

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
NAMIK KEMAL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**ANJİOGRAFİK OLARAK KORONER ARTERLERİ NORMAL
BULUNAN, METABOLİK SENDROMU OLAN VE OLMAYAN
KİŞİLERDE EGZERSİZ KAPASİTESİ VE KALP HIZI
REZERVİ**

**PINAR ÇELEBİOĞLU
1118205151**

**KARDİYOVASKÜLER FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Niyazi GÜLER
Yrd. Doç. Dr. Aydın AKYÜZ**

**Tez No: 2013/108/11/07
2015 - TEKİRDAĞ**

TEŞEKKÜR

Bu araştırma için beni yönlendiren, karşılaştığım zorlukları bilgi ve tecrübesi ile aşmamda yardımcı olan değerli danışman hocalarım Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Niyazi GÜLER' e ve Kardiyoloji Anabilim Dalı Öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Aydın AKYÜZ' e teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarımı destekleyen ilgi ve yakınlığını esirgemeyen Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Hasan ERDOĞAN' a, Kardiyoloji Bölümü öğretim üyeleri Doç. Dr. Şeref ALPSOY' a, Yrd. Doç. Dr. Dursun Çayan AKKOYUN' a, istatistiksel çalışmalarında yardımını esirgemeyen Biyoistatistik Anabilim Dalı Başkanı Yrd. Doç. Dr. Birol TOPÇU' ya teşekkür ederim.

Hayatımın her aşamasında sonsuz destek ve sevgileriyle yanımda olan aileme, sevgili eşime ve canım oğluma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Pınar ÇELEBİOĞLU

ÖZET

Pınar, Ç. Anjiyografik Olarak Koroner Arterleri Normal Bulunan, Metabolik Sendromu Olan ve Olmayan Kişilerde Egzersiz Kapasitesi ve Kalp Hızı Rezervi, Namık Kemal Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Kardiyovasküler Fizyoloji Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Tekirdağ, 2015.

Kalp hızı tedricen artan egzersize yanıt olarak artar. Bu artış sinoatrial düğüme gelen sempatik ve parasempatik liflerin fonksiyonlarındaki değişimle düzenlenir. Kalp hızının cevabındaki yetersizlik ve azalmış egzersiz kapasitesi kardiyak olaylar ile ilişkilidir. Metabolik sendromun sıklığı toplumda giderek artan obezite, diyabet ve hipertansiyon hastalıkları ile birlikte giderek artmaktadır. Metabolik sendrom nedeniyle egzersize anormal kalp hızı yanıtı olduğu bilinmektedir. Ancak, kalbin kronotropik cevabını gösteren kalp hızı rezervini metabolik sendromlu hastalarda değerlendiren literatürdeki yayınlar çelişkilidir. Bu yüzden bu çalışmada, metabolik sendromu olan ve olmayan bireylerde kalp hızı rezervini (KHR) yüzde (%) ve atım/dk olarak değerlendirilmesi amaçlandı.

Bu çalışmaya metabolik sendromu olan 80 hasta (31 erkek, ortalama yaş: 53.8± 8.3 yıl) ve metabolik sendromu olmayan 78 (34 erkek, ortalama yaş: 51.5± 9.6 yıl) kişi dahil edildi. Demografik veriler, bel çevresi, vücut kitle indeksi (VKİ), kan basıncının yanı sıra kanda açlık kan şekeri (AKŞ), üre, kreatinin, trigliserit, total kolesterol, düşük yoğunluklu lipoprotein (DYL) kolesterol, ve yüksek yoğunluklu lipoprotein (YYL) kolesterol değerleri elde edildi. Egzersiz testi standart Bruce protokolüne göre yapıldı. Kalp hızı rezervi, egzersiz sonrası birinci dakikada kalp hızı toparlanması ve egzersiz kapasiteleri ölçüldükten sonra kayıt edildi.

İstatiksel analiz için PASW İstatistik 18 analiz programı kullanıldı. Veriler Mann-Whitney U testi ve Student t testi ile karşılaştırıldı. Kategorik değişkenler için Ki-Kare testi kullanıldı. Kalp hızı rezervinin korelasyon analizi için Spearman rank korelasyon ve Pearson korelasyon analiz testi kullanıldı. Metabolik sendromun egzersiz ile ilişkili prediktörlerini belirlemek için P <0.1in altında olan değişkenler tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizine dahil edildi.

İki grup arasında yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, dislipidemi oranları, üre, kreatinin, ürik asit, total kolesterol, DYL-kolesterol, bazal istirahat kalp hızı, maksimum egzersiz kalp hızı değişkenleri açısından anlamlı fark yoktu (tüm değerler

için $p > 0.05$). Metabolik sendromu olanlarda VKİ, bel çevresi, hipertansiyon ve diyabet sıklığı, AKŞ, serum trigliserit düzeyi, ürik asit düzeyi ve istirahat sistolik kan basıncı düzeyi daha yüksek idi (tüm değerler için $p < 0.05$). YYL-kolesterol değeri ise düşüktü ($p < 0.001$). Metabolik sendromlu olanlarda KHR atım/dk (62.5 ± 18 e karşın 71 ± 19.5 atım/ dk, $p = 0.005$) ve KHR (%) değerleri (78 ± 22 e karşın 88.5 ± 24 %, $p = 0.005$), kalp hızı toparlanması [$19(3-66)$ e karşın $25.7 (4-96)$, $p = 0.002$] ve egzersiz kapasitesi [$8.5 (4.6-13.5)$ e karşın $10 (4.8-15.7)$, $p = 0.03$] değerleri metabolik sendromu olmayanlara göre daha düşüktü. Tek yönlü ve çok yönlü lojistik regresyon analizi sonucunda, AKŞ ($\beta \pm SE$: 0.07 ± 0.019 , $p < 0.001$), YYL-kolesterol ($\beta \pm SE$: -0.114 ± 0.036 , $p = 0.02$), serum trigliserit değerleri ($\beta \pm SE$: 0.019 ± 0.005 , $p < 0.001$), bel çevresi ($\beta \pm SE$: 0.235 ± 0.12 , $p = 0.049$) ve istirahat sistolik kan basıncı ($\beta \pm SE$: 0.097 ± 0.03 , $p = 0.001$) metabolik sendromun öngördürücüleri idi. Kalp hızı rezervi (atım/dk) ve (%) değerleri tek yönlü lojistik regresyon analizinde anlamlı çıkmasına rağmen çok yönlü regresyon analizinde anlamlı değildi.

Sonuç olarak; Metabolik sendromlu hastalarda metabolik sendrom olmayan bireylere göre egzersiz kapasitesi, kalp hızı toparlanması ve kalp hızı rezervi azalmıştır. Ancak, azalmış kalp hızı rezervi metabolik sendromun öngördürücü değişkenlerinden biri değildir.

Anahtar kelimeler: Metabolik sendrom, kalp hızı rezervi, egzersiz kapasitesi.

ABSTRACT

Pınar, Ç. Exercise capacity and heart rate reserve of patients with normal angiographic coronary arteries, with and without metabolic syndrome, Namık Kemal University, Institute of Health Sciences, Department of Medical Cardiovascular Physiology, Postgraduate Thesis, Tekirdag, 2015. Heart rate progressively increases due to the effects of increasing exercise intensity. This increase is regulated through the function of sympathetic and parasympathetic nerves which innervate the sinoatrial node. The lack of a heart rate response to exercise and decreased exercise capacity are related to cardiac events. The prevalence of metabolic syndrome gradually increases with obesity, diabetes and hypertension. Metabolic syndrome is one of the reasons for the development of an abnormal exercise response. However, a number of conflicting studies in the literature demonstrate whether a relationship exists between metabolic syndrome and heart rate reserve. Thus, in this study, we aimed to evaluate the values of heart rate reserve (%) and the beats per minute in individuals both with and without metabolic syndrome.

The study included 80 patients with metabolic syndrome (31 males, mean aged 53.8 ± 8.3 years) and 78 patients without metabolic syndrome (34 males, mean aged 51.5 ± 9.6 years). The following data were obtained: demographics, abdominal circumference, body mass index (BMI), blood pressure, fasting blood glucose, urea, creatinine, serum triglyceride, total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol (LDL) and high-density lipoprotein cholesterol (HDL) levels. The exercise test was performed using the standard Bruce protocol. Heart rate reserve and heart rate recovery at the first minute during the recovery phase and the exercise capacity were calculated and recorded.

PASW Statistics 18 software was used to analyse the data. The data were compared with the Mann-Whitney U test and the Student's t-test. The chi-squared test was used for the categorical variables. Spearman rank correlation and Pearson correlation analysis were employed to estimate the relationship between heart rate reserve and other parameters such as age, systolic blood pressure, fasting glucos and lipid parameters. Data with a value of $p < 0.1$ were included in the univariate and the

multivariate logistic regression analyses in order to detect the predictors of metabolic syndrome.

In the variables between the two groups, no differences were present in age, gender, smoking, dyslipidemia ratio, blood urea, creatinine, uric acid, total cholesterol, LDL cholesterol, resting heart rate or peak heart rate (for all variables $p>0.05$). Compared to those without metabolic syndrome, patients with metabolic syndrome had a higher BMI, abdominal circumference, hypertension ratio, diabetes ratio, fasting glucose, serum triglyceride, uric acid, resting systolic blood pressure values (for all variables $p<0.05$) and lower HDL-cholesterol levels ($p<0.001$). The values of heart rate reserve beats per minute (62.5 ± 18 vs 71 ± 19.5 beats/ min, $p=0.005$), heart rate reserve percentage [$19(3-66)$ vs $25.7(4-96)$, $p=0.002$] and exercise capacity [$8.5(4.6-13.5)$ vs $10(4.8-15.7)$, $p=0.03$] were lower in patients with metabolic syndrome compared to those without. According to the results of univariate and multivariate logistic regression analyses, fasting glucose ($\beta \pm SE: 0.07 \pm 0.019$, $p<0.001$), HDL cholesterol ($\beta \pm SE: -0.114 \pm 0.036$, $p=0.02$), serum triglyceride level ($\beta \pm SE: 0.019 \pm 0.005$, $p<0.001$), abdominal circumference ($\beta \pm SE: 0.235 \pm 0.12$, $p=0.049$) and resting systolic blood pressure ($\beta \pm SE: 0.097 \pm 0.03$, $p=0.001$) were found to be significant predictors of metabolic syndrome. Although the values of heart rate reserve percentage and beats/minute were significant for the presence of metabolic syndrome, they were not found to be predictors for metabolic syndrome.

Compared to those without metabolic syndrome, the patients with metabolic syndrome had a lower exercise capacity, heart rate recovery and heart rate reserve. However, decreased heart reserve was not a predictor for metabolic syndrome.

Key words: Metabolic syndrome, heart rate reserve, exercise capacity.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ONAY SAYFASI.....	iv
TEŞEKKÜR	v
ÖZET	vi
ABSTRACT	viii
İÇİNDEKİLER.....	x
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	xiii
ŞEKİLLER DİZİNİ	xv
TABLolar DİZİNİ.....	xvi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Koroner Arter Anjiyografisi	2
2.2. Koroner Arter Anatomisi.....	3
2.3. Koroner Dolaşımın Fizyolojisi	5
2.4. Egzersiz Stres Testi	5
2.4.1. Egzersiz İş Yüğü ve Kapasitesi.....	6
2.4.2. Egzersiz Stres Testinin Değerlendirilmesi	7
2.4.3. Egzersiz Stres Testi Sırasında Kalp Hızı Yanıtı	9

2.4.4. Egzersiz Stres Testi Sırasında Kan Basıncı Yanıtı	9
2.4.5. Kalp Hızı Rezervinin Hesaplanması	10
2.5. Metabolik Sendrom.....	11
2.5.1. Tanım.....	11
2.5.2. Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri.....	11
2.5.3. Metabolik Sendrom Epidemiyoloji	15
2.5.4. Metabolik Sendrom Patogenez	15
2.5.5. Metabolik Sendromun Komponentleri.....	16
2.5.5.1. İnsülin Direnci.....	16
2.5.5.2. Diabetes Mellitus	17
2.5.5.3. Hipertansiyon.....	17
2.5.5.4. Dislipidemi.....	18
2.5.5.5. Visseral Obezite	19
2.5.5.6. Hiperkoagulabilite	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM	21
3.1. Hasta Seçimi	21
3.2. Çalışmaya Başlama Zamanı	21
3.3. Çalışmada Dahil Edilme Kriterleri	21
3.4. Çalışmada Dışlanma Kriterleri	21

3.5. Egzersiz Stres Testi	22
3.6. Biyokimyasal Verilerin Elde Edilmesi.....	22
3.7. Koroner Anjiografi.....	23
3.8. İstatiksel Analiz	23
4. BULGULAR	24
4.1. Antropometrik, Klinik ve Biyokimyasal Değişkenlerin Karşılaştırılması	24
4.2. Kalp Hızı Rezervi ve Egzersiz Kapasitesinin Karşılaştırılması	24
4.3. Metabolik Sendromun Prediktörleri.....	27
5. TARTIŞMA.....	30
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	33
KAYNAKLAR.....	34

SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ

AKŞ	Açlık Kan Şekeri
ATP-III	Yetişkin Eğitim Programı
AV	Atriyoventriküler
AVO₂	Arteriyovenöz Oksijen
Cx	Sirkumfleks Arter
dk	Dakika
DM	Diabetes Mellitus
DYL	Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
EGIR	İnsülin Direnci Çalışması Avrupa Grubu
EKG	Elektrokardiyografi
EST	Egzersiz Stres Testi
HT	Hipertansiyon
IDF	Uluslararası Diyabet Federasyonu
KAG	Koroner Anjiyografi
KAH	Koroner Arter Hastalığı
KHR	Kalp Hızı Rezervi
LAD	Sol Ön İnen Arter
LAO	Sol Ön Oblik
LCx	Sol Sirkumfleks Arter
LMCA	Sol Ana Koroner Arter
MET	Metabolik Eşdeğer
mg	Miligram
mmHg	Milimetre Civa
MS	Metabolik Sendrom

MVO₂	Miyokard Oksijen Tüketimi
NCEP	Ulusal Kolesterol Eğitim Programı
NHANES	Ulusal Beslenme ve Sağlık Araştırma Çalışması
PDA	Arka İnen Arter
RAO	Sağ Ön Oblik
RCA	Sağ Koroner Arter
TA	Tansiyon Arteriyel
VES	Ventriküler Ekstra Sistol
VKI	Vücut Kitle İndeksi
VT	Ventriküler Taşikardi
WHO	Dünya Sağlık Örgütü
YYL	Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein

ŞEKİLLER DİZİNİ**Sayfa**

Şekil 2.1:	Koroner Arterlerin Anterior Pozisyondan Şematik Görünümü.....	4
Şekil 4.1:	Kalp Hızı Rezervinin Metabolik Sendrom Risk Faktörü Sayısı ile Arasındaki İlişki.....	25
Şekil 4.2:	Kalp Hızı Rezervi ve Sigara İçimi Arasındaki İlişki.....	26
Şekil 4.3:	Kalp Hızı Rezervi ve Dislipidemi Arasındaki İlişki.....	26
Şekil 4.4:	MS Varlığında Kalp Hızı Rezervi ve Yaş Arasındaki Korelasyon.....	26
Şekil 4.5:	MS Varlığında Kalp Hızı Rezervi ve İstirahat Sistolik Basınç Arasındaki Korelasyon	27
Şekil 4.6:	Kalp Hızı Rezervi ve YYL Arasındaki Korelasyon.....	27

TABLOLAR DİZİNİ

	Sayfa
Tablo 2.1: Angelini'ye Göre Normal Koroner Anatomiyi Belirleyici Kriterler....	4
Tablo 2.2: Maksimum Egzersiz İçin Klinik Önemi Olan Metabolik Eşdeğerler...	7
Tablo 2.3: Egzersiz Stres Testini Kesin Sonlandırma Endikasyonları.....	8
Tablo 2.4: Egzersiz Stres Testini Göreceli Sonlandırma Endikasyonları.....	9
Tablo 2.5: WHO Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri- 1999.....	12
Tablo 2.6: EGIR Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri- 1999.....	12
Tablo 2.7: NCEP / ATP III Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri- 2001.....	13
Tablo 2.8: Amerikan Klinik Endokrinologlar Derneği MS Tanı Kriterleri 2002.....	13
Tablo 2.9: IDF Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri- 2005.....	14
Tablo 2.10: Türkiye Endokrinoloji Metabolizma Derneği MS Tanı Kriterleri.....	14
Tablo 4.1: Metabolik Olanların ve Kontrol Grubunun Demografik, Klinik ve Biyokimyasal Parametrelerinin Karşılaştırılması.....	28
Tablo 4.2: Lojistik Regresyon Analizi ile Tek Değişkenli ve Çok Değişkenli Klinik ve Biyokimyasal Değişkenlerin Metabolik Sendromu Öngördürme Özellikleri.....	29

1. GİRİŞ

Kalp hızı tedricen artan egzersize yanıt olarak artar. Bu artış sinoatrial düğüme gelen sempatik ve parasempatik liflerin fonksiyonlarındaki değişimle düzenlenir. Kalp hızının cevabındaki yetersizlik ve azalmış egzersiz kapasitesi kardiyak olaylar ile ilişkilidir.

Metabolik sendrom kardiyovasküler risk insidansını yükselten, bozulmuş glukoz toleransı, hipertansiyon (HT), dislipidemi ve karın tipi yağlanmayı içeren atherosklerotik risk faktörlerinin birleşiminden oluşur (Arslan ve diğ. 2009). Metabolik Sendrom son yıllarda tüm dünyada ve Türkiye'de giderek artan bir sağlık sorunudur (Arslan ve diğ. 2009, Onat ve Sansoy 2002). Onat A. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada her 8 Türk yetişkininden üçünde metabolik sendrom olduğu saptamıştır (Onat ve Sansoy 2002).

Metabolik sendrom nedeniyle egzersize anormal kalp hızı yanıtı olduğu bilinmektedir. Ancak, kalbin kronotropik cevabını gösteren kalp hızı rezervini metabolik sendromlu hastalarda değerlendiren literatürdeki yayınlar çelişkilidir. Bu yüzden bu çalışmada, metabolik sendromu olan ve olmayan bireylerde kalp hızı rezervini (KHR) yüzde (%) ve atım/dk olarak değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Koroner Arter Anjiyografisi

Koroner anjiyografi (KAG), koroner arter hastalığının tanısı için klinik olarak altın bir standarttır (Bashore ve diğ. 2001). Koroner anjiyografi periferik bir arterden yerleştirilen kateterlerin koroner arterlerin orijinine kadar ilerletilmesi ve kateter içerisinden verilen radyopak maddeler ile x-ray altında koroner arter lümen anatomisinin radyografik olarak görüntülenmesi yöntemidir (Waller 2004, Yılmaz ve Meriç 2005). Bu yöntemle sadece koroner arterler değil kalp boşlukları, aort, pulmoner venler ve periferik damarlar; hastalık, anomali ve tıkanıklık için incelenebilir ve kardiyovasküler hemodinamik parametreler (basınç, kardiyak debi, oksimetri) hesaplanabilir (Waller 2004). İlk selektif koroner anjiyogram, 1958' de Dr. Mason Sones ve arkadaşları tarafından Cleveland Klinik Vakfında uygulanmıştır. Sones, kendi adı ile anılan özel bir kateteri brakiyal arterdeki bir insizyon deliğinden sokarak sol ve sağ koroner arterleri hem normal hem de koroner kalp hastalığı bulunan hastalarda emin bir şekilde inceleme imkanı bulunduğunu göstermiştir (Sones tekniği). Judkins'in 1967 de sol ve sağ koroner arterleri için önceden şekil verilmiş kateterleri (Judkins kateterleri) femoral arter yolu ile kullanmaya başlaması, yeni bir tekniğin KAG alanına girmesini sağlamıştır. Bu şekilde gelişen KAG, koroner arter hastalığının tanısını koymakta, patogenezini anlamakta ve doğal seyrini takipte önemli bir laboratuvar metodu haline gelmiştir. Koroner anjiyografinin yaygınlaşması ise koroner arter cerrahisinin hızla gelişmesine yol açmıştır. Selektif KAG, koroner arter hastalığından başka koroner arterlerin konjenital anomalilerinin ve koroner arterio-venöz fistüllerin ortaya çıkarılmasında da faydalanılan bir metod olmuştur. Koroner anjiyografi sadece epikardial koroner arterlerdeki darlıkları göstermekle kalmamış, görüntüleme tekniğinin gelişmesine paralel olarak girişimsel tedavinin uygulanmasında ve sonuçlarının değerlendirilmesinde önemli bir rol oynamıştır. Bu yöntem ile koroner arter içine kontrast madde enjekte edilerek sağ ön oblik (RAO), sol ön oblik (LAO) ve değişik anatomik pozisyonlarda olmak üzere 6-7 defa tekrarlanarak sol ana koroner arter (LMCA) ve dalları ve sağ koroner arterin (RCA) en iyi şekilde gösterilmesi sağlanır (Fye 1996, Yılmaz ve Meriç 2005).

2.2. Koroner Arter Anatomisi

Koroner arterler, kalp parankimine kan taşıyan arter veya arter dalları olarak tanımlanır. Kalp parankimi; miyokardı ve perikard boşluğu içindeki tüm oluşumlarını kapsamaktadır (Kurşaklıoğlu ve diğ. 2005). Koroner arter ismi arterlerin büyük bir kısmının koroner olukta seyretmesinden dolayı verilmiştir. Normal koroner anatomiyi belirleyici bazı kriterler vardır (Trivellato ve diğ. 1980) . Bunlar;

- Her bir koroner arterin kendine ait sinüs valsaldan köken alması.
- RCA'nın sağ atriyo-ventriküler (AV) olukta seyretmesi.
- LMCA'nın, sol ön inen arter (LAD) dalı ile anterior interventriküler olukta ve sirkümfleks arter (Cx) dalı ile sol atriyo-ventriküler olukta seyretmesi.
- Arka inen arterin (PDA) sağ veya sol koroner arterden çıktıktan sonra posterior interventriküler olukta seyretmesi.
- Majör koroner dalların epikardiyal seyretmesi (ekstramural).
- Koroner arterlerin kapiller düzeyde sonlanması (miyokard düzeyinde).

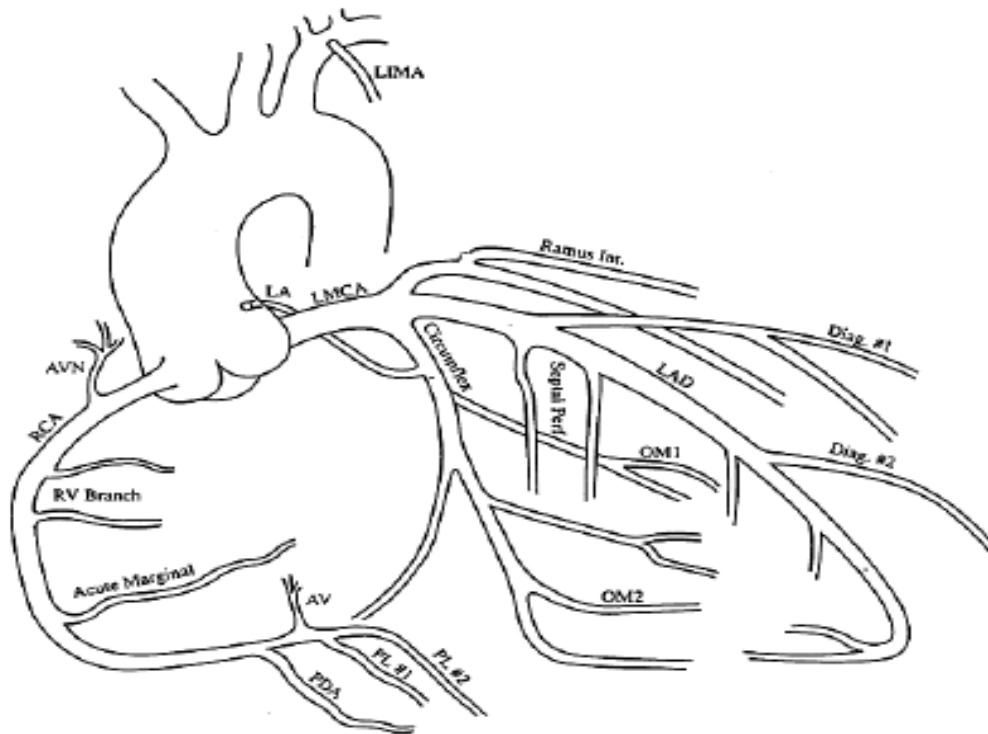
Angelini'ye göre normal koroner anatomiyi belirleyici kriterler Tablo 2.1'deki gibidir (Angelini 2007).

Epikardiyal koroner arterler, sol sinüs valsaldan bulunan ostiumdan çıkan LMCA'dan ayrılan, LAD ve sol sirkumflex arter (LCx) ile sağ sinüs valsaldan bulunan ostiumdan çıkan RCA'dan oluşmaktadır (Şekil 2.1). Koroner ostiumlar valsalsa sinüsünün içinde veya aortanın sinotübüler birleşme kısmında bulunurlar. Bu yerleşim sıklıkla diyastol sırasında kanlanan koroner arterlerin, ventrikül diyastolü sırasında maksimum koroner kanlanmasını sağlar (Waller ve Schlant 1994).

Tablo 2.1: Angelini'ye Göre Normal Koroner Anatomiyi Belirleyici Kriterler

ÖZELLİK	NORMAL ARALIK
Ostiumların sayısı	2 ile 4
Yerleşim yeri	Sağ ve sol anteriör sinüsler (üst-orta kesit)
Proksimal oryantasyon	Aort duvarından 45-90 derece açıyla
Proksimal ortak kök veya gövde	Sadece solda (LAD ve Cx)
Proksimal seyir	Doğrudan ostiyumdan gideceği yere doğru
Orta- seyirli	Ekstramural (subepikardiyal)
Dallar	Besleyeceği miyokard için yeterli
Damarın beslediği esas bölgeler	RCA (sağ ventrikül serbest duvar), LAD (anteroseptal), OM (sol ventrikül serbest duvar)
Sonlanım	Kapiler damar yatağı

(Angelini 2007).

**Şekil 2.1:** Koroner Arterlerin Anterior Pozisyondan Şematik Görünümü

2.3. Koroner Dolaşımın Fizyolojisi

Koroner arterlerin temel fonksiyonu miyokarda oksijen ve besin maddesi sağlamaktır. İhtiyaç halinde koroner kan akımı 5-6 kat arttırılabilir (Bassenge ve Heusch 1990). Miyokard oksijen tüketimi (MVO_2) koroner kan akımı ile koroner vasküler yatak boyunca olan arteriyovenöz oksijen (AVO_2) gradyentinin (koroner arteryal oksijen içeriği ile koroner sinüs oksijen içeriği farkı) çarpımına eşittir.

$$MVO_2 = \text{Koroner kan akımı} \times AVO_2 \text{ (Fick eşitliği)} \quad (2.1)$$

Koroner dolaşımın miyokarda ek oksijenli kan sağlama kapasitesine koroner vasküler rezerv denir. İstirahat halinde normal koroner kan akımı 60-90 ml/100gr/dk, O_2 tüketimi 8-10 ml/100g/dk'dır. Koroner sinüs O_2 içeriği 5 ml/100 ml kan, % O_2 saturasyonu %30, pO_2 18-20 mmHg'dır. Oksijen gereksinimi artışı, koroner kan akımı artışıyla karşılanır (Marcus 1983).

2.4. Egzersiz Stres Testi

Egzersiz testleri başta koroner arter hastalığı olmak üzere birçok kardiyovasküler hastalığın teşhisi, tedavinin etkinliği, derecesinin ve prognozunun tayininde kullanılan değerli, noninvaziv bir yöntemdir.

Egzersiz stres testi (EST) kademeli olarak artan, sınırları belirli bir efora karşı tüm vücudun ve özellikle kardiyovasküler sistemin yanıtını değerlendirir. Eğimi ve hızı giderek artan bir koşu bandı üzerinde yürümeye ve koşmaya dayanan bir testtir. Bant hızı ve eğiminin değişikliğine dair birçok farklı protokol bulunmakla birlikte klinik pratikte en yaygın kullanılan modifiye Bruce protokolüdür. Bu protokol her biri 3 dakikadan oluşan ve giderek egzersiz iş yükü artan 4 aşama ile 6 dakikalık dinlenme fazından oluşur. Miyokard oksijen tüketiminin en üst düzeye çıktığı 6-12 dakikalık sürekli ve ağırlığı giderek artan bir egzersiz tanısal ve prognostik açıdan en optimal protokoldür (Froelicher ve Myers 2000). İskemik kalp hastalığı tanısında, prognozunun belirlenmesinde ve takibinde, ayrıca kardiyovasküler hastalıklarda

hastanın efor kapasitesinin değerlendirilmesinde EST önemli bir uygulama alanına sahiptir. Egzersiz kapasitesinin saptanması hastanın iyilik durumunun, hastalığın seyrinin ve prognozunun bir göstergesi olup koroner kalp hastalığının takibinde çok önemlidir (Rowell 1986). İskemik olduğu düşünülen anginal yakınma ile başvuran hastaların değerlendirilmesinde EST halen ilk basamak tanı testidir (Froelicher ve diğ. 1998). Hastaya EST için randevu verilmesi sırasında testin risklerinin ve faydalarının anlatılması gerekmektedir. Test öncesinde kalp hızını etkileyen ve test sırasında hedef kalp hızına ulaşmayı engelleyen ilaçların kesilmesi gerektiğinden, hastanın kullandığı ilaçlar sorgulanmalıdır. Test öncesi ağır egzersiz, kafeinli gıdalar, ağır yemek gibi testin sonucunu etkileyebilecek aktivitelerden uzak durulmalıdır (Gibbons ve Ritchie 2002).

2.4.1. Egzersiz İş Yüğü ve Kapasitesi

Yeterli bir EST'den bahsedebilmek için hastanın egzersiz sırasında hedef kalp hızına ulaşabilmiş olması gerekmektedir. Hedef kalp hızı bireyler arasında farklılık gösterebilir. Sedanter yaşam tarzına sahip olanlar ve obez hastalarda daha düşük hedef kalp hızı söz konusudur. Ancak kadınlarla, erkekler arasında veya ırklara göre hedef kalp hızında bir farklılık bulunmamaktadır. Motivasyonu zayıf hastalar, ortopedik problemi olan hastalar, akciğer ve endokrin sistem hastalığı bulunanlar ve test öncesi kalp hızını azaltan ilacı kesilememiş hastalarda hedef kalp hızına ulaşamayabilir. Hedef kalp hızını hesaplamak için aşağıdaki formül kullanılmaktadır (Okin ve Kligfield 1995).

$$\text{Hedef kalp hızı} = 220 - \text{Yaş (yıl)} \quad (2.2)$$

Egzersiz stres testinde hastalara özel hedef kalp hızları tanımlanmış olmasına rağmen günlük pratikte hedef kalp hızının %85'ine ulaşılması yeterli kabul edilmektedir.

Maksimum oksijen alımı egzersiz kapasitesini ve kardiyovasküler fonksiyonları yansıtan çok iyi bir parametredir. Ancak fiziki yapı, yaş, cinsiyet, aktivite durumu gibi faktörlerden etkilendiği için maksimum oksijen alımı yerine

günlük pratikte kullanımı daha kolay olan ve daha objektif bir kriter olan metabolik eşdeğer (MET) kavramı kullanılmaktadır (Fletcher ve diğ. 1995).

MET: Metabolik eşdeğer veya oturur pozisyonda istirahat oksijen alım ünitesi olarak tanımlanır. 1 MET = 3,5 ml/kg/dk oksijen alımıdır. MET değerlerinin normal sınırları belirlenmiştir, buna dayanarak maksimum egzersiz kapasitesini değerlendirmek daha objektif olmaktadır (Fletcher ve diğ. 1995). Metabolik eşdeğer normal hesaplanırken 40 yaşında, sağlıklı, 70 kg ağırlığında bir bireyin istirahat halinde oksijen alımı olarak hesaplanır (Tablo 2.2).

Tablo 2.2: Maksimum Egzersiz İçin Klinik Önemi Olan Metabolik Eşdeğerler

1 MET	İstirahatte oturur pozisyonda oksijen alım ünitesi, yemek yemek, giyinmek
2 MET	3.2 km/saat yürüme düzeyi
4 MET	6.4 km/saat yürüme düzeyi, hafif ev işleri yapmak
<5 MET	Kötü prognoz, AMI sonrası maksimum aktivite düzeyi
10 MET	Tıbbi tedavi ile prognoz cerrahi tedavi kadar iyi
13 MET	Mükemmel prognoz
18 MET	Profesyonel atletler
20 MET	Dünya klasmanında atletler, maratoncular

(Fletcher ve diğ. 1995).

2.4.2. Egzersiz Stres Testinin Değerlendirilmesi

Egzersiz stres testi değerlendirilirken hastanın test sırasında alınan elektrokardiyografik (EKG) kayıtları, kalp hızı yanıtı ve tansiyon arteriyel (TA) yanıtı dikkate alınır. EKG kayıtlarında normal yanıtların iyi bilinmesi yanlış pozitif sonuçlardan kaçınılması için oldukça önemlidir. Ayrıca gerçek pozitifliğe yol açan iskemik EKG bulgularının da iyi ayırt edilmesi gerekir. EST'nin değerlendirilmesinde ilk basamak hedef kalp hızına ulaşıp ulaşılmadığıdır. Her hastanın yaşına uygun hedef kalp hızı yanıtlarına göre EST yetersiz, submaksimal ve yeterli ve/veya maksimal olarak yorumlanır. Ayrıca test boyunca alınan TA kayıtları

da değerlendirme sırasında çok önemlidir. Hedef kalp hızının %85-90'ına ulaşılması durumunda maksimal egzersizden, altında kalınması durumunda ise submaksimal egzersizden bahsedilir. Ayrıca 7 MET altındaki egzersizler yorum yapılması için yetersiz olarak kabul edilir.

Tablo 2.3: Egzersiz Stres Testini Kesin Sonlandırma Endikasyonları

<p>Kesin Sonlandırma Endikasyonları</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Sistolik kan basıncında >10 mmHg düşme olması ve iskemik bulguların gözlenmesi • Ciddi yeni gelişen angina pectoris • Sürekli ventriküler taşikardi • Kötü perfüzyon bulguları (siyanoz, solukluk) • Artan nörolojik bulgular (ataksi, baş dönmesi, presenkop) • Q dalgası olmayan ve V1 – aVR derivasyonlarda > 1 mm ST elevasyonu • Hastanın testi sonlandırma isteği • Kan basıncı ve EKG monitörizasyonunda teknik zorluk
--	--

Tablo 2.4: Egzersiz Stres Testini Göreceli Sonlandırma Endikasyonları

Göreceli Sonlandırma Endikasyonları	<ul style="list-style-type: none"> • Sistolik kan basıncında >10 mmHg düşme olması ve iskemik bulguların bulunmaması • >2 mm horizontal veya downsloping ST depresyonu • Sürekli ventriküler taşikardi dışında multifokal VPC, triplet VPC, supraventriküler taşikardi, bradiaritmi, AV blok gelişmesi • Aşırı yorgunluk, taşipne, wheezing ve klodikasyo gelişmesi • Yeni gelişen dal bloğu (VT ile ayırımı yapılamayan) • Hipertansif yanıt (TA>240/120) • Artan göğüs ağrısı
--	---

(VPC: ventriküler prematür kompleks, VT: ventriküler taşikardi)

2.4.3. Egzersiz Stres Testi Sırasında Kalp Hızı Yanıtı

Egzersiz ile ilk önce vagal inhibisyon olur ve kalp hızında artış izlenir ardından sempatik deşarjda artış ile kalp hızı daha yüksek seviyelere çıkar. Egzersize bağlı kalp hızı artışını etkileyen başlıca faktörler; yaş, bedensel aktivite durumu, motivasyon düzeyi ve eşlik eden komorbid hastalıkların bulunmasıdır. Artan iş yükü ve egzersiz ile paralel kalp hızı artışının olmaması durumunda kronotropik yetersizlik ve ciddi aterosklerotik kalp hastalığından bahsedilir (Hartley ve diğ. 1974).

2.4.4. Egzersiz Stres Testi Sırasında Kan Basıncı Yanıtı

Egzersize verilen normal yanıt giderek artan iş yüküyle birlikte sistolik kan basıncında artış şeklindedir. Maksimal yanıt 160-200 mmHg arasında değişmekle beraber yaşlı popülasyonda vasküler sistem bu yanıtta daha az uyum gösterir (Ellestad

1996). Normal kişilerde diyastolik kan basıncı önemli ölçüde değişmez. Sistolik kan basıncını artan egzersize rağmen 120 mmHg üstüne çıkmaması veya yineleyen ölçümlerde kalıcı olarak devam eden 10 mmHg'lık azalma olması ile istirahat kan basıncının en az 10 mmHg altına düşmesi anormal kabul edilir. Egzersize kan basıncı yanıtının olmaması sol ventrikül sistolik pompa disfonksiyonu, sol ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonu veya şiddetli aterosklerotik kalp hastalığına işaret eder (Dubach ve diğ. 1988, Lauer ve diğ. 1998). İskemik kalp hastalığı dışında vagal inhibisyon, kardiyak aritmi, hipovolemi, antihipertansif ilaç alımı gibi durumlarda da yeterli kan basıncı yanıtı oluşmaz.

2.4.5. Kalp Hızı Rezervinin Hesaplanması

Kalp hızı rezervi istirahat kalp hızı ve maksimal kalp hızı arasındaki farktır ve 2 yöntemle hesaplanır. Birincisi dakika da kalp atımı (vuru/dk) olarak ifade edilir (Cole ve diğ. 1999).

$$([220-\text{Yaş, yıl olarak}]-\text{İstirahat Kalp Hızı, vuru/dk}) \quad (2.3)$$

İkinci formül yüzde olarak ifade edilir;

$$\frac{([\text{Maksimal Kalp Hızı}-\text{İstirahat Kalp Hızı, vuru/dk}])}{([\text{220}-\text{Yaş, yıl olarak}]-\text{İstirahat Kalp Hızı, vuru/dk})} * 100 \quad (2.4)$$

Yüzde olarak ifade edilen sonuç aynı zamanda kronotropik yetersizliğin bir göstergesidir. Bu değer %80 'nin altında olması bozulmuş bir kronotropik cevabı olduğunu ve mortalitenin arttığını ifade eder (Wilkoff ve Miller 1992).

2.5. Metabolik Sendrom

2.5.1. Tanım

Metabolik sendrom (MS), insülin direnciyle başlayan abdominal obezite, glukoz intoleransı veya diabetes mellitus (DM), dislipidemi, HT ve koroner arter hastalığı (KAH) gibi sistemik bozuklukların birbirine eklendiği ölümcül bir endokrinopatidir (Arslan ve diğ. 2009). Bugün MS olarak tanımlanan metabolik bozukluk ilk kez 1920'lerde Kylin tarafından HT, hiperglisemi ve gut bileşeni şeklinde tanımlanmıştı (Kylin 1923). Yaklaşık 20 yıl sonra Vague tarafından üst vücut yağlanmasını (android ya da erkek tipi obezite) kardiyovasküler hastalık ve diyabette görülen metabolik bozukluklarla ilişkilendirmişti (Vague 1947). 1988 yılında Reaven 'Syndrome X' olarak ve bu sendromun klinik önemini obezite kriterini dahil etmeden tanımlamıştır (Reaven 1988). 1989 yılında Kaplan 'ölümcül dördü' şeklinde tanımlanmaktadır (Kaplan 1989).

2.5.2. Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

MS ile ilgili günümüze kadar 5 ayrı grup tarafından kriterler tanımlanmıştır. Tanımlamaların en geniş çapta kabul edilenleri Dünya Sağlık Örgütü (WHO), İnsülin Direnci Çalışması Avrupa Grubu (EGIR) ve Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (NCEP) tarafından oluşturulmuştur. Tüm gruplar MS'nin çekirdek komponentlerini: obezite, insülin direnci, dislipidemi ve HT olarak tanımlamışlardır. Ancak her grup küme gibi tanımlanan değişik klinik kriterler oluşturmuştur. Örneğin NCEP ATP III diğer iki tanımlamanın aksine insülin direncini ana kriter olarak kabul etmemektedir. Ek olarak kriterlerin alt sınırları ve kombinasyonları her tanımlama için farklıdır. İlk tanımlama kriterini Dünya Sağlık Örgütü ortaya koymuştur.

Tablo 2.5: WHO Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri- 1999

Aşağıdakilerden en az biri:

- İnsülin direnci
- Bozulmuş glukoz toleransı
- Aşikar DM

ve aşağıdakilerden en az ikisi:

- Hipertansiyon (Kan Basıncı > 140/90 mmHg veya antihipertansif kullanıyor olmak)
- Dislipidemi (Trigliserid Düzeyi > 150 mg/dl veya HDL düzeyi erkekte < 35 mg/dl, kadında < 39 mg/dl)
- Abdominal obezite (VKİ > 30 kg/m₂ veya bel/kalça oranı erkekte > 0.90, kadında > 0.85)
- Mikroalbuminüri (idrar albumin atılımı > 20 mcg/dakika veya albumin/kreatinin oranı > 30 mg/g)

(World Health Organization 1999).

Tablo 2.6: EGIR Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri -1999

Hiperinsülinemi (açlıkta diyabeti olmayanlardan % 25 fazla)

Aşağıdakilerden iki veya daha fazlasının olması;

1. Açlık kan şekeri > 110 mg/dl
2. Kan Basıncı > 140/90 mmHg
3. Trigliserid > 200 mg/dl
4. HDL < 50 mg/dl
5. Bel çevresi E > 94 cm, K > 80 cm

(Balkau ve Charles 1999).

Tablo 2.7: NCEP / ATP III Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri- 2001

<p>Aşağıdakilerden en az üçü:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abdominal obezite (Bel Çevresi: erkeklerde > 102 cm, kadınlarda > 88 cm) • Hipertrigliseridemi (≥ 150 mg/dl) • Düşük HDL (erkeklerde < 40 mg/dl, kadınlarda < 50 mg/dl) • Hipertansiyon (Kan Basıncı $\geq 130/85$ mmHg) • Hiperglisemi (Açlık Kan Glukozu ≥ 110 mg/dl)
--

(American Hearth Association 2002).

Tablo 2.8: Amerikan Klinik Endokrinologlar Derneği MS Tanı Kriterleri-2002

1. Bozulmuş Açlık Glukozu veya Bozulmuş Glukoz Toleransı (DM hariç)
2. Trigliserid ≥ 150 mg/dl
3. Obezite VKİ ≥ 25 kg/m ²
4. HDL E < 40 mg/dl K < 50 mg/dl
5. Kan Basıncı $\geq 130/85$ mmHg
İnsülin direnci ve MS için diğer risk faktörleri:
1. DM, HT ve KKH için aile öyküsü
2. Polikistik over sendromu
3. İleri yaş
4. Sedanter yaşam tarzı
5. Diyabet ve insülin direnci için yüksek riskli etnik gruba mensup olmak

(Einhorn ve diğ. 2003).

Tablo 2.9: IDF Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri- 2005

- Abdominal obezite (Bel çevresi: Avrupalı erkeklerde ≥ 94 cm, kadınlarda ≥ 80 cm) ve aşağıdakilerden en az ikisi
- Trigliserid ≥ 150 mg/dl
- HDL: erkekte < 40 mg/dl, kadında < 50 mg/dl
- Kan basıncı $\geq 130/85$ mmHg
- Açlık kan glukozu ≥ 100 mg/dl veya Tip 2 DM

(Alberti ve diğ. 2005).

“National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)” çalışmasının verilerinden yararlanılarak yapılan bir analizde, metabolik sendrom tanımı DSÖ kriterlerine göre yapılmış olan hastalar ile, ATP III raporuna göre yapılanlar arasında kardiyovasküler hastalık prevalansı bakımından istatistiksel anlamlı bir fark bulunamamıştır (Ford ve Giles 2003).

Tablo 2.10: Türkiye Endokrinoloji Metabolizma Derneği MS Tanı Kriterleri

Aşağıdakilerden en az biri:

1. İnsülin direnci
2. BGT
3. Aşikar DM

ve aşağıdakilerden en az ikisi:

1. HT (Kan Basıncı $> 130/85$ mmHg ve antihipertansif ilaç alıyor olmak)
2. Dislipidemi (Trigliserid >150 mg/dl veya HDL düzeyi E <40 mg/dl, K <50 mg/dl)
3. Abdominal obezite (VKİ > 30 kg/m² veya Bel Çevresi E > 102 cm, K > 88 cm)
4. Mikroalbuminüri (idrara albumin atılımı > 20 mcg/dk veya albumin / kreatinin oranı > 30 mg/gün)

(Arslan ve diğ. 2009).

Bütün bu tanımlamalardaki farklılıklara rağmen amaç ortak olup, kardiyovasküler hastalık gelişme riski yüksek olan bireylerin belirlenmesi, belirli risk faktörleri saptanan kişilerde bulunabilecek diğer risk faktörlerinin sorgulanması ve erken dönemde gerekli ve etkin önlemlerin alınmasıdır (Oberlinner 2008).

2.5.3. Metabolik Sendrom Epidemiyoloji

Metabolik Sendrom dünya çapında hızla yayılmakta ve özellikle neden olduğu kardiyovasküler komplikasyonlarla mortalite ve morbiditenin en önemli sebebi haline gelmektedir. Metabolik sendrom ABD’de ortalama olarak popülasyonun %24’nü etkilemektedir. NHANES III kriterlerine göre ABD’de 47 milyon bireyde metabolik sendrom olduğu tespit edilmiştir (Ford ve diğ. 2002).

TEKHARF çalışmasında elde edilen sonuçlara göre MS, 30 yaş ve üzerindeki Türk toplumunda çok yaygın olup 5.3 milyonu kadın olmak üzere, yaklaşık 9.2 milyon yetişkinde mevcuttur. MS, Türk erkeklerinde %44’lük zirve sıklığına 40-49 yaş grubunda ulaşır. Türk kadınlarında ise, 40- 49 yaş grubunda görülen %39’luk prevalans, 60-69 yaş grubunda %56’ya ulaşmıştır (Onat 2005).

2.5.4. Metabolik Sendrom Patogenez

MS patogenezini ve her bileşeninin nedeni tam olarak aydınlatılamamıştır; fakat iki olası neden üzerinde durulmuştur: insülin direnci ve anormal yağ dağılımı (santral obezite). Diğer faktörler; genetik, proinflamatuvar durum, sedanter yaşam, hormonal dengesizlik ve yaşlanma gibi nedenler MS gelişiminden sorumlu tutulmuştur (Anderson ve diğ. 2001).

Abdominal yağ dokusu artışı; insülin direnci, hiperglisemi, hipertansiyon, hiperlipidemi, protrombotik faktörler ve inflamasyon ile yüksek derecede ilişkilidir (Ahima 2000). Fazla kalori alımı ve insülin direnci serbest yağ asitleri salınımını artırır ve bu durum insülin etkisini daha fazla inhibe eder. Normalde insülin duyarlılığını artıran ve anti-inflamatuvar olan adiponektin düzeyleri abdominal obezite ile birlikte azalır. Abdominal obezite ile ilişkili olarak salınan interlökin-6 (IL-6), tümör nekroz faktörü alfa (TNF α) ve C-reaktif protein (CRP), inflamasyonun

artmasına ve insülin direncinin ilerlemesine neden olur (Yang ve Barouch 2007). Apo-B içeren lipoproteinlerin artışı aterogenezi başlatır. Aterojenik plak gelişimi düşük YYL düzeyleri, yüksek kan basıncı düzeyleri, yüksek kan glukoz düzeyleri ve inflamatuvar sitokinler tarafından hızlandırılır (Corti ve diğ.2004).

Metabolik sendromu oluşturan hastalıkların (dislipidemi, hiperglisemi, hipertansiyon, obezite) hepsinin temelinde insülin direncinin rolü bulunmaktadır. Bu hastalıklar ve insülin direnci endotel disfonksiyonu ve ateroskleroz sürecini hızlandırarak klinikte koroner arter hastalığı, inme ve periferik damar hastalığı gibi yüksek mortalite ile seyreden tablolara neden olmaktadır (Özbakkaloğlu ve Demirci 2003).

2.5.5. Metabolik Sendromun Komponentleri

2.5.5.1. İnsülin Direnci

Metabolik sendrom ilk tanımlandığından beri, patogenezindeki birlikteliğinden dolayı insülin ve insülin direnci ile birlikte değerlendirilmiştir. Bu durum bir dönem metabolik sendromun 'İnsülin Rezistans Sendromu' olarak adlandırılmasına neden olmuştur (Bolu ve Taşlıpınar 2006).

İnsülin direnci, belli bir düzeydeki insüline subnormal bir biyolojik cevap alınması veya glukoz homeostazisinde insülinin beklenen etkisinin bozulması ve insüline verilen yanıtta eksiklik olarak tanımlanabilir (Reaven 1988). Başka bir tanıma göre, insülin direnci; normal veya artmış düzeylerdeki insülin hormonuna verilen biyolojik yanıtın yeterli düzeyde olmaması ile karakterize klinik durumdur (Cefalu 2001). Metabolik yönden insülin direnci, insülinin hücre düzeyindeki metabolik olaylara etkisinin azalması veya insüline karşı hücre düzeyinde normaldeki duyarlılığın azalması olarak da tarif edilebilir. Klinik açıdan ise kişinin günlük metabolik fonksiyonlarını fizyolojik olarak sürdürebilmesi için pankreastan salgılamak zorunda olduğu insülin miktarını aşan düzeyde insülin üretmek ya da kullanmak zorunda kalmasıdır (Timothy ve Birnbaum 1993).

İnsülin direnci, metabolik sendromun temelindeki esas patolojik olaydır (Davis ve Granner 1996). İnsülin direnci, hücre ve dokularda, karaciğerde endojen ve eksojen insülinin normal düzeylerine beklenenden daha az yanıt olması hali olarak tanımlanır (Özbakkaloğlu ve Demirci 2003). İnsülin direnci genelde hiperinsülinemiyle birlikte, fakat her zaman hiperglisemiyle birlikte seyretmez. Hiperglisemi insülin direncinin ileri evresidir (Arslan ve diğ. 2009).

2.5.5.2. Diabetes Mellitus

Her ne kadar tüm Tip 2 diyabetiklerde insülin direnci olmasa da, aşikar DM veya bozulmuş glukoz toleransı varlığı metabolik sendromun tanı kriterlerinin ilk basamağını karşılar, ayrıca insülin direncinin olması aranmaz.

• Diabetes mellitus tanı kriterleri:

A. Açlık plazma glukoz değerlerine göre;

Açlık plazma glukozu <100 mg/dl = Normal

Açlık plazma glukozu 100-125 mg/dl = Bozulmuş Açlık Glukozu

Açlık plazma glukozu ≥ 126 mg/dl = Diabetes Mellitus

B. OGTT değerlerine göre;

2. saat plazma glukozu <140 mg/dl = Normal

2. saat plazma glukozu 140-199 mg/dl = Bozulmuş Glukoz Toleransı

2. saat plazma glukozu ≥ 200 mg/dl = Diabetes Mellitus

Bozulmuş açlık glukozu ve bozulmuş glukoz toleransı olan kişilerde aşikar DM gelişme riski artmıştır ve bu hastalar “pre-diyabet” olarak tanımlanmaktadır.

Tokluk hiperglisemisi, bağımsız bir kardiyovasküler risk faktörü olarak kabul edilmektedir (Arslan ve diğ. 2009).

2.5.5.3. Hipertansiyon

Metabolik sendromlu hastalarda hedef kan basıncı düzeyleri sistolik 130 mmHg'nın ve diyastolik 85 mmHg'nın altıdır (Padwal ve diğ. 2007). Bu hedef değerlere ulaşmak için öncelikle yaşam tarzının düzenlenmesi yönünde çaba göstermek gerekir (Mancia ve diğ. 2007, Khan ve diğ. 2007). Yaşam tarzı değişikliği

sadece kan basıncını düşürmekle kalmaz, diğer metabolik sendrom parametrelerinin düzeltilmesine de önemli katkı sağlar. Metabolik sendromun oluşumunda yaşam tarzının önemli bir yeri olmasından dolayı bu hasta grubunda yaşam tarzı değişikliklerinin sağladığı yarar çok belirgindir. Ancak, metabolik sendromlu hastalarda tek başına yaşam tarzının düzenlenmesiyle hedef kan basıncına ulaşmak çoğu zaman olası değildir.

Hiperinsülinemi sempatik sinir sistemi aktivitesini artırarak, vasküler cevabı vazokonstriksiyon yönüne kaydırarak ve sodyum tutulumuna yol açarak kan basıncı yüksekliğine neden olur. İnsülin ve IGF-1 (İnsülin Like Growth Factor-1) damardaki düz kas hücrelerinin poliferasyonuna yol açtığından, damar duvarları kalınlaşıp bu riskin daha da yükselmesine sebep olur. Damar lümeninde daralmalar perifer damar direncini arttırır ve hipertansiyon ortaya çıkar (Görpe 1997).

2.5.5.4. Dislipidemi

Metabolik sendrom ve abdominal yağ birikimi ile birlikte görülen lipid metabolizmasındaki değişiklikler; hipertrigliseridemi, azalmış YYL kolesterol düzeyi, DYL partiküllerinde artışı içerir. Serum trigliserit, DYL partiküllerinde yükselme ve YYL kolesterol düzeyinde azalma, aterojenik lipoprotein fenotipi veya kısaca "lipid triadı" olarak adlandırılmaktadır ve koroner arter hastalığı riskinde önemli derecede artışla ilişkilidir (Vinik 2005). Lipid triadı; klasik olarak bilinen ve koroner arter hastalığı ile ilişkisi çok sayıda çalışma ile kanıtlanmış olan DYL düzeylerinde yükselme ile ilişkili değildir. Aterojenik dislipidemi izole DYL yüksekliğinden daha sık olarak görülmektedir ve metabolik sendromun diğer bütün klinik bulgularından daha önce ortaya çıkmaktadır (Vega 2004).

Dislipidemi, diabetes mellitus ve hipertansiyon oluşumunu destekleyen önemli bir faktördür. İlerlemiş ateroskleroz durumunda, dislipidemi ile beraber trombosit agregasyonu ve endotel disfonksiyonu artmıştır; aterosklerotik vasküler hastalık riski yükselmiştir. İnsülin direnci arttıkça, trigliserid düzeyleri yükselmekte, YYL düşmektedir. Hipertrigliseridemi ve YYL düşüklüğü kardiyovasküler hastalık riskini arttırır. Hiperlipidemi, obezite ve insülin direnci arasında belirgin bir ilişki

bulunmuştur. İnsülin direncinin en belirgin sebebi abdominal obezitedir. Burada da esas etken subkutan yerleşimden ziyade visseral yerleşimli yağlanmadır. Bu yağ çoğunlukla trigliseridlerden oluşmaktadır. Üç yağ asidinin bir gliserol molekülü ile birleşmesinden oluşan trigliserid yağ dokusunda birikmekte, enerji gereksinimi ile paralel olarak yeniden yağ asitlerine ayrılarak dokuların bu ihtiyacını karşılamaktadır. Şişman kişilerde daha fazla yağ asidi salgılanmakta, dokulardaki yağlanma daha fazla olmaktadır. Böylece dokulardaki, özellikle de kaslarda ve karaciğerdeki fazla yağ miktarı insülin direncini arttırmaktadır (Onat ve Sansoy 2002).

2.5.5.5. Visseral Obezite

Obezite, genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimi sonucu ortaya çıkan, metabolik sendroma paralel şekilde, tüm dünyada giderek sıklığı artan yaşam kalitesini ve süresini azaltan bir hastalıktır. Vücuttaki yağ oranının artması, obezite olarak değerlendirilmektedir. VKİ (kg cinsinden vücut ağırlığı /metre cinsinden boyun karesi) obezitenin sınıflandırılmasında kullanılmaktadır. Abdominal adipozite ile obezitenin metabolik ve kardiyovasküler komplikasyonları arasında güçlü bir ilişkinin gösterilmesi nedeniyle VKİ ile birlikte bel çevresi ölçümünün vücut yağ dağılımının belirlenmesi için gerektiği öne sürülmüştür. Bel çevresi ölçümü abdominal yağ içeriğinin ölçümünde kullanılan basit ve pratik bir antropometrik ölçüm yöntemidir. VKİ 30 kg/m² ve üzerinde olan kişilerde özellikle kardiyovasküler hastalık olmak üzere tüm sebeplere bağlı mortalite riskini arttırmaktadır (Janssen ve diğ. 2002).

Visseral obezite; kan basıncı, açlık kan glukozu ve insülin değerleri ile pozitif, YYL kolesterol düzeyleri ile negatif ilişki göstermektedir (Maison ve diğ. 2001). Serbest yağ asitleri düzeyleri ile insülin direncinin doğru orantılı olduğu gösterilmiştir (Carey ve diğ. 1996).

TURDEP çalışması sonuçlarına göre ülkemizde 20 yaş ve üzerindeki kişilerin %34'ünde abdominal obezite görülmektedir. Abdominal obezite insülin direncinin en önemli göstergesidir. Ancak insülin dirençli metabolik sendrom olgularının bir

kısımında obezite bulunmayabilir. Her obez hasta metabolik sendrom açısından taranmalı ve visseral adipozite göstergesi olarak VKİ yerine bel çevresi ölçümü kullanılmalıdır. Bel çevresi, arkus kostaryum ve spina iliaka anterior superior arası mesafenin orta noktasından ölçülmelidir.

2.5.5.6. Hiperkoagulabilite

Metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalık açısından bir çok risk faktörünün yanı sıra protrombotik durumu da içerir. Protrombotik durum aterosklerotik sürecin alevlenmesinde önemli rol oynar.

İnsülin direnci olan hastalarda arteriyel trombozis ve inflamasyonu uyaran koagülasyon faktörlerinde değişiklikler meydana gelir (Grundy ve diğ. 1999). Yaygın olarak endotel hücrelerinin aktivasyonu, DYL oksidasyonu uyarımı, faktör VII, IX ve X, protrombin ve plazminojen aktivatör inhibitörü düzeylerinde artma metabolik sendromdaki protrombotik durumun nedenlerinden başlıcalarıdır (Miller 1999).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Hasta Seçimi

Araştırma; Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesinde Ağustos 2011- Mart 2014 tarihleri arasında kardiyoloji polikliniğine başvuran ve metabolik sendromu olan 80 hasta (31 erkek, ortalama yaş: 53.8 ± 8.3 yıl) ve metabolik sendromu olmayan 78 (34 erkek, ortalama yaş: 51.5 ± 9.6 yıl) hasta toplam 158 hasta retrospektif dosya taraması yöntemiyle alındı. Demografik veriler, bel çevresi, VKİ ve istirahat kan basıncı değerleri ölçüldü ve kayıt edildi.

3.2. Çalışmaya Başlama Zamanı

Etik kurul onayı alındıktan sonra hasta arşivleri taranarak retrospektif veriler elde edilmeye başlandı.

3.3. Çalışmada Dahil Edilme Kriterleri

- NCEP /ATP III Metabolik Sendrom ölçütlerini sağlayan,
- Koroner anjiyografisi sonucunda normal koroner anjiyogram saptanan veya epikardiyal ateroskleroz bulunmadığı kanaatine varılan,
- Dışlama kriterleri bulunmayan tüm hastalar çalışmaya dahil edildi.

3.4. Çalışmada Dışlanma Kriterleri

- Başka merkez ve laboratuvarlarda yapılmış tetkikler ve/veya koroner anjiyografi
- Bilinen koroner arter hastalığı (%50 ve üzerinde koroner arter stenozu)
- 75 yaş üstü ve 20 yaş altı hastalar
- Ciddi kalp kapak hastalığı
- Hemodinamik olarak anlamlı aritmi

- Kontrolsüz HT
- Malignite
- Daha önce revaskülarizasyon öyküsü
- Hipertrofik kardiyomyopatisi, dilate kardiyomyopati
- Akut koroner sendrom
- Ciddi kronik böbrek yetmezliği (serum Kreatinin >2.0)
- Karaciğer, renal ve tiroid fonksiyon bozukluğu olanlar
- Gebelik
- Sol ventrikül konsantrik hipertrofi

3.5. Egzersiz Stres Testi

Efor testi için kontrendikasyonu olmayan hastalarımıza, Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi efor testi laboratuvarında General Electric marka cihazıyla anjiyo öncesi Modifiye Bruce Protokolü ile efor testi yapıldı. Hastalardan efora başlamadan önce istirahat EKG ve KB alındı. Hastaların hedef kalp hızına ulaşınca kadar efor testi devam ettirildi. Hedef kalp hızı submaksimal için $(220 - \text{yaş}) \times \%70$, maksimal efor hedef kalp hızı $(220 - \text{yaş}) \times \%85$ olarak hesaplandı. Hedeflenmiş kalp hızına ulaşılmadığında efor testi yetersiz olarak değerlendirildi. Tüm protokol boyunca hastaların KB ve EKG kayıtları alındı. Efor sonrasında hastaların yapmış olduğu MET değerleri, kronotropik indeks, egzersiz kapasitesi, ulaştığı maksimal kalp hızı, istirahatin 1. dakikasındaki kalp hızı ve efor testi sonuçları tüm yapılmış kontrollerde kayıt edildi.

3.6. Biyokimyasal Verilerin Elde Edilmesi

Hastanemiz biyokimya laboratuvarı protokolüne göre 10 saat açlıktan sonra tüm hastalardan kan alınmaktadır. Bu kayıtları teyit etmek amacıyla her bir hastaya açlık kan tahlili olup olmadığı telefon edilerek soruldu. Tokluk kan değeri olanlar çalışmaya alınmadı. Kanda AKŞ, üre, kreatinin, trigliserit, total kolesterol, düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol ve yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol

değerleri enzimatik metod ile bir otoanalizör ile elde edildi (AU680 auto-analyzer [Beckman Coulter, Brea, CA, USA]).

3.7. Koroner Anjiyografi

Tüm hastaların koroner anjiyografisi Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi KAG laboratuvarında yapılmıştır. Koroner anjiyografi ünitesi olarak Integris, Philips Medical Systems, Eindhoven, Netherlands cihazı kullanılmıştır. Koroner anjiyografiler standart Judkin's tekniği kullanılarak femoral arter yoluyla yapılmış, kontrast madde olarak İohexal (Omnipaque 350/200 ml) kullanılmış ve her poz için 6-8 ml kontrast madde manuel olarak enjekte edilmiştir. Koroner arterler sağ ve sol oblik planda, kranial ve kaudal açılarda 35-mm cine film saniyede 25 kare hızda (25 fps) görüntülenmiştir. Her hastada en az dört LAD ve LCX koroner anjiyogram cine film kaydı ve en az iki RCA koroner anjiyogram cine film kaydı alınmıştır.

3.8. İstatiksel Analiz

Verilerimizde, PASW İstatistik 18 analiz programı kullanıldı. Verilerin normal dağılımlı olup olmadığını belirlemek için Kolmogrov-Smirnov dağılım testi yapıldı. Nonparametrik değişkenler Mann-Whitney U testi ile parametrik değişkenler Student t testi ile karşılaştırıldı. Kategorik değişkenler için Ki-Kare testi kullanıldı. Kalp hızı rezervinin korelasyon analizi için Spearman rank korelasyon ve Pearson korelasyon analiz testi kullanıldı. Metabolik sendromun egzersiz ile ilişkili prediktörlerini belirlemek için $P < 0.1$ in altında olan değişkenler tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizine dahil edildi.

4. BULGULAR

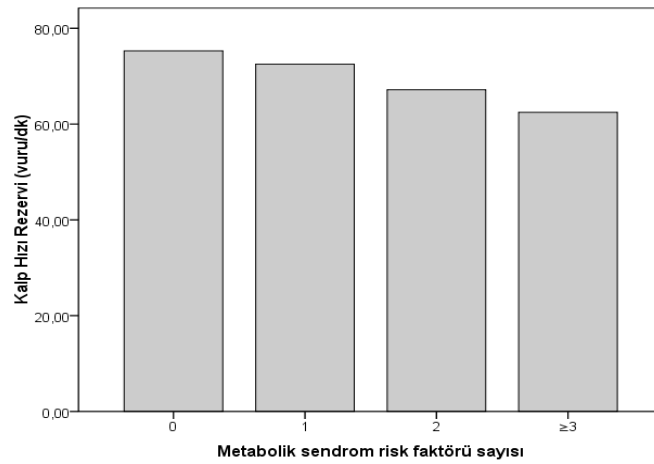
4.1. Antropometrik, Klinik ve Biyokimyasal Değişkenlerin Karşılaştırılması

İki grup arasında yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, dislipidemi oranları, üre, kreatinin, ürik asit, total kolesterol, DYL-kolesterol, bazal istirahat kalp hızı, maksimum egzersiz kalp hızı değişkenleri açısından anlamlı fark yoktu (tüm değerler için $p > 0.05$). Metabolik sendromu olanlarda VKİ, bel çevresi, hipertansiyon ve diyabet sıklığı, AKŞ, serum trigliserit düzeyi, ürik asit düzeyi ve istirahat sistolik kan basıncı düzeyi daha yüksek idi (tüm değerler için $p < 0.05$). YYL-kolesterol değeri ise düşüktü ($p < 0.001$).

4.2. Kalp Hızı Rezervi ve Egzersiz Kapasitesinin Karşılaştırılması

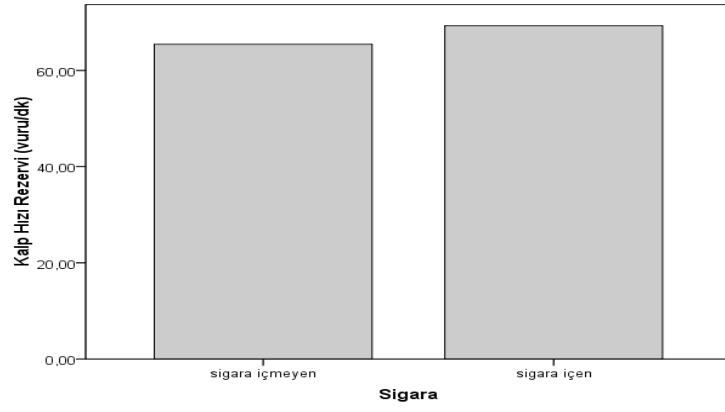
Metabolik sendromlu olanlarda KHR atım/dk (62.5 ± 18 e karşın 71 ± 19.5 atım/ dk, $p = 0.005$) ve KHR (%) değerleri (78 ± 22 e karşın 88.5 ± 24 %, $p = 0.005$), kalp hızı toparlanması [19 (3-66) e karşın 25.7 (4-96), $p = 0.002$] ve egzersiz kapasitesi [8.5 (4.6-13.5) e karşın 10 (4.8-15.7), $p = 0.03$] değerleri metabolik sendromu olmayanlara göre daha düşüktü.

Metabolik sendromun risk faktörleri sayısı arttıkça kalp hızı rezervi de giderek azalmakta idi. Sırasıyla 0 risk faktörü olanlarda= 75 ± 23 vuru/dk; 1 risk faktörü olanlarda= 72.5 ± 20 vuru/dk; 2 risk faktörü olanlarda= 67 ± 16 vuru/dk; 3 risk faktörü olanlarda= 62 ± 17 (Şekil 4.1).

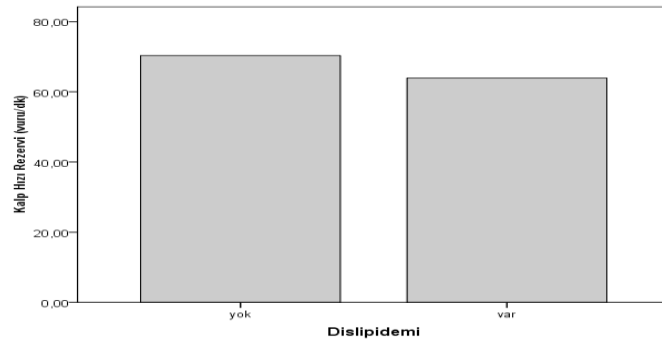


Şekil 4.1: Kalp Hızı Rezervinin Metabolik Sendrom Risk Faktörü Sayısı ile Arasındaki İlişki

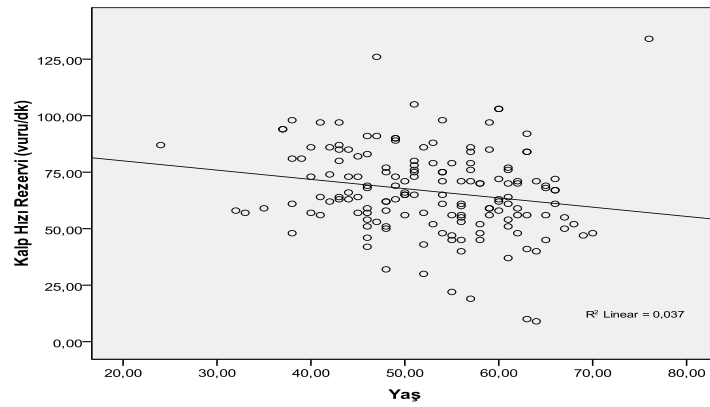
Kalp hızı rezervi sigara içenler de ise içmeyenlere göre farklı değildi (68 ± 19 e karşın 65 ± 19 vuru/dk; $p=0.627$) (Şekil 4.2), bu fark dislipidemisi olanlarda da görülmedi (70 ± 19 e karşın 64 ± 18 vuru/dk; $p=0.827$) (Şekil 4.3). Ayrıca, kalp hızı rezervi ile yaş arasında ($r= -0.242$; $p= 0.02$) (Şekil 4.4) ve istirahat sistolik kan basıncı arasında zayıf negatif korelasyon ($r= -0.160$; $p= 0.045$) (Şekil 4.5) vardı. Ancak bu korelasyon pik sistolik kan basıncı ile yoktu ($r= -0.28$; $p= 0.723$). Kalp hızı rezervi ile açlık kan şekeri arasında da zayıf ters yönlü korelasyon vardı ($r= -0.159$; $p=0.046$) (Şekil 4.6). Kalp hızı rezervi ve egzersiz kapasitesi arasında pozitif yönde bir korelasyon vardı ($r=0.422$; $p<0.001$). Kalp hızı rezervi beden kitle indeksi ($r=0.107$; $p=0.182$), bel çevresi ($r= -0.120$; $p=0.133$), YYL-kolesterol ($r=0.054$; $p=0.502$) ve trigliserid düzeyleri ($r= -0.123$; $p=0.124$) ile korelasyonlu değildi.



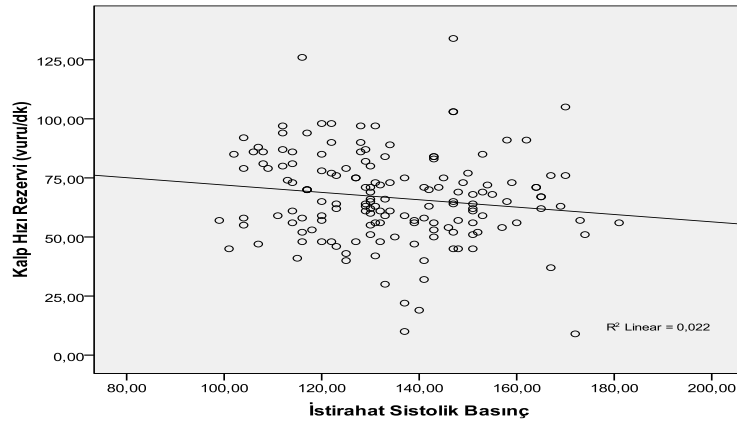
Şekil 4.2: Kalp Hızı Rezervi ve Sigara İçimi Arasındaki İlişki



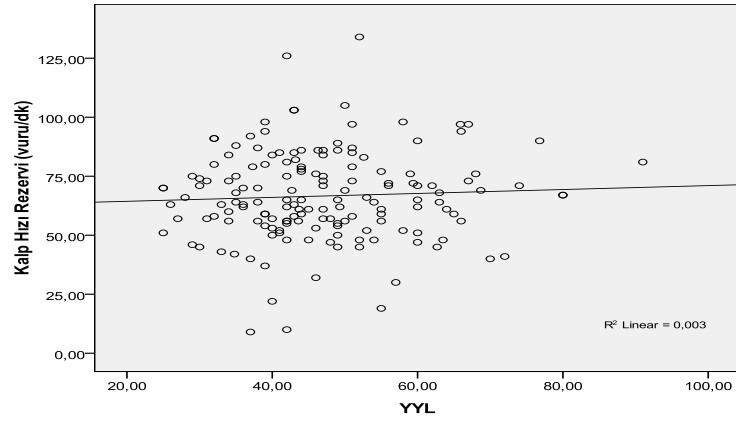
Şekil 4.3: Kalp Hızı Rezervi ve Dislipidemi Arasındaki İlişki



Şekil 4.4: MS Varlığında Kalp Hızı Rezervi ve Yaş Arasındaki Korelasyon



Şekil 4.5: MS Varlığında Kalp Hızı Rezervi ve İstirahat Sistolik Basınç Arasındaki Korelasyon



Şekil 4.6: Kalp Hızı Rezervi ve YYL Arasındaki Korelasyon

4.3. Metabolik Sendromun Prediktörleri

Tek yönlü ve çok yönlü lojistik regresyon analizi sonucunda, AKŞ ($\beta \pm SE$: 0.07 ± 0.019 , $p < 0.001$), YYL-kolesterol ($\beta \pm SE$: -0.114 ± 0.036 , $p = 0.02$), serum trigliserit değerleri ($\beta \pm SE$: 0.019 ± 0.005 , $p < 0.001$), bel çevresi ($\beta \pm SE$: 0.235 ± 0.12 , $p = 0.049$) ve istirahat sistolik kan basıncı ($\beta \pm SE$: 0.097 ± 0.03 , $p = 0.001$) metabolik sendromun öngördürücüleri idi. Kalp hızı rezervi (atım/dk) ve (%) değerleri tek yönlü lojistik regresyon analizinde anlamlı çıkmasına rağmen çok yönlü regresyon analizinde anlamlı değildi.

Tablo 4.1: Metabolik Olanların ve Kontrol Grubunun Demografik, Klinik ve Biyokimyasal Parametrelerinin Karşılaştırılması.

DEĞİŞKEN	Metabolik Sendrom Grubu n=80	Kontrol Grubu n=78	P Değeri
Yaş, yıl	53.8± 8.3	51.5± 9.6	0.098
Cinsiyet, Erkek(%)	31 (%47.7)	34 (%52.3)	0.537
Vücut kitle indeksi. kg/m ²	31 (23-45)	27 (20-43)	0.001
Bel çevresi, cm	108(82-130)	96.4 (72-128)	<0.001
Hipertansiyon, n(%)	51 (%70.8)	21 (%29.2)	<0.001
Dislipidemi, n(%)	55 (%59.8)	37 (%40.2)	0.070
Diabetes mellitus, n(%)	36 (%90)	4 (%10)	<0.001
Sigara, n(%)	24 (%50)	24 (%50)	0.916
Açlık kan şekeri, mg/dL	113.5 (67-223)	93 (69-167)	<0.001
Üre, mg/dL	31 (16-116)	29.3(13.6-59)	0.261
Kreatinin, mg/dL	0.72 (0.4-1.6)	0.7 (0.5-1.6)	0.481
Total kolesterol, mg/dL	203± 41.2	201± 38.8	0.787
Trigliserid, mg/dL	173 (30-575)	103.0 (45-383)	<0.001
DYL-Kolesterol, mg/dL	122.5± 36.6	127.3± 35.6	0.405
YYL- kolesterol, mg/dL	42 (25-68)	49.2 (25-91)	<0.001
Ürik asit, mg/dL	5.4± 1.6	4.7± 1.2	0.003
Kalp hızı rezervi, atım/dk	62.5± 18	71± 19.5	0.005
Kalp hızı rezervi (%)	78±22	88.5±24	0.005
MET, ml/kg/dk	8.5 (4.6-13.5)	10 (4.8-15.7)	0.03
Maksimum kalp hızı, atım/dk	149± 17	154± 21.5	0.105
Bazal kalp hızı, atım/dk	87 (59-150)	83 (55-120)	0.108
Kalp hızı toparlanması, atım/1.dk	19(3-66)	25.7 (4-96)	0.002
Pik sistolik basınç, mmHg	186.5 (146-258)	180 (132-230)	0.270
İstirahat sistolik basınç, mmHg	141 (104-181)	129.5 (99-173)	<0.001

DYL, düşük yoğunlukla lipoprotein; YYL, yüksek yoğunlukta lipoprotein; MET, metabolik eşdeğer, P<0.1' in altındaki değerler lojistik regresyon analizine dahil edildi.

Tablo 4.2: Lojistik Regresyon Analizi ile Tek Değişkenli ve Çok Değişkenli Klinik ve Biyokimyasal Değişkenlerin Metabolik Sendromu Öngördürme Özellikleri

Tek değişkenli analiz				
	$\beta \pm SE$	P değeri	Odss oranı	%95 Güven aralığı
Mets	-0.150±0.073	0.040	0.86	0.74-0.99
Açlık kan şekeri	0.058±0.012	<0.001	1.06	1.03-1.08
Kalp hızı rezervi (atım/dk)	-0.005±0.009	0.007	0.98	0.96-0.99
Kalp hızı rezervi (%)	-0.02±0.07	0.007	0.98	0.96-0.99
Ürikasit	0.405±0.144	0.005	1.5	1.13-1.99
İstirahat sistolik basınç	0.041±0.010	<0.001	1.04	1.02-1.06
Kalp hızı toparlanması	-0.050±0.018	0.005	0.95	0.91-0.98
Bel çevresi	0.083±0.016	<0.001	1.09	1.05-1.12
Beden kitle indeksi	0.169±0.040	<0.001	0.18	1.09-1.28
YYL-Kolesterol	-0.066±0.016	<0.001	0.95	0.91-0.96
Trigliserid	0.014±0.003	<0.001	1.01	1.01-1.02
Yaş	0.030±0.018	0.100	1.03	0.99-1.06
Çok değişkenli analiz				
YYL-kolesterol	-0.114±0.036	0.002	0.89	0.83-0.95
Trigliserid	0.019±0.005	<0.001	1.02	1.01-1.03
İstirahat sistolik basınç	0.097±0.03	0.001	1.10	1.04-1.16
Bel çevresi	0.235±0.12	0.049	1.27	0.99-1.6
Açlık kan şekeri	0.07±0.019	<0.001	1.07	1.03-1.11
Kalp hızı rezervi (atım/dk)	2.1±3.4	0.547	8.2	0.009-77
Kalp hızı rezervi (%)	-1.69±2.8	0.545	0.18	0.01-44

YYL, yüksek yoğunlukta lipoprotein

5. TARTIŞMA

Bu çalışmamızda koroner arter hastalığı olmayan metabolik sendromlu hastalarda metabolik sendrom olmayan bireylere göre egzersiz kapasitesi, kalp hızı toparlanması ve kalp hızı rezervini karşılaştırdık ve her iki parametrenin metabolik sendrom olanlarda azaldığını saptadık, bununla birlikte, azalmış kalp hızı rezervi metabolik sendromun öngördürücü değişkenlerinden biri değildi. Bu çalışmada her iki grup arasında yaş, cinsiyet, sigara içim ve dislipidemi oranlarının benzer olması çalışmamızın sonuçları daha da geçerli hale getirdi. Çalışmamızın diğer bir bulgusu da metabolik sendromun risk faktörleri arttıkça kalp hızı rezervinin azalması idi, özellikle kalp hızı rezervi yaş, istirahat sistolik kan basıncı ve açlık kan şekeri düzeyleri arasında zayıf da olsa ters yönlü ilişki saptandı ve bu ilişki lipid değerleri ve bel çevresi ile korelasyon göstermedi. Bu bulgu özellikle kalp hızı rezervinin metabolik sendrom parametrelerinden açlık kan şekeri ve sistolik kan basıncı değerleri ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir.

Egzersiz kapasitesi koroner arter hastalığı olan veya şüphelenilen bireylerde yapılan egzersiz testinde değerlendirilmesi gereken en önemli göstergelerden biridir. Özellikle koroner arter hastalığına eşlik eden azalmış bir egzersiz kapasitesi kötü prognoz ile ilişkilidir (Froelicher ve diğ. 1988). Biz bu çalışmada metabolik sendromu olanlarda (8.5 mets) metabolik sendromu olmayanlara göre (10 mets), egzersiz kapasitesinin koroner arter hastalığı olmadığı durumlarda bile azalmış olarak bulduk ($p=0.03$), bu nedenle bu bulgu potansiyel olarak metabolik sendromlu kişilerde egzersiz kapasitesini artırılmasının prognostik açıdan faydalı olacağını dolaylı olarak göstermektedir.

Bu çalışmanın en dikkate değer bulgusu ise kalp hızı rezervinin metabolik sendromu olanlarda (62.5 vuru/dk; %78;), olmayanlara göre (71 vuru/dk; %88.5) azalmış olması idi ($p=0.005$) Kalp hızı rezervi kronotropik yeterliliği göstermesinin yanı sıra prognostik öneme de sahiptir ve %85'in altında ki bir kalp hızı rezervi değeri kötü prognoz ile ilişkilidir (Elhendy ve diğ. 2003, Froelicher ve diğ. 1988, Jouven ve diğ. 2005). Bulgularımıza göre, koroner arter hastalığı bulunmayan metabolik sendromlu hastalarda metabolik sendromu olmayanlara göre daha da azalmış kalp hızı rezervi bulunması ve özellikle %85 'in altında bir kronotropik

cevabın bulunması metabolik sendromlu hastalarda gelecekte artmış kardiyovasküler olay riskini düşündürmektedir. İnsülin direnci metabolik sendromun ana sebeplerinden biridir. İnsülin direncinin azalmış parasempatik tonus ve artmış sempatik aktiviteye sahip oldukları bilinmektedir (Miller ve diğ.1999). Bizim bulgularımıza göre kronotropik rezervi metabolik sendromlularda azalmış idi. Bunun ilk sebebi olasılıkla metabolik sendromlu hastalarda devamlı aşırı sempatik uyarıya bağlı zamanla kardiyak beta reseptör stimülusunun reseptör duyarsızlaştırılmasına sebep olması olabilir, bu mekanizmanın kalp yetersizliğinde ne kadar önemli olduğu iyi bilinmektedir (Heilbrunn ve diğ. 1989). Ayrıca artmış kan basıncı değerlerinin (Myredal ve diğ. 2005, Pikkujamsa ve diğ. 1998) ve insülin direncinin (Lucinive diğ. 2006) kardiyak baroreflex cevabını küntleştirdiği bilinmektedir. Metabolik sendromun küntleşmiş kalp hızı rezervi yanıtı ile ilişkisi literatürde gösterilmiştir (Assoumou ve diğ. 2012, Beske ve diğ. 2002, Skrapari ve diğ. 2006). Ayrıca metabolik sendromlular da egzersiz eğitimi ve yaşam tarzı değişiklikleri ile baroreflex yanıtın düzeldiği de gösterilmiştir (Schutte ve diğ. 2006, Somers ve diğ. 1991). Metabolik sendromlu hastalarda istirahat kan basıncı değerleri bizim çalışma grubumuzda metabolik sendromu olmayanlara göre daha yüksek idi.

Metabolik sendromu olanlarda sık görülen insülin direnci ve hipertansiyona eğilim olabilir. Özellikle prehipertansif olanlarda egzersize bağlı kan basıncı yanıtının aşırı olabilir (Manolia ve diğ. 1994, Matthews ve diğ. 1998). Bizim çalışmamızda metabolik sendromu olanlarda olmayanlara göre daha istirahat kan basıncı daha yüksekti (141 e karşın 129.5 mmHg; $p<0.001$) ve pik sistolik kan basıncı daha fazla değildi. Pik sistolik kan basıncının artışlarını her dakika ölçüm yapılırsa idi ve zamana göre artma değerlerini saptasaydık daha iyi egzersize kan basıncı cevabı değerleri elde edilebilirdi ve bu parametre çalışmamızda daha iyi değerlendirilebilirdi, ancak çalışmamız retrospektif verilere göre tasarlandığı için bu parametreyi analiz daha iyi karşılaştırmadık.

Çalışmamızın en önemli bulgusu ise kalp hızı rezervinin ise çok değişkenli lojistik regresyon analizinde metabolik sendromun prediktörü olmaması idi, diğer anlamda azalmış kalp hızı rezervi metabolik sendroma özgü bir bulgu değildi.

Çalışmamızın başlıca kısıtlılığı retrospektif olması idi, bu nedenle çalışma bireylerinde insülin direnci ve baroreflex yanıtları saptanamadı. Eğer bu parametreler incelenebilse ve kalp hızı rezervi ile ilişkilerine bakılabilsede idi, çalışmamızın sonuçları daha geçerli hale gelebilirdi.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak metabolik sendromlu hastalar metabolik sendrom olmayanlara göre koroner arter hastalığı olmadığı durumlarda bile azalmış egzersiz kapasitesi ve azalmış kalp hızı rezervine sahiptirler ve azalmış kalp hızı rezervi metabolik sendromun bir belirleyicisi değildir. Bizim bulgularımız dolaylı olarak, azalmış kalp hızı rezervi ve azalmış egzersiz kapasitesi kötü prognozla ilişkili olduğu için, metabolik sendromu olan bireylerde egzersiz kapasitesinin ve kalp hızı rezervinin artırılması için planlı yaşam tarzı değişiklikleri yapılması gerektiğini düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

- AHİMA, R. S., FLİER, J. S. 2000. Adipose tissue as an endocrine organ. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 11(8): 327-332
- ALBERTI KG., ZIMMET P., SHAW J. 2005. The metabolic syndrome a new worldwide definition. *Lancet*, 366(9491):1059-1062
- AMERICAN HEARTH ASSOCIATION 2002. Treatment Panel III; Final Report on Detection. Evaluation. And Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel. *Circulation*. **106**: 3143-421. 17- VcSSCHER, TLS., et al (2001). *Annu Rev Public Health*. **22**: 355_375
- ANDERSON, P., CRİTCHLEY, J., CHAN, J., COCKRAM, C., LEE, Z., THOMAS, G., TOMLİNSON, B. 2001. Factor analysis of the metabolic syndrome: obesity vs insulin resistance as the central abnormality. *International journal of obesity and related metabolic disorders: journal of the International Association for the Study of Obesity*, 25(12): 1782-1788
- ANGELİNİ, P. 2007. Coronary artery anomalies an entity in search of an identity. *Circulation*, 115(10): 1296-1305
- ARSLAN, M., ATMACA, A., AYVAZ, G., BAŞKAL, N., BEYHAN, Z., BOLU, E., DEMİRAĞ, N. G. (2009). Metabolik Sendrom Kılavuzu. *Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği*, 1-13
- ASSOUMOU, H. G., BERTHOLON, F., BARTHELEMY, J. C., PİCHOT, V., CELLE, S., GOSSE, P., Roche, F. 2012. Alteration of baroreflex sensitivity in the elderly: the relationship with metabolic syndrome components. *Int J Cardiol*, 155(2): 333-335

- BALKAU, B., CHARLES, M. A. (1999). Comment on the provisional report from the WHO consultation. European group for the study of Insulin Resistance (EGIR) *Diabetic medicine*, 16(5): 442-443
- BASHORE, T., BATES, E., BERGER, P., CLARK, D., CUSMA, J., DEHMER, G., OESTERLE, S. 2001. Cardiac catheterization laboratory standards: A report of the American College of Cardiology task force on clinical expert consensus documents. *J Am Coll Cardiol*, 37, 2170-2214
- BASSENGE, E., HEUSCH, G. 1990. *Endothelial and neuro-humoral control of coronary blood flow in health and disease*
- BESKE, S. D., ALVAREZ, G. E., BALLARD, T. P., DAVY, K. P. 2002. Reduced cardiovagal baroreflex gain in visceral obesity: implications for the metabolic syndrome. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 282(2): H630-635
- BOLU E, TAŞLIPINAR A. 2006. Metabolik sendrom. Türkiye Klinikleri JIntMedSci, 2(3):8-17
- CAREY, D. G., JENKINS, A. B., CAMPBELL, L. V., FREUND, J., CHISHOLM, D. J. 1996. Abdominal fat and insulin resistance in normal and overweight women: Direct measurements reveal a strong relationship in subjects at both low and high risk of NIDDM. Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Diabetes*, 45(5): 633-638
- CEFALU, W. T. 2001. Insulin resistance: cellular and clinical concepts. *Experimental biology and medicine*, 226(1): 13-26.
- COLE, C. R., BLACKSTONE, E. H., PASHKOW, F. J., SNADER, C. E., LAUER, M. S. 1999. Heart-rate recovery immediately after exercise as a predictor of mortality. *N Engl J Med*, 341(18): 1351-1357

- CORTÍ, R., HUTTER, R., BADIMON, J. J., FUSTER, V. 2004. Evolving concepts in the triad of atherosclerosis, inflammation and thrombosis. *Journal of thrombosis and thrombolysis*, 17(1): 35-44
- DAVIS, S. N., GRANNER, D. K. 1996. Insulin, oral hypoglycemic agents, and the pharmacology of the endocrine pancreas. *The pharmacological basis of therapeutics*, 9, 1487-1511
- DUBACH, P., FROELICHER, V. F., KLEIN, J., OAKES, D., GROVER-MCKAY, M., FRIIS, R. 1988. Exercise-induced hypotension in a male population. Criteria, causes, and prognosis. *Circulation*, 78(6): 1380-1387
- EINHORN, D., REAVEN, G., COBIN, R., FORD, E., GANDA, O., HANDELSMAN, Y., KRAUSS, R. 2003. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocrine practice: official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*, 9(3): 237
- ELHENDY, A., MAHONEY, D. W., KHANDHERIA, B. K., BURGER, K., PELLIKKA, P. A. 2003. Prognostic significance of impairment of heart rate response to exercise: impact of left ventricular function and myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol*, 42(5): 823-830
- ELLESTAD, M. 1996. Predictive implications. *Stress testing, Principles and Practice (4th ed.)*, FA Davis, Philadelphia, 330-333
- FLETCHER, G. F., BALADY, G., FROELICHER, V. F., HARTLEY, L. H., HASKELL, W. L., POLLOCK, M. L. 1995. Exercise standards a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*, 91(2): 580-615

- FORD, E. S., GILES, W. H. 2003. A comparison of the prevalence of the metabolic syndrome using two proposed definitions. *Diabetes Care*, 26(3): 575-581
- FORD, E. S., GILES, W. H., DIETZ, W. H. 2002. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA*, 287(3): 356-359
- FROELICHER, V., MYERS, J. 2000. Exercise and the heart. 4th. *Edition, Philadelphia: WB Saunders*
- FROELICHER, V. F., DUARTE, G. M., OAKES, D. F., KLEIN, J., DUBACH, P. A., JANOSI, A. 1988. The prognostic value of the exercise test. *Dis Mon*, 34(11): 677-735
- FROELICHER, V. F., LEHMANN, K. G., THOMAS, R., GOLDMAN, S., MORRISON, D., EDSON, R., SHABETAI, R. 1998. The electrocardiographic exercise test in a population with reduced workup bias: diagnostic performance, computerized interpretation, and multivariable prediction. *Annals of internal Medicine*, 128(12): 965-974
- FYE, B. 1996. *American cardiology: the history of a specialty and its college*: Johns Hopkins University Press.
- GIBBONS, R. J., RITCHIE, J. L., 2002. *ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing*: American College of Cardiology
- GÖRPE, U. 1997. Metabolik Sendrom. *Diabetes Mellitus Sempozyumu*, 47-51
- GRUNDY, S. M., BENJAMIN, I. J., BURKE, G. L., CHAIT, A., ECKEL, R. H., HOWARD, B. V., SOWERS, J. R. 1999. Diabetes and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*, 100(10): 1134-1146

- HARTLEY, L., VOGEL, J., CRUZ, J. 1974. Reduction of maximal exercise heart rate at altitude and its reversal with atropine. *Journal of applied physiology*, 36(3): 362-365
- HEILBRUNN, S. M., SHAH, P., BRISTOW, M. R., VALANTINE, H. A., GINSBURG, R., FOWLER, M. B. 1989. Increased beta-receptor density and improved hemodynamic response to catecholamine stimulation during long-term metoprolol therapy in heart failure from dilated cardiomyopathy. *Circulation*, 79(3): 483-490
- JANSSEN, I., KATZMARZYK, P. T., ROSS, R. 2002. Body mass index, waist circumference, and health risk: evidence in support of current National Institutes of Health guidelines. *Arch Intern Med*, 162(18): 2074-2079
- JOUVEN, X., EMPANA, J. P., SCHWARTZ, P. J., DESNOS, M., COURBON, D., DUCIMETIERE, P. 2005. Heart-rate profile during exercise as a predictor of sudden death. *N Engl J Med*, 352(19): 1951-1958
- KAPLAN, N. M. 1989. The deadly quartet: upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. *Arch Intern Med*, 149(7): 1514
- KHAN NA, HEMMELGARN B, PADWAL R, LAROCHELLE P, MAHON JL, LEWANCZUK RZ, MCALISTER FA, RABKIN SW, HILL MD, FELDMAN RD ET AL: 2007 The Canadian Hypertension Education Program recommendations for the management of hypertension: part 2 - therapy. *Can J Cardiol*, 23(7):539-550
- KURŞAKLIOĞLU, H., İYİSOY, A., ÇELİK, T., GÜNAY, C. 2005. Koroner arter anomalileri. *Koroner Arter Anomalileri. Ankara: Erkem Yayıncılık*, 16-91
- KYLIN, E. 1923. Studien ueber das Hypertonie-Hyperglyka "mie-Hyperurika" miesyndrom. *Zentralblatt für innere Medizin*, 44, 105-127

- LAUER, M. S., MEHTA, R., PASHKOW, F. J., OKIN, P. M., LEE, K., MARWICK, T. H. 1998. Association of chronotropic incompetence with echocardiographic ischemia and prognosis. *J Am Coll Cardiol*, 32(5): 1280-1286
- LUCINI, D., CUSUMANO, G., BELLIA, A., KOZAKOVA, M., DIFEDE, G., LAURO, R., LINOSA STUDY, G. 2006. Is reduced baroreflex gain a component of the metabolic syndrome? Insights from the LINOSA study. *J Hypertens*, 24(2): 361-370
- MAISON, P., BYRNE, C. D., HALES, C. N., DAY, N. E., WAREHAM, N. J. 2001. Do different dimensions of the metabolic syndrome change together over time? Evidence supporting obesity as the central feature. *Diabetes Care*, 24(10): 1758-1763
- MANCIA G., DE BACKER G., DOMINICZAK A., CIFKOVA R., FAGARD R., GERMANO G., GRASSI G., HEAGERTY AM., KJELDSEN SE., LAURENT S ET AL: 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2007, 28(12):1462-1536
- MANOLIO, T. A., BURKE, G. L., SAVAGE, P. J., SIDNEY, S., GARDIN, J. M., OBERMAN, A. 1994. Exercise blood pressure response and 5-year risk of elevated blood pressure in a cohort of young adults: the CARDIA study. *Am J Hypertens*, 7(3): 234-241
- MARCUS, M. L. 1983. *The coronary circulation in health and disease* (Vol. 983):
- MATTHEWS, C. E., PATE, R. R., JACKSON, K. L., WARD, D. S., MACERA, C. A., KOHL, H. W., BLAIR, S. N. 1998. Exaggerated blood pressure response to dynamic exercise and risk of future hypertension. *J Clin Epidemiol*, 51(1): 29-35

- MİLLER, A. W., SİMS, J. J., CANAVAN, A., HSU, T., UJHELYİ, M. R. 1999. Impaired vagal reflex activity in insulin-resistant rats. *J Cardiovasc Pharmacol*, 33(5): 698-702
- MİLLER, G. J. 1999. Lipoproteins and the haemostatic system in atherothrombotic disorders. *Baillieres Best Pract Res Clin Haematol*, 12(3): 555-575
- MİYAİ, N., ARİTA, M., MİYASHİTA, K., MORİOKA, I., SHİRAİSHİ, T., NİSHİO, I. 2002. Blood pressure response to heart rate during exercise test and risk of future hypertension. *Hypertension*, 39(3): 761-766
- MYREDAL, A., GAO, S., FRİBERG, P., JENSEN, G., LARSSON, L., JOHANSSON, M. 2005. Increased myocardial repolarization lability and reduced cardiac baroreflex sensitivity in individuals with high-normal blood pressure. *J Hypertens*, 23(9): 1751-1756
- OBERLİNNER, C., HUMPERT, P. M., NAWROTH, P. P., ZOBEL, A., MORCOS, M. 2008. Metabolic syndrome in a large chemical company: prevalence in a screened worksite sample. *Acta diabetologica*, 45(1): 31-35
- OKİN, P. M., KLİGFİELD, P. 1995. Heart rate adjustment of ST segment depression and performance of the exercise electrocardiogram: a critical evaluation. *J Am Coll Cardiol*, 25(7): 1726-1735
- ONAT, A. 2005. *Türk erişkinlerinde kalp sağlığı: halkımıza ilişkin temel veri üretiminden evrensel tıbbi katkıya* (İstanbul:Yelken Basım ed.): ARGOS
- ONAT, A., SANSOY, V. 2002. Halkımızda Koroner Hastalığın Baş Suçlusu Metabolik Sendrom: Sıklığı, Unsurları, Koroner Risk İle İlişkisi ve Yüksek Risk Kriterleri. *Türk Kardiyoloji Derneği*, 30, 8-15

- ÖZBAKKALOĞLU, M., DEMİRCİ, C. 2003. Yüzyılın salgını: metabolik sendrom". *SSK Tepecik Hast Derg*, 13, 121-112
- PADWAL RS, HEMMELGARN BR, MCALISTER FA, MCKAY DW, GROVER S, WILSON T, PENNER B, BURGESS E, BOLLI P, HILL M ET AL: 2007. The Canadian Hypertension Education Program recommendations for the management of hypertension: part 1- blood pressure measurement, diagnosis and assessment of risk. *Can J Cardiol*, 23(7):529-538
- PİKKUJAMSA, S. M., HUIKURİ, H. V., AIRAKSİNEN, K. E., RANTALA, A. O., KAUMA, H., LILJA, M., KESANIEMİ, Y. A. 1998. Heart rate variability and baroreflex sensitivity in hypertensive subjects with and without metabolic features of insulin resistance syndrome. *Am J Hypertens*, 11(5): 523-531
- REAVEN, G. M. 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*, 37(12): 1595-1607
- ROWELL, L. B. 1986. *Human circulation: regulation during physical stress*: Oxford University Press Oxford
- SCHUTTE, A. E., VAN ROOYEN, J. M., HUISMAN, H. W., MUKUDDEN-PETERSEN, J., OOSTHUIZEN, W., HANEKOM, S. M., JERLING, J. C. 2006. Modulation of baroreflex sensitivity by walnuts versus cashew nuts in subjects with metabolic syndrome. *Am J Hypertens*, 19(6): 629-636
- SKRAPARİ, I., TENTOLOURİS, N., KATSİLAMBROS, N. 2006. Baroreflex function: determinants in healthy subjects and disturbances in diabetes, obesity and metabolic syndrome. *Curr Diabetes Rev*, 2(3): 329-338
- SOMERS, V., CONWAY, J., JOHNSTON, J., SLEIGHT, P. 1991. Effects of endurance training on baroreflex sensitivity and blood pressure in borderline hypertension. *The Lancet*, 337(8754): 1363-1368

- TIMOTHY GARVEY, W., BIRNBAUM, M. J. 1993. Cellular insulin action and insulin resistance. *Baillière's clinical endocrinology and metabolism*, 7(4), 785-873
- TRIVELLATO, M., ANGELINI, P., LEACHMAN, R. D. 1980. Variations in coronary artery anatomy: Normal versus abnormal. *Cardiovascular diseases*, 7(4): 357
- VAGUE, J. (1947). Sexual differentiation, a factor affecting the forms of obesity. *Presse Med*, 30, 339-340
- VEGA GL. 2004. Management of atherogenic dyslipidemia of the metabolic syndrome: evolving rationale for combined drug therapy. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 33(3):525-544
- VINIK AI. 2005. The metabolic basis of atherogenic dyslipidemia. *Clin Cornerstone*, 7(2-3):27-35
- WALLER, B., SCHLANT, R. 1994. Anatomy of the heart. *Hurst's The heart, Schlant RC, Alexander RC (Eds), McGraw-Hill Inc., New York*, 59-112
- WALLER, B. F. 2004. Nonatherosclerotic coronary heart disease. *Hurst's the Heart. 11th ed. New York, NY: McGraw-Hill*, 1173-1213
- WILKOFF, B. L., & MILLER, R. E. 1992. Exercise testing for chronotropic assessment. *Cardiol Clin*, 10(4): 705-717
- WORLD HEALTH ORGANIZATION 1999. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications; Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Geneva: WHO Department of Noncommunicable Disease Surveillance

YANG, R., BAROUCH, L. A. 2007. Leptin signaling and obesity cardiovascular consequences. *Circulation research*, 101(6): 545-559

YILMAZ, E., MERİÇ, M. 2005. Anjiyokardiyografi. *Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri Dergisi*, 1(42): 1