koroner kalp hastalığı (KKH) başlığı altında incelenmektedir. Gensini Skoru, koroner arter hastalığının yaygınlığını ve ciddiyetini değerlendirmede kullanılan bir parametredir. Koroner Arter Hastalığı bulunan hastalarda otonomik disfonksiyon ve artmış sempatik aktivite, bozulmuş otonomik sirkadyen ritmin varlığı Koroner Arter Hastalığı'na ait morbidite ve mortaliteyi önemli ölçüde arttıran faktörlerdir.

Bu çalışmada koroner anjiyografide obstrüktif lezyon tespit edilen hastalarda otonomik fonksiyonlar ile lezyonların yaygınlığı ve ciddiyeti arasındaki bağıntıların araştırılması amaçlanmaktadır.

GENEL BİLGİLER

Koroner Arter Hastalığı

Kalbi besleyen koroner arterlerin kalbin ihtiyacı olan yeterli kanı taşıyamaması nedeniyle oluşan iskemiye bağlı ortaya çıkan hastalıklar koroner kalp hastalığı (KKH) başlığı altında incelenmektedir. Koroner kalp hastalıkları deyimi yerine aterosklerotik kalp hastalıkları, aterosklerotik koroner kalp hastalıkları, iskemik kalp hastalıkları, koroner arter hastalıkları terimleri de kullanılmakla birlikte koroner arter hastalığı patolojik bir süreçtir. Koroner arter hastalığı miyokardda fonksiyon bozukluğu gelişmeden yıllar önce başlar.

Fizyopatoloji

Miyokardın oksijen ihtiyacı arttığında ihtiyaç koroner kan akımının artırılmasıyla karşılanır. Koroner arterler ateroskleroz nedeniyle daraldığında koroner kan akımı artırılamaz, daralan damarın beslediği miyokard bölgesinde iskemi veya nekroz meydana gelir. Miyokard iskemisinin meydana gelmesi için koroner kan akımının yetersiz olması veya miyokardın oksijen tüketiminin artmış olması gerekir. Kalp hızı, sol ventrikül duvar gerimi, inotropisite, ve preload artışı miyokardın oksijen ihtiyacını artırır. Miyokard iskemisi etkilenen koroner artere bağlı olarak bölgeseldir. Koroner arter hastalığının (KAH) en sık nedeni koroner arterlerin aterosklerotik plakla tıkanmasıdır.

Ateroskleroz, batı dünyasında en sık görülen ölüm nedenidir ve ciddi morbiditeye neden olur. Dünya Sağlık Örgütü, aterosklerozun yakın gelecekte tüm dünyada da ölümün birinci nedeni olacağını bildirmiştir (1). Aterosklerotik lezyonların oluşma ve gelişme mekanizmaları bilim adamlarını 150 yıldan beri şaşırtmıştır. Alman patolog Rudolf Virchow,1856'da, aterosklerozun plazma komponentleri (lipidleri de içeren) arter duvarında inflamatuvar yanıt ortaya çıkardığı zaman geliştiğini öne sürmüştü. Başka bir patolog olan Von Rokitansky aterosklerotik lezyonun arterlerin yüzeylerindeki trombüslerin organizasyonu ile oluştuğunu öne sürmüştü. Son yüzyılın ilk yıllarında Anitsjkov aterosklerotik plaklarda büyük lipid depozitlerini gözlemlediği, kolesterolün ateroskleroza neden olabileceğini önesürdüğü ve tavsanları kolesterol ile besleyerek (insanlarda görülüne benzer ateroskleroza neden oldu) bu düşünceyi test ettiği zaman, bulmacaya büyük bir parça eklenmişti. Birkaç yıl sonra iki rus

araştırmacı; Starokadomskij ve Sobolev, aortada mekanik zararın ateroskleroza benzeyen intimal lezyonlara neden olduğunu gösterdiler. Bu Virchow'un hipotezine uyuyordu, çünkü zarar plazma komponentlerinin arteri infiltre etmesini artıracaktı.

1950'lerde Florey ve arkadaşları endotelizan zararın lipid ve makrofajların arterde birikimini artırdığını göstererek bu gözlemlerin bazılarını birbiri ile birleştirmişlerdir (16). Moleküler tıbbın gelişmesi ile, ateroskleroz patogenezi için, daha özel hipotezler belirtmek olası hale gelmiştir. Ross ve arkadaşları, 1974'de arteryel zararın trombositlerden ve/veya diğer hücrelerden lokal büyüme faktörleri salınımına neden olduğunu öne sürmüştür. Bu durum, düz kas popülasyonunda proliferatif bir yanıtı başlatabilir ve ateroskleroza yol açabilir. Benditt tarafından öne sürülen alternatif bir hipoteze göre, ateroskleroz selim bir tümörde görülene benzer şekilde, kontrolsüz düz kas hücre çoğalmasına bağlıdır (11). Brown ve Goldstein'ın LDL reseptörlerini ve kolesterol metabolizmasının mekanizmasını bulması kolesterol hipotezinin, etkin farmakolojik ve genetik araçlarla test edilmesine olanak sağlamıştır (27). Deneysel modellerde ve insanlarda, serum kolesterolü (özellikle LDL kolesterolü) ve aterosklerozun derecesi arasında direkt bir ilişki olduğu açık bir şekilde gösterilmiştir. Bu bulgularla, ateroskleroz patogenezi ile ilgili her hipotezin, bu hastalıkta kolesterolün rolünü açıklamaya çalışması gerektiği ortaya çıkmıştır. Gen silinmesi veya inaktivasyonu uygulanmış farelerde, lipid metabolizması bozukluklarına dayalı, yeni genetik hastalık modelleri, patogenezi basamaklarının ayrıntılı olarak incelenmesine olanak sağlanmış ve son 10 yıl içinde aterosklerozun anlaşılmasında çok önemli ilerlemelere yol açmıştır.

Düşük Dansiteli Lipoprotein Birikmesi ve Modifikasyonu

Hiperkolesterolemi gibi aterojenik uyarılara maruz kalan deney hayvanında ilk saptanan değişiklikler, subendotelyal intimada kan kaynaklı lipidlerin ve endotelyum yüzeyinde lökosit adhezyon moleküllerinin görülmesidir. Plazmada LDL düzeyleri yükseldiği zaman, çok miktarda LDL endotelyumdan geçerek intimaya gider. Transendotelyal geçirgenliğin arttığı, arteryel ağacın dallanma bölgelerinde bu süreç hızlanır. LDL'nin intimadan temizlenmesi sınırlıdır, çünkü bu bölgede mikrodamarlar eksiktir. Bu nedenle LDL hücre dışı matriks içinde tutulur. Matriksin proteoglikanların LDL'ye ilgisi vardır. Böylece LDL matrikse bağlanır ve LDL havuzu oluşur. LDL intimada birikim, oksidasyon ve LDL komponentlerinin parçalanmasını içeren bir seri modifikasyona uğrar. Bunlar, LDL partikülü üzerine oksidatif

bir saldırı ile açıklanabilir; muhtemelen doku makrofajlarında oluşturulan oksijen radikalleri yoluyla olmaktadır. Ancak, kanda LDL'yi oksidasyondan koruyan antioksidanların, intimada aynı süreci neden önleyemediği bilinmemektedir.

İnflamatuvar Hücrelerin toplanması

LDL'nin oksidasyonu, lizofosfatidilkolin gibi modifiye lipidlerin salınımına yol açar. Bu lipid türlerinin bazıları, endotel hücrelerini aktive eden sinyal molekülü olarak rol oynayabilir (17). Bu durum, lökosit adhezyon molekülü olan damar hücresi-1'in (VCAM-1) salınımına yol açar. VCAM-1, monositler ve T lenfositleri için bir reseptördür. Böyle hücreler, bir karşı reseptör olan çok geç aktivasyon molekülü-4'ü (VLA-4) taşırlar. VLA-4, damar yüzeyindeki belli matriks moleküllerine ve VCAM-1'e bağlanabilir. VCAM-1'in bağlanması, diğer adhezyon moleküllerinin etkileşmeleri ile uyumlu olarak, monositlerin ve T hücrelerinin, lipid birikim ve modifikasyon bölgelerinde, endotel yüzeye yapışmasına yol açar. Kemokinler (kemotaksik sitokinler) makrofajlar, endotel ve düz kas hücreleri tarafından üretilir. Mekanizması tam olarak açıklanamamış olmasına rağmen, bunların uyarılması, lipid birikimi ve oksidasyonu ile ilişkilidir (17). Ayrıca, okside kolesterol birikmesi, kompleman aktivasyonunu uyarır (19). Her iki uyarı mononükleer hücrelerin endotel tabakasının interselüler aralıklarından subendotelyal intima içine göçünü başlatabilir. Lipid dışında diğer uyarıların, endoteli aktive etmesi ve intimaya lökositlerin toplanmasını başlatması olasıdır. Özellikle, hücre hasarı esnasında görülen ısı şok proteinlerinin, endoteli aktive ettiği ve monositlerin ve T hücrelerinin girişini başlattığı gösterilmiştir (20). İlginç bir şekilde, bu ısı şok proteinleri ile immünizasyon ateroskleroza şiddetlendirir. İntimada, monositler makrofaja dönüşür. Bu süreç uyarılmış hücreler tarafından üretilen sitokin monosit koloni uyarıcı faktör (M-CSF) tarafından başlatılır. Monosit, uyarılmış makrofajların nispeten pasif bir ön formu olduğu için farklılaşma süreci, patoloji açısından önemlidir. Bu durum, M-CSF eksik olan farelerde hiperkolesterolemiye maruz kalmalarına veya ateroskleroza eğilimli farelerle birleştirilmelerine rağmen ateroskleroz gelişmediği gözlemi ile ortaya konmaktadır (21).

Köpük Hücre Oluşumu

Makrofaj, aterosklerotik lezyonun oluşmasında çok önemli bir rol oynar. Oksidelipoproteinleri içine alma kapasitesi nedeniyle, kolesterolü biriktirir ve lipid dolu köpük hücrelerine dönüştürür. Köpük hücresi aterosklerozun öncü hücresidir. Lipoprotein reseptörlerine kolesterol metabolizması ile ilgili keşifleri nedeniyle Nobel ödülü almış olan Brown ve Goldstein, makrofajların önemli miktarda normal, bölgesel LDL almadığını gözlemlemişlerdi. Ancak temizleyici reseptörler yoluyla büyük miktarlarda okside LDL'yi içlerine alabiliyorlardı. Bu hücre yüzey reseptörleri birikmiş negatif yük içeren büyük moleküler şekilleri tanırlar; böyle şekiller, okside LDL'de bulunurlar, ama bakteri endotoksinleri ve diğer bazı makromoleküllerde de bulunurlar. Böyle ligandlar temizleyici reseptöre bağlanırlar, lizozomların içine alınır ve parçalanırlar. Okside LDL'de bulunan kolesterol esterleri hidrolize olur ve serbest kolesterol sitoplazma içine kaçar. Sitolitik enzimler tarafından yeniden esterifiye olur ve kolesterol ester havuzu, makrofaj içinde damlacıklar oluşturmaya başlar. Okside LDL'nin alımının devam etmesi ile makrofaj, lipid yüklü köpük hücrelerine dönüşüne kadar bu lipid damlacıkları birikir. Yağlı çizgilenme, sağlam endotelde köpük hücrelerinin bir miktar T hücresi ve hücre dışı kolesterolle birlikte birikmesiyle oluşur. SR-A, SR-B1, MARCO, CD 36 reseptörleri ve diğerlerini içeren temizleyici reseptör ailesi, evrim esnasında okside LDL ile savaşmaktan ziyade, endotoksinemiden korumak için gelişmiş olabilir ve makrofaj yüzeyindeki temizleyici reseptörlerinin sayısı, hücre içi kolesterol içeriği tarafından kontrol edilmez. Bu nedenle makrofaj sitoplazması kolesterol esteri ile dolana kadar okside LDL'yi içine almaya devam edecektir. Ancak temizleyici reseptörler immün sistem sitokinleri ve kolesterol dışında diğer metabolik faktörler tarafından kontrol edilirler (23,24). Genel olarak inflamatuvar sitokinler, reseptör düzeylerini azaltma eğilimindedirler, buna karşılık makrofaj gelişimi ve farklılaşmasını uyaran sitokinler, reseptör düzeyini artırır.

Yağlı Çizgilenmeden Aterosklerotik Plağa ilerleme

Yağlı çizgilenmenin klinik önemi yoktur. Ancak bazı yağlı çizgilenmeler gerçek aterosklerotik, fibrin ve lipid içeren plaklara dönüşürler. Bu durum karakteristik olarak hemodinamik yüklenme bölgelerinde olur. Düz kas hücreleri subendotelial aralığa göç ederler, bölünürler ve hücre dışı matriksi sentezlerler. Sonuçta lezyonun lipid dolu çekirdeğini

endotelial yüzeyden ayıran fibröz şapka oluşur. Bu şapka çevresinde kendi matriksinin kalın tabakaları bulunan, fibrosite benzer uzun düz kas hücrelerinden oluşur. Fibröz şapka oluşumunu başlatan uyarılar muhtemelen düz kas aktivasyonunu uyararak etki ederler (35). Bunu takiben hücre göçü ve çoğalması, hücrelerin kollajen ve proteoglikan sentezi olur. Plakların fokal lokalizasyonu ışığında arter duvarındaki bölgesel faktörlerin düz kas hücrelerini aktive etmesi olasıdır. Büyüme faktörleri üzerinde durulmuştur ve vasküler hasar modellerinden elde edilen veriler, temel fibroblast büyüme faktörü (bFGF) ve PDGF'nin *in vivo* olarak, pasif arteriyel düz kas hücrelerinin çoğalmasını uyarabildiğini göstermiştir. Ayrıca PDGF düz kas hücreleri için kemotaktik bir faktördür. bFGF arteriyel hücre dışı matrikste depolanır ve hasardan sonra salınabilir, buna karşılık endotelde PDGF nin salınımı akım değişikliklerine bağlı olarak artabilir (33).

Hemopoetik hücreler, PDGF açığa çıkarabilirler ve özellikle trombositler ve makrofajlar, bu büyüme faktörü için önemli kaynaklar olabilir. Sonuçta yağlı çizgilenmeden fibröz plağa dönüşüm ile ilgili olası mekanizma, hemodinamik stresin ve/veya inflamtuvar aktivasyonun trombositler ve/veya makrofajlardan PDGF salınımına neden olmasıdır. Bu durum düz kas hücrelerinin göç etmesini, bölünmesini ve fibröz şapkayı oluşturmalarını uyarır.

Lipid çekirdek fiziksel olarak endotelial yüzeyden ayrılmıştır ve plak stabilize olmuştur. Bunun sonucunda arter lümeni daralır. Yağlı çizgilerin kaderi halen tartışmalıdır. Uzun yıllardır etnik kökenden ve toplumda iskemik kalp hastalığı yaygınlığından bağımsız olarak dünyadaki her yenidoğanda aortta yağlı çizgi olduğu bilinmektedir (40). Yakın zamanda yağlı çizgilerin insan fetuslarında da olduğu (40,41) fakat geç gebelikte ve erken çocukluk döneminde düşük kan kolesterolüne bağlı olarak fetal aortik yağlı çizgilerin gerileyebileceği ve çocukluk döneminde sonra tekrar ilerleyebileceği gösterilmiştir. Laboratuvar hayvanlarında yağlı çizgiler en kolay üretilen lezyonlardır ve serum kolesterol düzeyleri düşünce tamamen gerilerler. Aynı anatomik bölgelerde oluştukları ve ara geçiş evreleri gözlendiği için genellikle yağlı çizgilerin daha ileri lezyonlara gelişebileceği kabul edilir (44). Örneğin hayatın erken döneminde dünyadaki tüm toplumlarda, Güney Afrika Bantu gibi semptomatik ateroskleroz riskinin düşük olduğu toplumlarda bile aort yağlı çizgileri bulunmaktadır. Geç dönemde erkeklerde lezyonların daha ileri olmasına karşı hayatın erken döneminde yağlı çizgiler kadınlarda erkeklerden daha fazladır (43). Hayatın erken evrelerinde torasik aortada abdominal aortadan daha fazla yağlı çizgi bulunur, daha ileri devrelerde ise tam tersi söz konusudur. İnsan aortasında genç insanlarda görülen asemptomatik yağlı çizgiler ile yetişkinlerdeki semptomatik olma olasılığı yüksek lezyonlar arasındaki karşıtlık sadece

aortada köpük hücre lezyonlarının çalışıldığı kısa süreli hayvan çalışmalarının sonuçları hakkında soru işareti oluşturmaktadır.

Ateroskleroz Oluşumunu Hızlandıran Risk Faktörleri

- 1-Total kolesterol veya LDL kolesterol yüksekliği
- 2-Düşük HDL kolesterol düzeyleri
- 3-Hipertansiyon
- 4-Diabetes mellitus
- 5-Aile öyküsü
- 6-Sigara
- 7-Cinsiyet
- 8-Yaş
- 9-Obezite
- 10-Menapoz, östrojen ve oral kontraseptifler
- 11-Fiziksel inaktivite
- 12-Psikolojik, sosyal, kültürel ve yapısal faktörler
- 13-Prostaglandinler
- 14-Alkol
- 15-Bazı eser elementler (çinko, bakır)
- 16-Suyun sertliği
- 17-Hiperkalsemi
- 18-Hiperkoagulabilite
- 19-Vazektomi
- 20-Kahve içimi
- 21-Hiperürisemi
- 22-Kalp transplantasyonu

Özellikle ilk altı risk faktörü ateroskleroz gelişiminde önemlidir. Türk kardiyoloji derneğinin yayınladığı ulusal kılavuzda yer alan majör risk faktörleri:

- 1) Yaş, erkeklerde = 45, kadınlarda = 55 veya erken menopoz
- 2) Aile öyküsü: Birinci derece erkek akrabalarda 55 yaşından, birinci derecede kadın akrabalarda 65 yaşından önce infarktüs (veya ani ölüm)

- 3) Sigara içiyor olmak
- 4) Arteriyal kan basıncı = 140/90 mmHg veya antihipertansif tedavi alıyor olmak
- 5) Total kolesterol = 200 mg/dl, LDL-kolesterol = 130 mg/dl
- 6) Düşük HDL-kolesterol düzeyi <35 mg/dl
- 7) DM

Risk faktörleri birden fazla olduğunda birbirinin çarpımı şeklinde etkileşerek ateroskleroz gelişimine neden olur. HDL-kolesterol düzeylerinin = 60 mg/dl olması koroner kalp hastalığı riskini azaltmakta mevcut olumsuz bir risk faktörünün etkisini gidermektedir. Koroner arter hastalığı değişik klinik şekillerde ortaya çıkar:

- 1-Stabil anjina
- 2-Anstabil anjina (kararsız anjina)
- 3-Prinzmetal (variant anjina)
- 4-Mikrovasküler anjina (Sendrom X)
- 5-Sessiz miyokard iskemisi
- 6-Akut miyokard infarktüsü
- 7-Konjestif kalp yetmezliği
- 8-Kardiyak aritmiler ve ani ölüm

Amerika Birlesik Devletlerinde 12,200,000 KAH'lı hasta olduğu bilinmektedir ve bunların 6,300,000'ünde anjina pektoris, 7,200,000'de miyokard infarktüsü mevcuttur. Tüm dünyada yaşlı nüfusun artışı ile birlikte KAH prevalansı artmaktadır. KAH hastalığının önlenmesi, tanı, tedavisi önemli bir halk sağlığı problemidir.

Koroner Dolaşım

Koroner Dolaşım Fizyolojisi

İstirahat halindeki insanlarda koroner kan akımı yaklaşık 225 ml, yani kalp kasının bir gramı için 0,7-0,8 ml ya da total kalp debisinin %4-5' i kadardır. Ağır egzersizde kalp,

debisinin 4-6 katına çıkararak kanı normalden daha yüksek bir arteryel basınca karşı pompalar. Bu da kalbin yaptığı işi 6-8 kat artırır. Koroner kan akımı ise 3-4 kat artar. Artışın kalbin iş yükü oranında olmaması kalpteki enerji kullanım verimini artırarak kompase etmeye çalışır. Koroner kan akımında fazik değişiklikler mevcuttur. Sol ventriküldeki intramuskuler basıncın artması sistol süresince koroner arterlerin kas liflerinin baskısı altında kalır. Bu da kan akımının sistolde azalmasına neden olur. Diyastol sırasında ise, kalp kası tamamen gevşediği için; ventriküller, kapillere basınç yapamaz. Diyastol süresince kan akımı artar. Sağ ventrikülün koroner kapillerinde de kan akımı kalp siklusları döneminde fazik değişimlere uğrasa da, sağ ventrikülün kontraksiyon gücü sola göre daha az olduğundan, fazik değişiklikler sola göre çok düşük düzeylerde kalır.

Koroner kan akımını sinirsel kontrolü nörotransmitter olan asetilkolinin ve norepinefrinin koronerlere direkt etkisi ya da kalp aktivitesinin artması ya da azalması sonucu olarak koroner akımda meydana gelen sekonder değişikliğe bağlıdır. Sempatik aktivitede artış kalbin frekansını, kasılma gücünü ve metabolizmayı artırır. Bu artışa koroner damarlar kan akımını artırarak miyokardın ihtiyacını karşılarlar. Parasempatik uyarı ise kalbin frekansını ve kontraktiletiyi azaltarak kalbin oksijen tüketimini azaltır. Bu da koroner kan akımın azaltır. Miyokard istirahat koşullarında yağ asitlerini kullanırken, iskemik koşullarda anerobik glikolizi kullanır.

Miyokard Kan Akımının Düzenlenmesi

Kalbin mekanik ve elektiriksel aktivitesinin devamlılığı, bazal durumda kardiyak debinin yaklaşık %5'i olan miyokard perfüzyonun devamlılığına bağlıdır. Normal epikardiyal koroner arterlerin varlığında, koroner akım miyokard akımına ya da beslenme akımına eşittir. Dinlenme durumunda bile miyokardın oksijen ihtiyacı (8-10 ml/dk/100 gr doku) iskelet kasının oksijen ihtiyacından (0, 5 ml/dk/100 gr doku) fazladır (63). Koroner arterlerin yapısı yüksek oksijen tüketimine uygundur. Miyokard dokusunun oksijen tüketiminin yüksek olmasına bağlı olarak koroner sinüsteki oksijen satürasyonu diğer venöz sistem oksijen satürasyonuna göre %20 daha düşüktür. Miyokard dokusunda oksijen ekstraksiyonu maksimum düzeydedir. Bu yüzden miyokardın artan oksijen ihtiyacında oksijen ekstraksiyonu daha fazla artamayacağından artan oksijen ihtiyacını koroner dolaşım ancak koroner kan akımını artırarak karşılayabilir. Bu nedenle artan metabolik aktivite ile miyokard

kan akımı arasında lineer bir ilişki vardır (100). Miyokard kan akımı internal otoregülasyon, eksternal kompresif etkiler, nöral regülasyon, metabolik ihtiyaç ve endotel içi faktörlere bağlı olarak düzenlenir.

Otoregülasyon perfüzyon basıncı değiştiğinde kan akımının sabit kalmasını sağlayan intrinsek bir mekanizmadır (91). Anestezi verilmiş köpeklerde perfüzyon basıncı 70' den 130 mmHg' ya çıktığında miyokard perfüzyonu sabit tutulur. Buna karşın bilinci açık ve kronik olarak enstrümente edilmiş köpeklerde ise otoregülasyon alt limiti 40 mmHg dır (65). Koroner perfüzyon basıncı, bu sınırın altına düştüğünde, basınçtaki küçük düşüşler miyokard kan akımındaki ve duvar kalınlığındaki ciddi düşüşle kendini gösterir. Son zamanlarda sol ventrikül anjiyografisi ile tespit edilen normal sol ventriküllü ve normal EKG' si olan LAD izole lezyonu olan 26 hastalık bir seride distal perfüzyon basıncı guide teli ile ölçüldü (87). Bu hasta gurubunda miyokard perfüzyonu PET ve oksijen işaretli su ile ölçüldü. Miyokardiyal perfüzyonun geniş bir perfüzyon basıncında sabit kaldığı görüldü. Alt limit, normal sol ventrikül fonksiyonlu bir hastada en düşük distal koroner basınç 46 mmHg olduğu görüldü. İnsanda otoregülasyon mekanizmasının şuuru açık köpeklerdeki kadar 45-130 mmHg arasında olduğu gösterilmiştir (87). Otoregülasyon gösteren bazı mekanizmalar öne sürülmüştür. Miyojenik mekanizma vazomotor tonus artışına karşı perfüzyon basıncını arttırarak geçici vasküler gerilmeyi gösteren mekanizmadır. Diğer organlarda görülmesine rağmen koroner kan akımının kontrolünde miyojenik yanıtın açık bir kanıtı bulunamamıştır. Koroner sirkülasyonda miyojenik yanıtı saptamak oldukça zordur. Çünkü koroner kan akımındaki kısa süreli değişiklikler miyokard metabolizmasını değiştirir.

Lokal metabolik regülasyon mekanizması en önemli mekanizmadır. Kalp, dış kontrol mekanizmalarından (sinirsel ve hormonal) uzaklaştırılırsa, kalbin işlevi metabolik ihtiyaçları sağlamaya devam edebilmektedir. Bu özellikle kalp kası çalışırken salınan ve arteriollerin tonusunu sağlayan faktörlere aittir. Bu metabolitler oksijen, karbondioksit, hiperosmolarite, hidrojen, potasyum ve kalsiyum seviyelerinde değişiklikler ve adenoindir. Adenozin koroner arterlerin en güçlü dilatörlerindendir (44). Miyokardiyal oksijen tüketimi adenozin salınımı ve koroner akım arasında iyi bir korelasyon tespit edilmiştir (58). Buna rağmen ne tam koroner tıkanıklığı takip eden hiperemi ne de istirahat koroner kan akımı adenozin deaminaz ile değişmemiştir (90,133). Benzer şekilde, adenozin antagonisti aminofilin uygulaması, insanlarda atrial pacing ile uyarılan akım artışını değiştirmemiştir. Dolayısıyla, genelde adenozin koroner akım otoregülasyonunda tek faktör olmadığı düşünülmüştür.

Pik sol ventrikül basınç, endiastolik basınç, kalp hızı ve kalp kontraktilesindeki artışıların tamamı eksravasküler koroner dirence katkı sağlar. Bu eksravasküler kompresyon,

koroner stenoz ve azalmış poststenotik basınç varlığında fonksiyonel önem kazanır (138,139). Bunun dışında, ekstravasküler kompresyon subendokardiyumda superekardiyuma göre daha fazla olduğundan, otoregülatör rezerv kısmen tükendiğinde, ekstravasküler kompresyon transmural miyokardiyal kan akımı dağılımı üzerindeki etkisini koroner stenoz varlığında belirginleştirir. Kalp hızı, sol ventrikül basıncındaki herhangi bir artış, subendokardiyal tabakalarının perfüzyonunu belirgin şekilde engeller (33). Nitrogliserin miyokardiyal kan akımı üzerine yararlı etkiler büyük çoğunlukla ekstravasküler kompresyonu düşürmesine atfedilir.

Nöral regülasyon etkilerinin saptanması zordur. Çünkü kardiyak sinirlerin blokajı bölgesel miyokardiyal perfüzyonun mekanik ve metabolik belirleyicileri üzerinde aşırı etkisi vardır. Yani kan akımının primer nöral kontrolü mekanik ve metabolik faktörlerden daha az etkili olmasına rağmen metabolik ihtiyaca yanıt olarak koroner akımı etkiler. Ayrıca farklı reseptör tipleri sol ventrikül duvarı üzerinde homojen olarak yayılmamıştır. Sempatik ve vagal stimülasyon epikardiyal koroner arterler, resistans damarlar ve kollateral dolaşım üzerine değişik etkileri olabilir.

Minimal Koroner Rezistans

Başlangıçta minimal koroner rezistans ve maksimal miyokardiyal akıma ulaşmada, kısa süreli miyokardiyal iskeminin en güçlü uyaran olduğuna inanılıyordu. Hızlı atrial pacing ve koroner arter stenozu olduğu durumlarda oluşan ihtiyaç iskemisinde adenozin infüzyonu transmural akımda önemli oranda artışa yol açmaktadır (123). İnsanlarda iskemiye rağmen rezidüel rezerv tanımlanmıştır. Aşıkardır ki, fizyolojik ve farmakolojik minimal koroner rezistans ayrımı yapılmalıdır. Bu sonuçlara göre, Canty ve Smith son zamanlarda anestezi verilmemiş köpeklerde, adenozinle ilişkili akım rezervinin iskemi süresince yok olduğunu buldular (66). Başarılı anjioplasti yapılan hastalarda, Serrury ve arkadaşları postoklüzyon hiperemisi ve intrakoroner papaverin uygulaması süresince akım hızında benzer bir yükselme buldular. Bu intrinsek otoregülatuar mekanizmaların gerçekten de lokal vazodilatör rezervin farmakolojik rezervle ilişkisinin eşleştirilebileceğini gösterir. Bu noktadan hareketle, hiperemiyi adenozin ya da papaverin tarafından indüklenen maksimum koroner ya da miyokardiyal akıma bağlayabiliriz. Klinik uygulamada maksimum hiperemiyi indüklemek için kullanılan durumlar egzersiz, pace taşikardisi, basit koroner oklüzyon, farmakolojik ajanlardır. Egzersiz en fizyolojik stresdir. Ancak akım ve basınç ölçümlerinin yapıldığı

kateterizasyon laboratuvarlarında uygulaması zordur. Hayvan deneylerinde maksimal fiziksel egzersiz miyokard akım rezervini tamamıyla dolduramadığı görülmektedir. Günümüzde insanlarda farmakolojik uyarıdan sonra maksimal egzersiz süresince miyokardiyal akımı gösteren hiçbir bilgi yoktur. Pace taşikardisi; atriyal pace ile sağlanan akım artışı oldukça azdır. Farmakolojik ajanlarla uyarılan maksimum hiperemik akımdan oldukça düşüktür (84). Basit koroner oklüzyon sadece anjioplasti esnasında uygulanabilir.

Fizyoloji Ve Patofizyoloji

Otoregülasyon sınırları içerisinde perfüzyon basıncında geniş bir aralıkta değişiklik olsa da, koroner kan akımı sabit kalmaktadır. Miyokardiyal oksijen ihtiyacı sabitken perfüzyon basıncında düşme meydana gelirse otoregülasyonla koroner vazodilatasyon olur ve miyokard perfüzyonu sabit tutulur. Koroner kan akımını belirleyen başlıca faktörler perfüzyon basıncı, miyokardiyal sistolik kompresyon, metabolik kontrol ve nörohumoral faktörlerdir (31). Kardiyak performans ve ritim üzerindeki nöral etkiler α - ve β -adrenerjik reseptörler aracılığıyla gerçekleşir. α -reseptörlerin baskın olduğu epikardiyal damarlarda α -adrenerjik uyarı vazokonstriksiyona yol açar. Ayrıca bu vazokonstriktif aktivite subepikardiyal damarlardaki vazodilatasyonu da kısıtlayarak epikardiyal kaçıışı önler. Sağlıklı kişilerde bu uyarı koroner vasküler rezistansta artışa neden olmaz, çünkü metabolik regülasyonla özellikle subendokardiyal alanda vazodilatasyon sağlanarak bu etki dengelenir.

İntramiyokardiyal ve subendokardiyal koroner arterlerde çoğunlukla β_1 - adrenerjik reseptörler bulunur. β -adrenerjik stimülasyonun koroner arterler üzerine etkisi in vivo etkilerinin çok çeşitli olmasından dolayı tam olarak bilinmemektedir. β -stimülasyon pozitif inotrop ve kronotrop etki yapar ve bu da miyokardiyal metabolizmayı ve oksijen tüketimini arttırır. Perfüzyon ve kontraksiyon birbirine bağımlı olduğundan miyokardiyal metabolizmada artış metabolik regülasyonla koroner kan akımını arttırır. Metabolik regülasyon mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, adenosin trifosfat duyarlı K^+ kanal açıcıları (59), adenosin , prostaglandinler, nöropeptidler, ve nitrik oksit rol oynamaktadır. B-adrenerjik stimülasyonun β -blokerler ile engellenmesi koroner kan akımını azaltmakta, ancak oksijen dağıtımı/oksijen

tüketimi oranı sabit kalmaktadır. Koroner kan akımındaki azalmanın miyokardiyal oksijen ihtiyacındaki azalmaya bağlı olabileceği düşünülmektedir.

Koroner arter hastalığı olanlarda sempatik stimülasyonun etkileri sağlıklı kişilerden farklı olmaktadır. Aterosklerotik arterlerde konstriksiyon olurken, sağlıklı segmentlerde dilatasyon olduğu gösterilmiştir. Bu bulgu, klasik anjina pektoris olan hastalarda egzersiz ile aterosklerotik koroner arter çapının azalmasıyla da uyumludur. Sempatik etkilerin aktivasyonu lokal metabolik aktivasyonu da aşabilir. Bu etki, metabolik akım artışını %30'a kadar azaltabilen α - reseptörlerinin aktivasyonuna bağlı olabilir (37).

Sempatik reflekslerin yanı sıra endotel de koroner arterlerin tonusunu düzenlemede önemli rol oynamaktadır. Hayvan çalışmalarında endotelin alınması durumunda β -adrenerjik agonistlerin vazodilatasyon etkisinin azaldığı ve α - adrenerjik agonistlerin vazokonstriksiyon etkisinin arttığı gösterilmiştir (20). Bu nedenle endotel disfonksiyonu sempatik aktivitenin etkileri üzerinde olumsuz sonuçlara sahiptir.

Koroner İnnervasyon

Koroner mikrosirkülasyon dokunun metabolik ihtiyaçlarına, kan akımı değişikliklerine ve nörohormonal uyarılara göre arteriolar direnci değiştirerek yanıt veren dinamik vasküler bir yataktır (45).

Adrenarjik uyarılar koroner vasomotor tonusu dinlenme esnasında veya egzersiz ve metal stres gibi günlük hayatın olağan aktiviteleri sırasında düzenleyebilirler. Artmış sempatik aktivite, koroner rezistans damarlarında dilatasyon ve buna bağlı artmış miyokardiyal kan akımı meydana getirir. Bu vasodilatör yanıtın düzenlenmesinin bir kısmında endotel fonksiyonun da rolü vardır (35). Fakat sempatik aktivasyona olan akım yanıtının büyük ve küçük koroner arterlerin innerve olduğu sempatik liflerdeki efferent aktivite ile mi, yoksa alternatif olarak sempatik aktivasyona eşlik eden dolaşımda katekolamin artışına mı bağlı olduğu tam net değildir. Koroner sirkülasyonun adrenarjik kontrolünün araştırılmasında transplante kalpler eşsiz birer model oluşturmaktadır. Kardiyak transplantasyon esnasında kalbi innerve eden postganglionik nöral aksonlar kesildiğinden total kardiyak denervasyon oluşmaktadır (37). Kardiyak transplantasyon sonrası sempatik reinnervasyon literatürde bildirilmiş olsa da (29) sadece bölgesel bir süreçtir ve nispeten sol ön inen koroner arter bölgesinde görülmektedir. Bu sayede aynı kalpteki reinnerve ve denerve bölgeleri karşılatırarak, koroner kan akımını düzenleyen dolaşımdaki katekolaminlerden ve

hemodinamik faktörlerdeki değişikliklerden bağımsız bir şekilde, koroner vasomotor değişikliklerin hangi sempatik sinyal tarafından hangi derecede gerçekleştirildiğini görmek mümkün olmaktadır. Bu bölgeler noninvazif bir şekilde, bir norepinefrin analogu olan [C^{11}] hidroksiefedrin ve pozitron emisyon tomografik (PET) görüntüleme ile tanımlanabilmektedir. Miyokardial kan akımı da PET ile [N^{13}] amonyak kullanılarak (27) izlenebilir, bu yöntem kalpte vasküler rezistansın adrenarjik kontrolünü detaylı bir şekilde çalışma imkanı vermektedir.

Kardiyak miyositler ve koroner sirkülasyon otonom sinir sistemini oluşturan sempatik ve parasempatik liflerden innerve olmaktadır (69). Otonomik uyarılar diğer beyin bölgelerinden gelen verileri periferik afferent stimuluslar ile entegre eden orta beyin, hipotalamus, pons ve medulla tarafından kontrol edilmektedir. Efferent sinyaller intermediolateral ve intermediomedial kolonlardaki hücre gövdelerinde sonlanan spinal kordun lateral funiculusundaki inen yollarda seyreder. Sempatik lifler spinal kordu T1-L2-3 seviyelerinde terk eder. Bu myelinli preganglionik lifler paravertebral ganglionda sinaps yaparken, küçük myelinsiz postganglionik lifler vücut organlarıyla birleşirler. Kalbin sempatik innervasyonu kardiyak pleksusu oluşturan bir seri gangliondan köken alan liflerden sağlanmaktadır. Bu lifler atrial ve ventriküler dokularda dallanarak sempatik sinir sonlanmalarını oluştururlar. Sempatik sistemin ana nötotransmitteri noradrenalindir (norepinefrin) ve sempatik sinir terminallerinden salındıktan sonra bir seri farklı postsinaptik reseptöre (α ve β) bağlanır ve bu reseptörlerin aktivasyonu stimulatuar veya inhibitör sistemi aktive eder. Normal şartlar altında sempatik aktivasyon kalp hızında artışa (kronotrop etki), kasılma kuvvetinde artışa (inotrop etki) ve atrioventriküler iletim artışına (dromotrop etki) neden olur. Sempatik sinir sisteminin disfonksiyonunun aralarında aritmiler, dilate ve hipertrofik kardiyomiyopatiler, postinfarkt yeniden modellenme ve konjestif kalp yetmezliğinin de yer aldığı, birçok kardiyak hastalıkta patogenetik bir rol oynadığı düşünülmektedir.

Hastalarda sempatik sinir sisteminin in-vivo değerlendirilmesinde geleneksel yöntemler arasında kateterizasyon çalışmaları (örn. koroner sinüse noradrenalin dökülmesi) veya dolaşımdaki katekolaminlerin ölçümü yer almaktadır. Hem presinaptik hem postsinaptik sempatik fonksiyonun single photon (SPECT) veya pozitron emisyon tomografiler (PET) ile ölçümünde kullanılmak üzere radyoaktif izleyicilerin geliştirilmesi sonucu birçok farklı durumda noninvazif olarak sempatik sistem değerlendirilebilmektedir (69). Tabloda SPECT veya PET ile kullanılan radyoaktif izleyiciler görülmektedir.

TABLO 1.1 KARDİYAK SEMPATİK GÖRÜNTÜLEME İÇİN EN SIK KULLANILAN ÜÇ İZLEYİCİ

Hedeflenen Süreç	Radyofarmasötik	Görüntüleme Yöntemi
Presinaptik uptake-1 ve noradrenalin depolanması	I123-MIBG	SPECT
Presinaptik uptake-1 ve noradrenalin depolanması	C11-Hidroksiefedrin	PET
Postsinaptik β adrenoreseptörler	C11-CGP-12177	PET
I123-MIBG: I123-Metaiodobenzilguanidin		

Kalbin İnnervasyonu

Medulla spinalisteki kardiyak sempatik efferent pregangliyonik nöronlar, Th1 ile Th5 arası ramuslar üzerinden, stellar gangliyonların kraniyal kutuplarında, sağ ve sol orta ve üst servikal gangliyonlar ile kalbe komşu mediastinal gangliyonlarda yerleşik kardiyak sempatik postgangliyonik nöronlar ile sinaps yapmak üzere, aksonlar uzatırlar (27). Ayrıca her bir içrek kardiyak gangliyonlanmış pleksustaki adrenerjik nöronlara da uzantıları vardır. Kalbin kolinerjik efferent postgangliyonik nöronları ile sinaps yapan parasempatik efferent pregangliyonik nöronların somataları, medulladaki nukleus ambiguous'un ventral lateral yüzünde ve daha küçük oranda dorsal vagal (motor) nukleus ve bu çekirdekler arasındaki yörede yer alırlar (143). Sürekli değişen kalp ortamı, nodoz, dorsal kök, intratorasik ve içrek kalp gangliyonlarında yerleşik, zengin bir çeşitlilik gösteren kalp duyu nöronları aracılığı ile tüm kalbe ve hiyerarşik dizgesinde yer alan nöronlara aktarılır. Kalp afferent nöronlarının büyük bir çoğunluğu yöresel dinamikleri ve/veya nöritlerinin yöresel kimyasal ortamını aktarırlar, örneğin nodoz gangliyon kalp afferent nöronlarının %75'i kimyasal uyarıları işlemlerler ve %35 den az bir bölümü ise mekanik duyarlılık yeteneğindedirler (24). Diğer yandan çoğu dorsal kök gangliyon afferent hücreleri hem mekanik ve hem de kimyasal işleme yeteneğindedirler (24).

Kalbin İntrinsik Ganglionları

Kalbi denetleyen intraperikardiyal nöral ağ yapısı içerisinde, bilateral otonomik girdilerin, pacemaker, konduktil ve kontraktıl dokulara selektif dağılımlarından önce bir araya geldikleri ,özü kalp içi toplanma yöreleri vardır. Bu toplanma yörelerinin histolojik incelemesi, epikardiyumun üzerinde yatan yağlı bağ dokusu içerisinde, çeşitli büyüklüklerde, bir veya daha fazla sinir kökü ile yakın temasta, enkapsüle gangliyonların varlığını ortaya koymuştur (29,118). Bu gangliyonların, kalbin işlevinin otonomik denetim ve düzenlenmesinde önemli bir merkez oluşturduğu anlaşılmıştır. Çalışmalar kalbin inotropik fonksiyonunun sürdürülmesinin, yalnızca Frank-Starling mekanizmasına ve dolaşımdaki katekolaminlere bağlı olmadığını, intrinsik kalp sinir sistemi içerisindeki nöronların oluşturduğu etkinlik düzeyine de bağlı olduğunu göstermektedir (95). Ancak, memeli kalbinin, özellikle de insan kalbinin nöroanatomik innervasyonu konusundaki bilgilerimiz, her ne kadar öncü çalışmaların tarihi epey gerilere uzansa da hâlâ geliştirilmeye gereksinim duymaktadır.

İnsanlarda Kalp İntrinsik Ganglionları

İnsanlarda, beşi atriyumlarda ve beşi ventriküllerde olmak üzere on adet gangliyon varlığı saptanmıştır (25). Bu intrinsik kalp gangliyonlarının yerleşimleri, Tablo 1’de verilmiştir. Sağ atriyal serbest duvar, atriyal apendiksler, büyük damarların gövdeleri, ventrikül miyokardının büyük bir kısmı, kalp gangliyonları yönünden fakirdirler. Ancak bu konudaki bilgiler kesinliğe kavuşmamıştır ve biraz farklı değerler verilebilmektedir.

İntrinsik Kalp Ganglionlarının Histolojik Özellikleri

Gangliyonlar, bir kaç nöron içerecek kadar küçük, 0.5 ile 1.0 mm kadar büyük olabilmektedirler. Nöronal somatanın boyutları ve biçimleri değişkendir (25). Ancak bu konudaki bilgiler de kesinliğe kavuşmamıştır. Epikardiyal gangliyonların sayısı 706 ile 1560 arasında bulunmuştur. Epikardiyal gangliyonlardaki nöron sayısının yaşa göre değiştiği,

çocuk, yeni doğan ve fetüslerde yaklaşık 94000, yetişkinlerde ise 43000 (52) olabildiği, bir başka çalışmada insan kalbinde yaklaşık 14000 nöron bulunduğu belirtilmiştir (25).

TABLO 1.2 KALBİN İÇ GANGLİONLARI

Atrial Ağlar

1. Sağ atriyumun superiyor yüzü
2. Sol atriyumun superiyor yüzü
3. Sağ atriyumun posteriyor yüzü
4. Sol atriyumun posteriyor mediyal yüzü (Bu gangliyon ve sağ atriyumun posteriyor yüzünde yer alan gangliyon, mediyalde birleşirler ve öne doğru interatriyal septum içine uzanırlar)
5. Sol atriyumun posteriyor yüzünün inferiyor ve lateral tarafları

Ventriküler Ağlar

1. Aort kökü çevresindeki yağ yastıkçığı
2. Sağ ve sol koroner arterlerin çıkışlarında (sol koroner arter çıkışında yer alan gangliyon, a. Coronaria descendence sinistra ve a. circumflexus köklerine kadar uzanır)
3. A. coronaria descendence posterioris kökünde
4. A. marginalis acuta manginalis dextra köküne yakın komşulukta
5. A. coronaria marginalis obtusa kökünde

İntrinsik Kalp Ganglionlaşmış Nöronları

İntrinsik kalp sinir ağı içerisinde, hiç değilse işlevsel olarak, bir birlerinden ayrı, dört nöronal tip vardır.

a. Parasempatik postgangliyonik efferent nöronlar (9). Bu parasempatik nöronlar, içrek kalp sinir sisteminin üretim elementleri olup, kalbin elektriksel ve mekanik dokularına aksonlar uzatırlar.

b. Adrenerjik postgangliyonik efferent nöronlar (61,26). Bu adrenerjik nöronlar, intrinsik kalp sinir sisteminin üretim elementleri olup, kalbin elektriksel ve mekanik dokularına aksonlar uzatırlar.

c. Yöresel devre (circuit) nöronları (interneuronlar). Bu isim, hippocampusun değişik yörelerinde yer alan sinirlere uzantılar gönderen nöronlara verilmiş olan bir isimdir. İntratorasik gangliyonlar gibi iç kalp gangliyonları da unipolar (afferent), bipolar ve multipolar nöronlar içerir. Bu nöronlar, bir gangliyon içindeki yakın nöronları birbirlerine bağlarlar veya her ne kadar yalnızca kendi bağlı oldukları yöreyi denetledikleri ileri sürülmüş ise de, kalp içersindeki ayrı gangliyon kümelerinin nöronlarını, adeta (projection neuron) uzantılı nöron gibi, birbirleri ile de birleştirirler (128), merkezden gelen ve merkeze giden bilgiyi işlemlerler. Her ne kadar çoğu kısa halkalı kardiyo-kardiyak refleksler, doğrudan afferent ve efferent nöronal etkileşimlerle ortaya çıkar (28) ise de kalp motor nöronlarına iletilen kalbe ait duyuusal bilgilerin çoğunluğu internöronlar aracılığı ile sağlanır (23). Bu internöronlar, intrinsik kalp gangliyonları içinde nöral etkinliği koordine ederler ve bazal sinir boşalmalarının sürdürülmesinin temelini oluştururlar (29,118).

Hedef organ sinir sistemi nöronları, kardiyak motor çıktıları etkileyip düzenleyebilmek üzere, intratorasik ekstrakardiyak gangliyonlar ve merkezi nöronlar ile etkileşim içersindedirler. Hatta bazı kalp internöronları, otonom sinir sisteminin her iki bacağından girdileri işlemlediğini gösteren, sempatik ve parasempatik efferent pregangliyonik nöronlardan girdiler alır. Bu internöronlar, ekstratorasik dokulardan spinal kord nöronları üzerinden duyu nöritleri aracılığı ile dolaylı girdiler de alırlar. Böylece ekstratorasik ortam, intrinsik kalp sinir sistemini etkiler.

d. Afferent nöronlar (17,21). Mekanosensitif nöronlar, duyu nöritlerinin bulunduğu yöredeki mekanik deformasyonları iletebilme yeteneğindedirler. Kemosensitif nöronlar ise kendilerini çevreleyen kimyasal ortam içersindeki değişiklikleri aktarırlar. Çoğu kalp afferent nöronu yöresel mekanik ve kimyasal uyarıları algılayabilir ve iletebilirler (22,146).

Bu nöronlar, atriyal ve ventriküler dokulardan, koroner damarlar ve ana intratorasik damarlardan, kemosensitif ve/veya mekanosensitif girdileri, kalp nöronal hiyerarşisi içersinde yer alan merkezlere ve tabii içrek kalp nöronlarına doğrudan doğruya aktarırlar. Bu sonuncusu, kısa-devreli kalpten kalbe (kardiyo-kardiyak) nöral geri besleme sistemi oluşturur.

İntrinsik Kalp Ganglion Nöronlarının İşlevi

Kalp motor nöronal çıktıların vuruşundan-vuruma denetiminde, vücut metabolik gereksinimleri ve damar impedansına yanıt olarak, serebral korteks düzeyinde yerleşik nöronlardan intrinsik kalp sinir sistemi nöronları düzeyine kadar (28,20) sinerjistik etkileşimlerin olduğu kanıtlanmıştır. Her ne kadar yeni çalışmalar, bu kalp nöronlarının bazı nöroanatomi ve işlevsel karakteristiklerini tanımlamış ise de, bu dizgenin basamakları, bu intrinsik kalp sinir dizgesi içerisinde sinirsel etkinliğin ve eşgüdümün nasıl gerçekleştirildiği, kardiyoloji pratiğine kısmen yansımıştır. Yakın zamanlarda giderek artan çoğunluğu fizyolojik bulgular, kalp içi gangliyonlar kapsamındaki nöronların, merkezi sinir sistemi ile onun efektörleri arasında, diğer bazı organlarda olduğu gibi ve eskiden düşünüldüğünün tersine, basit bir değiştirgeç işlevi görmediğini ortaya koymuştur. Gerçekten intrinsik kalp sinir ağı, kalp içi gangliyonlar ve onların kapsamındaki nöronlar, kalbe uzanan ekstrinsik otonomik uzantılar (projeksiyonlar) için basit bir değiştirgeç istasyonu görevinden çok daha fazlasını yapar; kalbe ekstrinsik otonomik uzantıları düzenleyebilen ve yöresel kalpten-kalbe reflekslere aracılık eden bir işlevi vardır. İntrinsik kalp sinir ağı, parasempatik ve sempatik efferent nöronlar ile birlikte afferent sinirleri de içeren bir heterojen sinir topluluğunu kapsar. Kalp gangliyonlarından elde edilen ekstrasellüler kayıtlar, hatta kronik desentralize preparasyonlarda bile, kalbin içindeki uzak yörelerden girdiler alan ayrı afferent nöronların varlığını düşündürmektedir (22). Bu kalp intrinsik nöronları, kendiliklerinden etkinlik üretebilirler, kendi aralarında veya merkezi sinir sistemi aracılığı ile vücudun diğer kısımları ile iletişim kurabilirler, pregangliyonik girdilerden, belki de hem sempatik ve hem de parasempatik sinirlerin her ikisinden, denetim sinyalleri aktarabilirler. Bu durumu ile intrinsik kalp gangliyonları ve gangliyonlanmış nöronları, kalbin işlevinin düzenlenme ve denetlenmesinde var olan hiyerarşik sıralanmanın önemli bir basamağını oluştururlar. Kalp yetersizliği, iskemi ve merkezi sinir sisteminin düzenleyici etkisinin ortadan kalktığı kalp transplantasyonu gibi durumlarda intrinsik kalp sinir sisteminin önemi artar. Çeşitli ilaçlar ya kalp etkinliğinden sorumlu sinirsel yapıların veya kalp dokusunun etkinliğini değiştirerek (31) ya da intrakardiyak nöronların fonksiyonlarını değiştirerek (31,42) kalbin fonksiyonunu değiştirir ve düzenlerler. Cerrahi girişimler de (septal defektlerin tamiri, kapak girişimleri, konjenital düzeltmeler), intrakardiyak sinir sisteminin fonksiyonunda önemli değişikliklere yol

açarak, kalp etkinliğinin düzenlenmesi üzerinde gizli olumsuz etkilere neden olabilir; bu nedenle uygun tekniklerin seçimi önemlidir.

Kan Damarlarının Nöronal Kontrolü

Kan damarlarının kontrolünde 3 ana sinir lifi önemlidir:

- 1- Sempatik vazokonstriktör lifler
- 2- Sempatik vazodilatör lifler
- 3- Parasempatik vasodilatör lifler

Sempatik vazokonstriktör lifler, tüm arterler ve venlerde bulunurken kapillerlerde bulunmaz. NE, α -1 reseptörlere bağlanarak vazokonstriksiyona neden olur. Bu lifler, lokal kontrolde çok önemlidir. Egzersiz esnasında, çalışan kaslar ve vital organlara kan akımını yönlendirmek için, çalışmayan kaslarda, bu liflerin etkisiyle vazokonstriksiyon olur. Ek olarak bu lifler, karotid sinüs ve aortik ark gerim reseptörleri, karotid kemoreseptörler, intratorasik vasküler yatağın düşük basınç alanlarındaki gerim reseptörleri aracılığı ile olan refleks değişiklikler için major yol oluşturur . Bu liflerin etkileri, serebral ve koroner damarlarda çok hafiftir. Sempatik vazodilatör lifler, Ach aracılığı ile egzersiz sırasında iskelet kaslarının damarlarında vazodilatasyona neden olur. Parasempatik vazodilatör lifler, dil, tükürük bezleri ve genital organların erektile fonksiyonlu damarlarını innerve ederler. Vasokonstriksiyon, genelde, empatik aktivitenin artışı sonucu meydana gelir; vasodilatasyon ise sempatik inhibisyon ve lokal vazodilatör etkenler ile gerçekleşir.

Kalp Hızı Değişkenliği

Birçok çalışmada ciddi aritminin sempatik aktivitede artma veya parasempatik aktivitede azalma ile ilişkisinin olduğunu gösterilmesi, araştırmacıları otonomik aktiviteyi niceliksel olarak ölçecek metotlar geliştirmeye yöneltmiştir (5,91). Bu metotların en önemlilerinden biri kalp atım hızı değişkenliğidir (KHD). Ölçümünün kolay olması, KHD'nin yaygın bir şekilde kullanılmasına olanak sağlamıştır. Gelişmiş bilgisayar programları ile KHD otomatik olarak kolayca ölçülebilmektedir (5). Ancak KHD ölçümlerinin değerlendirilmesi oldukça zordur. Konjestif kalp yetmezliği, diyabetik nöropati, koroner arter hastalığı (KAH) gibi bazı

hastalıklarda, ayağa kalkma, derin soluk alıp verme, taşikardi ve yaşlanma gibi fizyolojik durumlarda KHD değişmektedir (60,48). Miyokard infarktüsü (MI) geçiren veya kalp yetmezliği olan KHD'si düşük hastalarda ani kardiyak ölüm ve aritmi daha sık görülmektedir.

TABLO 1.3 HRV'NİN BAZI ZAMAN-ALAN ÖLÇÜMLERİ

Parametreler	Birim	Tanım
		İstatistiksel ölçümler
SDNN	Msan	NN aralıklarının standart sapması
SDANN	Msan	Kayıttaki 5 dakikalık segmentlerin ortalama NN aralıklarının standart sapması
RMSSD	Msan	Komşu NN aralıklarının arasındaki farklar karelerinin toplamı alındıktan sonraki ortalamanın kare kökü
SDNN indeksi	Msan	Kayıttaki 5 dakikalık segment NN aralıklarının standart sapmasının ortalaması
SDSD	Msan	Komşu NN aralık farklarının standart sapması
NN50 sayısı	Msan	Kayıttaki komşu NN aralıklarının arasındaki farkın 50 msan. Den daha fazla olan NN aralık çiftlerinin sayısı
PNN50	%	NN50 sayısının total NN aralık sayısına oranı
		Geometrik ölçümler
HRV trianguler indeksi	Msan	Total NN aralık sayısının histogram yüksekliğine oranı
TINN	Msan	Trianguler kesiştirilmiş NN aralık histogramının bazal genişliği

KHD'nin Ölçümü

ZAMAN-ALAN ANALİZİ (Time-domain Analysis): Kalp atım hızındaki değişikliklerin analizi en kolay zamanalan ölçümleri ile yapılabilir. Devamlı elektrokardiyografi kayıttaki tüm QRS kompleksleri tespit edildikten sonra komşu QRS

kompleksleri arasındaki aralıklar (NN) ve anlık kalp atım hızı belirlenir. Bundan ortalama NN aralığı, ortalama kalp atım hızı, en uzun ve en kısa NN aralığı arasındaki fark, gece ve gündüz kalp atım hızı arasındaki fark gibi basit zaman-alan ölçümleri hesaplanabilir. NN aralığı ve kalp atım hızını kullanarak daha kompleks SDNN, SDANN, RMSSD, SDNN indeks, SDSD, NN50 sayısı, PNN50, HRV triangular indeks ve TINN gibi zaman-alan ölçümleri hesaplanmaktadır (Tablo 1). Geometrik ölçümler NN aralığı kullanılarak oluşturulmaktadır. Kayıt kalitesi geometrik ölçümleri fazla etkilemezken, bu ölçümleri alabilmek için kayıt süresi uzun (en az 20 dakika) olmalıdır. En çok kullanılması önerilen dört zaman-alan ölçümü vardır :

- 1) **SDNN:** KHD'nin tüm bileşenleri hakkında bilgi verir.
- 2) **HRV triangular indeks:** KHD'nin tüm bileşenleri hakkında bilgi verir.
- 3) **SDANN:** KHD'nin uzun süreli bileşenleri hakkında bilgi verir.
- 4) **RMSSD:** KHD'nin kısa süreli bileşenleri hakkında bilgi verir.

RMSSD metodu, daha iyi istatistiksel özelliklerinin olması nedeniyle PNN50 ve NN50 ye göre daha çok tercih edilir. Bu bileşenler (RMSSD ve pNN50) otonomik tonunun özellikle parasempatetik kısmını gösterir. En çok kullanılan bu dört zaman-alan ölçümünün hiçbirisi bir diğerinin yerini tutmaz. Yapılan çalışmanın amacına göre farklı metot seçilir. Zaman-alan ölçümleri birbirleriyle korelasyon göstermektedir (50,143)

FREKANS-ALAN ANALİZİ (Frequency-domain Analysis): Günümüzde takogram analizi için birçok spektral metodlar geliştirilmiştir (98,99). Bunlardan güç spektral yoğunluğu (PSD) analizi, frekansa göre gücün nasıl dağılım gösterdiği hakkında bilgi verir (99). PSD'yi hesaplamak için parametrik olan ve parametrik olmayan olmak üzere iki grup metot kullanılmaktadır. Çoğu zaman her iki metot ile benzer sonuçlar bulunmaktadır. Parametrik olmayan metotların avantajı, kullanılan algoritim oldukça basit (çoğu zaman fast Fourier transformasyon) (FFT) olup, işlem oldukça hızlı olmaktadır. Parametrik metot parametrik olmayan metota göre daha kompleks olup, burada otoregressif model kullanılmaktadır (143). FFT analizinde bilgisayar ortamında saklanan kısa süreli veya uzun süreli kayıtlardaki elektrokardiyografik RR aralık analizi sonunda çeşitli frekans aralıklarına denk düşen bileşenler bulunur (Tablo 1.4).

TABLO 1.4 BAZI FREKANS-ALAN ÖLÇÜMLERİNİN BİRİMİ VE FREKANS ARALIKLARI

Parametreler	Birim	Frekans Aralığı
TP	msan2	< 0.4 Hz
ULFP	msan2	< 0.003 Hz
VLFP	msan2	0.003-0.04 Hz
LFP	msan2	0.04-0.15 Hz
HFP	msan2	0.15-0.4 Hz

Kısa Süreli Kayıtlar

Kısa süreli kayıtlardan (2-5 dakika) üç ana spektral bileşen hesaplanabilmektedir (99): Çok düşük frekans (VLF), düşük frekans (LF) ve yüksek frekans (HF) bileşenleri (Tablo 2). LF ve HF'nin santral frekans ve güçlerinin dağılımı sabit değildir. Kalp atımının otonomik kontrolü değiştikçe bu santral frekans ve güçlerin dağılımı değişmektedir. VLF (VLFP), LF (LFP) ve HF (HFP) bileşenlerinin güçleri ve total gücün (TP) değerleri genellikle güç birimi ve rakamlarla ifade edilmektedir. LF ve HF bileşenlerinin değerleri normalize edilmiş birim şeklinde de hesaplanabilmektedir (143). LF veya HF'nin normalize edilmiş değeri LFP veya HFP'yi TP-VLFP'ye bölerek elde edilmektedir.

Uzun Süreli Kayıtlar

Uzun süreli kayıtlarda spektral analiz ile 24 saatlik periyottaki NN aralıkları analiz edilmektedir (116). Uzun süreli kayıtlarda VLF, LF ve HF bileşenleri yanında çok çok düşük frekanslı (ULF) bileşen de hesaplanabilmektedir (Tablo 1.5). LF ve HF bileşenleri gün boyunca sabit kalmamaktadır. Kalp atım hızının modülasyonu 24 saatlik periyotta devamlı değişmekle birlikte bu periyotta elde edilen spektral analiz LF ve HF bileşenleri, kısa süreli (5 dakikalık) kayıtlardan elde edilen spektral analiz LF ve HF bileşenlerine benzemektedir (42). 24 saatlik kayıtlarda hesaplanan spektral bileşenlerin fizyolojik anlamını açıklamak kısa süreli kayıtlardakinden daha zordur.

Frekans Ve Zaman-Alan Ölçümleri Arasındaki Korelasyon Ve Farklılıklar

Dinlenirken alınan kısa süreli kayıtlarda yapılan frekans-alan ölçümleri hakkında, zaman-alan ölçümlerine göre daha çok deneyim ve teorik bilgi vardır (50). Buna karşılık, 24 saatlik periyotta yapılan frekans ve zaman-alan ölçümleri arasında güçlü korelasyon mevcuttur (50,143). pNN50 ve RMSSD ile HFP arasında korelasyon bulunmaktadır SDNN ve SDANN indeksleri ile TP ve ULF bileşeni arasına güçlü korelasyon bulunmaktadır (50). Frekans ve zaman-alan ölçümleri arasında güçlü korelasyonun bulunmasının nedeni, bu ölçümler arasında mevcut olan matematik ve fizyolojik ilişkidir.

TABLO 1.5 BAZI ZAMAN-ALAN ÖLÇÜMLERİNİN İLİŞKİLİ OLDUĞU FREKANS-ALAN ÖLÇÜMLERİ

Zaman-alan parametreleri	İlişkili olduğu frekans-alan parametreleri
SDNN	TP
HRV trianguler indeks	TP
TINN	TP
SDANN	ULF
SDNN indeks	TP
RMSSD	HF
SDSD	HF
NN50 sayısı	HF
PNN50	HF

KHD Ölçümünde Nonlinear Metod

Nonlinear metod fractal matematik ve kaos teorisine dayanmaktadır. Kaos birden fazla bileşenli, nonlinear ve nonperiodik özellik gösteren sistemlerde oluşur (120,143). Sağlıklı bireylerde kalp atımlarının hafif düzensiz ve bir dereceye kadar kaotik olduğu düşünülürse, kaotik teorisinin kalp atım dinamiğinin daha iyi anlaşılmasını sağlayacağı hipotezi ortaya atılabilir. Çalışmalarda, anormal RR dalgalanmaları tespit etmede matematiksel fractal analizin standard HRV ölçümlerine göre daha iyi olduğu gösterilmiştir (93).

KHD'nin Bileşenleri

Kalp atım hızı ve ritmi, otonomik sinir sistemi kontrolü altındadır. Parasempatik sinir sistemi, etkilerini vagus sinirinden asetilkolin salınımıyla göstermektedir. Sempatik sinir sistemi, kalp atım hızı üzerindeki etkilerini epinefrin ve norepinefrin salınımıyla göstermektedir. Parasempatik ve sempatik otonom sinir sistemleri devamlı etkileşim halindedir. Dinlenme halinde vagal tonus hakimdir (75). Bundan dolayı, dinlenme halindeki KHD vagal modülasyona bağlı olarak gelişmektedir (75). Ayağa kalkma veya egzersiz sırasında sempatik tonus artmakta ve parasempatik tonus azalmaktadır (79). Dinlenme halinde, RR aralığındaki değişkenlik, kalp atım hızı kontrol mekanizmalarının atımdan atıma olan etkilerine bağlıdır (5). Vagal afferent sinirlerinin uyarılması, refleks vagal efferent aktivite artışı ve sempatik aktivite inhibasyonuna neden olmaktadır. Sempatik afferent sinir uçlarının uyarılmasından sonra ise refleks sempatik aktivite artışı ve vagal aktivite inhibasyonu oluşmaktadır. Efferent sempatik ve parasempatik aktivite senkronize olarak her kalp atımında sinüs nodunu etkilemektedir. Efferent sempatik ve parasempatik aktivitedeki modülasyon santral (vazomotor ve solunum merkezi) ve periferik (arteryal kan basıncı osilasyonu ve solunum hareketleri) osilatörler ile olmaktadır (99). Bu osilatörler efferent sinirlerde ritmik aktivite artışına, bu da RR aralığında kısa ve uzun süreli osilasyonlara neden olmaktadır. RR aralığının analizi ile;

- a) antral osilatörler
- b) sempatik ve parasempatik efferent aktivite
- c) hormonal faktörler
- d) sinüs nodunun durum ve fonksiyonları

hakkında bilgi edinilebilmektedir. KHD spektral analizinin kullanılmasıyla sinüs nodundaki sempatik ve parasempatik sinir sisteminin kalp atım hızı modülasyonuna olan etkileri daha iyi anlaşılmıştır. HF bileşeninin oluşumunda efferent vagal aktivite önemli rol oynar (99). HF bileşeni sinüs nodu parasempatik aktivitesinin durumunu gösterir. LF sempatik ve parasempatik aktivite ile ilişkisi olan iki bileşenden oluşmaktadır (6,16). LF bileşeni sempatovagal dengeyi göstermektedir. Sempatovagal dengeyi göstermek için LF/HF oranı da kullanılmaktadır (99). Normal sağlıklı yetişkinlerde LF/HF oranı genellikle 1-2 arasındadır. Gün boyunca LF ve HF değerleri devamlı değişmektedir (99,143). LF değerleri gündüzleri, HF değerleri ise geceleri yükselmektedir. LF ve HF bazı durumlarda artabilir. Sağlıklı bireylerde ayakta durma, mental stres ve orta derecede egzersizden sonra LF değerleri

artmaktadır. Kontrollü solunum, yüze soğuk uygulama ve etrafında dönme gibi durumlarda ise HF değerleri artmaktadır (99,143). ULF, VLF ve VHF bileşenlerinin tam olarak hangi fizyolojik durumlar ile ilişkili olduğu ve klinik önemi hala bilinmemektedir. ULF'nin nöroendokrin ritimle, VLF bileşeninin ise sempatetik aktiviteyle ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Bazı Patolojik Durumlarda Olan KHD'deki Değişiklikler

MİYOKARD İNFARKTÜSÜ: MI'den sonra otonomik sinir sistemi cevabı değişmektedir (15,38). Transmural infarktüstten sonra hem vagal hem de sempatik sinir sistemi etkilenirken subendokardiyal infarktüste yalnız parasempatik lifler zarar görmektedir. Sempatik sinir sistemi etkilenmeden vagal sinir sisteminin zarar görmesi aritmi oluşma riskini arttırmaktadır. Eğer zarar gören doku alanı küçükse kardiyak otonomik tonus dengesindeki bozulma çok az olacaktır. MI'den sonra, zarar görmüş zonun sınırlarında, normal miyokard hücreleri ve nekroze doku komşuluk halinde bulunmaktadır. Bu zonda, dokunun otonomik inervasyonunun heterojenitesinin fazla olmasından dolayı aritmi sık olmaktadır. MI'de miyokardiyumun tam denervasyonundan sonra miyokardiyumda katekolaminlere karşı süpersensitivite gelişmektedir. Akut MI'den sonra erken dönemlerde KHD azalmaktadır (70). KHD birkaç hafta içinde yükselmeye başlar ve 12-16 ayda maksimuma ulaşır (48). KHD akut MI'den 12-16 ay sonra bile normale dönmemektedir (48,92). MI'den sonra vagal aktivitede düşme ve sempatik aktivitede artma olmaktadır (67). MI'den sonra KHD indekslerinden TP, LFP ve HFP azalmaktadır (49). Spektral bileşenlerden LF ve HF değerlerindeki normal sağlıklı bireylerde görülen gündüz-gece değişiklikleri kaybolmaktadır. MI geçiren ve çok düşük HRV'si olan hastalarda kalan enerjinin çoğu VLF frekans aralığında yoğunlaşmaktadır (47). Solunumla ilişkili olan HF aralığına çok az enerji düşmektedir (143). Bu tür spektral örnek ileri kalp yetmezliği olan hastalarda veya kalp transplantasyonundan sonra görülmektedir (85). MI'den sonra gelişen KHD'deki düşmenin mekanizması tam bilinmemekle beraber, muhtemelen kalbin nörolojik aktivitesindeki bozulmaya bağlıdır. MI'den sonra kalbin normal geometrik şekli bozulmaktadır. Kalp kasılması sırasında nekrotik ve nekrotik olmayan segmentlerde bulunan sinir uçları zarar görmektedir. Zarar gören sempatik afferent lifler aşırı derecede uyarılmaktadır (58). Sempatik aktivitedeki artış sinüs noduna giden vagal liflerdeki aktiviteyi azaltmaktadır. MI'den sonra sinüs nodunun sinirsel uyarılmaya karşı hassasiyetinin azalması da KHD'nin düşmesinde rol oynamaktadır (93). Akut MI'den sonra hastaları erken dönemde (akut MI geçirdikten 2-3 gün sonra) ve

hastaneden taburcu olmadan önce (akut MI geçirdikten 1-3 hafta sonra) HRV ile değerlendirmek prognozları hakkında önemli bilgiler vermektedir (70). Akut MI geçirdikten 1 yıl sonra bile KHD analizi ile yapılan ölçümlerle mortalite hakkında bilgi edinilebilmektedir (45). Akut MI'de KHD azalması mortalite ve aritmi komplikasyonu için güçlü bir prediktördür (64). Buradaki KHD'nin prediktör özelliği, risk düzeyini belirlemek için kullanılan sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (SVEF) düşüklüğü, ventriküler ektopik aktivite ve geç potansiyel gibi faktörlerden bağımsızdır(64). Bütün nedenlere bağlı mortalitede KHD'nin prediktör değeri SVEF'ye benzerdir. Buna karşılık, ani kardiyak ölüm ve ventriküler taşikardiye bağlı mortalitede KHD'nin prediktör değeri SVEF'den daha iyidir (138). Bunlardan, KHD'nin aritmiye bağlı mortalitedeki prediktör değerinin aritmiye bağlı olmayan mortaliteden daha güçlü olduğu sonucu çıkmaktadır. Fakat akut MI'den sonra ani olan ve ani olmayan kardiyak ölüm gelişen hastalardaki KHD'ler arasında bariz bir fark gözlenmemektedir. KHD'nin diğer tekniklerle birlikte kullanılması durumunda pozitif prediktif değeri artmaktadır. MI'den sonra erken dönemde SDNN, sol ventrikül disfonksiyonu, serum kreatin kinaz düzeyi ve Killip sınıfı ile anlamlı bir korelasyon göstermektedir (70). MI geçiren ve sağ kalan hastalarda yapılan spektral HRV analizlerinde prediktif değeri en yüksek olan KHD bileşenlerinin ULF ve VLF bileşenleri olduğu bildirilmiştir (47). Bu hastalarda KHD'deki enerjinin %95'i ULF ve VLF bileşenlerinde yoğunlaşmaktadır. MI geçiren hastalarda risk düzeyini belirlemede ULF ve VLF bileşenlerinin zaman-alan metoduna üstünlüğü yoktur (111). Akut MI'den sonra gelişen KHD düşüklüğünün doğrudan mortaliteyi artırıp arttırmadığı tam bilinmemektedir. Belki de, bu hastalarda KHD; yalnızca kötü prognozu belirleyen bir göstergeden ibarettir. KHD analizinin ilk kullanılmaya başlandığı yıllarda MI geçiren hastalarda risk düzeyini belirlemek için 24 saatlik kayıt kullanılırken, daha sonraları kısa süreli kayıtlar kullanılmaya başlandı. Kayıt yapılan süre uzadıkça risk düzeyini belirlemedeki prediktif değeri artmaktadır. Bundan dolayı MI'den sonra risk düzeyini belirlemek için 24 saatlik kayıtlar önerilmektedir. Buna karşılık, MI geçiren hastalarda KHD ile tarama için kısa süreli kayıt alınabilir (111). MI'den sonra kısa süreli kayıtların, risk düzeyini belirlemede 24 saatlik kayıtlara göre spesifisitesi daha düşük, ancak sensitivitesi aynıdır (143).

KALP YETMEZLİĞİ: Kalp yetmezliği olan hastalarda KHD düşmektedir (60). Zaman- alan ölçümlerindeki azalma ile kalp yetmezliği şiddeti arasında paralellik mevcuttur. Spektral bileşenler ile ventriküler disfonksiyon arasındaki ilişki daha komplekstir. Kalp yetmezliğinin ilk evrelerinde sempatetik aktivitede artış ve parasempatetik tondaki azalmadan dolayı LF'de

yükselme, HF'de ise düşme olmaktadır. Kalp yetmezliği ilk evrelerinde görülen sempatetik aktivitedeki artış aritmi ve ani ölüm sıklığının artmasına neden olmaktadır (60). Kalp yetmezliğinin daha ileri safhalarında sempatetik aktivasyon düzeyinin çok yüksek olmasına rağmen LF çok düşük çıkmaktadır. LF bazen tespit edilemeyecek kadar düşük çıkmaktadır. Kalp yetmezliğinin son evrelerinde kardiyak denervasyon olduğu kalp transplantasyonuna benzer olarak HRV'nin tüm bileşenleri azalmaktadır.

ESANSİYEL HİPERTANSİYON VE SOL VENTRİKÜL HİPERTROFİSİ:

Esansiyel hipertansiyonun erken dönemlerinde sempatik aktivitede artış olmaktadır. Singh ve arkadaşlarının hipertansif hastalarda yaptığı bir çalışmada LF bileşeninde artış, HF bileşeninde ise azalma tespit etmişlerdir (57). Hipertansif hastalarda ayağa kalkma ile oluşan LFP'teki artış ve HFP'teki düşme normal bireylere göre daha az olmaktadır (91). Diastolik kan basıncına göre sınıflandırılan hipertansiyonda hipertansiyonun şiddeti ile dinlenirken çekilen kısa süreli kayıta hesaplanan LFP arasında anlamlı korelasyon görülmektedir (91). Uzun süreli (24 saatlik) kayıtlarda, LF bileşenindeki normal bireylerde görülen ritmik değişiklikler hipertansif hastalarda görülmemektedir (73). Normal sağlıklı bireylerde gece görülen HF artışı, bu hastalarda daha az olmaktadır. Bu değişiklikler hipertansif hastalarda sempatik modülasyonun arttığını ve günlük spontan sempatovagal dengedeki osilasyonun azaldığını düşündürmektedir. Mussalo ve ark. yaptığı bir çalışmada KHD'deki bozulma şiddetiyle hipertansiyon şiddeti arasında bir ilişkinin olduğu gösterilmiştir (48). Sol ventrikül hipertrofisi olan hastalarda kardiyovasküler mortalite ve ani kardiyak ölüm daha sık olmaktadır (21). Hipertansiyona bağlı sol ventrikül hipertrofisi gelişen hastalarda KHD daha düşüktür. KHD ve sol ventrikül kitle indeksi arasında negatif bir korelasyon mevcuttur. Sol ventrikül hipertrofisi olan hastalarda ani kardiyak ölüm ile KHD düşüklüğü arasında bir ilişkinin olabileceği söylenebilirse de bu konuda daha ileri çalışmalar yapılması gerekmektedir.

DİABETES MELLİTUS: Diabetes mellitusta KHD azalmaktadır (40). KHD, diyabetik nöropati gelişen hastalarda diyabetik nöropati gelişmeyen hastalara göre daha düşüktür(40). HRV'si düşük olan diyabetik hastaların prognozu daha kötüdür. Diyabetik nöropati bulguları henüz gelişmemiş hastalarda bile LFP ve HFP daha düşük olmaktadır. Bunun için KHD'nin, erken dönemde diyabetik nöropati komplikasyonu gelişecek ve prognozu kötü olan hastaları tespit etmek için kullanılabileceği kabul edilmektedir. Günümüzde KHD analizi, diyabetik hastaların risk düzeyini belirlemede klinik bir test olarak kullanılmaktadır. Diyabetik nöropati teşhisinde ve risk düzeyini belirlemede başlıca üç KHD metodu kullanılmaktadır.

1) Basit hasta başı RR aralık metotları

2) Uzun süreli zaman-alan analizi: kısa süreli testlerden daha spesifiktir.

3) Kısa süreli frekans-alan analizi: sempatik ve parasempatik disfonksiyonu birbirinden ayırmada yararlıdır. Risk düzeyini belirlemede kullanılan en hassas KHD metodu kısa süreli, dinlenirken yapılan frekans-alan analizidir (41). 24 saatlik holter kayıtlarından hesaplanan KHD, diyabetik nöropati teşhisinde hasta başında yapılan testlerden (valsalva manevrası, ortostatik hipotansiyon ve derin solunum) daha sensitiftir. En çok kullanılan metotlar, NN50 ve SSSD metotlarıdır (143). Diyabetik nöropati gelişen hastalarda frekans-alan analizinde aşağıdaki anormallikler görülebilir:

1) Tüm spektral bileşenlerin güçlerinde düşme: En sık görülen bulgudur (40).

2) Ayağa kalkma ile oluşan LF bileşenindeki artışın görülmemesi: Bu, sempatik cevabın bozulduğunu veya baroreseptör sensitivitesinin azaldığını göstermektedir (40).

3) TP'de anormal derecede düşme ve LF/HF oranında değişme olmaması (44).

4) LF santral frekansında sola kayma: Bunun fizyolojik önemi bilinmemektedir.

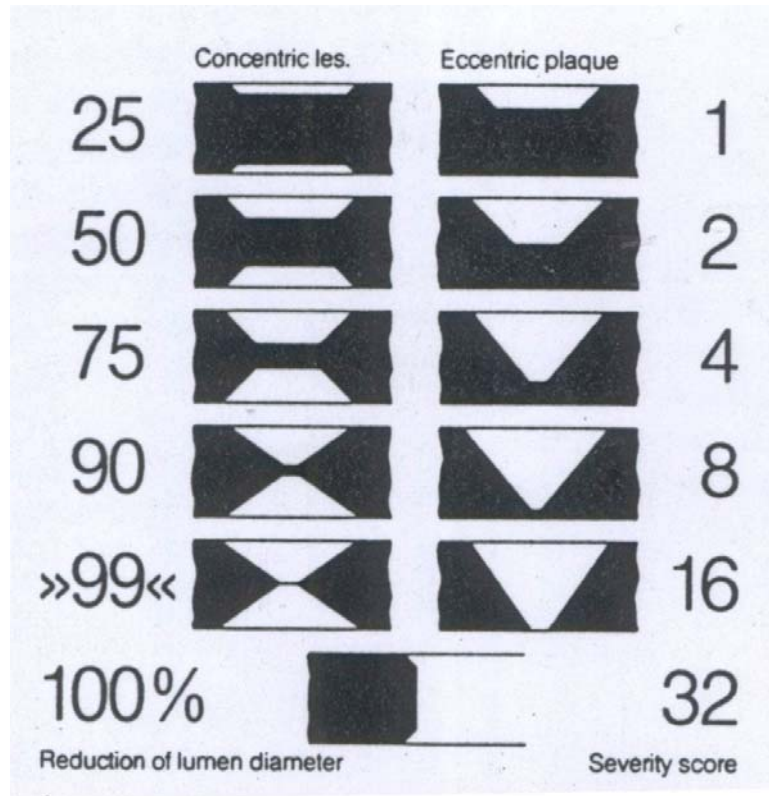
KARDİYAK TRANSPLANTASYON: Yeni kalp transplantasyonu geçiren hastalarda HRV düşmekte ve spektral bileşenler kaybolmaktadır (85). Bazı hastalarda zamanla, spektral bileşenler yeniden görülmektedir (110). Bu spektral bileşenler genellikle sempatik sinir sistemi kaynaklı olup kardiyak transplantasyondan 1-2 yıl sonra görülmektedir. Bunun kardiyak transplantasyondan sonra kardiyak inervasyonun yeniden gelişmesine bağlı olabileceği düşünülmektedir. Bazı hastalarda solunumla ilişkili HF bileşeni görülmektedir. HF bileşeninin nörolojik olmayan bir mekanizma ile oluştuğu düşünülmektedir.

KORONER REVASKÜLARİZASYON: Koroner arter hastalığı olan perkütan koroner anjiyoplasti uygulanan hastalarda, işlemten sonraki ilk haftata KHD'nin düştüğü gösterilmiştir (55). Çalışmalarda, perkütan koroner anjiyoplasti uygulanan hastalarda 2. haftadan sonra KHD'nin düzeldiği, hatta parasempatetik bileşeninin girişim öncesine göre arttığı gösterilmiştir (55). Koroner bypass yapılan hastalar koroner arter bypasstan sonraki ilk 4-6 haftada koroner bypass öncesine göre KHD düşmektedir (51). Uzun dönem takiplerde, 3. ayda KHD'nin yükseldiği ve bypass öncesi değerlere yaklaştığı gösterilmiştir (51). Birçok hastalıkta çalışılmasına rağmen, günümüzde KHD pratik klinik uygulamada yalnız iki durumda kullanılmaktadır. Bunlar, akut MI sonrası risk düzeyini belirlemek ve diyabetik nöropatiyi erken dönemde tespit etmektir. Sonuç olarak, KHD analizi basit bir yöntem olup,

KAH, diabetes mellitus ve hipertansiyon gibi hastalıklarda azalmaktadır. KHD deki azalma kötü prognoz ve yüksek mortaliteyi göstermektedir.

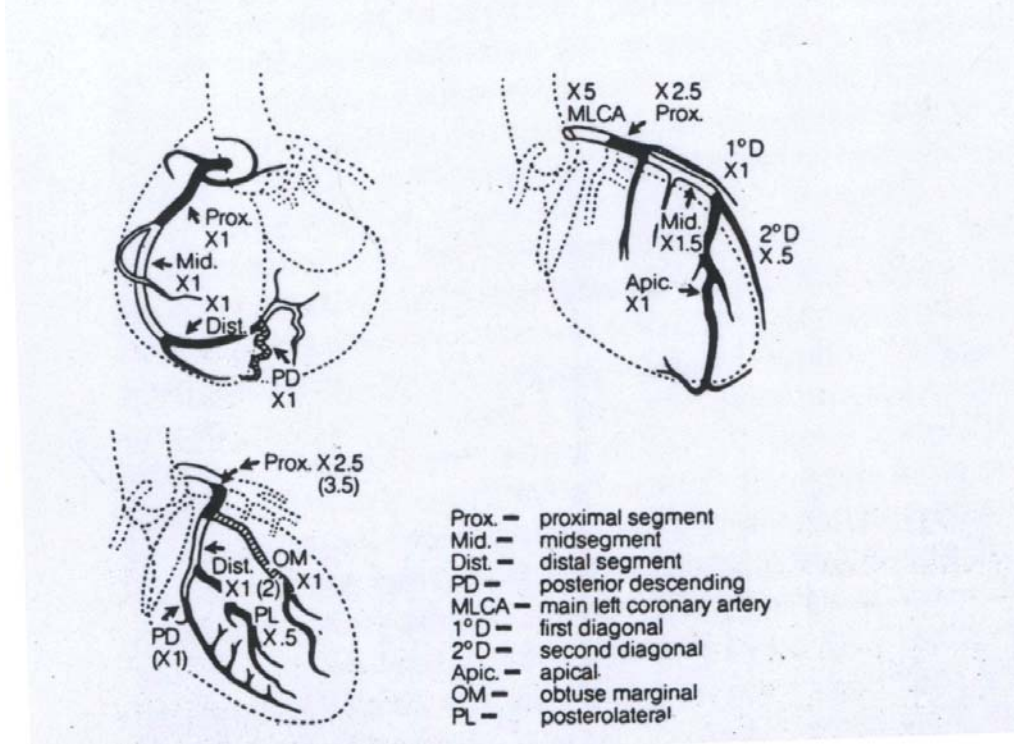
Gensini Skoru

Gensini Skoru, koroner arter hastalığının yaygınlığını ve ciddiyetini değerlendirmede kullanılan bir parametredir. Bu teknik Gensini tarafından tanımlanmıştır. Anjiyografik stenoz derecesine göre %0~25 arası darlık için 1 puan, %25~50 arası darlık için 2 puan, %50~75 arası darlık için 4 puan, %75~90 arası darlık için 8 puan, %90~99 arası darlık için 16 puan ve %100 total lezyon için 32 puan verilir.



Şekil 1 Gensini skorunda kullanılan lezyon yüzdesi ve çarpım faktörleri.

Daha sonra her bir ana koroner arter ve her bir segment için tanımlanmış olan katsayı ile çarpılır ve sonuçlar toplanır.



Şekil 2 Gensini skorlamasında kullanılan damar segmentine göre çarpım faktörleri.

GEREÇ ve YÖNTEM

Hasta Seçimi

Çalışma grubuna Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji polikliniği ve yataklı servislerine göğüs ağrısı nedeniyle başvuran ve yapılan non-invaziv testlerde koroner anjiyografi endikasyonu konulan hastalar arasında koroner anjiyografide obstrüktif lezyon tespit edilen hastalar alınmıştır. Yapılan koroner anjiyografide normal koroner arter anatomisi tespit edilip obstrüktif lezyon tespit edilmeyen hastalar ise kontrol grubunu oluşturmuşlardır.

Çalışma Yöntemi

Çalışmaya alınan 132 hasta ve 132 kontrol hastasına antropometrik ölçümleri ağırlık, boy, vücut kitle indeksi, bel çevresi, kalça çevresi ve aynı zamanda çalışma için gerekli olan onam formunu içeren bir anket verilmiştir. Hastaların çalışma için izinleri alındıktan sonra gerekli antropometrik ölçümler yapılmıştır. Bu anket formu ile hastaların anamnez, sistem sorgusu ve fizik muayenelerini içeren belgeler laboratuvar bulguları (tam kan sayımı, açlık kan şekeri, böbrek fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri, tiroid fonksiyonları, lipid profili), 12 kanallı EKG, renkli doppler ekokardiyografi(Ge-Vivid 7 pro,General electric,Florida,ABD), 24 saatlik holter(Del Mar Reynolds Medical,İrvine,CA,ABD) ve kalp hızı değişkenliği hesaplama sonuçları, koroner anjiyografi raporları bir dosya halinde istatistik testler ve ileri değerlendirmeler yapılmak üzere düzenlenmiştir.

Kalp hızı değişkenliği. Tüm olgularda 24 saat süreyle üç kanallı Holter (Del Mar Reynolds Medical,İrvine,CA,ABD) izlemesi yapıldı. Ektopik vurular kayıtlardan silindi ve ardışık tüm RR intervalleri beş dakikalık kayıtlardan elde edildi. Kaydedilen süre 18 saatin altında ve normal sinüs vurusu %85'in altında ise kayıtlar değerlendirmeye alınmadı. Zaman ve frekansadayan ölçümler kılavuzlarda önerildiği gibi yapıldı.(315)(122) Kalp hızı değişkenliğinin analizi için,ortalama kalp hızı, bütün NN intervallerinin standartsapması (SDNN), 5 dakika ortalama NN intervallerinin standart sapması (SDANN), ardışık NN aralıkları farklılıklarının kareleri toplamının karekökü RMSSD) zamanla ilgili parametrelerden ölçüldü. SDNN'deki azalmanın, sinüs nodunun azalmış vagal aktivitesini ve artmış sempatik aktivitesini yansıttığı düşünülmektedir. Kalp hızı değişkenliğinin güç aralıkları olan yüksek frekans (HF: 0.2-0.35 Hz),düşük frekans (LF: 0.02-0.05 Hz), çok düşük

frekans (VLF: 0.0033-0.04 Hz) ve ultra düşük frekans (ULF:<0.003 Hz) değerleri frekansa dayalı yöntemlerden FFT (fast Fourier transform) analizi kullanılarak ölçüldü.(Del Mar Reynolds Impresario Holter Programı) Holter Çalışmalarında HF parasempatik aktivitenin,LF ise sempatik ve parasempatik aktivitenin belirteci olarak kullanılır.(244) Ayrıca, sempatovagal dengeninbir göstergesi olan LF/HF oranı da ölçüldü. Yüksek LF/HF (>2) değerleri, sempatik aktivitenin lehine olacak şekilde sempatovagal dengede bir bozulma olduğunu gösterir.(315) Frekansa dayalı ölçümler sirkadyen(gündüz, gece, 24 saat) bir değişim gösterirler. Gündüz ölçümleri en az 6, saat en fazla 10 saat; gece ölçümleri ise en az 4 saat, en fazla 6 saati kapsayacak şekilde hesaplandı.

İstatistiksel İncelemeler

Analiz için ‘SPSS 15.0 for Windows’ programı kullanıldı. Veriler dağılım durumlarına göre ortalama $\pm$ Standard sapma (SS) ve medyan(%25-%75) olarak ifade edilerek ; bağımsız değişkenlere ait karşılaştırmalarda Student T test ve Mann –Whitney U testi, veriler arasındaki korelasyonlarda Pearson , Spearman testleri ve Parsiyel Korelasyon analizleri yapıldı. İstatistiksel değerlendirmede 0.05 in altındaki p değerleri anlamlı istatistiki sonuç olarak kabul edildi. Ayrıca “Çoklu Doğrusal Regresyon Analizi”- Backward Yöntemi ile koroner arter hastalığına ait yayagınlık ve lezyon ciddiyeti düzeyleri ile kalp hızı değişkenliği verilerinden elde edilen indirekt otonomik ölçümler arasındaki doğrusal ilişkilerin önemi incelendi. Bu değerlendirmelerin sonrasında ek olarak Çoklu Varyans Analizi (MANOVA ve MANCOVA) uygulanarak cinsiyet, yaş, boy, kilo ve bel/kalça çevresi oranlarının sonuçlar üzerindeki etkileri incelendi.

Etik Kurul Onayı

Bu çalışma Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından 29/04/2009 tarih ve “2009/065” sayılı etik kurul onayı almıştır.

BULGULAR

Çalışma Grubunun Antropometrik Verileri

Çalışma grubunda 132 erkek ve 132 kadın yer almıştır. Vücut ağırlığı ortalamaları dışında anthropometrik değerler açısından cinsiyetler arasında anlamlı fark bulunmamaktadır.

Tablo 2.1

İstatistiksel Değerlendirme Sonuçları

TABLO 2.1. ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLER				
	Kadın (ortalama±SS) N:132	Erkek (ortalama±SS) N:132	p	
Yaş	53.90±15.23	56.97±12.72	0.082	
Kilo	73.01±12.31	77.83±13.87	0.045	
VKİ	28.93±5.42	27.49±4.38	0.112	
Bel Çevresi	104.13±12.73	102.00±11.45	0.589	
Kalça Çevresi	106.31±9.63	102.36±6.72	0.209	
T. Kol	200.70±48.06	178.15±40.88	<0.001	
LDL	107.26±41.06	102.51±32.00	0.332	
24 Saatteki	Max. Kalp Hızı	116.53±18.95	118.58±17.19	0.636
	Ort. Kalp Hızı	74.40±9.94	72.37±8.03	0.344
	LF/HF	2.02±1.43	3.02±2.05	0.031
Norm LF	55.43±16.72	66.72±27.32	0.060	
Norm HF	37.12±15.85	31.58±17.15	0.186	

Student T test, SS: Standard sapma, p<0.05.

Kan basıncı ve kalp hızı değişkenliği verileri cinsiyetler arasında fark göstermemiştir.

(Tablo 2.2)

TABLO 2.2.KATILIMCILARA AİT KAN BASINCI, KALP HIZI DEĞİŞKENLİĞİ VE BİYOKİMYASAL İNCELEMELER

	Kadın	Erkek	MWU (p)
Sistolik TA	125 (120-130)	120 (110-130)	0.747
Diastolik TA	80 (70-85)	80 (70-86)	0.260
Gündüz LFHF/Gece LFHF	1.35 (0.93-2.63)	1.04 (0.82-1.81)	0.098
VLf	294.0 (138.9-1013.7)	548.9 (339.7-731.1)	0.364
LF	247.7 (92.5-510.2)	342.7 (125.9-504.8)	0.682
HF	122.9 (39.1-547.9)	116.7 (34.8-261.11)	0.506
Total	923.5 (270.3-1853.6)	981.9 (566.9-1445.7)	0.828
PNN50	4.4 (1.9-13.1)	5.3 (2.4-13.6)	0.490
RMSSD	35.1 (22.2-65.0)	36.5 (26.5-47.1)	0.928

Mann-Whitney U Test, Median(%25-%75), p<0.05

Koroner arter hastalığının yaygınlığı ile kalp hızı değişkenliği verileri arasındaki bağıntılar incelendiğinde; LFHF₂₄-KAH Yaygınlığı arasında pozitif yönlü ve istatistiksel olarak anlamlı, Norm LF-KAH Yaygınlığı arasında pozitif yönlü ve istatistiksel olarak anlamlı, Norm HF-KAH yaygınlığı arasında negatif yönlü ve istatistiksel olarak anlamlı, Gündüz LFHF₂₄ / Gece LFHF₂₄ arasında negatif yönlü ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir (Tablo 2.3).

TABLO 2.3.KORONER ARTER HASTALIĞININ YAYGINLIĞI İLE KALP HIZI DEĞİŞKENLİĞİ VERİLERİ ARASINDAKİ BAĞINTILAR

	r	p
LFHF ₂₄ -KAH Yaygınlığı	+0.368	0.003
Norm LF-KAH Yaygınlığı	+0.365	0.003
Norm HF-KAH Yaygınlığı	-0.355	0.004
HF ₂₄ -KAH Yaygınlığı	-0.207	0.097
	r	p
Gündüz LFHF ₂₄ / Gece LFHF ₂₄ *	-0.264	0.038

Pearson Korelasyon Analizi, *:Spearman Korelasyon Analizi , p<0.05

Yaş, cinsiyet, kilo, total kolesterol, LDL kolesterol, AKŞ faktörlerinin dahil edildiği MANCOVA analiz modellerinde KAH yaygınlığının, bu faktörlerin etkisi kontrol altına alındıktan sonra dahi otonomik fonksiyonlar üzerinde önemli etkisi bulunmaktadır. [F= 6.126 , P=0.004, MANCOVA (Wilks Lambda)]

TARTIŞMA

Çalışmamızdan elde edilen sonuçlar koroner arter hastalığı (KAH) olan hastalarda artmış sempatik ve azalmış parasempatik aktivitenin varlığını göstermiştir. Yaş, cinsiyet, kilo, total kolesterol, LDL kolesterol, AKŞ faktörlerinin etkisi istatistik olarak kontrol altına alındıktan sonra da KAH yaygınlığının otonomik fonksiyonlar üzerinde önemli etkisi bulunmaktadır.

KAH bulunan hastalarda otonomik disfonksiyonun varlığı bugüne kadar yayınlanan çok sayıda çalışmada ortaya konmuştur (62).

KAH oluşumu, yaygınlığı ve lezyonların ciddiyetinde rol oynayan temel faktörler arasında öncelikli olarak koroner arter anatomisi, hemodinamik faktörler ve bu faktörleri etkileyen fizyolojik regülatuar mekanizmalar ve koroner arter tonusunu belirleyen otonomik fonksiyonlardaki bozukluklar temel rol oynamaktadırlar.

Huikuri ve ark.(147), koroner arter hastalığı olan ve olmayan iki grup hastayı kalp atım hızı değişkenliği incelenerek otonomik disfonksiyonun varlığını araştırmışlardır. İlerleyici koroner arter hastalığı olan hasta grubunun, kontrol grubuna göre anlamlı derecede otonomik disfonksiyon tespit eden araştırmacılar aynı zamanda kalp atım hızı değişkenliği ile ilerleyici koroner arter hastalığının anlamlı derecede ilgili olduğunu ortaya koymuşlardır.

Çalışmamızda olgulardan elde edilen verilere göre koroner arter hastalığının yaygınlığı Gensini skoru ile değerlendirilmiştir. Gensini skoru koroner arter hastalığının yaygınlığı ve ciddiyetinin aynı anda değerlendirilerek kantitatif olarak ifade edilmesini sağlayan önemli bir görsel değerlendirme verisidir. Gensini skoru ile kalp hızı değişkenliği verileri arasındaki bağıntılar incelendiğinde; LFHF₂₄-KAH Yaygınlığı arasında pozitif , Norm LF-KAH Yaygınlığı arasında pozitif , Norm HF-KAH Yaygınlığı arasında negatif ve Gündüz

LFHF₂₄ / Gece LFHF₂₄ arasında negatif bir bağıntı tespit edilmiştir. Bu durum koroner arter hastalığının yaygınlık ve ciddiyeti arttıkça sempatik aktivasyonun artıp parasempatik aktivasyonun azaldığını göstermektedir. Ayrıca gece normalde düşüş göstermesi gereken sempatik aktivasyonun yüksek kalması gündüz ve gece arasındaki sempatik fluktuasyonu da azaltmaktadır.

KAH hastalarında varlığı gösterilen adrenerjik aktivite artışı, renin- angiotensin. aldosteron sisteminin aktivasyonu ile yakından ilgilidir. Artan angiotensin II düzeyleri adrenerjik nörotransmitter iletimini kolaylaştırır. Bu durum iskemi ile doğru orantılıdır. KAH da iskemik, nekrotik ve kasılmayan segmenter kalp vuruları sırasında geometrik değişikliklere yol açarak sempatetik afferent sinir uçlarının uyarımına neden olmaktadır.

Çalışmamızda KAH tespit edilen hastalarda sempatetik uyarım artışı hipotezini destekler niteliktedir. Ayrıca KAH'da SA nod hücrelerinde nöral parasempatik modülasyonlara geçici yanıtsızlık meydana gelir. KHD'deki azalma vagal aktivitedeki azalmayı yansıtmaktadır.

Akut Mİ sonrası KHD'deki sirkadyen değişiklikler azalır. İnfarktüsün akut dönemindeki ortalama kalp hızı, pik kreatin kinaz-MB düzeyi ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ile ters ilişkilidir.(70) Akut dönemde 24 saatlik SDNN azalması sol ventrikül disfonksiyonu, pik kreatin kinaz-MB ve killip klasifikasyonu ile ilişkilidir.(70) Trombolitik kullanımı ile KHD'deki azalma daha erken ve daha ağır görülebilmektedir.(46)(56) İnfarktüstən sorumlu arteri tıkalı olan olgularda da KHD daha düşük bulunmuştur. Mİ sonrası iyileşme periyodu değerlendirildiğinde 3.aya doğru KHD'nin arttığı 9.aya doğru plato yaptığı görülmüş,ancak sağlıklı kontrollerle göre her zaman düşük kaldığı gözlenmiştir.(46)

KAH olan, Miyokard infarktüsü (MI) geçiren veya kalp yetmezliği olan HRV'si düşük hastalarda ani kardiyak ölüm ve aritmi daha sık görülmektedir (76). Koroner Arter Hastalığının yaygınlığı; koroner anjiyografide obstrüktif lezyon tespit edilen hastalarda otonomik fonksiyonlar ile lezyonların yaygınlığı ve ciddiyeti arasında bu çalışmada anlamlı derecede ilişki bulunmaktadır. Koroner arter hastalığının yaygınlığı artıça otonomik fonksiyonlarda değişiklikler meydana gelmekte ve KHD azalmaktadır

SONUÇ

Koroner arter hastalığının yaygınlığı ve ciddiyeti ile otonomik fonksiyonlar arasındaki bağıntıları inceleyen çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlara göre koroner arter hastalığının yaygınlığı arttıkça otonomik fonksiyonlarda da bir bozulma meydana gelmektedir.

KAYNAKLAR

1. Murray CJ, Lopez AD. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study . Lancet 1997 ; 349: 1436-1442.
2. Aengevaeren WRM, Uijen GJH, Jukema JW, Bruschke AVG, van der Werf T. Functional evaluation of lipid lowering therapy by pravastatin in the regression growth evaluation statin study (REGRESS). Circulation 1997;96:429 –35
3. AFCAPS/TexCAPS Research Group. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. JAMA. 1998;279:1615–1622
4. Akselrod S, Gordon D, Madwed JB, Snidman NC, Shannon DC, Cohen RJ. Hemodynamic regulation: Investigation by spectral analysis. Am J Physiol 1985; 249:867-75
5. Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Berger AC, Cohen RJ. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat to beat cardiovascular control. Science 1981; 213:220-22
6. Al Suwaidi J, Hamasaki S, Higano ST, et al. Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. Circulation. 2000;101:948–954
7. American Heart Association: Heart Disease and Stroke Statistics-2007 Update. AHA, Dallas, Texas, 2007
8. Anderson TJ, Gerhard MD, Meredith IT, Charbonneau F, Delagrang D, Creager MA, Selwyn AP, Ganz P. Systemic nature of endothelial dysfunction in atherosclerosis. Am J Cardiol. 1995;75:71B–74B
9. Anderson TJ, Uehata A, Gerhard MD et al . Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. J Am Coll Cardiol. 1995; 26:1235–1241
10. Anderson TJ. Assessment and treatment of endothelial dysfunction in humans. J Am Coll Cardiol. 1999;34;631-638
11. Angelini P, Villason S, Chan AV, Diez JG. Normal and anomalous coronary arteries in humans. In: Angelini P, ed. Coronary Artery Anomalies: A Comprehensive Approach. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999:27–150.
12. Angelini P. Coronary Artery Anomalies: An Entity in Search of an Identity. Circulation 2007;115;1296-1305
13. Appel ML, Berger RD, Saul JP, Smith JM, Cohen RJ. Beat to beat variability in cardiovascular variables: noise or music? J Am Coll Cardiol 1989; 14:1139-48
14. Ardell JL, Butler CK, Smith FM, Hopkins DA, Armour JA. Activity of in vivo atrial and ventricular neurons in chronic decentralized canine hearts. Am J Physiol 1991; 260; H713-21
15. Ardell JL. Neurohumoral control of cardiac function. In: Sperelakis N, Kurachi Y, Terzic A, Cohen MV, editors. Heart Physiology and Pathophysiology. New York: Academic Press; 2001. p. 45-59. heart. In: Zucker IH, Gilmore JP, editors. Reflex Control of the Circulation. Boca Raton FL: CRC; 1991. p.1-37
16. Ardell JL. Structure and function of mammalian intrinsic cardiac neurons. In: Armour JA, Ardell JL, editors. Neurocardiology. New York: Oxford University Press; 1994. p. 59-114
17. Armour JA, Hopkins DA. Activity of in vivo ventricular neurons. Am J Physiol 1990;258; H326-36
18. Armour JA, Huang MH, Pelleg A, Slyvén C. Responsiveness of in situ canine nodose ganglion cardiac afferent neurons to epicardial mechanoreceptor and/or chemoreceptor stimuli. Cardiovasc Res 1994; 28; 1218-25
19. Armour JA. Myocardial ischemia and the cardiac nervous system. Cardiovasc Res 1999; 4; 41-54

20. Armour JA. Potential clinical relevance of the “little brain” on the mammalian heart. *Exp. Physiol* 2008; 93: 165-176
21. Bache RJ, Cobb FR. Effect of maximal coronary vasodilation on transmural myocardial perfusion during tachycardia in the awake dog. *Circ Res* 1977; 41: 648-653
22. Bellavere F. Heart rate variability in patients with diabetes and other noncardiological diseases. In *Heart Rate Variability* (Eds. Malik M, Camm AJ), p. 507-516. Armonk: Futura publishing Co., Inc., 1995
23. Berger RD, Akselrod S, Gordon D, Cohen RJ. An efficient algorithm for spectral analysis of heart rate variability. *IEEE Trans Biomed Eng* 1986; 33:900-904
24. Berne RM, Levy MD. *Cardiovascular Physiology*, 7th ed. St Louis Mosby Year Book; 1997: 1-298
25. Berne RM. Cardiac nucleotides in hypoxia: possible role in regulation of coronary blood flow. *Am J Physiol* 1963; 204: 317-322
26. Berne RM. Regulation of coronary blood flow. *Physiol Rev* 1964;44:1-29
27. Bigger JT Jr, Fleiss JL, Rolnitzky LM, Steinman RC. Frequency domain measures of heart period variability to assess risk late after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21:729-36
28. Bigger JT Jr, Fleiss JL, Steinman RC, Rolnitzky LM, Kleiger RE, Rottman JN. Frequency domain measures of heart period variability and mortality after myocardial infarction. *Circulation* 1992; 85:164-71
29. 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; 61:208-15
30. Bigger JT, Fleiss JL, Rolnitzky LM, Steinman RC. The variability of short term measures of RR variability to predict mortality after myocardial infarction. *Circulation* 1993; 88:927-34
31. Bigger JT, Fleiss JL, Steinmann RC, Rolnitzky LM, Kleiger RE, Rottman JN. Correlations among time and frequency domain measures of heart period variability two weeks after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1992; 69:891-98
32. Birand A, Kudaiberdieva GZ, Topçuoğlu Ş, Saliu S, Bozkurt A, Akgül F. Serial changes of heart rate variability after coronary artery bypass surgery. *J Clin Basic Cardiol* 1999; 2:69-72
33. Bluemel KM, Wurster RD, Randall WC, Duff MJ, O'Toole MF. Parasympathetic postganglionic pathways to the sinoatrial node. *Am J Physiol* 1990; 259: H1504-10
34. Braunwald Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular medicine. 6 th Edition. Page:1287-1288
35. Brown AM, Malliani A. Spinal sympathetic reflexes initiated by coronary receptors. *J Physiol* 1971; 212:685-705
36. Bruinsma P, Arts T, Dankelman J, Spaan JAE. Model of coronary circulation based on pressure dependence of coronary resistance and compliance. *Basic Res Cardiol* 1988; 83: 510- 524
37. Brunner-La-Rocca HP, Esler MD, Jennings GL, Kaye DM. Effect of cardiac sympathetic nervous activity on mode of death in congestive heart failure. *Eur Heart J* 2001;22:1136-43
38. Butler CK, Smith FM, Cardinal R, Murphy DA, Hopkins DA, Armour JA. Cardiac responses to electrical stimulation of discrete loci in canine atrial and ventricular ganglionated plexi. *Am J Physiol* 1990; 259: H1356-73
39. Cai H, Harrison DG. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress. *Circ Res.* 2000;87:840–844
40. Cybulsky MI, Gimbrone MA. Endothelial expression of mononuclear leukocyte adhesion molecule during atherosclerosis. *Science* 1991;251:788-791.
41. Camm, AJ, Pratt C.M, Schwartz PJ, et al. Mortality in patients after a recent myocardial infarction-a randomized, placebo-controlled trial of azimilide using heart rate variability for

- risk stratification. *Circulation* 2004;109:990-96
42. Carro' I. Cardiac neurotransmission imaging. *J Nucl Med* 2001;42:1062–76
 43. Casolo GC, Stroder P, Signorini C, et al. Heart rate variability during the acute phase of myocardial infarction. *Circulation* 1992; 85:2073-79
 44. Cason BA, Shubayev I, Hickey RF. Blockade of adenosine triphosphatesensitive potassium channels eliminates isoflurane-induced coronary artery vasodilation. *Anesthesiology* 1994;81:1245-1255
 45. Celermajer DS, Sorensen KE, Georgakopoulos D et al. Cigarette smoking is associated with dose related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. *Circulation*. 1993;88:2149–215
 46. Chakko S, Mulingtapang RF, Huikuri HV, Kessler KM, Materson BJ, Myerburg RJ. Alteration in heart rate variability and its circadian rhythm in hypertensive patents with left ventricular hypertrophy free of coronary artery disease. *Am Heart J* 1993; 126:1364-72
 47. Charles E. Kahn, Jr., MD – Collaborative Hypertext of Radiology – 2.2.1995
 48. Corson MA, James NL, Latta SSE, Nerem RM, Berk BC, Harrison DG. Phosphorylation of endothelial nitric oxide synthase in response to fluid shear stress. *Circ Res* 1996;79:984–91
 49. Craven TE, Ryu JE, Espeland MA .Evaluation of the associations between carotid artery atherosclerosis and coronary artery stenosis: a case control study. *Circulation*. 1990;82:1230-1242
 50. Culling KS, Neil HA, Gilbert M, Frayn KN (Dec 2007). "Effects of short-term low- and high-carbohydrate diets on postprandial metabolism in non-diabetic and diabetic subjects". *Nutr Metab Cardiovasc Dis*.
 51. Dai XZ. et al. Effect of indomethacin on coronary blood flow during graded treadmill exercise in dog. *AM. J Physiol*. 1984;247:H452-H458
 52. Davignon J, Ganz P. Role of Endothelial Dysfuction in Atherosclerosis. *Circulation*. 2004;109[suppl III]:III-27–III-32
 53. Dimmeler S, Fleming I, Fisslthaler B, Hermann C, Busse R, Zeiher AM. Activation of nitric oxide synthase in endothelial cells by Akt-dependent phosphorylation. *Nature* 1999;399:601–5
 54. Dole WP, Yamada N, Bishop VS, Olsson RA. Role of adenosine in coronary blood flow regulations after reductions in perfüzyon pressure *Circ Res* 1985; 56: 517-524
 55. Ewing DJ, Neilson JM, Shapiro CM, Stewart JA, Reid W. Twenty four hour heart rate variability : effects of posture, sleep and time of day in healthy controls and comparison with beside tests of autonomic function in diabetic patients. *Br Heart J* 1991; 65:239-44
 56. Fallen EL, Kamath MV, Ghista DN, Fitchett D. Spectral analysis of heart rate variability following human heart transplantation: evidence for functional reinnervation. *J Auton Nerv Syst* 1988; 23:199-206
 57. Fei L, Malik M. Short- and long-term assessment of heart rate variability for post infarction risk stratification. In: Malik M, Camm AJ, eds. *Heart rate variability*. Armonk, NY: Futura; 1995: 341-346
 58. FitzGerald GA et al. Increased prostacyclen biosynthesis in patient with severe atherosclerosis an platelet activation. *N. Engl. J Med*. 1984;310:1065-1068
 59. Folkman J, Klassbrun M, Anjiogenenic faktör. *Science* 1987; 235: 442-447
 60. Fung YC, Zweifach BW, Intaglietta M. Elastic enveriment of the capillary bed. *Circ Res* 1966; 19: 441-461
 61. Furchgott RF, Zawadzki JW. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980; 288: 373-376
 62. Furlan R, Guzzetti S, Crivellaro W, et al. Continuous 24-hour assessment of the neural regulation of systemic arterial pressure and RR variabilities in ambulant subjects. *Circulation* 1990; 81:537-47

63. Gage JE, Hess OM, Murakami T, Ritter M et al. Vasoconstriction of stenotic coronary arteries during dynamic exercise in patients with classic angina pectoris: reversibility by nitroglycerin. *Circulation*.1986; 73:865–876
64. Goldberger AL. Non-linear dynamics for clinicians: chaos theory, fractals, and complexity at the bedside. *Lancet* 1996; 347:1312-14
65. Goodson AR, Leibold JM, Gutterman DD. Inhibition of nitric oxide synthesis augments centrally induced sympathetic coronary vasoconstriction in cats. *Am J Physiol* 1994;267:H1272-8
66. Guyton AC Textbook of Medical Physiology, 7.basım .cilt 1,bölüm 25, Koroner Dolaşım ve İskemik Kalp Hastalığı Sayfa:423-435
67. Hambrecht R, Wolf A, Gielen S et al. Effect of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2000;342:454–460
68. Hamilton FN, Feigl EO. Coronary vascular sympathetic betareceptor innervation. *Am J Physiol* 1976;230:1569-1576
69. Hamos JE, Van Horn SC, Raczkowski D, Uhlrich DJ, Sherman SM. Synaptic connectivity of a local circuit neuron in lateral geniculate nucleus of the cat. *Nature* 1985: 317; 618-21
70. Hirota Miura et al. Human coronary arteriolar dilation to bradakinin depends on membrane hyperpolarization. Contribution of nitric oxide and Ca^{++} activated K^{+} channels. *Circulation*. 1999, 99: 3132-3138
71. Hirsh JA, Bishop B. Respiratory sinus arrhythmia in humans: how breathing pattern modulates heart rate. *Am J Physiol* 1981;241:620-29
72. Hogg RC, Trequatrini C, Catacuzzeno L, Petris A, Franciolini F, Adams DJ. Mechanisms of verapamil inhibition of actin potential firing in rat intracardiac ganglion neurons. *J Pharmacol Exper Ther* 1999;289: 1502-8
73. Hopkins DA, Armour JA. Location of sympathetic postganglionic and parasympathetic preganglionic neurons which innervate different regions of the dog heart. *J Comp Neurol* 1984: 229;186-98
74. Horackova M, Armour JA. Role of peripheral autonomic neurons in maintaining adequate cardiac function. *Cardiovasc Res* 1995: 30; 326-35
75. Huang MH, Ardell JL, Hanna BD, Wolf SG, Armour JA. Effects of transient coronary artery occlusion on canine intrinsic cardiac neuronal activity. *Integ Physiol Behav Sci* 1993: 28; 5-21
76. Huang, MH, Negoescu RM, Horackova M, Wolf S, Armour JA. Polysensory response characteristics of dorsal root ganglion neurons that may serve sensory functions during myocardial ischemia. *Cardiovasc Res* 1996: 32; 503-15
77. Huikuri HV, Jokinen V, Syvanne M, et al. Heart rate variability and progression of coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19:1979-85
78. Hurst's THA Heart ,9 th edition 1998;Chapter: 4 page 132
79. Ishazaka H, Okumura K, Yamabe H, Tsuchiya T, Yasue H. Endotelium-derived nitric oxide as a mediator of acetylcholine-induced coronary vasodilation in dogs. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991; 18: 665-669
80. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsen B, Lahti K, Nissen M, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001;24:683-9
81. Kamath MV, Fallen EL. Power spectral analysis of heart rate variability: a non-invasive signature of cardiac autonomic function. *Crit Rev Biomed Eng* 1993; 21:245-311
82. Kanadaşı M, Kudaiberdieva G, Birand A. Effect of the final coronary arterial diameter after coronary angioplasty on heart rate variability responses. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2002; 7:106-13
83. Kansui Y, Fujii K, Goto K, Abe I, Iida M. Angiotensin II receptor antagonist improves age-

- related endothelial dysfunction. *J Hypertens.* 2002;20:439–446
84. Kaski JC (Feb 2004). "Pathophysiology and management of patients with chest pain and normal coronary arteriograms (cardiac syndrome X)". *Circulation* 109 (5): 568–72
 85. Krum H. Sympathetic activation and the role of beta-blockers in chronic heart failure. *Aust N Z J Med* 1999; 29: 418-27
 86. Kubes P, Suzuki M, Granger DN. Nitric oxide: an endogenous modulator of leukocyte adhesion. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1991;88:4651–4655
 87. Liberthson RR, Dinsmore RE, Fallon JT. Aberrant coronary artery origin from the aorta: report of 18 patients, review of literature and delineation of natural history and management. *Circulation.* 1979;59:748 –754.
 88. Liberthson RR, Robert E, Dinsmore RE, Bharati S, Rubenstein JJ, Caulfield J, Wheeler EO, Harthorne JW, Lev M. Aberrant coronary origin from the aorta: diagnosis and clinical significance. *Circulation* 50:774-779, 1974
 89. Liberthson RR, Dinsmore RE, Fallon JT. Aberrant coronary artery origin from the aorta: report of 18 patients, review of literature and delineation of natural history and management. *Circulation.* 1979;59:748 –754.
 90. Liberthson RR, Robert E, Dinsmore RE, Bharati S, Rubenstein JJ, Caulfield J, Wheeler EO, Harthorne JW, Lev M. Aberrant coronary origin from the aorta: diagnosis and clinical significance. *Circulation* 50:774-779, 1974
 91. Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL, et al. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1986;315:1046 –51
 92. Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL, Wayne RR, Mudge GH, Alexander RW, Ganz P. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med.* 1986;315:1046–1051
 93. Macchia A, Levantesi G, Borrelli G, Franzosi MG, Maggioni AP, Marfisi R, et al. A clinically practicable diagnostic score for metabolic syndrome improves its predictivity of diabetes mellitus: the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico (GISSI)-Prevenzione scoring. *Am Heart J* 2006; 151:754.e7-754.e17
 94. Malliani A, Lombardi F, Pagani M. Power spectrum analysis of heart rate variability: a tool to explore neural regulatory mechanisms. *Br Heart J* 1994; 71:1-2
 95. Malpas SC, Maling TJB. Heart rate variability and cardiac autonomic function in diabetes. *Diabetes* 1990; 39:1177-81
 96. McAllen RM, Spyer K. The location of cardiac vagal preganglionic motor neurons in the medulla of the cat. *J Physiol* 1976; 258; 187-204
 97. Mussalo H, Vanninen E, Ikaheimo R, et al. Heart rate variability and its determinants in patients with severe or mild essential hypertension. *Clin.Physiol* 2001; 21:594-604
 98. Muzik O, Beanlands RS, Hutchins GD, Mangner TJ, Nguyen N, Schwaiger M. Validation of nitrogen-13-ammonia tracer kinetic model for quantification of myocardial blood flow using PET. *J Nucl Med* 1993;34:83-91
 99. Myers PR, Banitt PF, Guerra R Jr. Harrison DG. Characteristics of canine coronary resistance arteries: importance of endothelium. *Am J Physiol* 1989; 257: H603-H610
 100. O'Driscoll G, Green D, Rankin J et al. Improvement in endothelial function by angiotensin converting enzyme inhibition in insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest.* 1997;100:678–684
 101. Odemuyiwa O, Malik M, Farell T, Bashir Y, Poloniecki J, Camm J. Comparison of 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; 68:434-39
 102. Ortega M. A. et al. Highlights on endothelins. A review. *Pharmacol. Res* 1997;36:339-351
 103. Öri Z, Monir G, Weiss J, Sayhouni X, Singer DH. Heart rate variability. Frequency domain

- analysis. *Amb Electrocardiol* 1992;10:499-533
104. Pauza DH, Skripka V, Pauziene N, Stropus R. Morphology, distribution and variability of the epicardial neural ganglionated subplexuses in the human heart. *Anat Rec* 2000; 259: 353-82
 105. Peng HB, Libby P, Liao JK. Induction and stabilization of IkBaby nitric oxide mediates inhibition of NF- κ B. *J Biol Chem*. 1995;270:14214–14219
 106. Peter Ganz ve ark. Tesring endothelial vasomotor function. Nitric oxide, Multipotent Molecule circulation.2003;108:2049-2053
 107. Quyyumi AA, Dakak N, Andrews NP et alI. Contribution of nitric oxide to metabolic coronary vasodilatation in the human heart. *Circulation*. 1995;92:320–326
 108. Raitakari OT, Adams MR, McCredie RJ, Griffiths KA, Stocker R, Celermajer DS. Oral vitamin C and endothelial function in smokers: short term improvement, but no sustained beneficial effect. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35:1616–1621
 109. Randall DC, Brown DR, McGuirt AS, Thompson GW, Armour JA, Ardell JL. Interactions within the intrinsic cardiac nervous system contribute to chronotropic regulation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003; 285; R1066-75
 110. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-607
 111. Reneman RS. Cited by spaan, in spaan JAE. Coronary blood flow. Kluwer Academic Publishers 1991
 112. RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cell in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholin. *Nature*. 1980;228:376-376)
 113. Roberts WC. Major anomalies of coronary arterial origin seen in adulthood. *Am Heart J*. 1986;111:941–963.
 114. Rosamond W, Flegal K, Friday G, et al (Feb 2007). "Heart disease and stroke statistics--2007 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee". *Circulation* 115 (5): e69–171
 115. Rosolowsky M. et al. Synthesis of hydroxyecosatettranoic acid (HETEs) and epoxyecosatrienoic acide(EETs) by cultured bovine coronary artery endothelial cells. *Biochim. Biophys. Acta*. 1996; 1299: 267-277
 116. Ross R. Atherosclerosis; an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999;340:115–126
 117. Rossen JD, Oskarsson H, Minor RL Jr, Talman CL, Winniford MD. Effect of adenosine antagonism on metabolically mediated coronary vasodilation in humans. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 1421-1426
 118. Rottman JN, Steinman RC, Albrecht P, Bigger JT Jr, Rolnitzky LM, Fleiss JL. Efficient estimation of the heart period power spectrum suitable for physiologic or pharmacologic studies. *Am J Cardiol* 1990; 66:1522-24
 119. Rubbo H, Trostchansky A, Botti H, et al. Interactions of nitric oxide and peroxynitrite with low-density lipoprotein. *Biol Chem*. 2002;383:547–552
 120. Sabiston DC Jr, Gregg De. Effect of cardiac contraction on coronary flow. *Circulation*1957; 15: 14-20
 121. Sambucetti G, Marzullo P, Giorgetti A, Neglia D, Marzilli M, Salvadori P, L'Abbate A, Parodi O. Global alteration in perfusion response to increasing oxygen consumption in patients with single-vessel coronary artery disease. *Circulation* 1994; 90: 1696-1705
 122. Sands KE, Appel ML, Lilly LS, Schoen FJ, Mudge GH Jr, Cohen RJ. . Power spectrum analysis of heart rate variability in human cardiac transplant recipients. *Circulation* 1989; 79: 76-82
 123. Saul JP, Arai Y, Berger RD, Lilly LS, Colucci WS, Cohen RJ. Assessment of autonomic regulation in chronic congestive heart failure by heart rate spectral analysis. *Am J Cardiol* 1988; 61:1292-99
 124. Stemme S, Faber B, Holm J, Wiklund O, Witztum JL, Hansson GK. T lymphocytes from

- human atherosclerotic plaques recognize oxidized LDL. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:3893-3897.
125. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*. 1994;344:1383-1389
 126. Schorb W, Ertl G. Angiotensin II type I receptor induced signal transduction pathways as new targets for pharmacological treatment of the renin-angiotensin system. *Basic Res Cardiol* 1996;91(Suppl 2); 91-6
 127. Schwaiger M, Hutchins GD, Kalff V, et al. Evidence for regional catecholamine uptake and storage sites in the transplanted human heart by positron emission tomography. *J Clin Invest* 1991;87:1681-90
 128. Schwartz PJ, Paganì M, Lombardi F, Malliani A, Brown AM. A cardiocardiac sympathovagal reflex in the cat. *Circ Res* 1973; 32:215-20
 129. Serruys PW, Di Mario C, Meneveau N, de Jaegere P, Strikwerda S, de Feyter PJ, Emanuelsson H. Intracoronary pressure and flow velocity from sensor tip guide wires. A new methodological comprehensive approach for the assessment of coronary hemodynamics before and after interventions. *Am J Cardiol* 1993; 71: 41D-53D
 130. Shannon DC, Carley DW, Benson H. Aging of modulation of heart rate. *Am J Physiol* 1987; 253:874-77
 131. Shepherd JT, Abboud FM, eds. *Handbook of physiology, sec 2.: the cardiovascular system, vol III: Peripheral Circulation and Organ Blood Flow, parts 1 and 2*. Bethesda, MD: American Physiological Society; 1984: 1-626
 132. Shimokawa H. et al. The importance of the hyperpolarizing mechanism increases as the vessel size decreases in endothelium dependent relaxation in rat mesenteric circulation. *J Card. Pharmacol* . 1996;28 703-711
 133. Singh JP, Larson MG, Tsuji H, Evans JC, O'Donnell CJ, Levy D. Reduced heart rate variability and new-onset hypertension. Insights into pathogenesis of hypertension: the Framington heart study. *Hypertension* 1998; 32:293-97
 134. Singh S, Johnson PI, Lee RE, Orfei E, Lonchyna VA, Sullivan HJ, et al. Topography of cardiac ganglia in the adult human heart. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996: 112; 943-5
 135. Skok VI. *Physiology of autonomic ganglia*. Tokyo; Igaku Shoin: 1973
 136. Smiesko V, Lang DJ, Jhonson PC. Dilator response of rat mesenteric arcading arterioles to increased blood flow velocity. *Am J Physiol*. 1989; 257 (Heart Circ Physiol 26): H1958-H1965
 137. Smith FB, Lee AJ, Fowkes FG, Price JF, Rumley A, Lowe GD (Nov 1997). "Hemostatic factors as predictors of ischemic heart disease and stroke in the Edinburgh Artery Study". *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 17 (11): 3321-5
 138. Sorensen KE, Celermajer DS, Spiegelhalter DJ, et al. Non-invasive measurement of human endothelium dependent arterial responses: accuracy and reproducibility. *Br Heart J* 1995;74:247-53
 139. Stadler RW, Karl WC, Lees RS. New methods for arterial diameter measurement from B-mode images. *Ultrasound Med Biol* 1996;22:25-34
 140. Stanton MS, Tuli MM, Radtke NL. Regional sympathetic denervation following myocardial infarction in humans detected non invasively using 1-123-metaiodobenzylguanadine. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14:1519-26
 141. Stein PK, Bosner MS, Kleiger RE, Conger BM. Heart rate variability: A measure of cardiac autonomic tone. *Am Heart J* 1994; 127:1376-81
 142. Steinberg D, Witztum JL. Is the oxidative modification hypothesis relevant to human atherosclerosis? *Circulation*. 2002;105:2107-2111
 143. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing

- and Electrophysiology. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation* 1996; 93:1043-65
144. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med.* 1998;339:1349
 145. Thomas AC, Knapman PA, Krikler DM, Davies MJ (Dec 1988). "Community study of the causes of "natural" sudden death". *BMJ* 297 (6661): 1453–6
 146. Tsuji H, Venditti FJ Jr, Manders ES, Evans JC, Larson MG, Feldman CL, Levy D. Determinant of heart variability. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28:1539-46
 147. Vanhoutte PM, ed. Vasodilatation: vascular smooth muscle, peptides, autonomic nerves, and endothelium. New York: Raven Press, 1988
 148. Vanoverschelde JL, Wijins W, Depre C, Essamri B, Heyndricky GR, Borgers M, Bol A, Melin JA. Mechanisms of chronic regional post-ischemic dysfunction in humans. New insights from the study of non-infarcted collateral-dependent myocardium. *Circulation* 1993; 87: 1513-1523
 149. Woodman OL, Dusting GJ. N-Nitro L-arginine causes coronary vasoconstriction and inhibits endothelium-dependent vasodilatation in anaesthetized greyhounds. *Br J Pharmacol* 1991; 103: 1407-1410
 150. Xi X, Randall WC, Wurster RD. Morphology of intracellularly labeled canine intracardiac ganglion cells. *J Comp Neurol* 1991; 314: 396-402
 151. Yangs ZH, Richard V, von Segesser L et al. Threshold concentrations of endothelin-1 potentiate contractions to norepinephrine and serotonin in human arteries: a new mechanism of vasospasm? *Circulation.* 1990;82:188–195
 152. Yeung AC, Vekshtein VI, Krantz DS et al.. The effect of atherosclerosis on the vasomotor response of coronary arteries to mental stress. *N Engl J Med.* 1991;325:1551–1556
 153. Zeiher AM, Drexler H, Wollschlaeger H, Just H. Endothelial dysfunction of the coronary microvasculature is associated with coronary blood flow regulation in patients with early atherosclerosis. *Circulation* 1991;84: 1984-92
 154. Zipes DP, Inoue H. Autonomic neural control of cardiac excitable properties. In: Kulbertus HE, Franck G, eds. *Neurocardiology*. New York: Futura Publishing, 1988:787–96