

# Kalp Hızı Değişkenliğinin Miyokard İnfarktüsü Geçiren Diyabetik Hastalarda Prognostik Önemi

Uzm. Dr. Mustafa BUDAK  
Uzm. Dr. F. Uğur INAM  
Uzm. Dr. Alp BOYDAK  
Uzm. Dr. Nevzat ILIMAN  
SSK Dışkapı Eğitim Hastanesi  
Dahiliye Kliniği, ANKARA

## Özet

**Amaç:** HRV ölçümleri kardiyak otonomik fonksiyonları göstermede önemli bir tanı aracıdır. İlk kez miyokard infarktüsü geçiren nondiyabetik, 10 yıldan az diyabeti olan ve 10 yıldan fazla diyabeti olan hastalarda HRV analizi yapıldı. Diabetes mellitus tip 2 otonomik miyokardial fonksiyonları bozar. Bu çalışmada diyabetik hastalarda miyokard infarktüsü sonrası prognostik önemi olan HRV incelemeleri yapıldı.

**Gereç ve Yöntem:** Mart 2000 ile Nisan 2001 tarihleri arasında SSK Ankara Eğitim Hastanesine başvuran ve ilk kez MI

geçiren 90 hasta çalışmaya dahil edildi. 55 hasta nondiyabetik, 18 hasta 10 yıldan daha az süreyle tip 2 diyabeti olan, 17 hasta 10 yıldan fazla diyabeti olan hastalardı. Tüm hastaların 24 saatlik EKG holter kayıtları alındı.

**Bulgular:** HRV ölçümlerinden SDNN, SDNN-indeks, SDANN, SDANN-indeks, rMSSD ve pNN50 değerleri diyabeti olan ve olmayan hastalarda benzerdi ( $p>0.05$ ). HRV çalışmaları bize, miyokardial zedelenmenin diyabetik nöropatinin önüne geçtiğini göstermiştir. SDNN değerleri diyabeti olan ve olmayan MI hastalarında normal popülasyona göre anlamlı derece-

de düşüktü ( $p<0.01$ ). SDNN değerleri diyabeti olan ve olmayan MI hastalarının % 58,9'unda 100 msn. altında bulundu. 10 yılın üzerinde DM olan hastaların toplam güç değerleri diğer gruplara göre anlamlı derecede düşüktü ( $p<0.05$ ). Sempatovagal dengeyi gösteren LF/HF oranı gruplar arasında farklılık göstermiyordu. Bu bulgu bize 10 yıldan fazla tip 2 diyabeti olan grupta hem sempatik hem de parasempatik aktivitedeki azalmanın diğer iki gruba göre daha fazla olduğunu düşündürmektedir.

**Sonuç:** Otonomik nöropati diyabetin geç komplikasyonudur ve DM kardiyak otonom sistemde hem sempatik hem parasempatik aktiveyi azaltmaktadır. HRV ölçümleri kardiyak otonom fonksiyonlar hakkında önemli prognostik bilgiler vermektedir. HRV diyabet olsun ya da olmasın malign aritmi ve ani ölüme önceden tahmin edebilmektedir. Bu yüzden MI hastalarında prognozu iyi tahmin edebilen HRV ölçümlerinin klinik uygulamada yer bulması gerektiği kanaatindeyiz.

**Anahtar kelimeler:** Kalp hızı değişkenliği, diabetes mellitus, miyokard infarktüsü

## Summary

**Aim:** HRV measurements evaluate the cardiac autonomic functions. In order to analysis HRV after myocard infarction(MI) in patient first time, we grouped them as nondiabetics, type 2 diabetics less than 10 years and type 2 diabetics more than 10 years. Diabetes Mellitus type 2 (DM) affects the autonomic myocardial function. In order to evaluate prognostic value of HRV after myocard infarction on diabetic patients we plan this trial.

**Material and Methods:** We took 90 MI patients in SSK Ankara Educational Hospi-

tal between March 2000 and April 2001. All of them had first MI attack, 55 patients nondiabetic, 18 patients have type 2 DM less than 10 years, 17 patients have DM more than 10 years. All of them were recorded 24 hour EKG holter monitorization.

**Results:** Among the parameters of HRV SDNN, SDNN-index, SDANN, SDANN-index, rMSSD and pNN50 values were similar in both groups in patients with diabetic MI and nondiabetic MI ( $p>0.05$ ). The HRV results indicate us myocardial damage affect more important than diabetic neuropathies on patients. SDNN values very low in diabetic and nondiabetic patients who had MI than normal population ( $p<0.01$ ). SDNN value was lower than 100 msec in 58,9% diabetic and nondiabetic MI patients. Patients who had DM more than 10 years had very low total power value than other groups ( $p<0.05$ ). LF/HF ratio shows symphatovagal equilibrium, there was no difference between all groups. We found that decreased sympathetic and parasympathetic activity highly in patients who has type 2 DM more than 10 years then other two groups.

**Conclusion:** Autonomic neuropathy is the late complication of DM and DM decrease the sympathetic and parasympathetic activity on cardiac autonomic system. HRV measurements give us very important information about cardiac autonomic functions. HRV measurements can predict the malign arhythmias or sudden death in patients who has type 2 DM or not. So HRV measurements can be used in clinics that have very high predicted prognostic value in MI patients.

**Key Words:** Heart rate variability, diabetes mellitus, myocardial infarction

## Giriş ve Amaç

Zaman içindeki sinüs kalp hızının döngüsel değişimlerine kalp hızı değişkenliği (Heart rate variability, HRV) adı verilir (1). HRV, ardarda gelen normal iki siklus süresi arasındaki değişikliğin ölçüsüdür. Kalp hızı, başlıca sinüs nodu hücrelerinin intrinsek otomatik aktivitesi ve otonom sinir sisteminden etkilenmektedir (2). R-R aralığı ölçümleri ile değerlendirilen kalp hızı değişkenliği, vagal aktivitenin klinik endeksi olarak tanımlanmaktadır (3). Klinik çalışmalar, HRV'nin postmiyokardiyal infarktüs hastalarında ventriküler aritmi veya sol ventrikül faaliyetlerinden bağımsız olarak güçlü bir prognoz belirleyicisi olduğunu göstermektedir (4).

Normal kalp atımı, fiziksel veya mental stres, egzersiz, solunum ve metabolik süreçlere yanıt olarak, otonomik ve diğer fizyolojik mekanizmalar tarafından sürekli olarak ayarlanır (5). Kalp hızındaki değişkenliğin derecesi, bu düzenleyici etkiler hakkında bilgi verebilir ve ambulatuvar EKG kayıtları ile ölçülebilir (6).

Akut miyokard infarktüsü geçirmiş hastaların prognozunu belirlemede, koroner anjiyografi ve elektrofizyolojik çalışmalar gibi invaziv yöntemler halen güncelliğini korumakla birlikte, noninvaziv ve maliyeti düşük yöntemlerin geliştirilmesine gün geçtikçe daha da önem verilmektedir. Bu amaçla kullanılmaya başlanan yöntemlerden birisi olan kalp hızı değişkenliği ölçüm metodu (Heart rate variability), son zamanlarda prognostik amaçlı olarak kullanılmaya başlanmış ve önemi de giderek artmıştır (7). Bu kalp hızı değişkenlik endeksleri sadece miyokardiyal infarktüs sonrasında değil, aynı zamanda stabil anginalı koroner kalp hastalığında, konjestif kalp yetmezliğinde ve diyabetik nöropati gibi durumlarda da güçlü tanı koydurucu ve prognostik

gösterge olabilmektedir (8).

Biz bu çalışmamızda, ilk kez akut miyokard infarktüsü geçirmiş olan hastaları tip 2 diyabeti olan ve diyabeti olmayan diye iki gruba ayırdık. Tip 2 diyabeti olan grubu ise diyabetin süresine göre, 10 yıldan az ve 10 yıldan fazla olmak üzere iki gruba ayırdık. Her üç grupta da kalp hızı değişkenliğini, miyokard infarktüsü (MI) sonrası 24 saatlik ambulatuvar elektrokardiyografi (Holter) ile değerlendirdik. Değişkenliğin bu üç farklı grupta nasıl seyrettiğini, farklılık olup olmadığını, prognostik farklılığa yol açıp açmadığını prospektif olarak araştırdık. Aynı çalışma içinde, diğer risk faktörlerinin HRV ile ilişkisini ve diyabet süresinin yani otonom nöropati gelişme sürecinin kalp hızı değişkenliği ile ilişkilerini inceledik. Bu çalışmadaki amaç, HRV'nin tip 2 diyabeti olan ve diyabeti olmayan akut miyokard infarktüsü geçirmiş hastaların, ilerideki yaşantısı için anlamlı olup olmadığını, yaşam süreleri üzerinde ne gibi etkiler yapabileceğini ve gruplar arasında farklılık yaratıp yaratmadığını irdelemektir.

## Genel Bilgiler

### *Kalp Hızı Değişkenliği*

Kalp hızı değişkenliği (Heart rate variability, HRV) ardarda gelen iki siklus süresi arasındaki değişikliğin ölçüsüdür (8). Kalp hızı, baskın sinüs düğümünden çıkan uyarılarla oluşur ve ritmi otonom sinir sistemindeki değişikliklerin kontrolü altındadır (9). Otonomik tonusu intakt olan bir kalpte, kalp hızı parasempatik ve sempatik sinir sisteminin net etkisi altındadır (8). İstirahat halinde her iki otonomik sinir sistemi tonik olarak aktif olmakla birlikte vagal etki dominanttır (9).

### *Kalp Hızı Değişkenliği Ölçüm Metodları*

İlk zamanlarda kalp hızı değişkenliği (Heart rate variability, HRV) manuel olarak R-R

intervallerinin ölçülmesi yoluyla değerlendirilmiştir (10). Günümüzde kısa süreli EKG ve 24 saatlik Holter kayıtları ile dijital sistemle yapılabilmektedir (11).

Kalp hızı değişkenliği (HRV) ölçümünde iki türlü metod kullanılmaktadır (2).

**1. Zaman alan metodları – Time domain methods** **2. Frekans alan metodları – Frequency domain methods**

Artefakt ve ektopik atımlar, ritm değişikliğine neden olarak HRV ölçümünde yanlışlıklara sebep olduğundan analize alınmazlar (12). Sürekli 24 saatlik EKG kaydı sırasında, normal-normal (N-N) olarak da adlandırılan, normal sinüs nodu depolarizasyonundan kaynaklanan komşu QRS kompleksleri, yani R-R intervalleri ölçümlerde kullanılır (13).

**1. Zaman alan metodları:**

**SDNN:** Tüm 24 saatlik EKG kaydındaki normal N-N [R-R] aralıklarının standart sapması, birimi milisaniyedir.

**SDNN-indeks:** 24 saatlik kayıta 5 dakikalık segmentlerdeki bütün N-N intervallerinin standart sapmasının ortalaması, birimi msn.

**SDANN:** 24 saatlik kayıta bütün 5 dakikalık segmentlerdeki N-N intervallerinin ortalamasının standart sapması, birimi msn.

**RMSSD:** 24 saatlik kayıta ardışık N-N intervalleri arası farkın karesinin toplamının ortalamasının karekökü, birimi msn.

**pNN50:** 24 saatlik kayıta ardışık normal R-R aralıkları arasında 50 milisaniyeden büyük farkların yüzdesi, birimi % (14).

**2. Frekans Alan Metodları:** Güç spektrum incelemesi, sempatik (düşük frekans, LF) ve parasempatik (yüksek frekans, HF) ayrımı kolaylaştırmaktadır.

**Yüksek frekanslı güç (High frequency, HF):** 0.15-0.40 Hertz güç arasındadır ve kalp hızının respiratuar (vagal) düzenlen-

mesine uyar. Parasempatik aktivite ile ilgilidir.

**Düşük frekanslı güç (Low frequency, LF):** 0.04-0.15 Hertz güç arasındadır ve hem sempatik hem de parasempatik tonusu yansıtır. Ancak sempatik aktiviteyi daha fazla yansıtır.

**Çok düşük frekanslı güç (VLF):** 0.0033-0.004 Hz. Sempatik aktivitenin bir belirtisi olduğu ortaya atılmıştır.

**Ultra düşük frekanslı güç (ULF):** 0.0033 Hz. Fizyolojik anlamı henüz aydınlatılmamıştır.

**LF / HF güç oranı:** Sempatovagal denge- nin bir ölçütü olduğu, birçok klinik ve deneysel çalışma ile onaylanmıştır.

Akut MI sonrası mortalite ve malign aritmi gelişme riskinin tahmininde, kalp hızı değişkenlik değerlerinin (özellikle SDNN) 50 milisaniye altında olması 'yüksek derecede riskli', 50-100 msn. 'orta derecede riskli', 100 msn. üzeri 'düşük derecede riskli' olarak derecelendirilir (2).

## Materyal ve Metod

Bu çalışma Mart 2000 ile Nisan 2001 tarihleri arasında SSK Ankara Eğitim Hastanesi'nde yapıldı. Hastalar bu 1 yıllık süreçte mortalite ve morbidite açısından izlendi.

İlk kez miyokard infarktüsü nedeniyle hospitalize edilen hastalar çalışmaya katıldı.

Çalışmaya, yaşları 30 ile 78 arasında değişen (ortalama: 55.3±15.8), 70 erkek ve 20 kadın olmak üzere toplam 90 hasta alındı.

Çalışmaya dahil edilen hastalardan ayrıntılı öykü alındı ve fizik incelemeleri yapıldı.

Hastalarda; cinsiyet, yaş, diyabet, hipertansiyon, ailede aterosklerotik kalp hastalığı öyküsü, hiperlipidemi ve sigara öyküsü sorgulandı. EKG kayıtları alınarak miyokard infarktüsü lokalizasyonları belirlendi.

Hastalar trombolitik tedavi uygulanıp uygulanmamasına göre ayrıldı. Her bir hasta-

nın, açlık kan şekeri, CPK-MB düzeyi, SGOT düzeyi, kolesterol düzeyi, HbA1c düzeyi tespit edildi.

İlk kez miyokard infarktüsü geçiren ancak tip 2 diyabeti olmayan 55 hasta ile kontrol grubu oluşturuldu. Tip 2 diyabet tanısını yeni alan veya 10 yıldan daha az süreyle diyabeti olan 18 hastadan oluşan 1. grup, kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Daha sonra 10 yıl ve daha uzun süredir tip 2 diyabeti olan 17 hastadan oluşan 2. grup ile kontrol grubu karşılaştırıldı.

Hastalara ekokardiyografik inceleme yapıldı. Ejeksiyon fraksiyonu ve diğer parametrelerin değerlendirilmesi, aynı kişi tarafından ve aynı cihaz kullanılarak yapıldı.

Hastaların 24 saatlik ambulatuar EKG (Holter monitörizasyon) kaydı, Metropol Holter Merkezi'nde yapıldı. Heart rate variability (Kalp hızı değişkenliği) analizleri, yine aynı merkezde, hastaların hangi gruba dahil olduğunu bilmeyen bir doktor (ŞA) tarafından, HRV ölçümü yapan program içeren özel bir bilgisayar ve donanımı (Oxford marka) ile yapıldı.

Kalp hızı değişkenliği analizi miyokard infarktüsü sonrası 3. ve 7. günler arasında, yatak başı kayıtlar alınarak yapıldı.

Daha önce koroner hastalığı olan, reinfarktüs geçiren, miyokard infarktüsü sonrası ilk hafta içerisinde ölen, karaciğer ve böbrek fonksiyonu bozuk, atrial fibrilasyonlu,

periferik ve serebral dolaşım bozukluğu olan, hipertiroidi veya hipotiroidisi olan hastalar çalışmaya katılmadı.

İstatistiksel değerlendirmelerde SPSS for MS Windows release 10.0 istatistik programı kullanıldı, ortalama ve SD belirlendi. Bütün gruplar arası farklılıklar için ANOVA varyans analizi, tek tek gruplar arası farklılık için Tukey varyans analizi yapıldı. Kontrol amaçlı istatistiksel değerler için iki yönlü Pearson korelasyon analizi ve iki yönlü Kİ KARE testi kullanıldı. Anlamlılık sınırı (significant)  $p < 0.05$  olarak kabul edildi.

## Bulgular

Çalışmaya 50 erkek, 5 kadından oluşan 55 kontrol hastası alınmıştır. Kontrol hastaları, ilk kez miyokard infarktüsü geçiren ancak diyabeti olmayan hastalardı. Tip 2 diyabeti olan ve ilk defa MI geçiren 20 erkek ve 15 kadın hasta çalışmaya katılmıştır. Diyabeti olan ve olmayan hasta gruplarında yaş ortalamaları ve cinsiyetleri 2 yönlü t-testi ile karşılaştırıldı. Kontrol grubu ve diyabet grubunda yaş açısından anlamlı farklılık bulunmadı ( $p > 0.05$ ). Cinsiyet açısından kontrol grubunda %90.9 erkek, diyabetli grupta %57.1 erkek bulunuyordu, fark anlamlıydı ( $p < 0.05$ ). Bu bulgu diyabetin kadınlarda yüksek MI riskine yol açtığını göstermektedir. (Tablo 1)

MI lokalizasyonu, hipertansiyon öyküsü,

**Tablo 1.** Hastaların yaş ve cinsiyetlerine göre dağılımı

|                          | DM olmayan MI | DM olan MI |
|--------------------------|---------------|------------|
| Ortalama yaş             | 55±10.2       | 53±8.4     |
| Yaş aralığı              | 30-76         | 36-78      |
| Erkek/Kadın hasta sayısı | 50/5          | 20/15      |

DM:Diabetes mellitus, MI:Miyokard infarktüsü

**Tablo 2.** Trombolitik tedavi ve HRV değerlerinin karşılaştırılması

|   | Trombolitik tedavi<br>almayanlar (n) | Trombolitik tedavi<br>alanlar (n) |
|---|--------------------------------------|-----------------------------------|
| SDNN 100 msn. ve altı                       | 41 (%62.1)                           | 12 (%50.0)                        |
| SDNN 101 msn. ve üzeri                      | 25 (%37.9)                           | 12 (%50.0)                        |
| SDNN-index 55 msn. ve altı                  | 40 (%60.6)                           | 15 (%62.5)                        |
| SDNN-index 56 msn. ve üzeri                 | 26 (%39.4)                           | 9 (%37.5)                         |
| PNN50 %6 ve altı                            | 26 (%39.4)                           | 15 (%62.5)                        |
| PNN50 %7 ve üzeri                           | 40 (%60.6)                           | 9 (%37.5)                         |
| Total power 2000 msn. <sup>2</sup> ve altı  | 24 (%36.4)                           | 10 (%41.7)                        |
| Total power 2001 msn. <sup>2</sup> ve üzeri | 42 (%63.6)                           | 14 (%58.3)                        |
| LF/HF oranı 2 ve altı                       | 16 (%24.2)                           | 1 (%4.2)                          |
| LF/HF oranı 3 ve üzeri                      | 50 (%75.8)                           | 23 (%95.8)                        |

ailede aterosklerotik kalp hastalığı öyküsü olması, sigara içme oranı ve trombolitik tedavi alma oranlarında, diyabeti olan ve olmayan gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Çalışmamızda trombolitik tedavi alan ve almayan hastalar karşılaştırıldığında, trombolitik tedavi almayanlarda SDNN değeri 100 msn. altındaki hastaların oranını %62.1,

trombolitik tedavi alanlarda ise %50.0 bulduk. (Tablo 2)

10 yıl ve üzerindeki hastaların kan şekeri regülasyonu tek başına diyet ya da oral antidiyabetik (OAD) ile sağlanma olasılığı daha az görünüyordu. Hastaların %47'si bu yüzden insülin kullanıyordu. Gruplar arasında hipertansiyon açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır.

**Tablo 3.** Kalp hızı değişkenliği zaman-alan ölçümlerinin gruplara göre ortalama değerleri

|                         | N  | SDNN (msn.) | SDNN-index  | PNN50 (%) |        |
|-------------------------|----|-------------|-------------|-----------|--------|
| DM olmayan MI           | 55 | 92.94±33.09 | 54.61±21.21 | 9.8±0.9   |        |
| 10 yıldan az DM + MI    | 18 | 86.50±31.32 | 59.61±17.45 | 11.6±3.4  | p>0.05 |
| 10 yıldan fazla DM + MI | 17 | 95.52±31.92 | 45.64±15.99 | 7.7±1.4   |        |

DM:Diabetes mellitus, MI:Miyokard infarktüsü

**Tablo 4.** SDNN değerlerinin dağılımı

|  |  |        |
|--|--|--------|
| Normal popülasyon SDNN<br>Ortalama: 170 msn. | MI popülasyon SDNN<br>Ortalama: 92.94 ±33.9 msn.   | p<0.05 |
| Normal popülasyon SDNN<br>Ortalama: 170 msn. | Tip 2 DM olan MI SDNN<br>Ortalama: 91.01±22.5 msn. | p<0.05 |

Diyabeti olan hastalar için kötü kan şekeri regülasyonu kriteri olan ve serum glisemi düzeyi ile pozitif korelasyon gösteren HbA1c düzeyi, 10 yıldan uzun süredir diyabeti olan grupta biraz daha yüksek olmakla birlikte, diyabetikler arasında anlamlı farklılık göstermemiştir.

HRV parametrelerinden SDNN değerleri için, diyabeti olmayan kontrol grubu, 10 yıl ve daha az süreyle tip 2 diyabeti olan 1. grup ile 10 yıl ve daha fazla süreyle tip 2 diyabeti olan 2. grup arasında anlamlı fark bulunmadı (p>0.05). (Tablo 3)

Her üç grubun SDNN-İ değerleri arasında önemli fark bulunmadı, ortalamalar arası fark anlamlı bulunmadı.

Her üç grubun PNN50 değerleri arasında önemli fark bulunmadı, ortalamalar arası fark anlamlı bulunmadı.

HRV frekans alan analizlerinden total power gruplar arasında farklı değildi, ortalamalar arası fark önemsiz bulundu (p=0.447).

HRV frekans alan analizlerinden LF/HF oranı sempatovagal dengeyi yansıtmakta olup, diyabeti olan ve olmayan gruplar arası fark anlamlı bulunmadı (p=0.339).

İlk kez MI geçiren ve diyabeti olmayan hastalar ile 10 yıldan az ve 10 yıldan fazla di-

yabeti olan hastaların, SDNN, SDNN-index, rMSSD, pNN50 değerleri arasında anlamlı farklılık bulunmadı (p>0.05).

Tip 2 diyabeti olmayan, 10 yılın altında diyabeti olan ve 10 yılın üzerinde diyabeti olan MI geçiren hastalarda SDNN değerleri karşılaştırıldığında anlamlı farklılık bulunmadı. İlk kez MI geçirmiş ancak tip 2 diyabeti olmayan grupta SDNN ort. 92.94±33.9, 10 yıl ve daha az süreyle tip 2 diyabeti olan MI grubunda SDNN ort. 86.50±31.32, 10 yıl ve daha uzun zamandır tip 2 diyabeti olan MI grubunda SDNN ort. 95.52±31.92 bulunmuştur. Genelleme yapıldığında ise SDNN değerleri normal popülasyon değerlerine göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur. (Tablo 4)

%58.9 hastada SDNN değeri 100 msn. ve altında, %41.1 hastada SDNN değeri 100 msn. ve üzerinde bulunmuştur (p<0.01).

10 yıl ve daha fazla süreyle tip 2 diyabeti olan MI hasta grubunda toplam güç değeri, 10 yıldan az diyabeti olan gruba göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur (p<0.05).

LF/HF oranı için Pearson ki-kare değeri=1.077, (p=0.584). Üç grup arasında anlamlı farklılık bulunmadı (p>0.05). (Tablo 5) Ejeksiyon fraksiyonu ile kalp hızı değış-

**Tablo 5.** Kalp hızı değışkenliği frekans-alan ölçümlerinin diyabetli hastalardaki değerleri

|                                  | 10 yıldan az DM + MI | 10 yıldan fazla DM + MI |        |
|----------------------------------|----------------------|-------------------------|--------|
| Total power (msn. <sup>2</sup> ) | 14321±41244          | 2833±2353               | p<0.01 |
| LF/HF                            | 4.4±2.7              | 3.5±1.7                 | p>0.05 |

Tablo 6. SDNN ve ejeksiyon fraksiyonu ilişkisi

|                        | EF %40 ve altı | EF %40 ve üzeri |
|------------------------|----------------|-----------------|
| SDNN 100 msn. ve altı  | N=%35.8        | N=%64.2         |
| SDNN 100 msn. ve üzeri | N=%0           | N=%100          |

N=hasta popülasyonu yüzdesi

kenlik parametreleri arasında benzer korelasyon değerleri saptadık. SDNN 100 msn. altında olan hasta popülasyonunda ejeksiyon fraksiyonu %35.8 oranında düşük olarak tespit edildi, bu fark anlamlıydı ( $p<0.05$ ). (Tablo 6)

1 yıllık izlem sonucunda; ileri yaş, trombolitik ilaç almama, düşük EF ve düşük HRV değerlerinin kombinasyonu mortalite açısından anlamlı bulundu.

## Tartışma

Çalışmamıza daha önce koroner hastalığı olmayan, ilk kez akut miyokard infarktüsü geçiren, 70'i erkek 20'si kadın olmak üzere toplam 90 hasta alındı. 90 hastanın tip 2 diabetes mellitusu olmayan 55'i ile kontrol grubu oluşturuldu. Tip 2 diabetes mellitusu olan 35 hasta ise; 10 yıl ve daha az süreye diyabeti olan ve 18 hastadan oluşan 1.grup ile 10 yıldan fazla diyabeti olan 17 kişiden oluşan 2.grup tarafından oluşturuldu.

Çalışmamızda kalp hızı değişkenliği analizi, miyokard infarktüsü sonrası 3. ve 7. günler arasında, yatak başı kayıtlar alınarak yapıldı.

Akut MI için erkek cinsiyet başlı başına risk anlamına gelmekle birlikte, TIMI çalışmasına göre akut MI sırasında mortalite kadınlarda daha yüksek bulunmuştur (15). Kadınlardaki nörohormonal mekanizmaların ve özellikle de östrojenin koroner hastalık için koruyucu faktörlerden biri oldu-

ğu bilinmektedir. Otsuka ve ark. kadın hastaların kalp hızı değişkenliği değerlerini erkeklerden daha yüksek olduğunu ve özellikle zaman alan analizlerinden SDNN değerlerinde anlamlı yükseklik olduğunu buldular (16). Airaksinen ve arkadaşlarının çalışmasında, akut koroner oklüzyon sırasında otonomik ve hemodinamik olarak kadınlarda vagal aktivitenin erkeklere göre daha yüksek olduğu gösterilmiş ve bunun aritmi riskini azalttığı gösterilmiştir (17).

Bizim çalışmamızda, diyabeti olmayan MI hastalarında kadın/erkek oranı 1/10 (5 kadın, 50 erkek), tip 2 diyabeti olan akut MI geçiren hastalarda kadın/erkek oranı 3/4 (15 kadın, 20 erkek) idi. Kontrol grubundaki (diyabeti olmayan akut MI hastaları) kadınların SDNN değerleri erkeklere göre yüksek bulundu ancak diyabeti olan kadın hastalar için böyle bir farklılık saptanmadı. Bu durum diyabetik hastalarda otonom fonksiyonların bozulmuş olması ile açıklanabilir. Diyabet, kadınlar için MI riskini artırdığı gibi, HRV değerlerinde düşmeye de yol açmıştır.

Akut MI sonrası ani ölüm ve malign aritmi gelişme riskinin tahmininde, kalp hızı değişkenlik değerlerinin (özellikle SDNN) 50 milisaniye altında olması 'yüksek derecede riskli', 50-100 msn. 'orta derecede riskli', 100 msn. üzeri 'düşük derecede riskli' olarak derecelendirilir (2). Çalışmamızda görülmüştür ki yaş arttıkça SDNN değerlerinin 100 msn. ve altında olma olasılığı da

artmaktadır. Bununla birlikte, çalışmamızda yaşlarına göre beklenen HRV değerlerinin çok üzerinde değer alan yaşlılar olduğu gibi, çok altında değer alan gençler de vardı. Bu durumda fizyolojik mekanizma anlaşılacakla birlikte frekans alan incelemeleri yararlı olmaktadır. Yaşla birlikte LF ve HF gücü azaldığı ve toplam gücün de paralel olarak azaldığı Kleiger ve ark. yaptığı çalışmada gösterilmiştir (18). Bu nedenle, zaman-alan değerlendirmelerinin tek başına yeterli olmadığı ve frekans-alan değerlendirmeleri ile desteklenmesi gerektiği sonucuna vardık.

*Literatürde, diyabetik nöropati ve miyokard infarktüsü ile kalp hızı değişkenliği parametreleri arasındaki ilişkileri gösteren çok sayıda çalışma olmasına rağmen, diyabeti olan ve diyabeti olmayan MI hastalarının karşılaştırmalı HRV bulguları ve prognostik bulguları ile ilgili kesin bir çalışma bulunmamaktadır.*

Bizim yaptığımız çalışmada; diyabeti olmayan, 10 yılın altında diyabeti olan ve 10 yılın üzerinde diyabeti olan MI geçiren hastalarda SDNN değerleri karşılaştırıldığında anlamlı farklılık bulunmadı ( $p=0.685$ ). İlk kez MI geçirmiş ancak tip 2 diyabeti olmayan grupta SDNN ort.  $92.94 \pm 33.9$ , 10 yıl ve daha az süreyle tip 2 diyabeti olan MI grubunda SDNN ort.  $86.50 \pm 31.32$ , 10 yıl ve daha uzun zamandır tip 2 diyabeti olan MI grubunda SDNN ort.  $95.52 \pm 31.92$  bulunmuştur. Genelleme yapıldığında ise SDNN değerleri normal popülasyon değerlerine göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur. %58.9 hastada SDNN değeri 100 msn. ve altında, %41.1 hastada SDNN değeri 100 msn. ve üzerinde bulunmuştur ( $p < 0.01$ ). *Kuvvetle vagal tonusu yansıtan, 0.9'un üzerinde korelasyona sahip ve hatta birbirinin yerine kullanılabilen rMSSD ve pNN50 değişkenleri her üç grup için an-*

lamlı farklılık göstermemiştir (sırasıyla  $p=0.365$ ,  $p=0.466$ ).

Burger ve Aronson'un Ocak 2001'de yayımladıkları çalışmada, 69 diyabetli ve 85 diyabetsiz kontrol grubu kalp yetmezliği hastasında zaman ve frekans alan HRV sonuçları bildirildi (19). SDNN, SDANN, total güç iki grup arasında aynıydı. Parasempatik tonus tarafından ayarlanan zaman-alan ve frekans-alan parametreleri (pNN50, RMSSD ve HF güç) diyabetik ve nondiyabetiklerde benzer derecede azalmıştı. Parasempatik aktivasyonu yansıtan LF güç değerleri diyabetiklerde önemli derecede düşüktü. *Sempatovagal balansı yansıtan LF/HF güç oranı diyabetiklerde önemli derecede düşüktü. İnsülin alan diyabetiklerde bu düşüklük daha belirgindi. Sonuç olarak, kalp yetmezliğinde kötü prognozu iyi tahmin eden kalp hızı değişkenliği parametreleri, diyabetik ve nondiyabetiklerde benzerdi.*

Bundan başka, kalp yetmezliğinde artmış sempatik stimülasyon sırasında diyabetin parasempatik çekilmeyi kötüleştirmediği ancak, sempatik aktivasyonu yatıştırdığı sonucuna varmışlardır.

Bizim çalışmamızda da çıkış noktamız, miyokard infarktüsünün yapmış olduğu HRV parametreleri üzerindeki etkilere diyabetin ek bir yük getirip getirmediği idi. HRV'nin zaman alan parametrelerinden SDNN, SDNN-index, RMSSD ve pNN50 değerleri, diyabeti olan ve olmayan MI hastalarında benzerdi.

Bizim çalışmamızdaki frekans alan çalışmalarından toplam güç (total power) değerleri için, diyabeti olan ve olmayan hastalarda anlamlı farklılık olmamakla birlikte, gruplar tek tek ele alındığında 10 yıl ve üzerinde tip 2 diyabeti olan grubun değerleri anlamlı olarak daha düşüktü (kontrol grubu ort.  $12353 \pm 29687$  msn.<sup>2</sup>, 10 yıl altı diyabe-

tiklerde ort.  $14321 \pm 41244$  msn.<sup>2</sup> ve 10 yıl üzeri diyabetiklerde ort.  $2833 \pm 2353$  msn.<sup>2</sup>). LF/HF oranları ise her üç grupta benzer bulundu ( $p > 0.05$ ). Bu bulgu 10 yıl ve üzerinde tip 2 diyabeti olan hastalarda hem parasempatik hem de sempatik aktivitedeki geri çekilmenin, diyabeti olmayan ve 10 yıldan daha az süreyle diyabeti olan gruba göre daha fazla olduğunu göstermiştir. Sonuç olarak, diyabetik nöropati diyabetin geç komplikasyonudur ve kardiyak otonom sistem üzerindeki etkilerini hem parasempatik aktivitede hem de sempatik aktivitedeki azalmayla göstermektedir. 10 yılın üzerindeki diyabetiklerde, toplam güç azaldığı halde LF/HF oranının aynı kalması bizim bu sonucu çıkarmamızı sağlamıştır.

Bizim çalışmamızdakine benzer şekilde, Fujimoto ve ark. 21 sağlıklı kontrol, 17 diyabetik ve 33 iskemik kalp hastalığı olan diyabetik hasta ile yaptığı az vakalı kontrollü bir çalışmada, LF/HF oranının her üç grupta aynı olduğunu, toplam güç ve LF güç komponentlerinin sadece diyabetiklerde ve iskemik kalp hastalığı olan diyabetiklerde kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğunu buldular (20).

Framingham Kalp Çalışması'nda Singh ve ark. 1990 hastada plazma glukoz düzeyi ile kalp hızı değişkenliği arasındaki ilişkiyi araştırdılar (21). Bozulmuş açlık glisemi düzeyi olanlarda ve diyabetiklerde SDNN, LF, HF ve LF/HF oranı plazma glukoz seviyesi ile ters ilişkilidir.

Jimenez ve ark. 37 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu düşük hastalarda kalp hızı değişkenliği parametrelerinin de düşük olduğunu buldular (22). Bizim çalışmamızda da ejeksiyon fraksiyonu ile kalp hızı değişkenlik parametreleri arasında benzer korelasyon değerleri saptadık.

Kalp hızı değişkenlik ölçüleriyle mortali-

te arasındaki ilişkiyi gösteren ATRAMI çalışmasında (23), SDNN değeri 70 msn. altı ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu %35'in altında olan akut miyokard infarktüsü hastalarında mortalitenin 6 kat arttığı gösterilmiştir.

Yaptığımız çalışmada, 1 yıllık izlem sonunda düşük SDNN, düşük ejeksiyon fraksiyonu, düşük toplam güç (total power), en az iki aterosklerotik kalp hastalığı risk faktörü (sigara, hipertansiyon, aile öyküsü, hiperkolesterolemi) bulunan, tip 2 diabetes mellitusu olan MI hastalarımızın mortalite oranını %8.57, diyabeti olmayan MI hastalarımızın ise %3.63 olarak bulduk.

## Sonuçlar

Kalbin otonomik sinir sistemi tonusunu değerlendirmede kullanılan kalp hızı değişkenliği (Heart rate variability, HRV), akut miyokard infarktüsü sonrası ciddi aritmi ve mortalitenin güçlü bir belirleyicisidir. Kalp hızı değişkenliğindeki azalmanın pratikteki anlamı, vagal uyarıların azalması, kalbin sempatik uyarılara maruz kalması yani elektriksel ve fizyolojik dengesizliğin ortaya çıkmasıdır.

Diyabetik nöropati diyabetin geç komplikasyonudur ve kardiyak otonom sistem üzerindeki etkilerini hem parasempatik aktivitede hem de sempatik aktivitedeki azalmayla göstermektedir. Kalp hızı değişkenliği ölçümleri, kardiyak otonom fonksiyonlar hakkında değerli bilgiler vermektedir.

10 yıl ve üzerinde tip 2 diabetes mellitusu olan hastalarda; ileri yaş, düşük SDNN, %40 ve altında sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, düşük toplam güç (total power) ve yüksek LF/HF oranı (semptomatovagal denge), düşük efor kapasitesi, kardiyovasküler risk faktörlerinden en az ikisine sahip olma (sigara, hipertansiyon, ailede ASKH öyküsü, hiperlipidemi vs.), diyabe-

tin uzamış süresi kombinasyonunun, ciddi aritmi ve ani kardiyak ölümü de içeren artmış mortalite riskini belirlemede çok değerli olduğu gözönüne alınırsa, noninvaziv bir yöntem olarak HRV'nin klinik uygulamada yer bulması gerekliliği gözardı edilmemelidir.

### Kaynaklar

1. Cripps TR, Malik M, Farrell TS, et al: Prognostic value of reduced heart rate variability after myocardial infarction: Clinical evaluation of a new analysis method. *Br. Heart J.* : 65;14, 1991
2. Malik M, Bigger JT, Camm JT, et al: Heart rate variability standart of measurement, physiological interpretation and clinical use; *Circulation*; 93: 1043-1065, 1996
3. Farrell TG, Bashir Y, Cripps T, et al: Risk stratification for arrhythmic events in postinfarction patients based on heart rate variability, ambulatory electrocardiographic variables and signal averaged electrocardiogram. *J. Am. Coll. Cardiol.* 18: 687, 1991
4. Abbud ZA, Shindler DM, Wilson AC, Kostis JB. Effects of diabetes mellitus on short and long term mortality rates of patients with acute myocardial infarction; *Am. Heart J.* 1995; 130: 51-58.
5. Stone PH, Mueller JE. The effect of diabetes mellitus on prognosis and serial left ventricular function after acute myocardial infarction; *The Milis study group J. Am. Coll. Cardiol* 1989; 14: 49-57
6. Harris M, Eastman R, Cowie C; Symptoms of sensory neuropathy in adults with NIDDM in US. populations. *Diabetes Care* 1993; 16:1446-1452
7. Stamler J, Vaccaro O, Wentworth D. For the Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Diabetes other risk factor, and 12 year cardiovascular mortality for men screened for the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993; 16: 434-449
8. Bigger JT, Fleiss JL, Steinman RC, et al: Corelation among time and frequency domain measures of heart period variability two weeks after acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 1992, 69:891
9. Kleiger RE, Bigger JT, Bosner MS, et al: Stability over time of variables measuring heart rate variability in normal subject. *Am. J. Cardiol.* 1991, 68:626
10. Odemuyiwa O, Malik M, Farrell T, et al: Comparison of the predictive characteristics of HRV index and left ventricular ejection fraction for all cause mortality, arrhythmic events and sudden death after myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 1991, 68:434
11. Phyllis K, Matthew S Bosner, Robert E Kleiger: HRV, a measure of cardiac autonomic tone. *American Heart J.* 1994: 127: 1376-81
12. Huikuri HV, Makikallino T, Airaksinen J: Measurement of HRV, A clinical tool or research toy? *J. of Am. Coll. Card.*, Vol:34, No:7; 1878-83, 1999
13. Umetani K, Singer DH, Mc Craty R; Twenty-four hours time domain heart rate variability and heart rate: Relations to age and gender over nine decades. *J. Am. Coll. Cardiol.*; 31: 593-601, 1998
14. Lynch M, Gammage MD, et al: Acute myocardial infarction in diabetic patients in the thrombolytic era; *Diabetic Med.* 1994; 11: 162-5
15. Mueller HS, Forman SA, Menequs MA: Prognostic significance of nonfatal reinfarction during 3 years follow up. Results of Thrombolysis in myocardial infarction(TIMI) phase II Clinical Trial. *J. Am. Coll. Cardiol*; 26: 900-5, 1995

16. Otsuka K, Cornelissen G, Halberg F: Age and gender in heart rate variability. *Clin. Sci*; 93: 299-308, 1997
17. Atraksinen KE, Ikaheimo MJ, Linnaloto M: Gender difference in autonomic and haemodynamic reactions to abrupt coronary occlusion. *J. Am. Coll. Card.*; 31: 301-6, 1998
18. Kleiger RE, Stein PK: Insights from the study of heart rate variability. *Annu. Rev. Med*; 50: 249-61, 1999
19. Burger AJ, Aronson D: Effect of diabetes mellitus on heart rate variability in patient with congestive heart failure: *Pacing Clin. Electrophysiol*; 24 (1): 53-59, Jan 2001
20. Fujimoto Y, Fukuki M, Hoshio A et al: Decreased heart rate variability in patient with diabetes mellitus and ischemic heart disease; *Jpn. Circ. J*; 60(12): 925-32, Dec. 1996
21. Singh JP, Larson MG et al: Association of hyperglycemia with reduced heart rate variability (Framingham Heart Study); *Am. J. Cardiol. Vol:86, No:3: 309-312, Aug. 2000*
22. Jimenez A, Mendez A, Luengo C: Study of heart rate variability in acute myocardial infarction and its relationship with ventricular function and other clinical variables. *Rev. Esp. Card*; 49: 29-34, 1996
23. Rovere MT, Bigger JT, Marcus FI: (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. *Lancet*, 351: 478-484, 1998.