

# Sağlıklı Bireylerde Cinsiyetler Arasındaki Kalp Hızı Değişkenliği Farklılıklarının Yaşa Göre Değişimi: Kesitsel Araştırma

## Changing in Gender Differences in Heart Rate Variability in Healthy Human According to Age: Cross-Sectional Study

<sup>id</sup> Gurbet Özge MERT<sup>a</sup>, <sup>id</sup> Erdi BABAYİĞİT<sup>b</sup>, <sup>id</sup> Selda MURAT<sup>a</sup>, <sup>id</sup> Muhammet DURAL<sup>a</sup>, <sup>id</sup> Kadir Uğur MERT<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji ABD, Eskişehir, TÜRKİYE

<sup>b</sup>Kulu Devlet Hastanesi, Kardiyoloji Bölümü, Konya, TÜRKİYE

**ÖZET Amaç:** Kalp hızı değişkenliği (KHD), otonom sinir sistemi dinamiklerini değerlendirmede kullanılabilecek bir dizi parametreden oluşmaktadır. KHD'nin yaşa göre ve cinsiyetler arasında farklılık gösterdiği bilinirken; cinsiyetler arasındaki farklılığın yaş ilerledikçe gösterdiği seyir hakkında yeterli veri bulunmamaktadır. Çalışmamızda, sağlıklı kadınlar ve erkeklerdeki KHD parametrelerinin, yaşa göre değişimini değerlendirmeyi amaçladık. **Gereç ve Yöntemler:** Bu çalışma; 01.01.2016 tarihinden 30.01.2018 tarihine kadar Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Kardiyoloji Polikliniğine başvuran 1.833 hastanın geriye dönük 24 saatlik ambulatuvar Holter elektrokardiyogram verilerinin incelenmesi ile gerçekleştirildi. Sağlıklı bireyler olarak değerlendirilen ve 20 saatten uzun kaydı olan 477 kişi çalışmaya dâhil edildi. Hastaların dk'daki ortalama, minimum ve maksimum kalp hızı (KH), KHD parametrelerinden SDNN, SDNN indeks, rMSSD, pNN50, yüksek frekans [high frequency (HF)], düşük frekans [low frequency (LF)], çok düşük frekans değerleri, LF/HF oranları kaydedildi. Yaşa ve cinsiyete göre gruplar oluşturulduktan sonra istatistiksel analiz yapıldı. **Bulgular:** Hastaların, KHD parametreleri yaş gruplarına göre değerlendirildiğinde, tüm parametrelerde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık izlendi ( $p<0,001$ ). KH dışında tüm parametreler, kadınlarda erkeklere göre düşük saptandı. Cinsiyetler arası farklılıkların ise 60 yaşından sonra tamamen ortadan kalktığı gözlemlendi. **Sonuç:** Çalışmamızda, yaş ilerledikçe hem KHD'de düşüklük olduğu hem de cinsiyetlere bağlı farklılıkların 60 yaşından sonra kaybolduğu gözlemlendi. Kadınlarda daha yüksek KH ve düşük KHD olmasına rağmen kalbin otonomik regülasyonu parasempatik sistem kontrolünde saptandı.

**ABSTRACT Objective:** Heart rate variability (HRV) consist of parameters which can be helpful for assesment of autonomic nervous system dynamics. Whilst it is known that HRV varies according to age and between genders; there is scant data regarding how the sex differences run its course with age. We aimed to evaluate variation of gender differences in HRV with age in healthy humans. **Material and Methods:** This study was based on retrospective analysis of the data recorded by 24-hours ambulatory Holter electrocardiograms of around 1,833 patients, who applied to Cardiology Policlinics in Eskişehir Osmangazi University from 01.01.2016 to 30.01.2018. 477 subjects, who were assessed as healthy humans and had over 20 hours of recordings, were included. Mean, minimum and maximum heart rate (HR), SDNN, SDNN index, rMSSD, pNN50, high frequency (HF), low frequency (LF), very low frequency values, LF/HF ratios of patients were noted. Groups according to age and genders were created and statistical analysis was performed subsequently. **Results:** Statistically significant difference was observed between the groups according to age in all HRV parameters ( $p<0,001$ ). All parameters except mean HR, were lower in women compared to men. It was observed that the differences in terms of gender completely disappeared after the age of 60. **Conclusion:** In addition to lower HRV parameters in older age groups; it was also observed that the differences according to gender completely vanished after the age of 60 in our study. Autonomic regulation of the heart was detected under the control of the parasympathetic system in women; despite the higher HR and lower HRV parameters.

**Anahtar Kelimeler:** Kalp hızı değişkenliği; seks karakteristikleri; yaşlanma; kalp hızı

**Keywords:** Heart rate variability; sex characteristics; aging; heart rate

Kalp hızı değişkenliği (KHD), 24 saatlik ambulatuvar Holter takibi ile hesaplanan parametrelerin genel adıdır (Tablo 1). KHD'nin, hem nörokardiyak fonksiyonları yansıtan beyin-kalp iletişimini hem de

otonom sinir sistemi dinamiklerini gösterdiği düşünülmektedir.<sup>1,2</sup> KHD'nin optimal düzeyde olması, fizyolojik regülatör sistemlerin sağlıklı fonksiyonlarını gösterir.<sup>2,3</sup>

**Correspondence:** Gurbet Özge MERT

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji ABD, Eskişehir, TÜRKİYE/TURKEY

**E-mail:** gozgeyun@gmail.com



Peer review under responsibility of Türkiye Klinikleri Cardiovascular Sciences.

**Received:** 06 Feb 2021

**Received in revised form:** 18 Oct 2021

**Accepted:** 19 Oct 2021

**Available online:** 25 Oct 2021

2146-9032 / Copyright © 2021 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

TABLO 1: Kalp hızı değişkenliği parametreleri.<sup>4</sup>

KHD parametresi	Ölçüm metodu	Neyi yansıtır?
Frekans ölçümleri: Periyodik kalp hızı osilasyonlarını "spektral güç yoğunluğu" analizi ile 4 primer frekans bandında ayrıştırılarak yapılır.		
HF (yüksek)	0,15-0,4 Hz (2,5-7 sn) <sup>x</sup>	Parasempatik aktivite ve vagal tonus <sup>5a</sup>
LF (düşük)	0,04-0,15 Hz (7-25 sn) <sup>x</sup>	Sempatik aktivite <sup>6a</sup>
VLF (çok düşük)	0,0033-0,04 Hz (25-300 sn) <sup>x</sup>	Efferent sempatik aktivite <sup>7b</sup>
ULF (ultra düşük)	0,0033 Hz (<300 sn) <sup>x</sup>	KH'deki sirkadiyen salınımlar <sup>7</sup>
Zaman ölçümleri: "msn" olarak ölçülen NNİ istatistiksel analizi ile elde edilir.		
SDNN	NNİ'lerin standart sapması	KHD'ye katkısı olan tüm faktörlerin dalgalanmaları*
SDNNi	Beşer dk kayıtlarda tüm NNİ'lerin standart sapmalarının ortalaması	KHD üzerindeki otonomik etki <sup>c</sup>
NN50	>50 msn fark olan komşu NNİ'lerin sayısı	Parasempatik aktivite
pNN50	NN50/NNİ oranı	Parasempatik aktivite
rMSSD	Ardışık NNİ farklılıklarının kareleri toplamının ortalamasının karekökü	KH'de atımdan atıma olan değişkenlik (vagal aracılı) <sup>6</sup>

<sup>x</sup>Zaman aralığında meydana gelen ritim değişikliklerinin karşılığında temsil ettiği bant; <sup>a</sup>Solunumsal siklus ile ilişkili KHD varyasyonları ile eşleştirdiğinden solunum bandı olarak isimlendirilir; <sup>b</sup>LF/HF oranı ise sempatik ve parasempatik aktivite arasındaki dengeyi değerlendirmede kullanılır; <sup>7</sup>Deneyisel çalışmalarda kalp tarafından intrinsik oluşturulduğu ve efferent sempatik aktivite ile düzenlendiğine dair kanıtlar vardır; <sup>\*</sup>Kısa süreli kayıtlarda HF ile uzun süreli kayıtlarda ise düşük frekanslı ritimler (özellikle ULF) ile korelasyon gösterir; <sup>5</sup>24 saatten uzun kayıtlarda VLF ile korelasyon göstermeye meyillidir; <sup>1</sup>HF bandı ile korelasyon göstermektedir; <sup>1</sup>HF: Yüksek frekans; LF: Düşük frekans; VLF: Çok düşük frekans; ULF: Ultra düşük frekans; KH: Kalp hızı; NNİ: Normal atımlar arası intervalleri; SDNN: Normal atımlar arası intervallerin standart sapması; SDNNi: Beş dakikalık kayıtlarda SDNN'nin ortalaması; pNN50: Elli milisaniyeden fazla fark olan komşu normal atımlar arası intervallerin sayısının tüm normal atımlar arası intervallere oranı; rMSSD: Ardışık normal atımlar arası intervallerin farklılıklarının kareleri toplamının ortalamasının karekökü; KHD: Kalp hızı değişkenliği.

KHD'nin düşük olmasının, diyabetik hastalarda semptomlar başlamadan önce otonom nöropatiye işaret ettiği ve miyokard infarktüsü sonrasında mortaliye için bilinen diğer risk faktörlerinden daha iyi bir prediktör olduğu 1970'li yıllardan beri bilinmektedir.<sup>9-11</sup> KHD, yaşa göre ve cinsiyetler arasında farklılık gösterdiğinden; risk değerlendirmesi yaparken yaşa ve cinsiyete göre düzeltilmiş değerlerin göz önünde bulundurulması gerekir.<sup>8,12</sup>

Düşük KHD, aynı zamanda sağlıklı insanlarda da gelecekteki sağlık problemleri ve tüm nedenli ölümler için güçlü ve bağımsız bir prediktör olarak belirlenmiştir.<sup>13,14</sup> Ancak günümüzde, farklı yaş grubuna dâhil sağlıklı kadın ve erkeklerde, KHD parametrelerinin normal değerleri ve yıllar içindeki seyri hâlen net değildir. Bu sebeple bu çalışmamızda, sağlıklı bireylerde yaş grupları ve cinsiyetin KHD üzerine etkisinin yanı sıra; kadınlar ve erkeklerdeki KHD parametrelerinin yaş ilerledikçe gösterdiği seyri değerlendirmeyi amaçladık.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma; 01.01.2016 tarihinden 30.01.2018 tarihine kadar Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Kardi-

yoloji Polikliniğine rutin medikal kontrol veya çeşitli şikâyetlerle başvuran 1.833 hastanın (1.086 kadın) geriye dönük 24 saatlik ambulatuvar Holter takibi verilerinin incelenmesi ile gerçekleştirildi. Helsinki Deklerasyonu Prensipleri'ne uygun olarak yapılan bu çalışmanın etik kurul onayı Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan alınmıştır (Tarih: 06.02.2018, Karar no: 23). Yirmi dört saatlik ambulatuvar Holter takibinde kullanılan cihaz 3 kanallı dijital Holter kayıt cihazı olup, BI9800TL+3 (Biomedical Instruments Co., China) idi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Kardiyoloji Polikliniğinde görevli birbirinden bağımsız 2 doktor tarafından en az 20 saat ve üzeri kayıt olan Holter verileri değerlendirildi. Dışlama kriterleri; hastaların öz geçmişlerinde dokümente bir hastalık olması, kardiyak aritmi varlığı, herhangi bir ilaç kullanımı ve Holter kaydında artefakt ya da ektopik atımların %10'un üzerinde olması olarak belirlendi. Bu kriterlere ek olarak, kardiyolojik değerlendirmesinde ve sistemik muayenesinde herhangi bir organik hastalığı saptanmayıp; elektrokardiyografide sinüs ritminde olup iskemik ST segment ve T dalgası değişiklikleri olmayan, biyokimya parametreleri ve hemogram değerleri normal sınırlar içinde olan,

ekokardiyografik incelemesinde ejeksiyon fraksiyonu  $>50\%$  olup, segmental kasılma kusuru, sol ventrikül hipertrofisi, kapak darlığı ve/veya  $\geq 2$ . derece kapak yetersizliği olmayan 477 kişi (296 kadın) sağlıklı bireyler olarak değerlendirilerek çalışmaya dâhil edildi. Bu çalışmada, bilgilendirme ve onam formu alınması gerekliliği yoktu.

Hastaların dk'daki ortalama, minimum ve maksimum kalp hızı (KH), KHD parametrelerinden SDNN, SDNN indeks, rMSSD, pNN50, yüksek frekans [high frequency (HF)], düşük frekans [low frequency (LF)], çok düşük frekans [very low frequency (VLF)] değerleri, LF/HF oranları kaydedildi. Veriler, bilgisayar ortamına aktarıldıktan sonra IBM SPSS Statistics 22 paket programı ile istatistiksel analiz yapıldı. Yaşa göre  $\leq 30$ , 31-45, 46-59 ve  $\geq 60$  olmak üzere 4 grup ve cinsiyete göre kadın ve erkek olmak üzere 2 grup oluşturuldu. Her grubun KHD parametreleri, kendi içlerinde ve gruplar arasında değerlendirildi. Sonuçlar, ortanca (%25-75) olarak gösterildi. Yaş ve cinsiyet kategorisinde oluşturulan grupların normallik dağılımı için Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Nonparametrik dağılımda olduklarından yaş grupları arasındaki karşılaştırmada, Kruskal-Wallis ve cinsiyetler arasındaki karşılaştırmada ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Yaş grupları arasındaki değeren-

dirmeye ek olarak "post hoc" analiz yapıldı. p değeri  $<0,05$  olması istatistiksel olarak anlamlı farklılık kabul edildi.

## BULGULAR

Hastaların, KH ve KHD parametreleri yaş gruplarına göre değerlendirildiğinde, tüm parametrelerde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık izlenmiştir (Tablo 2). Ortalama KH ile minimum ve maksimum KH'leri arasındaki farkın da yaşla birlikte düşük seyretme eğiliminde olduğu saptanmıştır. Zaman ölçümlerinden SDNN ve SDNNi parametrelerinde en belirgin fark 30 yaş altı ile 60 yaş üzeri grupların arasında iken, pNN50 ve rMSSD parametrelerinde 30-45 yaş popülasyonundaki düşüklük, 30 yaş altı gruba göre daha belirgin saptanmıştır. Hem pNN50 hem de rMSSD değerleri, 46-59 yaş ile 60 yaş ve üzeri gruplarda benzer bulunmuştur. Korelasyon analizinde ise yaşla birlikte rMSSD ve pNN50 değerlerindeki farklılık anlamlı olarak saptanmıştır (sırasıyla  $r=-0,482$ ,  $p<0,001$  ve  $r=-0,490$ ,  $p<0,001$ ). Frekans ölçümlerinden; HF, LF ve VLF değerleri yaş ilerledikçe istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde düşük saptanmıştır ( $p<0,001$ ). LF/HF oranının ise 60 yaşına kadar yükselme eğiliminde iken, 60 yaşından sonra düşüşe geçtiği gözlenmiştir ( $p<0,001$ ).

**TABLO 2:** Yaş gruplarına göre kalp hızı değişkenliği parametreleri.

	(1) $\leq 30$ yıl (n=147)	(2) 31-45 yıl (n=163)	(3) 46-59 yıl (n=102)	(4) $\geq 60$ yıl (n=65)	p değeri	Çoklu karşılaştırma*
Ortalama KH (atım/dk)	79,0 (73,0-84,0)	78,0 (72,0-85,0)	75,0 (71,0-82,25)	74,0 (67,0-81,0)	0,002	1-3, 1-4, 2-4
Minimum KH (atım/dk)	47,0 (44,0-52,0)	50,0 (46,0-54,0)	51,0 (47,0-56,0)	53,0 (45,5-58,0)	$<0,001$	1-2, 1-3, 1-4
Maksimum KH (atım/dk)	150,0 (142,0-163,0)	143,0 (131,75-151,25)	131 (120,75-142,0)	123,0 (114,25-132,0)	$<0,001$	1-2, 1-3, 1-4, 2-3, 2-4
SDNN	154,0 (130,0-191,0)	134,0 (111,75-166,0)	126,0 (104,0-153,25)	117,0 (82,25-152,5)	$<0,001$	1-2, 1-3, 1-4, 2-4
SDNN indeks	65,0 (53,0-81,0)	55,0 (44,0-69,0)	48,0 (38,75-60,0)	44,0 (29,0-56,0)	$<0,001$	1-2, 1-3, 1-4, 2-3, 2-4
rMSSD	38,0 (29,0-51,0)	28,0 (21,0-36,0)	23,0 (16,0-29,0)	22,5 (15,0-27,0)	$<0,001$	1-2, 1-3, 1-4, 2-3, 2-4
pNN50	14,0 (8,0-22,0)	7,0 (3,0-14,0)	4,0 (1,0-8,0)	4,0 (1,0-6,75)	$<0,001$	1-2, 1-3, 1-4, 2-3, 2-4
HF	408,1 (249,1-741,0)	208,85 (115,6-362,13)	116,95 (63,53-187,7)	103,45 (45,5-181,15)	$<0,001$	1-2, 1-3, 1-4, 2-3, 2-4
LF	805,5-572,5-1116,3)	537,05 (363,73-813,93)	402,4 (233,18-530,5)	255,95 (129,6-415,63)	$<0,001$	1-2, 1-3, 1-4, 2-3, 2-4
VLF	969,7 (760,4-1175,1)	877,4 (703,73-1196,7)	810,55 (591,1-1115,13)	723,35 (382,48-1029,95)	$<0,001$	1-3, 1-4, 2-4
LF/HF oranı	1,77 (1,22-2,77)	2,64 (1,86-3,90)	3,26 (2,17-4,58)	2,23 (1,21-3,58)	$<0,001$	1-2, 1-3, 3-4

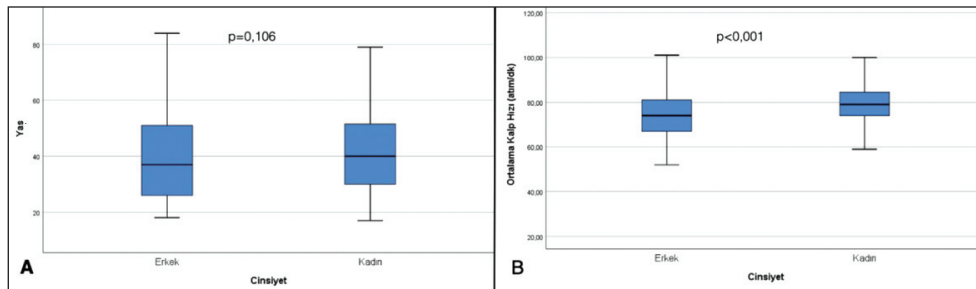
\* "post hoc" analizde  $p<0,05$  saptanan karşılaştırmalı gruplar; KH: Kalp hızı; SDNN: Normal atımlar arası intervallerin standart sapması; SDNNi: Beş dakikalık kayıtlarda SDNN'nin ortalaması; rMSSD: Ardışık normal atımlar arası intervallerin farklılıklarının kareleri toplamının ortalamasının karekökü; pNN50: Elli milisaniyeden fazla fark olan komşu normal atımlar arası intervallerin sayısının tüm normal atımlar arası intervallere oranı; HF: Yüksek frekans; LF: Düşük frekans; VLF: Çok düşük frekans.

Erkek ve kadın popülasyonu arasında, yaş ortalamaları açısından istatistiksel bir fark izlenmemiştir. Ortalama KH, kadınlarda erkeklere göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksek bulunmuştur ( $p<0,001$ ) (Şekil 1). Ortalama KH dışındaki tüm KHD parametreleri, kadınlarda erkeklere göre daha düşük saptanmıştır (Tablo 3). HF dışındaki tüm parametrelerde istatistiksel anlamlı farklılık gözlenirken, HF parametresinde iki grup arasındaki istatistiksel fark anlamlılık sınırında kalmıştır ( $p=0,059$ ). Gruplar arasında en belirgin farklar, frekans ölçümlerinden elde edilen LF ve VLF parametrelerinde saptanmıştır (Şekil 2). Erkek ve kadın popülasyonları, her bir yaş grubunda birbirleriyle kıyaslandığında ise 45 yaş sonrasında KHD parametrelerindeki farklılıkların, LF ve LF/HF oranı dışında kaybolduğu; 60 yaşından sonra ise tamamen ortadan kalktığı gözlenmiştir (Şekil 3) (Tablo 4).

## TARTIŞMA

Çalışmamızda, kadınlarda erkeklere göre ortalama KH'yi daha yüksek, HF bandı düşük olmasına rağmen LF/HF oranını düşük saptadık. Bu durumu, sempatik sistem ile ilişkili LF bandının, kadınlarda oransal olarak çok daha düşük olması ile ilişkilendirebiliriz. Bu da bize ortalama KH'nin kadınlarda daha yüksek olmasına rağmen kadın kalbinde otonomik kontrolün aslında parasempatik, erkeklerde ise sempatik sistem hâkimiyetinde olduğunu düşündürmektedir. LF, VLF ile birlikte sempatik aktiviteyi yansıtan SDNN ve SDNNi değerlerinin de erkeklerde yüksek olması bu düşüncüyü desteklemektedir.

KHD parametrelerinde cinsiyetler arasındaki bu farklılıkların, çalışmamızda özellikle 45 yaşından sonra belirgin olarak azaldığını ve 60 yaşından sonra ise tamamen ortadan kalktığını saptadık.

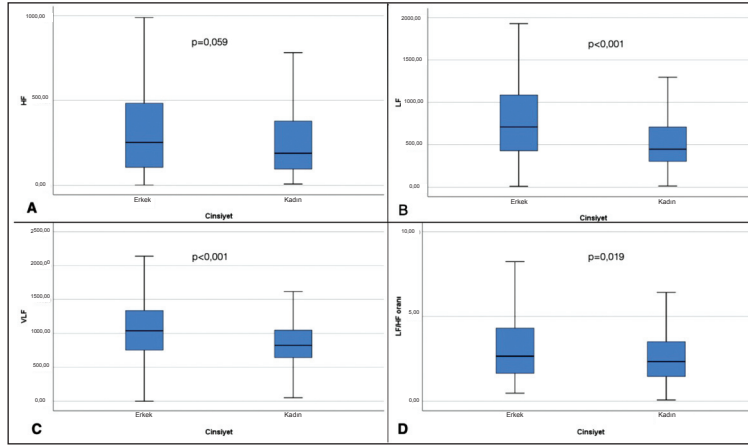


ŞEKİL 1: Ortalama yaş ve ortalama kalp hızı değerlerinin cinsiyet gruplarına göre dağılımı.

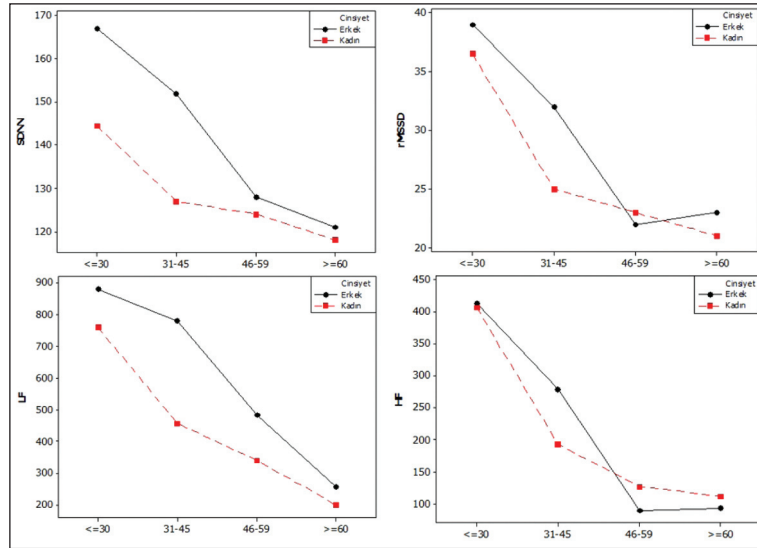
TABLO 3: Cinsiyet gruplarına göre kalp hızı değişkenliği parametreleri.

	Erkek (n=181)	Kadın (n=296)	p değeri
Ortalama KH	74,0 (67,0-81,0)	79,0 (74,0-85,0)	<0,001
SDNN	152,0 (122,0-191,75)	129,0 (107,0-156,0)	<0,001
SDNN indeksi	64,0 (47,25-80,75)	51,0 (42,0-64,0)	<0,001
rMSSD	31,0 (22,0-42,0)	27,0 (20,0-37,0)	0,013
pNN50	9,0 (3,25-17,0)	6,0 (2,0-14,0)	0,018
HF	253,2 (106,0-485,3)	189,2 (95,5-383,0)	0,059
LF	711,75 (430,5-1087,7)	499,2 (304,9-712,2)	<0,001
VLF	1038,4 (754,4-1337,6)	824,1 (645,3-1050,2)	<0,001
LF/HF oranı	2,66 (1,65-4,32)	2,34 (1,47-3,51)	0,019

KH: Kalp hızı; SDNN: Normal atımlar arası intervallerin standart sapması; SDNNi: Beş dakikalık kayıtlarda SDNN'nin ortalaması; rMSSD: Ardışık normal atımlar arası intervallerin farklılıklarının kareleri toplamının ortalamasının karekökü; pNN50: Elli milisaniyeden fazla fark olan komşu normal atımlar arası intervallerin sayısının tüm normal atımlar arası intervallere oranı; HF: Yüksek frekans; LF: Düşük frekans; VLF: Çok düşük frekans.



ŞEKİL 2: Frekans ölçümü ile belirlenen kalp hızı değişkenliği parametrelerinin cinsiyet gruplarına göre dağılımı.



ŞEKİL 3: SDNN, rMSSD, LF ve HF parametrelerinin erkek ve kadınlarda ilerleyen yaş gruplarındaki seyri. SDNN: Normal atımlar arası intervallerin standart sapması; rMSSD: Ardışık normal atımlar arası intervallerin farklılıklarının kareleri toplamının ortalamasının karekökü; LF: Düşük frekans; HF: Yüksek frekans.

Nitekim birçok geniş çaplı hayvan ve insan çalışmaları, kalbin otonomik kontrolünün cinsiyetler arasında farklılık gösterdiği saptanmıştır. Kadın kalbinde yüksek ortalama KH'lerine rağmen otonomik kontrolün rölatif olarak vagal ve parasempatik aktivite hâkimiyetinde; erkeklerde ise düşük ortalama KH'lerine rağmen sempatik aktivite hâkimiyetinde olduğu görülmüştür.<sup>15,16</sup> Koenig ve Thayer'in yaptıkları metaanalizde; çalışmamızla uyumlu olarak kadınlarda LF, VLF, SDNN, SDNNi değerleri düşük, ortalama KH ise erkeklere göre yüksek saptanmışken; çalışmamızdan farklı olarak HF bandı kadın-

larda daha yüksek bulunmuştur.<sup>12</sup> Sloan ve ark. ise kadınlarda; LF, SDNN ve LF/HF oranının düşük olduğunu fakat HF'nin düşük olmadığını göstermişlerdir.<sup>17</sup> McCraty ve ark., kadınlarda daha düşük atım volümleri sebebiyle KH'nin yüksek olduğunu ve kısa RR mesafesinin de KHD'nin düşük olmasına yol açtığını belirtmişlerdir.<sup>7</sup>

Birçok hayvan ve insan çalışmada, cinsiyetler arasındaki farklılığın, kadınlarda özellikle kardiyovasküler aktivitenin daha büyük oranda parasempatik modülasyon ile düzenlenmesi şeklinde öne çıktığı belirtilmiştir.

**TABLO 4:** Kalp hızı değişkenliği parametrelerindeki cinsiyetler arası farklılıkların yaş gruplarına göre değerlendirilmesi.

		≤30 yaş (n=147)	p değeri	31-45 yaş (n=163)	p değeri	46-59 yaş (n=102)	p değeri	≥60 yaş (n=65)	p değeri
Ortalama KH	Erkek	76,0 (69,0-82,0)	<0,001	73,0 (68,0-81,0)	<0,001	73,0 (68,0-82,0)	0,230	69,5 (64,0-79,0)	0,029
	Kadın	81,0 (77,0-85,0)		79,5 (74,5-86,0)		77,0 (71,0-83,0)		76,0 (71,5-82,0)	
SDNN	Erkek	167,0 (137,5-206,5)	0,002	152,0 (132,5-190,0)	<0,001	128,0 (108,0-163,5)	0,445	121,0 (86,5-162,0)	0,538
	Kadın	144,5 (127,0-172,5)		127,0 (104,0-149,5)		124,0 (104,5-146,5)		118,0 (83,0-142,0)	
SDNNi	Erkek	70,0 (53,0-90,0)	0,024	66,0 (52,5-78,5)	<0,001	51,0 (39,0-70,0)	0,256	47,0 (28,5-64,0)	0,304
	Kadın	62,5 (52,5-76,0)		51,0 (43,0-64,0)		48,0 (38,0-56,0)		43,0 (29,0-54,0)	
rMSSD	Erkek	39,0 (29,0-54,5)	0,275	32,0 (25,0-41,0)	0,010	22,0 (16,0-30,5)	0,287	23,0 (15,0-32,0)	0,662
	Kadın	36,5 (29,0-45,5)		25,0 (19,0-35,0)		23,0 (16,5-29,0)		21,0 (15,0-26,0)	
pNN50	Erkek	14,0 (8,0-26,0)	0,642	10,0 (5,5-16,5)	0,013	3,0 (1,0-7,0)	0,302	4,0 (1,0-11,5)	0,243
	Kadın	14,0 (8,0-20,5)		6,0 (2,0-12,5)		4,0 (1,0-8,0)		3,0 (1,0-6,0)	
HF	Erkek	413,4 (249,1-871,2)	0,709	276,5 (175,7-431,0)	0,012	89,1 (50,8-166,6)	0,165	93,2 (44,8-235,3)	0,921
	Kadın	406,8 (249,7-699,5)		192,5 (98,1-303,6)		126,6 (71,8-214,1)		11,9 (47,9-162,0)	
LF	Erkek	880,1 (645,8-1229,5)	0,016	780,3 (486,2-1102,8)	<0,001	483,1 (294,9-608,8)	0,022	255,9 (170,3-607,0)	0,162
	Kadın	759,4 (497,6-973,5)		456,5 (341,4-703,2)		339,3 (223,1-507,5)		199,9 (126,6-361,4)	
VLF	Erkek	1060,5 (838,5-1373,5)	0,002	1163,5 (762,3-1333,5)	<0,001	900,9 (611,7-1396,1)	0,280	856,5 (470,6-1321,9)	0,058
	Kadın	895,6 (741,5-1095,3)		833,2 (672,6-1070,9)		797,9 (606,4-1002,4)		631,5 (380,5-835,9)	
LF/HF	Erkek	1,9 (1,3-3,1)	0,147	2,8 (1,9-3,9)	0,409	5,2 (3,3-6,1)	<0,001	2,3 (1,1-4,0)	0,411
	Kadın	1,6 (1,2-2,4)		2,5 (1,8-3,8)		2,8 (1,9-3,6)		2,3 (1,6-3,1)	

KH: Kalp hızı; SDNN: Normal atımlar arası intervallerin standart sapması; SDNNi: Beş dakikalık kayıtlarda SDNN'nin ortalaması; rMSSD: Ardışık normal atımlar arası intervallerin farklılıklarının kareleri toplamının ortalamasının karekökü; pNN50: Elli milisaniyeden fazla fark olan komşu normal atımlar arası intervallerin sayısının tüm normal atımlar arası intervaller oranı; HF: Yüksek frekans; LF: Düşük frekans; VLF: Çok düşük frekans.

Örneğin koroner arter oklüzyonu geliştiğinde bradikardi, KHD'de artış ve kan basıncında düşüş gibi vagal aracılı kardiyoprotektif yanıtlar kadınlarda erkekler göre daha belirgin bir şekilde ortaya çıkmaktadır.<sup>18-21</sup> Bununla birlikte Du ve ark. yaptıkları çalışmada, ooferektomi ve vagotomi uygulanan kadınlarda ise aksine erkek benzeri yanıtlar geliştiğini saptamışlar dolayısıyla bu etkinin östrojen kaynaklı olduğunu ileri sürmüşlerdir.<sup>16</sup> Ayrıca oksitosin aracılı uyarının da vagal tonusta artış ve KH'de azalmayı indüklediği belirtilmiştir.<sup>22,23</sup> Oksitosin aracılı nöronların, daha çok stres durumlarında aktiflendiği ve vagal aracılı etkiler ile strese bağlı zararlı etkilerden koruyucu görev üstlendiği gösterilmiştir. Bu nöronların, yapılan çalışmaların ışığında; amigdala ile önemli bir iş birliği içinde olduğu ve beyin sapında sadece kardiyovagal nöronlar ile sinaps yaparken, sempatik akım üzerine hiç etki göstermedikleri ileri sürülmüştür.<sup>23-26</sup>

Cinsiyetler arasındaki farklılıkların 45 yaş sonrasında belirgin azalma gösterip, 60 yaş sonrasında kaybolmasını; premenopozal ile menopozal dönemde, östrojen ve oksitosin seviyelerinin azalması ile ilişkilendirebiliriz. Ayrıca oksitosin aracılı amigdala aktivitesindeki azalmanın da bu farkın ortadan kalkmasına katkısı olabilir. Çalışmamız ile benzer olacak şekilde, Ramaekers ve ark., 40 yaşın altında cinsiyet farklılıklarının önemli olduğunu göstermişler; Umetani ve ark. ise 50 yaştan sonra cinsiyetler arasındaki farkın kaybolduğunu vurgulamışlardır.<sup>8,27</sup>

Çalışmamızda yaş ile KHD parametrelerinden pNN50 ve rMSSD, 30 yaş ve üzeri grupta anlamlı bir düşüklük göstermekle birlikte her iki parametrede 45 yaşından sonra daha az bir farklılık gözlenmiştir. Her iki değerin parasempatik aktivite ile korelasyon gösterdiği göz önüne alındığında artan yaşla daha az parasempatik hâkimiyet olduğu ve çalışmamıza göre 45 yaş civarından itibaren aşikâr bir değişiklik olmadığı söylenebilir. Umetani ve ark. yaptıkları çalışmada, yaş grupları arasında otonom sistem hâkimiyetinde benzer bir patern saptamış ve ardından kararlı bir seyir ile karşılaşmış olup; buna karşın Bonnemeier ve ark. ise rMSSD'deki düşüklüğün 45 yaş sonrasında da devam ettiğini görmüşlerdir.<sup>8,28</sup>

Çalışmamızda, KHD parametrelerinden otonom sistem modülasyonunun göstergesi olan LF/HF oranının 60 yaşından sonra daha düşük olduğunu saptadık. Umetani ve ark.'nın da saptadığı bu bulgu, ileri yaşlarda parasempatik aktivitedeki düşüklük ile birlikte, popülasyonun genel olarak 60 yaşına kadar hem fiziksel hem kognitif açıdan daha aktif bir yaşam sürmesi ile ilişkilendirilebilir.<sup>8</sup> Gündüz yapılan fiziksel aktiviteyle ilişkili olduğu bilinen SDNN ve SDNNi değerlerinin de yaşla birlikte daha düşük seyrettiği çalışmamızda gözlenmiştir.<sup>29</sup> SDNN ve SDNNi parametrelerinin kısa süreli kayıtlarda parasempatik, uzun süreli kayıtlarda ise sempatik sistem aktivitesini de yansıttığı bilinmektedir.<sup>8</sup> Dolayısıyla bu parametrelerdeki düşüklüğün yaş ilerledikçe genel olarak otonom sistem aktivitesindeki azalmayı da yansıttığı söylenebilir.

Yapılan fizyolojik çalışmalarda; serebral korteks, amigdala ve diğer subkortikal nöral oluşumların kardiyovasküler nöronların modülasyonunda görevli olan hiyerarşik bir yapı olduğu gösterilmiştir. Buna ek olarak bu hiyerarşik nöronal ağın kognitif, duygusal ve otonomik regülasyonun bir bölümü olduğu ve böylece KHD'nin kognitif fonksiyonlarla ilişkili olduğu saptanmıştır.<sup>30,31</sup> KHD düşüşü, beyin ve omurilikteki nöron kaybının getirdiği sinyal iletiminin azalmasını temsil ediyor olabilir. Buna bağlı olarak gelişen regülatuar, kapasitedeki azalma ve egzersiz gibi fizyolojik efor durumlarına bile adaptasyonda bozulmayı yansıtmaması sebebiyle yaşla azalan KHD, otonom disfonksiyonun bir göstergesi olarak değerlendirilebilir.<sup>7</sup>

Yaşla birlikte çalışmamızda, minimum ve maksimum KH'leri arasındaki fark azalmaktadır. Özellikle yaş ilerledikçe hem sempatik hem de parasempatik sistem etkilerinin azaldığı düşünüldüğünde, bradikardik ve taşikardik yanıtların azalmasına bağlı olarak minimum KH giderek artarken, maksimum KH'de azalma görülmektedir. İleri yaşlarda parasempatik aktivitede daha belirgin düşüklüğe bağlı olarak, bazal sempatik aktivitenin rölatif artışı ve adreno-reseptörlerde duyarsızlaşma olduğu, sinoatriyal nod disfonksiyonunun geliştiği ve egzersize bağlı KH cevabında azalma olduğu düşünülmektedir.<sup>32</sup>

Çalışmamız sonucunda, KHD üzerinde yaş ve cinsiyet faktörlerinin etkisine ve cinsiyete bağlı farklılıkların yaş ile gösterdiği seyre katkı sağlarken; gelecek analizlerde göz önünde bulundurulması gereken bazı değişkenleri çalışmamıza dâhil edemedik. KHD'nin vücut kompozisyonu, beden kitle indeksi (BKİ), bel çevresi ve fiziksel aktivite ile doğrudan ilişkili olduğu gösterilmiştir.<sup>33-35</sup> Ancak çalışmamızın, retrospektif olması sebebiyle hastaların BKİ'leri, bel çevreleri ve vücut kompozisyonları ile ilgili verilere erişemedik. Bunlara ek olarak, yine çalışma verileri retrospektif olarak elde edildiğinden; hastaların sedanter hayat sürüp sürmedikleri ve fiziksel olarak aktif iseler egzersiz düzeyleri hakkındaki bilgilere ulaşamamız en önemli kısıtlılıklarımızı oluşturmaktadır. Çalışmamızdaki diğer kısıtlılıkları değerlendirdiğimizde; solunumsal ölçümlerin yapılamaması, KHD üzerindeki solunumsal değişkenliğin etkisinin göz ardı edilmesine yol açmıştır. Ayrıca sağlıklı bireyleri değerlendirmiş olmamız sebebiyle popülasyonumuzun normal solunum aralığında olduğunu varsayarken; özellikle 60 yaş üzeri grubumuzda subklinik kardiyovasküler hastalık ihtimalini ise göz ardı etmiş bulunuyoruz.

## SONUÇ

Çalışmamızda, hem yaş hem de cinsiyetin KH ile KHD parametrelerini etkilediği ve yaş ilerledikçe hem KHD'de düşüklük olduğu hem de cinsiyetlere bağlı farklılıkların azaldığı hatta kaybolduğu gözlemlendi. Kadınlarda erkeklere göre daha yüksek KH ve düşük KHD olmasına rağmen kalbin otonomik regülasyonu parasempatik sistem kontrolünde saptandı.

Rölatif sempatik sistem hâkimiyeti ile uyumlu KHD parametreleri, 45 yaşından sonra daha belirgin izlendi. Cinsiyetler arasındaki farklılıkların da 45 yaş sonrası azalmaya başladığı; 60 yaşından sonra ise bu farklılıklarla birlikte rölatif sempatik sistem hâkimiyetinin de kaybolduğu gözlemlendi. Çalışmamızın sonuçlarının, sağlıklı bireylerin gelecekte karşılaşacağı sağlık problemlerinin risklerini değerlendirmek açısından klinik pratiğe katkı sağlayacağını düşünüyoruz. Ayrıca planlanacak prospektif çalışmalar için de iyi bir temel oluşturduğuna kanaatindeyiz. Bu çalışmaları tasarlarken; çalışmamızın kısıtlılıklarını oluşturan egzersiz düzeyinin belirlenmesi, subklinik kardiyovasküler hastalıkların ortaya çıkarılması, BKİ ve solunumsal faktörlerin de göz önünde bulundurulması iyi bir başlangıç olacaktır. Böylece KHD parametrelerinin, toplumumuzda sağlıklı bireylerde yaş ve cinsiyete göre düzeltilmiş normal değerleri saptanmış olabilecektir. Bundan sonraki adım olarak ise belirlenen normal aralıkların ışığında kardiyovasküler hastaların takibinde risk değerlendirmesi yaparken; otonom sinir sistemi dinamiklerini yansıtan KHD parametreleri, morbidite ve mortalite

prediktörü olarak klinik pratiğe kazandırılacaktır.

### Finansal Kaynak

*Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.*

### Çıkar Çatışması

*Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.*

### Yazar Katkıları

**Fikir/Kavram:** Gurbet Özge Mert, Erdi Babayiğit; **Tasarım:** Gurbet Özge Mert, Selda Murat; **Denetleme/Danışmanlık:** Kadir Uğur Mert, Muhammed Dural; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Kadir Uğur Mert, Gurbet Özge Mert, Selda Murat; **Analiz ve/veya Yorum:** Kadir Uğur Mert, Gurbet Özge Mert; **Kaynak Taraması:** Erdi Babayiğit, Gurbet Özge Mert, Muhammed Dural; **Makalenin Yazımı:** Gurbet Özge Mert, Erdi Babayiğit; **Eleştirel İnceleme:** Kadir Uğur Mert, Muhammed Dural, Selda Murat.

## KAYNAKLAR

- Shaffer F, McCraty R, Zerr CL. A healthy heart is not a metronome: an integrative review of the heart's anatomy and heart rate variability. *Front Psychol.* 2014;5:1040. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- McCraty R, Mike A, Tomasino D, Bradley R. The coherent heart-brain interactions, psychophysiological coherence, and the emergence of system-wide order. *Integral Review.* 2009;5(2). [Link]
- Segerstrom SC, Nes LS. Heart rate variability reflects self-regulatory strength, effort, and fatigue. *Psychol Sci.* 2007;18(3):275-81. [Crossref] [PubMed]
- Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation.* 1996;93(5):1043-65. [PubMed]
- Hopkins D, Ellenberger H. Cardiorespiratory neurons in the medulla oblongata: Input and output relationships. In: Armour JA, Ardell JL, eds. *Neurocardiology.* 1st ed. New York: Oxford University Press; 1994. p.219-44. [Link]
- Malliani A. Association of heart rate variability components with physiological regulatory mechanisms. In: Malik M, Camm AJ, eds. *Heart Rate Variability.* New York: Futura Publishing Company; 1995. p.173-88. [Link]
- McCraty R, Shaffer F. Heart rate variability: New perspectives on physiological mechanisms, assessment of self-regulatory capacity, and health risk. *Glob Adv Health Med.* 2015;4(1):46-61. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Umetani K, Singer DH, McCraty R, Atkinson M. Twenty-four hour time domain heart rate variability and heart rate: relations to age and gender over nine decades. *J Am Coll Cardiol.* 1998;31(3):593-601. [Crossref] [PubMed]
- Braune HJ, Geisendörfer U. Measurement of heart rate variations: Influencing factors, normal values and diagnostic impact on diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Res Clin Pract.* 1995;29(3):179-87. [Crossref] [PubMed]
- Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care.* 2003;26(5):1553-79. [Crossref] [PubMed]
- Wolf MM, Varigos GA, Hunt D, Sloman JG. Sinus arrhythmia in acute myocardial infarction. *Med J Aust.* 1978;2(2):52-3. [Crossref] [PubMed]
- Koenig J, Thayer JF. Sex differences in healthy human heart rate variability: A meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev.* 2016; 64:288-310. [Crossref] [PubMed]
- Dekker JM, Schouten EG, Klootwijk P, Pool J, Swenne CA, Kromhout D. Heart rate variability from short electrocardiographic recordings predicts mortality from all causes in middle-aged and elderly men. The Zutphen Study. *Am J Epidemiol.* 1997;145(10):899-908. [Crossref] [PubMed]
- Tsuji H, Venditti FJ Jr, Manders ES, Evans JC, Larson MG, Feldman CL, et al. Reduced heart rate variability and mortality risk in an elderly cohort. The Framingham Heart Study. *Circulation.* 1994;90(2):878-83. [Crossref] [PubMed]



15. Dart AM, Du XJ, Kingwell BA. Gender, sex hormones and autonomic nervous control of the cardiovascular system. *Cardiovasc Res.* 2002;53(3):678-87. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
16. Du XJ, Fang L, Kiriazis H. Sex dimorphism in cardiac pathophysiology: Experimental findings, hormonal mechanisms, and molecular mechanisms. *Pharmacol Ther.* 2006;111(2):434-75. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
17. Sloan RP, Huang MH, McCreath H, Sidney S, Liu K, Dale Williams O, et al. Cardiac autonomic control and the effects of age, race, and sex: The CARDIA study. *Auton Neurosci.* 2008; 139(1-2):78-85. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
18. Aviado DM, Guevara Aviado D. The Bezold-Jarisch reflex. A historical perspective of cardiopulmonary reflexes. *Ann N Y Acad Sci.* 2001;940:48-58. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
19. Mark AL. The Bezold-Jarisch reflex revisited: Clinical implications of inhibitory reflexes originating in the heart. *J Am Coll Cardiol.* 1983;1(1):90-102. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
20. Airaksinen KE, Ikäheimo MJ, Linnaluoto M, Tahvanainen KU, Huikuri HV. Gender difference in autonomic and hemodynamic reactions to abrupt coronary occlusion. *J Am Coll Cardiol.* 1998;31(2):301-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
21. Du XJ, Riemersma RA, Dart AM. Cardiovascular protection by oestrogen is partly mediated through modulation of autonomic nervous function. *Cardiovasc Res.* 1995; 30(2):161-5. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
22. Rogers RC, Hermann GE. Hypothalamic paraventricular nucleus stimulation-induced gastric acid secretion and bradycardia suppressed by oxytocin antagonist. *Peptides.* 1986;7(4):695-700. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
23. Higa KT, Mori E, Viana FF, Morris M, Michelini LC. Baroreflex control of heart rate by oxytocin in the solitary-vagal complex. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2002;282(2): R537-45. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
24. Landgraf R, Neumann ID. Vasopressin and oxytocin release within the brain: A dynamic concept of multiple and variable modes of neuropeptide communication. *Front Neuroendocrinol.* 2004;25(3-4):150-76. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
25. Kirsch P, Esslinger C, Chen Q, Mier D, Lis S, Siddhanti S, et al. Oxytocin modulates neural circuitry for social cognition and fear in humans. *J Neurosci.* 2005;25(49):11489-93. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
26. Viviani D, Charlet A, van den Burg E, Robinet C, Humi N, Abatis M, et al. Oxytocin selectively gates fear responses through distinct outputs from the central amygdala. *Science.* 2011;333(6038):104-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
27. Ramaekers D, Ector H, Aubert AE, Rubens A, Van de Werf F. Heart rate variability and heart rate in healthy volunteers. Is the female autonomic nervous system cardioprotective? *Eur Heart J.* 1998;19(9):1334-41. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
28. Bonnemeier H, Richardt G, Potratz J, Wiegand UK, Brandes A, Kluge N, et al. Circadian profile of cardiac autonomic nervous modulation in healthy subjects: differing effects of aging and gender on heart rate variability. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2003;14(8):791-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
29. Hayano J, Ohashi K, Yoshida Y, Yuda E, Nakamura T, Kiyono K, et al. Increase in random component of heart rate variability coinciding with developmental and degenerative stages of life. *Physiol Meas.* 2018;39(5): 054004. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
30. Oppenheimer S, Hopkins D. Suprabulbar neuronal regulation of the heart. In: Armour JA, Ardell JL, eds. *Neurocardiology.* 1st ed. New York: Oxford University Press; 1994. p.309-341. [[Link](#)]
31. Thayer JF, Hansen AL, Saus-Rose E, Johnsen BH. Heart rate variability, prefrontal neural function, and cognitive performance: the neurovisceral integration perspective on self-regulation, adaptation, and health. *Ann Behav Med.* 2009;37(2):141-53. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
32. Chow GV, Marine JE, Fleg JL. Epidemiology of arrhythmias and conduction disorders in older adults. *Clin Geriatr Med.* 2012;28(4): 539-53. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
33. Koenig J, Jarczok MN, Warth M, Ellis RJ, Bach C, Hillecke TK, et al. Body mass index is related to autonomic nervous system activity as measured by heart rate variability—a replication using short term measurements. *J Nutr Health Aging.* 2014;18(3):300-2. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
34. Windham BG, Fumagalli S, Ble A, Sollers JJ, Thayer JF, Najjar SS, et al. The relationship between heart rate variability and adiposity differs for central and overall adiposity. *J Obes.* 2012;2012:149516. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
35. Rennie KL, Hemingway H, Kumari M, Brunner E, Malik M, Marmot M. Effects of moderate and vigorous physical activity on heart rate variability in a British study of civil servants. *Am J Epidemiol.* 2003;158(2):135-43. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]