T.C. GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

Hafif ve Orta Dereceli Aort Darlığında Kalp Hızı Değişkenliği ile Kalp Hızı Türbülansı ve Bu Bulguların Ekokardiyografik Parametrelerle İlişkisi

UZMANLIK TEZİ

Dr. Uğur ARSLAN

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Mustafa CEMRİ

Ankara-2007

TEŞEKKÜR

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak çalıştığım sürece bir aile ortamı içinde bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, bana dürüstlük, tıbbi etik ve deontoloji ilkelerinden hiçbir zaman vazgeçmeden çalışmayı öğreten hocalarım Prof. Dr. Atiye Çengel, Prof. Dr. Rıdvan Yalçın, Prof. Dr. Bülent Boyacı, Prof. Dr. Adnan Abacı, Doç. Dr. Mustafa Cemri, Doç. Dr. Murat Özdemir, Doç. Dr. Timur Timurkaynak, Yrd. Doç. Dr. Sedat Türkoğlu, Yrd. Doç. Dr. Yusuf Tavil, Yrd. Doç. Dr. Gülten Taçoy ve Uzm. Dr. Asife Şahinarslan'a, onları her hatırladığımda ihtisasımı bu klinikten aldığım için gururlandığım onursal öğretim üyeleri Prof. Dr. Övsev Dörtlemez, Prof. Dr. Halis Dörtlemez ve Prof. Dr. Deniz Demirkan'a teşekkür eder, saygılarımı sunarım. Ayrıca tıp fakültesi ve asistanlık hayatım boyunca maddi ve manevi destekleri ile her zaman yanımda olan aileme teşekkür ederim.

Dr. Uğur Arslan

Ankara, 2007

İÇİNDEKİLER

Teşekkür ii

İçindekiler iii

Kısaltmalar iv

Giriş… 1

Genel Bilgiler… 2

Yöntem… 12

Bulgular… 16

Tartışma…..…….22

Sonuç… 26

Özet.… 27

Summary… 28

Kaynaklar… 29

KISALTMALAR

ACC/AHA: American College of Cardiology/American Heart Association

AD: Aort darlığı

AKA: Aort kapak alanı

A_m: Pik geç diyastolik mitral annüler hız

CWD: Sürekli akım Doppler

EKG: Elektrokardiyografi

E_m: Pik erken diyastolik mitral annüler hız

ET: Ejeksiyon zamanı

HF: Yüksek frekans

HF_{nu}: Normalize yüksek frekans gücü:

IVCT: İzovolümik kontraksiyon zamanı

IVRT: İzovolümik relaksasyon zamanı

IVSD: İnterventriküler septum kalınlığı

KHD: Kalp hızı değişkenliği

KHT: Kalp hızı türbülansı

LF: Düşük frekans

LF_{nu}: Normalize düşük frekans gücü

LV: Sol ventrikül

LVEDD: Sol ventrikül diyastol sonu çapı

LVM: Sol ventrikül kütlesi

LVMI: Sol ventrikül kütle indeksi

LVSD: Sol ventrikül sistol sonu çapı

LVOT: Sol ventrikül çıkım yolu

NN: Normal-normal aralığı

NYHA: New York Kalp Cemiyeti

pNN50: NN50 sayısının toplamının tüm NN sayısına bölümü

PWD: Kesintili akım Doppler

PWT: Posterior duvar kalınlığı

RMSSD: 24 saatlik kayıtta ortalama NN aralıklarının farklılıklarının karelerinin toplamının karekökü

SDNN: İnceleme boyunca bütün NN intervallerinin farkının standart sapması

SDNNi: 5 dakikalık kayıtlarda bütün NN intervallerinin standart sapmalarının ortalaması

SDANN: 5 dakikalık kayıtlarda ortalama NN intervallerinin standart sapması

TO: Türbülans başlangıcı

TS: Türbülans eğimi

TVI: Zaman-hız integrali

V: Hız

VLF: Çok düşük frekans

VYA: Vücut yüzey alanı

GİRİŞ

Ciddi aort darlığı (AD) gelişmiş ülkelerde cerrahi gerektiren en sık kapak hastalığıdır[1]. Hafif ve orta dereceli aort darlığı ise asemptomatik seyreder ve birçok doktor tarafından prognozu iyi bir hastalık olarak düşünülür. Ancak yakın zamanda yapılan bir çalışmada[2], bu ilerleyici hastalıkta mortalitenin normal popülasyona göre daha fazla olduğu gösterilmiştir. Aort sklerozunun dahi artmış mortalite ile ilişkili olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur[3].

Kalp hızı değişkenliği (KHD)[4] ve kalp hızı türbülansı (KHT)[5-7] çeşitli hastalıklarda otonom fonksiyonları değerlendirmek için kullanılan güvenilir parametrelerdir. Sistolik disfonksiyonu olan hastalarda prognostik değerlerinin olduğu kanıtlanmıştır ancak diyastolik disfonksiyonda bu parameterelerin önemi hakkında net bir bilgi yoktur. Semptomatik ciddi AD olan hastalarda KHD parametrelerinin düştüğü gözlemlenmiştir[8,9]. Hafif ve orta dereceli aort darlığında ise bugüne kadar ne KHD ne de KHT parametreleri çalışılmıştır.

Bizim bu çalışmadaki amacımız ise hafif ve orta dereceli AD olan hastalarda prognostik önemi olabilecek KHD ve KHT parametrelerini değerlendirmek ve bu parametrelerin aort darlığındaki ekokardiyografik bulgularla herhangi bir ilişkisi olup olmadığını saptamaktır.

GENEL BİLGİLER

Aort Darlığı

Etiyoloji: Aort kapağı düzeyinde olan sol ventrikül çıkım yolu obstruksiyonu aort darlığı olarak tanımlanmaktadır. Obstruksiyonun lokalizasyonuna göre supravalvüler, valvüler ve subvalvüler olmak üzere üç grupta incelenir. En sık valvüler aort darlığına rastlanır. Genç hastalarda biküspid aorta AD'nın en sık sebebi iken ileri yaşlarda dejeneratif (senil) AD en sık etiyolojik nedendir.

Fizyopatoloji: Aort darlığında hastalığın ciddiyetini belirleyen ana etken sol ventrikül çıkım yolundaki obstruksiyonun ciddiyetidir. Kapaktaki obstruksiyon sol ventrikülde, periferik damarlarda ve koroner yatakta ikincil değişikliklere neden olmaktadır. Bu değişiklikler ise hastalığın kliniği ve prognozundan büyük ölçüde sorumludur.

Aort kapağı düzeyindeki obstrüksiyon sol ventrikül ile aort arasındaki sistolik basınç farkına ve dolayısıyla dar kapaktan geçen akım hızında artışa neden olmaktadır. Aort darlığına sol ventrikül sistolik basıncı sistolün önemli bir bölümünde aort basıncının üstündedir ancak geç sistolde basınç farkı tersine döner.

Valvüler kapak darlığında sol ventrikülün kronik ve progresif basınç yüklenmesine yanıtı konsantrik hipertrofidir. Ancak aort darlıklı hastaların tamamında hipertrofi görülmediği gibi hipertrofinin görülme paterni ve ciddiyetinde belirgin cinsiyet farklılıkları izlenmektedir[10].

Tipik olarak sol venrikülün kasılma işlevi ve ejeksiyon fraksiyonu hastalığın son dönemlerine kadar korunmuştur ancak diyastolik işlev bozukluğu AD'nın erken dönemlerinde ortaya çıkar[11]. Kollajen fibrillerinin ve myokardın kollajen içeriğinin artması diyastolik işlev bozukluğuna neden olur.

Semptomatoloji: Aort darlığının ilk semptomu sıklıkla egzersiz toleransında azalma ve yorgunluktur. Aort darlığında klasik olarak 3 semptom izlenir: Angina, senkop ve kalp yetmezliği. Bu semptomlar hemen her zaman ciddi aort darlığında ortaya çıkar ve kesin operasyon endikasyonudur[12].

Asemptomatik kapak hastalığı tanım olarak kalp kapak hastalıklarına ait objektif bulgular ortaya çıkmış, NYHA I fonksiyonel kapasitesi olan ve angina tarif etmeyen hastaları kapsamaktadır[13]. Valvüler AD yavaş seyir gösteren bir hastalıktır bu nedenle hafif ve orta dereceli AD genellikle yıllarca asemptomatik seyreder.

Ekokardiyografi: Aort darlığı olan veya AD'ndan şüphelenilen kişilerde ekokardiyografik inceleme darlık ciddiyeti, eşlik eden aort yetmezliği, sol ventrikül boyutları ve işlevleri, pulmoner arter basınçları ve diğer kardiyak anormallikleri değerlendirmeyi amaçlar. Transtorasik ekokardiyografi büyük oranda yeterli bilgiyi verebilmektedir.

Darlık ciddiyetini değerlendirmede maksimum aort jetinin hızı ve süreklilik denklemi kullanılarak ölçülen kapak alanı en faydalı ölçüm yöntemleridir[14]. Kapak gradientini ölçerken önce aort kapağındaki akım hızı (V) ölçülür ve basitleştirilmiş Bernoulli eşitliği kullanılarak sol ventrikül ile aort arasındaki basınç farkı hesaplanır[15,16].

$$\text{Basınç farkı (gradient)} = 4\,V^2$$

Aort kapak alanı (AKA) sistolde aort kapağın açıklığını ifade eder. Basınç gradientine kıyasla akım hızından daha az etkilenen bir parametredir. Süreklilik denklemi ile kapak alanının hesaplanması aort kapak seviyesinde ve sol ventrikül çıkım yolundaki atım hacimlerinin birbirine eşit olması gerektiği prensibine dayanır. Aort kapak seviyesinde sürekli akım Doppler (CWD) ile, sol ventrikül çıkım yolunda ise kesintili akım Doppler (PWD) ile akımların zaman hız intervali (TVI) ölçülür, sol ventrikül çıkım yolu alanı (A_{LVOT}) hesaplanır. Veriler aşağıdaki denkleme yerleştirilerek aort kapak alanı elde edilir:

$$AKA = \frac{TVI_{LVOT} \times A_{LVOT}}{TVI_{Aort\ kapağı}}$$

Aort darlığında diyastolik disfonksiyon hastalığın erken dönemlerinde ortaya çıkmaya başlar[11]. Sol ventrikül hipertrofisi ve normal ejeksiyon fraksiyonu olan bireylerde erken diyastolik doluş ventrikülün gevşeme bozukluğuna bağlı olarak azalmış, geç diyastolde atrial kasılma ile doluş ise belirgin hale gelmiştir. Doppler akım paterninde erken ventriküler doluşu gösteren E dalgası hızında azalma, E dalgasının deselerasyon zamanında uzama, E dalgasının tepe noktasına ulaşma zamanında uzama ve geç atrial diyastolde atrial kasılma ile ilgili doluşu gösteren A dalgası amplitünde artma saptanır.

Darlığın derecelendirilmesi: AKA normal erişkinlerde 3-4 cm^2dir. Darlık ciddiyeti transtorasik ekokardiyografi ile belirlenen AKA, transaortik jet hızı ve ortalama gradiente göre belirlenir. ACC/AHA 2006 kapak hastalıkları kılavuzuna[12] göre AD'nın sınıflandırılması aşağıdaki tabloda gösterilmiştir:

	Hafif	Orta	Ciddi
Jet hızı (m/s)	<3,0	3,0-4,0	>4,0
Ortalama gradient (mm Hg)	<25	25-40	>40
Kapak alanı (cm^2)	>1,5	1,0-1,5	<1,0
Kapak alanı indeksi (cm^2/m^2)			<0,6

Tablo: Aort darlığının ciddiyetinin derecelendirilmesi

Hastalığın doğal seyri ve tedavisi: Hastalığın progresyonu sinsidir ve doğal seyri asemptomatik uzun bir latent periyodu içerir. Aort darlığının prognozunun normal populasyona benzer olduğunu düşündüren hastalığın hemodinamik[17-24] ve klinik[25-29] seyri hakkında çalışmalar literatürde mevcuttur. Ancak bu çalışmalarda küçük hasta gruplarının incelenmesi ve o dönemlerde sadece girişimsel yöntemlerle tanı koyulabilmesi gibi biasa neden olabilecek faktörler mevcuttur. Bu konuda en büyük ve en son çalışma 2004'de Rosenhek ve arkadaşları[2] tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada hem kardiyak hem de non-kardiyak mortalitenin normal popülasyona kıyasla anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu nedenle ciddi olmayan aort darlığının zannedildiği kadar benign bir hastalık olmadığı ve hastaların daha yakın takip edilmesi gerekliliği akıldan çıkmamalıdır.

Uzun latent period sonrası hastalarda klasik anjina pektoris, senkop ya da kalp yetmezliği semptomları ortaya çıkar. Bu semptomlar belirdikten sonra cerrahi müdahale yapılmazsa ortalama yaşam süresi 2-3 yıldan azdır[30].

Aort darlığında şu anki tek tedavi edici yöntem aort kapak replasmanıdır. Ancak profilaktik olarak ani ölüm ve benzri komplikasyonları önlemek için cerrahi önerilmemektedir. Çünkü cerrahinin mortalitesi en iyi koşullarda yaklaşık %1 olup kapakla ilişkili komplikasyon (tromboemboli, antikoagülan nedeni ile kanama, reoperasyon gerektiren protez kapak disfonksiyonu, infektif endokardit) oranı da yıllık %1'dir[31]. Ancak bazı özel durumlarda asemptomatik hastalara da cerrahi önerilmektedir. Hangi hastalara cerrahi önerildiği ACC/AHA 2006 kapak hastalıkları ile ilgili kılavuzda ayrıntılı olarak belirtilmiştir[12].

Kalp Hızı Değişkenliği

Kalp hızı değişkenliği (KHD), zaman içinde kalp hızında ortaya çıkan değişiklikleri veya kalp ritminde ortaya çıkan periyodik farklılıkları tanımlamak için kullanılan bir terimdir. Fiziksel aktivite, postural değişiklikler ve emosyonel uyarıların yokluğunda KHD, sinüs düğümü hızında otonom sistem tarafından kontrol edilen sürekli değişiklikleri gösterir.

KHD analizinde değişik ölçümler kullanılır. Bu ölçümler iki ana başlık altında incelenebilir: Zaman alanı (time domain) ölçümleri ve frekans alanı (frequency domain) ölçümleri. Zaman alanı terimi KHD değerlendirilirken kullanılan çoğunun zaman birimi (örnek olarak milisaniye) ile ifade edildiğini gösterir. KHD'nin frekans alanı analizi ise kardiyovasküler fonksiyonların otonom kontrolünü değerlendirmek için kullanılan birkaç non-invazif metodu içerir. Bu teknik için en temel varsayım RR intervali gibi her periyodik sinyalin değişik frekans ve amplitüdlerde salınımlı bileşenlere ayrılabileceğidir.

Zaman alanı KHD ölçümü için birçok indeks geliştirilmiştir. Basit zaman alanı değişkenleri ortalama NN aralığı, ortalama kalp hızı ve en uzun ile en kısa NN intervali arasındaki farkı içerir. Normal-normal (NN) aralıkları arasındaki farklardan hesaplanan indeksler(RMSSD, pNN50) kısa süreli ölçümler olup kalp hızındaki yüksek frekanslı varyasyonları gösterirler. Bunlar kalp hızındaki diürnal ve başka etkilerden kaynaklanan etkilerden tamamen bağımsız olup vagal yoldan düzenlenen otonom tonüsdeki değişiklikleri yansıtırlar[32]. NN aralığından doğrudan hesaplanabilen değişkenlerde (SDNN, SDANN, SDNN indeksi) diürnal etkileşim söz konusudur ve kalp hızında solunuma bağlı oluşan kısa süreli değişikliklerin katkısı azdır[32]. Bu ölçümler istatistiki metodlar kullanılarak elde edilir. Geometrik yöntemler kullanılarak elde edilenlerden en sık kullanılan parametre triangular

indekstir. Bu parametre genel olarak KHD'yi yansıtır ancak düşük frekanslı ve uzun süreli bileşenlerden daha çok etkilenir.

KHD ölçümleri üzerinde farklı araştırmacılar tarafından çok sayıda değişik zaman birimleri incelendiğinden bu karmaşayı gidermek amacıyla Avrupa Kardiyoloji Derneği ve Kuzey Amerika Elektrofizyoloji Derneği tarafından 1996 yılında KHD kılavuzu yayınlanmıştır[4]. Bu kılavuzda önerilen standardizasyona göre zaman ölçümlerinden 4 tanesinin rutinde kullanımı önerilmiştir. Bunlar, genel KHD'yi yansıtan SDNN ve triangular indeks, uzun dönem komponentleri belirten SDANN ve kısa dönem bileşenleri belirten RMSSD'dir. Ancak diğer zaman bağımlı KHD parametrelerinden SDNN index ve pNN50 de pratikte sık olarak kullanılmaktadır. Bu parametrelerin kısaltmalarının açılımı aşağıda gösterilmiştir:

SDNN: İnceleme boyunca bütün NN intervallerinin farkının standart sapması

SDANN: 5 dakikalık kayıtlarda ortalama NN intervallerinin standart sapması

Triangular index: Tüm NN interval sayısının mod uzunluğundaki NN intervali sayısına bölümü

NN50 sayısı: Tüm kayıt boyunca aralarında 50 ms'den fazla fark olan komşu NN intervali sayısı

pNN50: NN50 sayısının toplamının tüm NN sayısına bölümü

RMSSD: 24 saatlik kayıtta ortalama NN aralıklarının farklılıklarının karelerinin toplamının karekökü

SDNNi: 5 dakikalık kayıtlarda bütün NN intervallerinin standart sapmalarının ortalaması

Zaman bağımlı KHD parametrelerinde azalma sempatetik sistemde aktivasyona veya parasempatetik aktivitede depresyona işaret eder. Bu parametrelerin azalmasının MI sonrası

[4,33,34] ve kalp yetmezliğinde[35] prognostik önemi mevcuttur. Hipertansif hastalarda da bu parametrelerin azaldığı gösterilmiştir[36,37], ancak prognostik önemini gösteren herhangi bir çalışma yoktur. Ylitalo ve arkadaşları[38] antihipertansif tedavi sonrası KHD'de düzelme olduğunu göstermişlerdir.

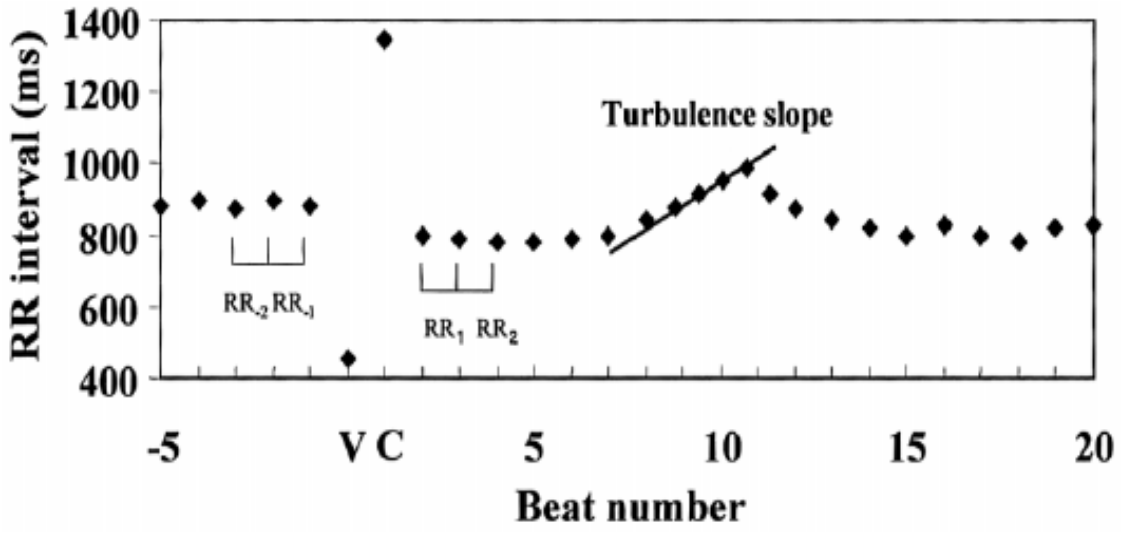
Frekans alanı spektral KHD parametreleri değişik frekans aralıklarındaki 3 major bileşenden oluşur[4,39]: (1) Solunumla ilişkili yüksek frekans (HF) bileşeni (0.15-0.40 Hz arası), fizyolojik solunumsal sinüs aritmilerinin bir ölçümü olarak düşünülebilir. (2) düşük frekans (LF) bileşeni (0.04-0.15 Hz arası) deneysel sempatetik aktivasyon durumlarındaki sistolik kan basıncındaki düşük frekanslı ritmikliğe işaret eder. Son olarak çok düşük frekans (VLF) bileşeni (<0.04 Hz) ayrı bir spektral pikten ziyade frekans aralığı LF bileşenine yaklaşırken gücündeki progresif düşüş ile karakterizedir. 24 saatlik kayıtlardan elde edilen spektrumun yaklaşık %90'ını VLF bileşeni oluştururken ancak geri kalan %10'luk kısımı LF ve HF bileşeni oluşturur. Frekans alanındaki göreceli değişiklikleri değerlendirmek için ise normalize HF gücü (HFnu = 100 X HF gücü / total güç), normalize LF gücü (LFnu = 100 X LF gücü / total güç) ve düşük/yüksek frekans güç oranı (LF/HF oranı = LF gücü / HF gücü) hesaplanır.

24 saatlik kayıtlarda, MI sonrası tüm spektral bileşenlerde düşüş gözlenir. LF ve HF'de gözlenen fizyolojik sirkadyan değişiklikler MI sonrası kontrol popülasyon ile karşılaştırıldığında bozulur[40]. LF'nin HF üzerine olan baskınlığı sadece gündüz saatlerinde görülmez ayrıca gece saatlerinde de fizyolojik noktürnal azalma ortaya çıkmaz. Sonuç olarak LF/HF oranı sürekli 2'nin üzerinde kalır. Kalp yetersizliğinde ise kompleks ve açıklanması zor paradoks bir durum izlenir[4,41,42]. Öncelikle NYHA sınıf 1-2 kalp yetersizliği olan hastalarda MI sonrası hastalara benzer sonuçlar elde edilir. Ancak hastalığın ileri

dönemlerinde total güçte belirgin bir azalma saptanırken spektrumda çok küçük bir LF bileşeni ve hafif azalmış HF bileşeni izlenir, LF/HF 2'nin altındadır, bu nedenle bu hasta grubunda istirahat taşikardisi veya artmış plazma katekolamin seviyeleri ile ispatlanmış nörohumoral sempatetik aktivasyon spektral KHD analizi ile gösterilemez.

Kalp Hızı Türbülansı

Kalp hızı türbülansı (KHT) otonom fonksiyonları değerlendirmek için ortaya konmuş nispeten yeni bir tekniktir. Bir ventriküler ektopik atım sonrası sinüs hızı öncelikle artar sonra ise azalır. KHT bu fenomeni incelemek için kullanılır. Baroreseptör sensitivitenin iyi bir göstergesidir[43,44] ve 2 bileşeni bulunmaktadır: Türbülans başlangıcı (TO) ve türbülans eğimi(TS). Ventriküler ektopik atım sonrası ilk baştaki hızlanma TO'yu hesaplamak için sonraki yavaşlama da TS hesaplanması için kullanılır[5-7]. Bu bifazik cevap vagal aracılı bir baroreseptör refleks ile açıklanabilir[44,45]. Bu iki parametrenin nasıl hesaplaplandığı aşağıdaki şekilde özetlenmiştir.



$$\text{Turbulence onset} = [(RR_1 + RR_2) - (RR_{-2} + RR_{-1})] \,/\, (RR_{-2} + RR_{-1})$$

Şekil: Kalp hızı türbülansı parametrelerinin hesaplanması

TO değerinin < 0 % olması ventriküler ektopik atım sonrası normal bir cevap olan sinus hızının artmasını gösterir. TS için ise optimal cut-off noktası 2.5 ms/RR intervali olarak belirlenmiştir ve bu değerin altındaki değerler anormal olarak kabul edilir. KHT'nin kalp yetmezliğinde[7] ve myokard enfarktüsü sonrası[46,47] bozulduğu gösterilmiştir. Bozulmuş KHT değerlerinin ise MI sonrası bağımsız bir mortalite belirleyicisi olduğu gösterilmiştir[46,47]. Özellikle her iki parametrenin birlikte bozulması herhangi birinin tek başına bozulmasıyla kıyaslandığında daha iyi bir prognoz belirleyicisi olduğu gösterilmiştir.

YÖNTEM

Çalışmaya Gazi Üniveristesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda takipte olan, 70 yaşından küçük, yapılan ekokardiyografilerinde >20 mmHg maksimum transaortik gradient saptanan ve ACC/AHA 2006 kapak hastalıkları kılavuzuna[12] göre hafif ve orta dereceli AD sınıfına giren asemptomatik hastalar alındı. Bütün hastaların 24 saatlik Holter EKG'leri KHD ve KHT parametrelerinin değerlendirilmesi amacıyla incelendi ve bu parametreler AD hastaları ile benzer klinik özelliklere sahip kontrol popülasyonu ile karşılaştırıldı. Çalışmaya alınan bütün hastalar NYHA sınıf 1 düzeyindeydi.

Dışlama kriterleri aşağıda özetlenmiştir:

- Semptomatik ya da ciddi AD
- Hipertansiyon
- Diabetes mellitus
- Atrial fibrilasyon
- Sol ventrikül sistolik disfonksiyonu (EF<%55)
- Koroner arter hastalığı (Herhangi bir koroner anjiyografide >%50 darlık, myokard enfarktüsü öyküsü, akut koroner sendrom veya kararlı angina pektoris öyküsü, ekokardiyografide segmenter kinezi bozukluğu)
- Eşlik eden kapak hastalığı (Mitral kapak alanı < 2.5 cm^2, >2. derece kapak yetmezliği)
- Hipo/hipertiroidi
- Antiaritmik ilaç kullanımı (Beta blokörler ve kalsiyum kanal blokörleri dahil)

Ekokardiyografi: Ekokardiyografik incelemelerin tümü aynı hekim tarafından Gazi Hastanesi Kardiyoloji Anabilim Dalı Ekokardiyografi Laboratuarında 2.5-3.5 MHz transducer

kullanarak GE-Vingmed Vivid 7 system (GE-Vingmed Ultrasound AS, Horten, Norway) isimli cihaz ile yapıldı. Hastalar sol dekübit pozisyonda iken parasternal ve apikal pencerelerden gerekli olan iki boyutlu, M mod, renkli Doppler, pulsed Doppler ve doku Doppler görüntüleri alındı ve ölçümler yapıldı.

Bütün katılımcıların standart transtorasik pencerelerden sol ventrikül (LV) ejeksiyon fraksiyonu (EF), diyastol sonu çapı (LVEDD), sistol sonu çapı (LVESD), interventriküler septum kalınlığı (IVS) ve posterior duvar kalınlığı (PWT) ölçümleri alındı. Sol ventrikül kütlesi (gram) Devereux formülü kullanılarak hesaplandı:

$$1.04 \text{ X } [(\text{LVEDD} + \text{IVSD} + \text{PWT})^3 - \text{LVEDD}^3] - 13.6$$

LV kütle indeksi ise LV kütlesinin vücut yüzey alanına (VYA) bölünmesi ile tespit edildi. Sol ventrikül hipertrofisi, LV kütle indeksinin erkeklerde 134 g/m^2, kadınlarda 110 g/m^2'nin üzerinde olması şeklinde tanımlandı. Tüm gerekli ölçümler VYA'na göre yeniden hesaplandı.

Aort kapak seviyesinde sürekli akım Doppler (CWD) ile transaortik maksimum ve ortalama gradientler hesaplandı. Bu akım örneği kullanılarak ve sol ventrikül çıkım yolunda ise kesintili akım Doppler (PWD) ile akımların zaman hız intervali (TVI) ölçüldü, sol ventrikül çıkım yolu alanı (A_{LVOT}) hesaplandı. Veriler aşağıdaki denkleme yerleştirilerek aort kapak alanı (AKA) elde edildi:

$$\text{AKA} = \frac{\text{TVI}_{\text{LVOT}} \text{ X } \text{A}_{\text{LVOT}}}{\text{TVI}_{\text{Aort kapağı}}}$$

Bu parametreler AD'nın ciddiyetini belirlemede kullanıldı.

Apikal 4 boşluk görüntülemede PWD kullanılarak transmitral akım örnekleri alındı: erken (E) ve atrial (A) pik hızlar, E/A oranı, izovolümik relaksasyon zamanı (IVRT) (ms), izovolümik kontraksiyon zamanı (IVCT) (ms) ve ejeksiyon zamanı (ET) ölçüldü. Myokardial performans indeksi (MPI) ise şöyle hesaplandı: (IVRT + IVCT) / ET.

Doku Doppler görüntülemede, apikal 4 boşluk görüntülerinde 5 mm'lik bir PWD örnek volümü septal mitral annulus seviyesine yerleştirildi. Pik erken (Em) ve geç (Am) diyastolik mitral annular hızlar ve Em/Am oranı hesaplandı.

Kalp hızı değişkenliği ve kalp hızı türbülansı: Çalışmaya alınan bütün katılımcıların KHD ve KHT ölçümü amacıyla 24 saatlik Holter EKG kayıtları elde edildi. Tüm kayıtlar çalışma popülasyonuna tamamen kör olan deneyimli bir kardiyolog tarafından değerlendirildi. Holter EKG, 3 kanallı digital bir kayıt cihazı (Del Mar Reynolds Medical Ltd, Hertford, UK) ile elde edildi. Data analiz edilmeden önce manüel olarak yeniden elden geçirildi ve uygun olmayan kayıtlar çıkarıldı. En az 18 saatlik ve yeterli kalitede olan kayıtlar analize alındı. Eğer bu kriterlere ulaşılamadıysa kayıtlar tekrarlandı.

Zaman alanı KHD parametreleri istatistiki ve geometrik yöntemler kullanılarak analiz edildi. İstatistiki metodlar kullanılarak RMSSD (ortalama NN aralıklarının farklılıklarının karelerinin toplamının karekökü), SDNN (bütün NN intervallerinin farkının standart sapması), SDNN indeksi (5 dakikalık kayıtlarda bütün NN intervallerinin standart sapmalarının ortalaması), SDANN (5 dakikalık kayıtlarda ortalama NN intervallerinin standart sapması) ve pNN50 (NN50 sayısının toplamının tüm NN sayısına bölümü) ölçüldü. Geometrik ölçümler ile KHD triangular indeksi (TI) (Tüm NN interval sayısının mod uzunluğundaki NN intervali sayısına bölümü) elde edildi. Ortalama R-R intervali de ek olarak hesaplandı.

Spektral KHD parametrelerinin analizinde ise yüksek frekans (HF) bileşeni (0.15-0.40 Hz arası), düşük frekans (LF) bileşeni (0.04-0.15 Hz arası) ve çok düşük frekans (VLF) bileşeni (<0.04 Hz) hesaplandı. Frekans alanındaki göreceli değişiklikleri değerlendirmek için ise normalize HF gücü (HFnu = 100 X HF gücü / total güç), normalize LF gücü (LFnu = 100 X LF gücü / total güç) ve düşük/yüksek frekans güç oranı (LF/HF oranı = LF gücü / HF gücü) hesaplandı. Bütün KHD ölçümleri Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti ve Kuzey Amerika Pacing ve Elektrofizyoloji Cemiyeti'nin önerileri doğrultusunda yapıldı[4].

Ventriküler ektopik atım sonrası ortaya çıkan erken sinus akselerasyonunun göstergesi olan türbülans başlangıcı (TO) ve geç sinus deselerasyonunun belirteci olan türbülans eğimi (TS) KHT ölçümünün iki ana parametresidir. 24 saatlik Holter EKG kayıtlarının manüel olarak değerlendirilmesinden sonra daha önceden yayınlanmış yöntemlere uygun olarak TO ve TS hesaplandı[43]. TO < 0% erken sinus akselerasyonunu gösterir ve normal olarak değerlendirilir. TS > 2.5 ms/R-R beklenen normal geç deselerasyonun belirtecidir.

İstatistiksel analiz: Devamlı değişkenler ortalama ± SS olarak verildi; kategorik değişkenler yüzde olarak belirtildi. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov test ile değerlendirildi. Devamlı değişkenler için normal dağılanlar için independent t-test, normal dağılmayanlar için Mann–Whitney U test ve kategorik değişkenler için $\chi 2$ test kullanıldı. Korelasyon analizleri için Pearson korelasyon katsayısı kullanıldı. Anlamlı tüm testler iki-uçlu idi. İstatistiksel anlamlılık $P < 0.05$ olarak tanımlandı. İstatistiksel hesaplamalar için SPSS statistical software (SPSS for windows 11.5, Inc., Chicago, IL, USA) kullanıldı.

BULGULAR

Araştırmaya 43 (19 hafif, 24 orta dereceli AD) AD hastası ve 50 adet kontrol vakası alındı. Hastaların ve kontrol grubunun klinik özellikleri, 24 saatlik Holter verilerinden elde edilen KHD ve KHT parametreleri Tablo 1'de özetlenmiştir. Aort darlığı bulunan hastalar etiyolojik açıdan değerlendirildiğinde ise 24 hastada biküspid aorta, 10 hastada romatizmal kapak hastalığı ve 9 hastada aort kapak dejenerasyonuna bağlı AD tespit edildi.

Ortalama RR intervali, pNN50 ve RMSSD hariç tüm zaman alanı KHD parametreleri AD grubunda belirgin olarak daha düşük bulundu (SDNN: 125.7 ± 24.8 vs 141.6 ± 17.7, $p<0.001$; SDANN: 110.0 ± 23.8 vs 126.1 ± 15.4, $p<0.001$; SDNN indeksi: 47.2 ±12.4 vs 59.8 ± 11.6, $p<0.001$; triangular indeks: 31.8 ± 8.9 vs 40.9 ± 11.7, $p=0.006$). AD grubunda LFnu ve LF/HF oranı daha yüksek (LFnu: 27.5 ± 7.9 vs 20.7 ± 4.7, $p<0.001$; LF/HF oranı: 3.7 ± 1.3 vs 2.0 ± 0.7, $p<0.001$) ve Hfnu daha düşük tespit edildi (HFnu: 8.8 ± 2.2 vs 13.1 ± 3.1 $p<0.001$). Ayrıca KHT parametreleri de azalmıştı. TO ise iki grup arasında istatistiksel farka ulaşabilen tek KHT parametresiydi (-0.09 ± 1.06 vs -0.61 ±0.74, $p<0.001$)

Aort darlığı hastalarının ekokardiyografik bulguları ise Tablo 2'de gösterilmiştir. Hastalarda ortalama aort kapak alanı 1.57 ± 0.27 cm^2 saptanırken ortalama gradient 25.0 ± 6.2 ve maksimum gradient 42.9 ± 8.7 mm Hg olarak tespit edildi. Bu hastaların ekokardiyografik bulguları ile KHD ile KHT parametreleri karşılaştırıldığında LVMI, IVRT, E/Em oranı, MPI ve E_m/A_m oranının bazı KHD ve KHT parametreleri ile belirgin korelasyonu olduğu gösterilmiştir (Tablo 3). MPI ve Em/Am oranı ise diğer parametrelerle karşılaştırıldığında en

güçlü korelasyona sahip olan parametreydi (Tablo 3). Aort kapak alanı, maksimum ve ortalama transvalvüler gradientler ile KHD ve KHT parametreleri arasında ise anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 3).

Sol ventrikül hipertrofisi olup olmamasına göre AD hastaları kendi içlerinde karşılaştırıldığında ise Tablo 4'deki sonuçlar elde edilmiştir. Toplam 23 hastada sol ventrikül hipertrofisi bulunurken, 20 hastada ise sol ventrikül hipertrofisi tespit edilmedi. Sol ventrikül hipertrofisi tespit edilmeyen hastaların HRV ve HRT ölçümleri tespit edilen hastalarla karşılaştırıldığında belirgin olarak daha yüksek bulunmuştur (SDNN: 139.7 ± 20.9 vs 113.5 ± 20.6, $p<0.001$; SDANN: 117.9 ± 22.2 vs 103.0 ± 23.3, $p=0.038$; SDNN indeksi: 53.0 ± 9.5 vs 42.2 ± 12.6 $p=0.003$; triangular indeks: 35.4 ± 8.4 vs 28.7 ± 8.4, $p=0.013$; LFnu: 25.2 ± 5.9 vs 29.4 ± 6.5, $p=0.041$; HFnu: 9.9 ± 2.1 vs 7.9 ± 2.0, $p=0.004$; LF/HF oranı: 3.2 ± 1.4 vs 4.2 ± 1.0, $p=0.004$; TO: -0.48 ± 0.90 vs 0.24 ± 1.09, $p=0.042$).

	Aort darlığı (n=43)	Kontrol grubu (n=50)	p
Age (y)	51.8 ± 8.3	54.4 ± 9.0	AD
Male sex	27 (62.8%)	31 (62.0%)	AD
Sol ventriküler parametreler			
Fırlatma oranı (%)	66.4 ± 3.0	67.2 ± 2.3	AD
LVEDD (mm)	46.8 ± 3.2	46.4 ± 4.0	AD
(mm/m^2)	26.0 ± 1.6	25.6 ± 1.8	AD
LVSD (mm)	29.5 ± 2.7	30.1 ± 2.9	AD
(mm/m^2)	16.4 ± 1.3	16.6 ± 1.4	AD
IVSD (mm)	12.7 ± 1.5	9.6 ± 1.1	<0.001
(mm/m^2)	7.1 ± 1.0	5.3 ± 0.8	<0.001
PWD (mm)	12.4 ± 1.4	9.3 ± 1.2	<0.001
(mm/m^2)	6.9 ± 1.0	5.2 ± 0.8	<0.001
LV kütlesi (gr)	222.0 ± 41.2	150.7 ± 31.6	<0.001
LV kütle indeksi (gr/m^2)	125.0 ± 29.6	82.7 ± 14.7	
Ventriküler ektopik atım sayısı (24 saatte)	450 ± 315	201 ± 145	<0.001
Zaman alanı KHD parametreleri			
Ortalama RR süresi(ms)	783.7 ± 84.4	767.7 ± 79.3	AD
SDNN (ms)	125.7 ± 24.8	141.6 ± 17.7	<0.001
SDANN (ms)	110.0 ± 23.8	126.1 ± 15.4	<0.001
SDNN indeksi (ms)	47.2 ±12.4	59.8 ± 11.6	<0.001
pNN50 (%)	12.7 ± 6.8	13.2 ± 7.6	AD
RMSSD (ms)	33.9 ± 9.9	34.4 ± 10.2	AD
Triangular indeks	31.8 ± 8.9	40.9 ± 11.7	0.006
Spektral KHD parametreleri			
LFnu	27.5 ± 7.9	20.7 ± 4.7	<0.001
Hfnu	8.8 ± 2.2	13.1 ± 3.1	<0.001
LF/HF oranı	3.7 ± 1.3	2.0 ± 0.7	<0.001
Kalp hızı türbülansı			
Türbülans başlangıcı (%)	-0.09 ± 1.06	-0.61 ±0.74	0.008
Türbülans eğimi (ms/RR)	5.21 ± 3.37	6.49 ± 3.32	0.067

Tablo 1: Aort darlığı hastalarının ve kontrol grubunun klinik özellikleri

Transvalvüler aort gradienti (mmHg)	
maksimum	42.9 ± 8.7
ortalama	25.0 ± 6.2
Aort kapak alanı (cm^2)	1.57 ± 0.27
(cm^2/m^2)	0.88 ± 0.18
Doppler ekokardiyografi	
Mitral E hızı (cm/s)	65.1 ± 11.6
Mitral A hızı (cm/s)	59.8 ± 10.6
E/A oranı	1.12 ± 0.29
Doku Doppler	
Em (cm/s)	8.4 ± 1.5
Am (cm/s)	8.0 ±1.1
Em/Am oranı	1.06 ± 0.20
LV IVRT (ms)	88.3 ± 22.7
LV IVCT (ms)	86.0 ± 16.6
LV ET (ms)	326.3 ± 48.7
MPI	0.55 ± 0.16
E/Em oranı	7.9 ± 1.5

Tablo 2: Aort darlığı olan hastaların ekokardiyografik bulguları

	LVMI		IVRT		MPI		Em/Am oranı		E/Em oranı		Ortalama gradient		Maksimum gradient		AKA	
	r	P	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
SDNN (ms)	-0.22	0.037	-0.46	0.002	-0.49	0.001	0.49	0.001	-0.50	0.001	-0.14	0.37	-0.10	0.53	0.18	0.25
SDANN (ms)	-0.24	0.023	-0.38	0.011	-0.34	0.028	0.29	0.06	-0.43	0.004	-0.21	0.18	-0.16	0.31	0.24	0.10
Triangular index	-0.27	0.009	-0.36	0.017	-0.44	0.003	0.405	0.007	-0.43	0.005	-0.17	0.28	-0.19	0.23	0.23	0.11
SDNNi (ms)	-0.43	0.001	-0,36	0.018	-0.40	0.008	0.34	0.028	-0.29	0.06	-0.20	0.21	-0.16	0.32	0.20	0.19
LFnu	0.159	0.129	0.36	0.017	0.53	0.001	-0.30	0.049	0.34	0.028	-0.08	0.58	-0.09	0.56	0.11	0.47
HFnu	-0.49	0.001	-0,19	0.233	-0.243	0.116	0.25	0.10	0.04	0.78	0.19	0.22	0.23	0.15	-0.09	0.57
LF/HF ratio	0.42	0.001	0.33	0.029	0.45	0.002	-0.27	0.08	0.21	0.17	0.02	0.91	-0.01	0.96	-0.13	0.41
Turbulence onset (%)	-0.03	0.771	0.63	0.001	0.5	0.001	-0.45	0.001	0.27	0.08	-0.02	0.88	0.01	0.94	0.05	0.73
Turbulence slope (ms/RR)	-0.12	0.268	-0.12	0.438	0.01	0.934	-0.17	0.26	-0.14	0.39	-0.21	0.11	-0.2	0.10	0.25	0.10

Tablo 3: Aort darlığı hastalarında Ekokardiyografik bulgular ile KHD ve KHT parametreleri arasındaki ilişki

	LV hipertrofisi (-) (n=20)	LV hipertofisi (+) (n=23)	p
Zaman alanı KHD parametreleri			
Ortalama RR süresi(ms)	796 ± 96	778 ± 71	AD
SDNN (ms)	139.7 ± 20.9	113.5 ± 20.6	<0.001
SDANN (ms)	117.9 ± 22.2	103.0 ± 23.3	0.038
SDNN indeksi (ms)	53.0 ± 9.5	42.2 ± 12.6	0.003
pNN50 (%)	12.9 ± 7.8	12.6 ± 6.0	AD
RMSSD (ms)	34.1 ± 8.6	33.7 ± 11.2	AD
Triangular indeks	35.4 ± 8.4	28.7 ± 8.4	0.013
Spektral KHD parametreleri			
LFnu	25.2 ± 5.9	29.4 ± 6.5	0.041
Hfnu	9.9 ± 2.1	7.9 ± 2.0	0.004
LF/HF oranı	3.2 ± 1.4	4.2 ± 1.0	0.009
Kalp hızı türbülansı			
Türbülans başlangıcı (%)	-0.48 ± 0.90	0.24 ± 1.09	0.042
Türbülans eğimi (ms/RR)	5.4 ± 3.2	5.0 ± 3.6	AD

Tablo 4: Aort darlığı olan hastaların sol ventrikül hipertrofisi olup olmamasına göre KHD ve KHT değerlerinin karşılaştırılması

TARTIŞMA

Bu çalışmada, asemptomatik hafif ve orta dereceli AD olan hastalarda ilk kez KHD ve KHT parametreleri çalışıldı. Bu hasta grubunda daha ziyade sempatetik aktivasyon ile karakterize otonom disfonksiyon tespit edildi ve otonom disfonksiyonu gösteren KHD ve KHT bulgularının da özellikle diyastolik fonksiyon belirteci olan bazı ekokardiyografik parametrelerle ilişkili olduğu bulundu.

Hakkında net bir bilgi olmadığı halde nispeten benign bir hastalık olarak düşünülen AD'nın doğal seyri hakkında yakın zamanda yayınlanan ve bu konu ile ilişkili en büyük çalışma olan Rosenhek ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada[2], bu hastalığın prognozunun zannedildiği kadar iyi olmadığı tespit edilmiştir. Hem kardiyak hem de non-kardiyak mortalite normal popülasyon ile karşılaştırıldığında AD olan hastalarda 1.8 kat daha fazla bulunmuştur. Bizim sonuçlarımızda bu bulguyu destekler niteliktedir zira bozulmuş KHD ve KHT parametreleri özellikle sistolik disfonksiyonu olan hastalarda artmış mortalite ile ilişkili bulunmuştur[4-7].

Vukasovic ve arkadaşları[8] ciddi AD olan kapak replasmanına gidecek hastalarda bozulmuş KHD parametrelerini göstermişlerdir. Ameliyattan bir yıl sonra bu parametrelerde düzelme izlenmiştir. Jung ve arkadaşları da ciddi AD'da KHD'nin azaldığını göstermişlerdir ancak onların çalışmalarında kapak replasmanından 1 hafta sonra KHD'nin daha da azaldığı gösterilmiştir[9]. Ancak bu çalışmalara ciddi ve semptomatik AD hastaları alınmıştır. Literatürde hafif ve orta dereceli AD'da KHD ve KHT parametreleri ile ilişkili çalışma ise bulunmamaktadır.

Bizim çalışmamızda, zaman bağımlı KHD parametrelerinden SDNN, SDANN ve SDNN indeksinin düştüğü gözlemlenmiştir. Bu parametreler üzerine vagal orijinli olduğu düşünülen kalp hızındaki solunumsal değişikliklerin etkisi çok azdır, bu nedenle daha ziyade sempatetik system aktivasyonu ile bu parametrelerde azalma olduğu düşünülebilir[32]. LF/HF oranı ve LFnu AD grubunda yüksek tespit edilmiştir. Ayrıca 24 saat içinde ortaya çıkan ventriküler ektopik atım sayısı da AD grubunda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında belirgin yüksektir. Bu bulgular hafif ve orta dereceli aort darlığında sempatetik aktivasyon ile karakterize otonom disfonksiyon olduğunu düşündürür. Ventriküler taşikardi, ventriküler fibrilasyon ve ani ölüm gibi aritmik komplikasyonların bu sempatetik aktivasyon nedeniyle hafif ve orta dereceli aort darlığında daha fazla olabileceği beklenebilir.

Aort darlığının erken dönemlerinde diyastolik disfonksiyonun gelişmeye başladığı bilinmektedir[11]. Bizim çalışmamızda tespit ettiğimiz önemli bir bulguda diyastolik fonksiyonun ekokardiyografik belirteçleri ile KHD ve KHT parametereleri arasında ilişki olmasıydı. Sol ventrikül hipertrofisi ile azalmış KHD parametrelerinin ilişkisi daha önceden Mandawat ve arkadaşları tarafından gösterilmişti[49]. Yakın zamanda yayınlamış başka bir çalışmada[50] ise bu parametreler sol ventrikül hipertrofisinin etiyolojisi ne olursa olsun sadece yaş ve LVM ile ilişkili bulunmuştu. Bizim çalışmamızda da sol ventrikül hipertrofisi bulunan AD hastalarında bulunmayanlara kıyasla KHD ve KHT parametrelerin bozulduğu tespit edildi. Ek olarak, diyastolik fonksiyonun diğer ekokardiyografik belirteçleri ile KHD ve KHT

parametreleri arasında korelasyon bulundu. Özellikle MPI ve Em/Am oranı ile bu parametreler arasında anlamlı bir ilişki mevcuttu. Ayrıca ortalama ve maksimum transvalvüler gradientler ve AKA ile otonom disfonksiyonu gösteren parametreler arasında herhangi bir ilişki saptanmadı. Buradan şöyle bir sonuç çıkarılabilir: Altta yatan hastalığın ciddiyeti ne olursa olsun (bizim çalışmamızda AD) LV hipertrofisi ve diyastolik disfonksiyonun gelişmesi ve bunun ciddiyeti gelişen otonom disfonksiyon için belirleyici olabilir ve ekokardiyografik olarak diyastolik disfonksiyon ve LV hipertrofisi ortaya çıkmaya başlayan AD hastaları sempatetik aktivasyona bağlı gelişebilecek aritmik komplikasyonlar açısından dikkatli bir şekilde takip edilmelidir.

Bu çalışmada aort darlığı hastaları ayrıca sol ventrikül hipertrofisi olup olmamasına göre karşılaştırılmışlardır. Sol ventrikül hipertrofisi tespit edilen hastalarda prognostik önemi olabilecek KHD ve KHT parametreleri bozuk olarak tespit edilmiştir. Bu nedenle sol ventrikül hipertrofisinin aort darlığı olan hastalarda daha fazla morbidite ve mortaliteye neden olabileceği akla getirilmelidir. Özellikle hafif ve orta dereceli AD bulunan hastalarda sol ventrikül hipertrofisi saptanırsa aritmik komplikasyonlar ortaya çıkabilir ve bu hastalar daha yakından takip edilmelidirler.

Otonom disfonksiyonu göstermek için nispeten yeni bir teknik olan KHT daha önce diyastolik disfonksiyonu veya AD olan hastalarda çalışılmamıştır. Kalp hızı türbülansı baroreseptör sensitivitenin güvenilir bir göstergesidir[43-44] ve 2 bileşeni bulunmaktadır: Türbülans başlangıcı (TO) ve türbülans eğimi(TS). Ventriküler ektopik atım sonrası ilk baştaki hızlanma TO'yu hesaplamak için sonraki yavaşlama da TS hesaplanması için kullanılır[5-7]. Türbülans başlangıcı değerinin 0'dan düşük olması normal olarak değerlendirilirken türbülans eğiminin normalde >2,5 ms/RR olması beklenir. TO'nun ilk baştaki hızlanma ile ilişkili olduğu için daha çok sempatetik sistem tarafından belirlenen bir parametre olduğu, TS'nin ise parasempatetik sistem ile ilişkili olduğu düşünülürse TO'nun hafif ve orta derecede AD olan hastalarda niçin anlamlı derecede bozulduğunun açıklaması KHD parametreleri ile gösterilmiş sempatetik aktivasyona bağlı olabileceğidir.

SONUÇ

Bizim çalışmamızda hafif ve orta dereceli aort darlığı olan hastalarda 24 saatlik Holter EKG kayıtlarından elde edilen KHD ve KHT parametrelerince ispatlanmış sempatetik aktivasyon yönünde bir otonom disfonksiyonun geliştiği gösterilmiştir. Bu aktivasyon aritmik komplikasyonlara neden olabilir ve diyastolik disfonksiyonu gösteren ekokardiyografik parametrelerle ilişkilidir. Hafif ve orta dereceli aort darlığı olan hastalarda KHD ve KHT'nin prognostik değerini belirlemek amacıyla başka çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

ÖZET

Amaç: Hafif ve orta dereceli aort darlığı (AD) klinisyenler tarafından genelde iyi huylu bir hastalık olarak bilinir ancak son yapılan bir çalışmada bu hastalarda mortalitenin normal popülasyondan daha yüksek olduğu bulunmuştur. Otonom fonksiyonları gösteren kalp hızı değişkenliği (KHD) ve kalp hızı türbülansı (KHT) bazı hastalıklarda prognostik öneme sahiptir. Çalışmamızda amacımız bu parametreleri hafif ve orta dereceli AD olan hastalarda değerlendirmek ve bu parametrelerin aort darlığındaki ekokardiyografik bulgularla herhangi bir ilişkisi olup olmadığını saptamaktır.

Yöntemler: Asemptomatik, hafif ve orta dereceli AD olan 43 hasta çalışmaya alındı. Bu hastaların ekokardiyografik değerleri ve KHD ile KHT parametreleri elde edildi ve bu parametreler benzer klinik özelliklere sahip 50 kontrol hastası ile karşılaştırıldı. AD hastalarından elde edilen KHD ve KHT parametreleri ile ekokardiyografik bulgular arasında ilişki olup olmadığına bakıldı.

Bulgular: Ortalama RR intervali, pNN50 ve RMSSD hariç tüm zaman alanı KHD parametreleri AD grubunda belirgin olarak daha düşük bulundu. AD grubunda LFnu ve LF/HF oranı daha yüksek ve Hfnu daha düşük tespit edildi. Türbülans başlangıcı ise iki grup arasında istatistiksel farka ulaşabilen tek KHT parametresiydi. Bu bulgular hafif ve orta dereceli AD'de artmış sempatetik tonusa işaret etmekteydiler. AD hastalarında MPI ve Em/Am oranı başta olmak üzere diyastolik fonksiyonu gösteren ekokardiyografik bulgular KHD ve KHT parametreleri ile ilişkiliydi.

Sonuçlar: Hafif ve orta dereceli aort darlığında KHD ve KHT parametreleri ile gösterilen sempatetik aktivasyon bu çalışmanın önemli bir bulgusudur. Bu aktivasyon diyastolik fonksiyonu gösteren ekokardiyografik bulgularla ilişkilidir ve aritmik komplikasyonlara neden olabilir.

SUMMARY

Background: Mild to moderate aortic stenosis (AS) is believed to have a good prognosis but in a recent study, mortality has been found to be significantly higher than normal controls. Heart rate (HR) variability and HR turbulence both of which reflect the autonomic tonus have prognostic value in several disease states. In this study, our aim was to study these parameters in mild to moderate AS and find whether any relationship is present between these parameters and echocardiographic findings.

Methods: Asymptomatic 43 patients with mild to moderate aortic stenosis were included in our study. Echocardiographic parameters and 24-hour Holter ECG recordings for the detection of HR variability and HR turbulence indices were obtained and these indices were compared to 50 controls selected from the patients who had similar clinical characteristics with the AS patients. Correlation between the echocardiographic findings of AS patients and HR variability and HR turbulence indices was also studied.

Results: All the time domain HR variability parameters except mean RR interval, RMSSD and pNN50 were significantly lower in the AS group. LFnu and LF/HF ratio were higher and Hfnu was lower indicating an increased sympathetic tonus in AS group. Among HR turbulence parameters, turbulence onset was disturbed with statistical significance. Echocardiographic findings indicating diastolic functions especially myocardial performance index and Em/Am ratio had significant correlations with the HR variability and HR turbulence parameters in AS patients.

Conclusions: Sympathetic activation indicated by HR variability and HR turbulence parameters is demonstrated in patients with mild to moderate AS. This activation may lead to arrhythmic complications and it is found to be related to the echocardiographic parameters showing diastolic functions.

KAYNAKLAR

1. Lindroos M, Kupari M, Heikkila J, Tilvis R. Prevalence of aortic valve abnormalities in the elderly: an echocardiographic study of a random population sample. J Am Coll Cardiol. 1993;21:1220-5.

2. Rosenhek R, Klaar U, Schemper M, Scholten C, Heger M, Gabriel H, Binder T, Maurer G, Baumgartner H. Mild and moderate aortic stenosis. Natural history and risk stratification by echocardiography. Eur Heart J. 2004;25:199-205.

3. Otto CM, Lind BK, Kitzman DW, Gersh BJ, Siscovick DS. Association of aortic-valve sclerosis with cardiovascular mortality and morbidity in the elderly. N Engl J Med. 1999;341:142-7.

4. Camm AJ, Malik M, Bigger JT, Breithardt G, Cerutti S, Cohen RJ, et al; 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. Eur Heart J 1996;17:354–381

5. Schmidt G, Malik M, Barthel P, Schneider R, Ulm K, Rolnitzky L, et al. Heart-rate turbulence after ventricular premature beats as a predictor of mortality after acute myocardial infarction. Lancet 1999;353:1390–1396.

6. Barthel P, Schneider R, Bauer A, Ulm K, Schmitt C, Schomig A, et al. Risk Stratification After Acute Myocardial Infarction by Heart rate turbulence. Circulation 2003;108:1221-1226.

7. Koyama J, Watanabe J, Yamada A, Koseki Y, Konno Y, Toda S, et al. Evaluation of Heart-Rate Turbulence as a New Prognostic Marker in Patients With Chronic Heart Failure. Circ J 2002;66:902–907

8. Vukasovic JL, Florenzano F, Adriazola P, Escobar E. Heart rate variability in severe aortic stenosis. J Heart Valve Dis. 1999;8:143-8.

9. Jung J, Heisel A, Tscholl D, Butz B, Fries R, Schafers HJ, Schieffer H. Factors influencing heart rate variability in patients with severe aortic valve disease. Clin Cardiol. 1997 ;20:341-4.

10. Carroll JD, Carroll EP, Feldman T, Ward DM, Lang RM, McGaughey D, Karp RB. Sex-associated differences in left ventricular function in aortic stenosis of the elderly. Circulation 1992 ;86:1099-107.

11. Douglas PS, Berko B, Lesh M, Reichek N. Alterations in diastolic function in response to progressive left ventricular hypertrophy. J Am Coll Cardiol. 1989;13:461-7.

12. Bonow RO, Carabello BA, Kanu C, de Leon AC Jr, Faxon DP, Freed MD, Gaasch WH, Lytle BW, Nishimura RA, O'Gara PT, O'Rourke RA, Otto CM, Shah PM,

Shanewise JS, Smith SC Jr, Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Antman EM, Faxon DP, Fuster V, Halperin JL, Hiratzka LF, Hunt SA, Lytle BW, Nishimura R, Page RL, Riegel B. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing committee to revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists: endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. Circulation. 2006;114:e84-231.

13. Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Barwolf C, Levang OW, Tornos P, Vanoverschelde JL, Vermeer F, Boersma E, Ravaud P, Vahanian A. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. Eur Heart J. 2003;24:1231-43.

14. Leborgne L, Tribouilloy C, Otmani A, Peltier M, Rey JL, Lesbre JP. Comparative value of Doppler echocardiography and cardiac catheterization in the decision to operate on patients with aortic stenosis. Int J Cardiol. 1998;65:163-8.

15. Otto CM, Pearlman AS. Doppler echocardiography in adults with symptomatic aortic stenosis. Diagnostic utility and cost-effectiveness. Arch Intern Med. 1988;148:2553-60.

16. Currie PJ, Seward JB, Reeder GS, Vlietstra RE, Bresnahan DR, Bresnahan JF, Smith HC, Hagler DJ, Tajik AJ. Continuous-wave Doppler echocardiographic assessment of

severity of calcific aortic stenosis: a simultaneous Doppler-catheter correlative study in 100 adult patients. Circulation. 1985;71:1162-9.

17. Turina J, Hess O, Sepulcri F et al. Spontaneous course of aortic valve disease. Eur Heart J 1987;8:471–83.

18. Wagner S, Selzer A. Patterns of progression of aortic stenosis: a longitudinal hemodynamic study. Circulation 1982;65:709–12.

19. Davies SW, Gershlick AH, Balcon R. Progression of valvar aortic stenosis: a long-term retrospective study. Eur Heart J 1991;12:10–4.

20. Brener SJ, Duffy CI, Thomas JD et al. Progression of aortic stenosis in 394 patients: relation to changes in myocardial and mitral valve dysfunction. J Am Coll Cardiol 1995;25:305–10.

21. Roger VL, Tajik AJ, Bailey KR et al. Progression of aortic stenosis in adults: new appraisal using Doppler echocardiography. Am Heart J 1990;119:331–8.

22. Peter M, Hoffmann A, Parker C et al. Progression of aortic stenosis. Role of age and concomitant coronary artery disease. Chest 1993;103:1715–9.

23. Otto CM, Pearlman AS, Gardner CL. Hemodynamic progression of aortic stenosis in adults assessed by Doppler echocardiography. J Am Coll Cardiol 1989;13:545–50.

24. Faggiano P, Ghizzoni G, Sorgato A et al. Rate of progression of valvular aortic stenosis in adults. Am J Cardiol 1992;70:229–33.

25. Frank S, Johnson A, Ross J Jr. Natural history of valvular aortic stenosis. Br Heart J 1973;35:41–6.

26. Chizner MA, Pearle DL, deLeon AC Jr. The natural history of aortic stenosis in adults. Am Heart J 1980;99:419–24.

27. Kennedy KD, Nishimura RA, Holmes DR Jr et al. Natural history of moderate aortic stenosis. J Am Coll Cardiol 1991;17:313–9.

28. Horstkotte D, Loogen F. The natural history of aortic valve stenosis. Eur Heart J 1988;9(Suppl E):57–64.

29. Otto CM, Burwash IG, Legget ME et al. Prospective study of asymptomatic valvular aortic stenosis. Clinical, echocardiographic, and exercise predictors of outcome. Circulation 1997;95:2262–70.

30. Ross J Jr, Braunwald E. Aortic stenosis. Circulation 1968;38:61-67

31. Carabello BA. Clinical practice. Aortic stenosis. N Engl J Med. 2002;346:677-82.

32. Kleiger RE, Stein PK, Bosner MS, Rottman JN. Time domain measurements of heart rate variability. Cardiol Clin 1992;10:487-98.

33. Lanza GA, Guido V, Galeazzi MM, Mustilli M, Natali R, Ierardi C, Milici C, Burzotta F, Pasceri V, Tomassini F, Lupi A, Maseri A. Prognostic role of heart rate variability in patients with a recent acute myocardial infarction. Am J Cardiol. 1998;82:1323-8.

34. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, Moss AJ. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. Am J Cardiol. 1987;59:256-62.

35. Nolan J, Batin PD, Andrews R, Lindsay SJ, Brooksby P, Mullen M, Baig W, Flapan AD, Cowley A, Prescott RJ, Neilson JM, Fox KA. Prospective study of heart rate variability and mortality in chronic heart failure: results of the United Kingdom heart failure evaluation and assessment of risk trial (UK-heart). Circulation. 1998;98:1510-6.

36. Aono T, Sato T, Nishinaga M, Kawamoto A, Ozawa T. Power spectral analysis of spontaneous blood pressure and heart rate variability in elderly hypertensives. Hypertens Res. 1996;19:9-16.

37. Huikuri HV, Ylitalo A, Pikkujamsa SM, Ikaheimo MJ, Airaksinen KE, Rantala AO, Lilja M, Kesaniemi YA. Heart rate variability in systemic hypertension. Am J Cardiol. 1996;77:1073-7.

38. Ylitalo A, Airaksinen KE, Sellin L, Huikuri HV. Effects of combination antihypertensive therapy on baroreflex sensitivity and heart rate variability in systemic hypertension. Am J Cardiol. 1999;83:885-9

39. 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;213:220-2.

40. Lombardi F, Sandrone G, Mortara A, La Rovere MT, Colombo E, Guzzetti S, Malliani A. Circadian variation of spectral indices of heart rate variability after myocardial infarction. Am Heart J. 1992;123:1521-9.

41. Lombardi F, Mortara A. Heart rate variability and cardiac failure. Heart 1998;80:213-4.

42. Guzzetti S, Cogliati C, Turiel M, Crema C, Lombardi F, Malliani A. Sympathetic predominance followed by functional denervation in the progression of chronic heart failure. Eur Heart J. 1995;16:1100-7.

43. Guzik P, Schmidt G. A phenomenon of heart-rate turbulence, its evaluation, and prognostic value. Card Electrophysiol Rev 2002;6:256-261.

44. Lin LY, Lai LP, Lin JL, Du CC, Shau WY, Chan HL, Tseng YZ, Huang SK. Tight mechanism correlation between heart rate turbulence and baroreflex sensitivity:

sequential autonomic blockade analysis. J Cardiovasc Electrophysiol 2002;13:427-431.

45. Marine JE, Watanebe MA, Smith TW, Monahan KM. Effect of atropine on heart rate turbulence. Am J Cardiol 2002;89:767-769.

46. Schmidt G, Malik M, Barthel P, Schneider R, Ulm K, Rolnitzky L, et al. Heart-rate turbulence after ventricular premature beats as a predictor of mortality after acute myocardial infarction. Lancet 1999; 353: 1390–1396.

47. Barthel P, Schneider R, Bauer A, Ulm K, Schmitt C, Schomig A, et al. Risk Stratification After Acute Myocardial Infarction by Heart Rate Turbulence. Circulation 2003; 108: 1221-1226.

48. Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. Circulation 1977;55:613 -8.

49. Mandawat MK, Wallbridge DR, Pringle SD, Riyami AA, Latif S, Macfarlane PW, Lorimer AR, Cobbe SM. Heart rate variability in left ventricular hypertrophy. Br Heart J. 1995;73:139-44.

50. Alter P, Grimm W, Vollrath A, Czerny F, Maisch B. Heart rate variability in patients with cardiac hypertrophy--relation to left ventricular mass and etiology. Am Heart J. 2006;151:829-36.