

Hafif-Orta Mitral Darlığı Hastalarında Valsartan'ın Kalp Hızı Değişkenliği ve Kalp Hızı Toparlanması Üzerine Etkisi

Dr. Hekim Karapınar¹, Dr. Özlem Batukan Esen², Dr. Mustafa Akçakoyun³,
Dr. Göksel Açar³, Dr. Selçuk Pala³, Dr. Ramazan Kargın³, Dr. Hasan Kaya³,
Dr. Anıl Avcı³, Dr. Cevat Kıрма³, Dr. Ali Metin Esen³

¹ Van Yüksek İhtisas Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Van

² İstanbul Üniversitesi Kardiyoloji Enstitüsü, Kardiyoloji Bölümü, İstanbul

³ Kartal Koşuyolu Yüksek İht. Eğt. ve Araş. Hastanesi, Kardiyoloji Bölümü, İstanbul

ÖZET

Amaç: Atriyal fibrilasyon (AF) mitral darlığı (MD)'nin önemli bir komplikasyonudur. AF gelişiminde otonom sinir sisteminin etkili olduğu, kalp hızı değişkenliği (KHD) ve kalp hızı toparlanması (KHT)'nin otonom sinir sisteminin göstergesi olduğu ve MD hastalarında bozulduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda MD hastalarında Valsartan'ın KHD ve KHT üzerine, dolayısıyla otonom sinir sistemi üzerine etkilerini araştırdık.

Yöntem: Hafif-orta MD olan 11 hasta (39±8 yıl, 10 kadın) çalışmaya alındı. Yaş ve cins olarak eşleştirilmiş 16 gönüllü (38±8 yıl, 14 kadın) kontrol gurubu olarak seçildi. Tüm popülasyona transtorasik ekokardiyografi (TTE), semptomla sınırlı egzersiz testi ve 24 saatlik holter incelemesi yapıldı. Hastalar 14 hafta boyunca günde 160 mg Valsartan ile tedavi edildi. Tedavi sonunda TTE, egzersiz testi ve holter incelemesi tekrarlandı. Holter incelemesinde frekans ve zaman ilişkili alan KHD analizi, egzersiz testinde birinci ve üçüncü dakika analizi yapıldı.

Bulgular: Tedavi öncesinde KHT ve KHD parametreleri bakımından hasta gurubu ile kontrol gurubu arasında önemli bir fark saptanmadı. Valsartan tedavisi sonrasında hastaların sistolik (117±6 karşın 107±4 mmHg p<0.002) ve diyastolik kan basıncı (76±6 karşın 69±9 mmHg p<0.044) değerlerinde ve 1. dakika KHT zamanlarında anlamlı azalma (44±14 karşın 33±12 sn p< 0.014), egzersiz sürelerinde ise anlamlı artış saptandı (786±114 karşın 846±95 sn p< 0.044). Holter EKG analizinde ise KHD'nin hem zaman alan hem de frekans alan parametrelerinde anlamlı değişiklik izlenmedi.

Sonuç: Valsartan kullanımı ile orta MD'li hastalarda egzersiz kapasitesinde artış olmasına rağmen, KHD ve KHT süreleri esas alındığında otonom fonksiyonları gösteren parametrelerde anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Anahtar Kelimeler: Kalp hızı değişkenliği, kalp hızı toparlanması, mitral darlığı, valsartan

ABSTRACT

The Effect of Valsartan on Heart Rate Variability and Heart Rate Recovery in Patients With Mild to Moderate Mitral Stenosis

Summary: Atrial fibrillation (AF) is known to be one of the most important complications of mitral stenosis (MS). It has been reported that autonomic nervous system (ANS) had an effect on AF development, heart rate variability (HRV) and heart rate recovery (HRR) were under the control of ANS, and their disorders were present in MS. We studied the effect of Valsartan on HRV and HRT, and thus its effect on ANS.

Methods: Eleven patients (39±8 years, 10 females) with mild to moderate MS were included in the study. Sixteen volunteers (38±8 years, 14 females) matched for age and sex were selected for control group. All subjects underwent transthoracic echocardiography (TTE), symptom-limited treadmill test and 24 hour Holter monitorization. The patients were administered 160 mg of Valsartan daily for 14 weeks. TTE, treadmill test and Holter monitorization were repeated at the end of treatment period. In Holter monitorization, the time and frequency domain analysis of HRV and in exercise test, HRR at first and third minutes (HRR1 and HRR3) were examined.

Results: Before Valsartan treatment, no significant difference was found in HRR and HRV parameters between the two groups. Systolic and diastolic blood pressure, and also HRR1 values were significantly decreased after treatment of Valsartan (117±6 vs. 107±4 mmHg p<0.002, 76±6 vs. 69±9 mmHg p<0.044, 44±14 vs. 33±12 p< 0.014,

İletişim Adresi

Dr. Ali Metin Esen

Barbaros Mh. Ihlamur Sok. Uphill-Court Sitesi A2 Blok D:51

Telefon: +90 216 688 23 19 e-posta: amez@superonline.com.tr

respectively), while the exercise time was significantly increased (786±114 vs. 846±95 sn p< 0.044). In Holter analysis neither time nor frequency domain of HRV parameters showed a meaningful change.

Conclusion: In moderate MS, treatment with Valsartan improved the effort capacity, while autonomic function parameters have been defined on the base of HRV and HRR were not significantly different.

Key Words: Heart rate variability, heart rate recovery, mitral stenosis, valsartan

GİRİŞ

Mitral darlığı (MD) mortalite ve morbiditesi yüksek bir hastalıktır. Özellikle atriyal fibrilasyon (AF) başta olmak üzere atriyal aritmilerle ilişkilidir. AF en sık görülen ve kardiyak mortaliteyi artırdığı bilinen bir ritim bozukluğudur. AF'yi öngörebilmek ve gelişimini engellemek klinik kardiyolojinin güncel konularındandır. Renin Angiotensin Aldosteron Sistemi (RAAS)'nin AF gelişiminde etkili olduğu anjiyotensin değiştirici enzim inhibitörleri (ADEİ), anjiyotensin II reseptör blokerleri (ARB) veya aldosteron antagonistleri (AA) ile etkisinin sınırlandırılmasının AF gelişimini engelleyebileceğini işaret eden çalışmalar vardır (1). RAAS inhibisyonunun hangi mekanizmayla bunu gerçekleştirdiği açık değildir. Ancak RAAS inhibisyonunun parasempatik sistem aktivasyonunu artırarak otonom sistem üzerine olumlu etkileri olduğu bildirilmiştir (2). Bu durum kalp hızı değişkenliği (KHD)'ni artırmasıyla da gösterilmiştir (3).

KHD analizi otonom sistemin değerlendirilmesinde, kardiyak mortalite ve morbiditeyi öngörmeye yaygın olarak kullanılmaktadır (4). KHD analizi sempatik-vagal dengenin göstergesi olarak kabul edilmiş ve otonom sistemin kalp rahatsızlıkları üzerindeki rolünü değerlendirmek için kullanılmıştır (5,6). Bir ARB olan Telmisartan kullanımı ile KHD analizinde HF komponentinin arttığı, dolayısıyla kalp üzerinde parasempatik etkinin baskınlaştığı tespit edilmiştir (7,8).

Otonom sinir sisteminin diğer bir göstergesi de kalp hızı toparlanması (KHT)'dir. Egzersiz sonrasında kalp hızının egzersiz öncesine dönme hızıdır. Gecikmiş KHT'nin mortaliteyle ilişkili olduğu bildirilmiştir (9). ADEİ olan Kinapril ile tip II diyabetes mellituslu hastalarda düzeldiği gösterilmiştir (10).

MD'de otonom düzenlemenin bozulduğu, bu durumun AF gelişiminde etkili olabileceği bildirilmiştir (11,12). ADEİ ve ARB'lerin değişik hasta populasyonlarında AF sıklığını azalttığına dair bilgiler vardır (1). Bu sonucun sol ventrikül diyastolik basıncını azaltmasıyla mı, yoksa otonom sistemini düzenlemesiyle mi oluştuğuna dair yeterli bilgi yoktur. AF'nin önemli bir sebebi olan MD'de Valsartan'ın egzersiz pulmoner arter basıncı (PAB) üzerine olumlu etkilerinin olduğu daha önceki bir çalışmamızda gösterilmişti. Ancak dinlenme PAB üzerine aynı etkinin olmadığı bulunmuştu (13). Valsartan'ın MD'li hastalarda otonom sistem üzerine etkisine dair bilgi yoktur. Çalışmamızda MD'li hastalarda Valsartan'ın otonom sistemin göstergeleri olan KHD ve KHT üzerine etkilerini araştırdık.

YÖNTEM

Hafif-orta derecede MD (kapak alanı 1.2-2.0 cm²)'si olan, sinüs ritminde toplam 11 hasta çalışmaya alındı.

Hafif dereceden fazla mitral yetersizliği veya aort yetersizliği, önemli aort darlığı, mitral kapak prolapsusu, koroner arter hastalığı, diyabetes mellitusu, hipertansiyonu, tiroid disfonksiyonu, klinik akciğer hastalığı olanlar ile gebeliği olan veya gebelikten etkin olarak korunamayacak olan kadın hastalar çalışma dışı tutuldu. KHD veya KHT etkileyebilecek ilaçlar çalışmaya alınmadan önce kesildi ve en az beş yarı-ömür süresince beklenildi. Yaş ve cinsiyet olarak benzer 16 sağlıklı gönüllü kontrol grubu olarak seçildi. Tüm deneklerden aydınlatılmış onam alındı. Hastane etik kurulu tarafından çalışma onaylandı.

Ekokardiyografi

Trans torasik ekokardiyografi (TTE) 2.5-3.5 MHz transducer ve Vingmed system 5 cihazı (GE, Horten, Norvay) ile yapıldı. İnceleme başlangıçta ve hastalarda 14 haftalık Valsartan tedavisi sonunda yapıldı. Parasternal uzun eksenden M-mode ile sol atriyum (SoA) ve sol ventrikül (SoV) çapları alındı. Teicholz yöntemiyle SoV ejeksiyon fraksiyonu hesaplandı. Mitral kapak alanı (MKA) apikal dört boşluktan CW Doppler kullanılarak basınç yarılanma zamanı ile hesaplandı. Mitral kapak gradyantleri yine CW Doppler kullanılarak diyastolik hız-zaman integrali ile hesaplandı. Tüm ölçümler ardışık üç atımın ortalaması olarak alındı. TTE incelemesi Amerikan Ekokardiyografi Derneği kılavuzlarına uygun olarak yapıldı (14).

Egzersiz Testi ve Kalp Hızı Toparlanması Analizi

Tüm deneklere Modifiye Bruce Protokolü'ne göre koşu bandında semptomla sınırlı egzersiz testi yapıldı. Hastalara tedavi sonrasında test tekrarlandı. Dinlenmede, maksimum eforda, toparlanma fazı birinci ve üçüncü dakikada kalp hızı kaydedildi.

Holter Elektrokardiyografi ve Kalp Hızı Değişkenliği Analizi

Tüm popülasyona 12 derivasyonlu 24 saatlik ambulatuar elektrokardiyografi tetkiki yapıldı (Cardioscan 12 Premier Holter System, DMS, Stateline, NV). Hastalara aynı tetkik Valsartan tedavisi sonunda da yapıldı. Çalışmaya alınanlara günlük aktivitelerine devam etmeleri bildirildi. Kayıtlar deneyimli bir kardiyolog tarafından incelenip, parazitli kayıtlar çıkarıldıktan ve RR aralıkları düzeltildikten sonra programla (CardioScan-12 Holter ECG Systems, DMSoftware) analiz edildi. Süreklilik gösteren bir EKG kaydından RR mesafeleri (takogram) elde edildi. Beş veya daha az izole ektopik vuru içeren 5 dakikalık tüm bölümler spektral analiz için ayrıldı. Nitelikli sinüs atımlarının < %85 olduğu veya 18 saatten kısa süreli olan kayıtlar değerlendirilmeye alınmadı. Kalp hızı değişkenliğinin (HRV) zaman ve frekans alanı

analizi Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin ilgili çalışma kolunun tavsiyelerine uygun olarak yapıldı (4). Ortalama kalp hızı, tüm normal RR aralıklarının standart sapması (SDNN), ardışık farkların kareleri ortalamasının karekökü (RMSSD) ve ardışık normal RR aralıkları arasında 50msn'den büyük farkların yüzdesi (PNN50) kalp hızı değişkenliğinin (HRV) zaman alanlı analizinde ölçüldü. 'Fast Fourier Transform' analiz yöntemi kullanılarak 3 ana spektral birleşen; <0.04 (çok düşük frekans, VLF), 0.04–0.15 (düşük frekans, LF) ve 0.15–0.40 Hz (yüksek frekans, HF) olmak üzere hesaplanarak kalp hızı değişkenliğinin (HRV) güç spektrum yoğunluğu ölçüldü. HF ve LF sırasıyla parasempatik ve sempatik aktivite ile ilişkili belirteçler olarak kullanıldı (6). Bu bileşenlerin gücü standardize birimler (nu) haline getirildi. Bu standartlaştırma (düzeltme) işlemi verilerin yorumlanması için son derece önemli olduğu bildirilmiştir (14). Ayrıca sempatovagal dengeyi yansıtan düşük-yüksek frekans gücü (LF/HF) ölçümü yapıldı. Ölçülen yüksek değerlerin (>2) sempatovagal dengeden sempatik aktivite baskınlığına doğru yer değişikliğini yansıttığı düşünüldü (14). Hastalardan elde edilen kayıtlar esas alınarak frekans alanlı değişkenler için; tam 24 saat, diüurnal ve noktüurnal dönemler olmak üzere 3 ayrı sirkadiyen periyot belirlendi. Diüurnal dönemler en az 6 saat ve en fazla 10 saat uzunluğunda olacak şekilde belirlenirken, noktüurnal dönemler en az 4 saat ve en fazla 6 saati kapsayacak şekilde seçildi. Doğrudan kaydedilen dalga formunun toplam spektral gücü (TP) ve çok düşük frekans bandı (VLF) verilerinden HF/(TP-VLF)x100 formülüyle düzeltilmiş HF (nuHF), LF/(TP-VLF)x100 formülüyle de düzeltilmiş LF (nuLF) hesaplandı.

Tedavi-Takip

Tüm hastalara ilk gün 80 mg, sonraki günler 160 mg olmak üzere, 14 hafta boyunca Valsartan tedavisi verildi. Hastalara iletişim kurabilecekleri doktor telefonu verildi. Dört haftalık periyotlarda hastalar kontrole çağrılarak şikayetleri sorgulandı, muayene edildi.

İstatistik

Parametrik değişkenler ortalama± standart sapma, parametrik olmayan değişkenler ise sıklık ve yüzde olarak verildi. Parametrik değişkenlerin tedavi öncesi-sonrası değerleri eşleştirilmiş t-test ile değerlendirildi. Hastaların başlangıç bulgular ile kontrol grubunun bulguları t-test ile karşılaştırıldı. Sonuçlar SPSS 11.0 ile değerlendirildi. p<0.05 olması anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Hasta ve kontrol gruplarının başlangıç değerleri arasında SoA (4.16±0.5 karşın 2,93±0,5 cm p<0.001), Dinlenme sistolik PAB (38±7 karşın 27±6 mmHg p<0.001), Egzersiz Süreleri (786±114 karşın 909±59 sn p< 0.003) arasında anlamlı fark mevcut iken bakılan diğer parametreler arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 1). Tüm hastaların 14 haftalık tedavi süresi sonrasında tekrar bakılan TTE bulgularından MKA, transmitral maksimum ve ortalama gradyent, sistolik PAB'da anlamlı değişiklik izlenmedi. Hastaların sistolik (117±6 karşın

Table 1: Hastaların başlangıç değerlerinin kontrol grubunun değerleri karşılaştırılması

	Hastalar (11)	Kontrol (16)	p değeri
Yaş (y)	39±8	38±8	AD
Cins (kadın)	10	14	AD
Dinlenme KH	76±12	71±9	AD
TA sistolik (mmHg)	117±6	114±8	AD
TA diyastolik (mmHg)	76±6	74±6	AD
MKA (cm2)	1.42±0.32	-	-
Mitral maksimum gr (mmHg)	15.5±5.3	-	-
Mitral ortalama gr (mmHg)	8.3±3.5	-	-
SoA (cm)	4.16±0.5	2,93±0,5	<0.001
SoV EF (%)	62±5	64±5	AD
Dinlenme sistolik PAB (mmHg)	38±7	27±6	<0.001
Başlangıç KH	90±14	92±13	AD
Egzersiz Süresi (Sn)	786±114	909±59	0.003
METS	9.1±1.87	10.67±1.13	0.015
Maksimum KH	170±17	172±13	AD
Hedef Kalp Hızına Ulaşma (%)	94±8	94±8	AD
Toparlanma 1. Dakika KH	129±24	136±16	AD
Toparlanma 3. Dakika KH	93±10	95±8	AD
KHT1	44±14	36±12	AD
KHT3	77±13	78±14	AD
Ortalama KH	73±5	80±6	0.004
SDNN 24 Saat	154±35	154±36	AD
SDANN İndeksi	138±37	144±39	AD
SDNN İndeksi	55±14	56±5	AD
RMSSD	29±8	31±7	AD
PNN50	6.9±4.4	10.2±5.9	AD
Spectral Power	3181±1714	3205±606	AD
Total Power	3926±1972	3205±605	AD
VLF Power	3237±1747	2144±513	AD
LF Power	692±355	757±155	AD
HF Power	261±169	282±114	AD
LF/HF Oranı	2.98±1.63	3.06±1.15	AD
Parasempatik %	93.2±2.8	91.0±3.4	AD
Parasempatik/Sempatik Oranı	17.6±12.3	11.5±4.1	AD

AD: Anlamlı değil

107±4 mmHg p<0.002) ve diyastolik kan basıncı(76±6 karşın 69±9 mmHg p<0.044) değerlerinde ve 1. dakika KHT zamanlarında anlamlı azalma (44±14 karşın 33±12 p< 0.014), egzersiz sürelerinde ise anlamlı artış saptandı (786±114 karşın 846±95 p< 0.044). Holter EKG analizinde ise KHD'nin hem zaman alan hem de frekans alan parametrelerinde anlamlı değişiklik izlenmedi (Tablo 2).

TARTIŞMA

Daha önceki çalışmalarda önemli MD'de otonom denge bozulduğu, başarılı mitral balon valvüloplasti ile MD'nin giderilmesi sonrasında ise otonom fonksiyonların düzeldiği gösterilmiştir (11,12,16). MD'de sempatik sistem aktive olmaktadır. Bu aktivasyon atriyal gerilme,

Table 2: Tedavi ile hasta değerlerindeki değişimin karşılaştırılması

	Valsartan öncesi	Valsartan sonrası	p değeri
Dinlenme KH	76±12	74±9	AD
TA sistolik (mmHg)	117±6	107±4	0.002
TA diyastolik (mmHg)	76±6	69±9	0.044
MKA (cm2)	1.42±0.32	1.45±0.33	AD
maksimum gr (mmHg)	15.5±5.3	16.8±4.9	AD
ortalama gr (mmHg)	8.3±3.5	8.2±2.7	AD
SoA (cm)	4.16±0.5	4.34±0.4	0.004
SoV EF (%)	62±5	63±4	AD
dinlenme sistolik PAB (mmHg)	38±7	36±9	AD
Başlangıç KH	90±14	84±11	AD
Egzersiz süresi (sn)	786±114	846±95	0.044
METS	9.1±1.87	9.8±1.45	0.075
Maksimum KH	170±17	166±12	AD
Hedef kalp hızına ulaşma (%)	94±8	93±5	AD
Toparlanma 1. Dakika KH	129±24	130±20	AD
Toparlanma 3. Dakika KH	93±10	93±9	AD
KHT1	44±14	33±12	0.014
KHT3	77±13	73±12	AD
ortalama KH	73±5	75±5	AD
SDNN 24 S	154±35	141±27	AD
SDANN indeksi	138±37	125±25	AD
SDNN indeksi	55±14	52±11	AD
RMSSD	29±8	31±14	AD
PNN50	6.9±4.4	7.1±4.6	AD
spectral power	3181±1714	2687±1096	AD
TOTAL POWER	3926±1972	3267±1486	AD
VLF POWER	3237±1747	2231±1217	AD
LF POWER	692±355	567±262	AD
HF POWER	261±169	299±318	AD
LF/HF oranı	2.98±1.63	3.23±1.93	AD
parasempatik %	93.2±2.8	90.5±9.7	AD
parasempatik/semptomatik oranı	17.6±12.3	18.0±12.4	AD

AD: Anlamlı değil

PAB artışı, kardiyak debinin düşmesi ve hormonal faktörlerle de ilişkili olarak bulunmuştur (11, 17,18,19,20). Bu mekanizmalardan SoA gerilmenin semptomatik aktivasyon üzerine etkisi başlangıçta inhibisyon şeklindeyken sonradan aktivasyon şekline dönüştüğü bildirilmiştir (18,21). Hasta gurubunda sol ventrikül sistolik fonksiyonlarının normal olması, sol atriyum çaplarında belirgin artış olmaması ve bu iki durumla ilişkili olarak nöro-hormonal dengenin henüz tam olarak etkilenmemiş olması, semptomatik aktivite artışının ortaya çıkmamasının nedeni olarak kabul edilmiştir. Bu nedenle başlangıçta kontrol gurubu ve hasta gurupları arasında KHD nin semptomatik aktivite artışını gösteren parametreleri arasında fark saptanmamıştır. Tedavi sonrasında karşılaştırıldığında da hastaların KHD analizlerinde farklılık olmaması mitral darlığının bu düzeyinde RAAS'ın henüz otonomik dengeyi bozacak düzeyde aktive olmadığı şek-

linde yorumlanmıştır. Ancak 1. dakika KHT zamanında anlamlı azalma olması tedavi sonrası hasta gurubunda kan basıncındaki anlamlı azalma ile ilişkili muhtemel bir semptomatik cevaptaki azalmaya bağlı olabileceği şeklinde yorumlanmıştır.

Çalışmanın Sınırlılıkları

BNP, norepinefrin gibi otonom sistem üzerine etkili hormonların ve Anjiyotensin II seviyesi gibi RAAS etkisini değerlendirecek biyokimyasal parametrelerin çalışılmamış olması çalışmanın sonuçlarını değerlendirmekte zorluk oluşturmaktadır. Ayrıca hasta sayısının sınırlı olması ölçemediğimiz kişisel değişkenlerin çalışma sonuçları üzerine olası etkilerini artırmış olabileceğini düşündürmektedir.

SONUÇ

Valsartan kullanımı ile orta MD'li hastalarda egzersiz kapasitesinde artış olmasına rağmen, KHD ve KHT süreleri esas alındığında otonom fonksiyonları gösteren parametrelerde düzelme gösterilememiştir. Bu durum orta derecede MD de RAAS'ın henüz otonomik dengeyi bozacak düzeyde aktive olmadığı şeklinde yorumlanmıştır.

KAYNAKLAR

1. Healey JS, Baranchuk A, Crystal E, et al. Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1832-9.
2. MacFadyen RJ, Barr CS, Struthers AD. Aldosterone blockade reduces vascular collagen turnover, improves heart rate variability and reduces early morning rise in heart rate in heart failure patients. *Cardiovasc Res* 1997;35:30-4.
3. Kontopoulos AG, Athyros VG, Didangelos TP et al. Effect of chronic quinapril administration on heart rate variability in patients with diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 1997;20:355-61.
4. Task force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology Heart rate variability, standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation* 1996;93:1043-1065.
5. Ozdemir O, Soylu M, Demir AD, et al. Increased sympathetic nervous system activity as a cause of exercise-induced ventricular tachycardia in patients with normal coronary arteries. *Tex Heart Inst J* 2003;30:100-104.
6. Demir AD, Soylu M, Balbay Y, Ozdemir O, Korkmaz S. Assessment of autonomic function in subjects with early repolarization. *Am J Cardiol* 2002;89:990-992.
7. Karas M, Lacourciere Y, LeBlanc AR et al. Effect of the renin-angiotensin system or calcium channel blockade on the circadian variation of heart rate variability, blood pressure and circulating catecholamines in hypertensive patients. *J Hypertens* 2005;23:1251-60.
8. Yee KM, Pringle SD, Struthers AD. Circadian variation in the effects of aldosterone blockade on heart rate variability and QT dispersion in congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1800-1807.
9. Nishime EO, Cole CR, Blackstone EH, Pashkow FJ, Lauer MS. Heart Rate Recovery and Treadmill Exercise Score as Predictors of Mortality in Patients Referred for Exercise ECG. *JAMA* 2000;284:1392-1398.

10. Sipahi I, Tekin G, Yigit Z, Guzelsoy D, Guven O. Effect of quinapril on the attenuated heart rate recovery of type 2 diabetic subjects without known coronary artery disease. *Clin Cardiol*. 2004;27(8):480-4.
11. Ashino K, Gotoh E, Sumita S, Moriya A, Ishii M. Percutaneous transluminal mitral valvuloplasty normalizes baroreflex sensitivity and sympathetic activity in patients with mitral stenosis. *Circulation* 1997;96:3443-9.
12. Yuasa T, Takata S, Terasaki T, et al. Percutaneous transluminal mitral valvuloplasty improves cardiopulmonary baroreflex sensitivity in patients with mitral stenosis. *Auton Neurosci* 2001;94:117-24.
13. Karapınar H, Esen ÖB, Kaya Z, Karavelioğlu Y, Emiroğlu MY, Kızılırmak F ve ark. Valsartan'ın mitral darlığında eforla artan pulmoner arter basıncı üzerine etkisi. TKD 24. Ulusal kongresi S-047 Türk Kardiyol Dern Arş 2008, Suppl 2, 27
14. Gottdiener JS et al. American Society of Echocardiography recommendations for use of echocardiography in clinical trials. *J Am Soc Echocardiogr* 2004;17:1086-1119.
15. Task force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability, standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation* 1996;93:1043-65.
16. Ozdemir O, Alyan O, Soylu M, Metin F, Kacmaz F, Demir AD ve ark. Improvement in sympatho-vagal imbalance and heart rate variability in patients with mitral stenosis after percutaneous balloon commissurotomy. *Europace* 2005;7(3):204-210.
17. Ferguson DW, Berg WJ, Sanders JS. Clinical and haemodynamic correlates of sympathetic nerve activity in normal humans and patients with heart failure: evidence from microneurographic recordings. *J Am Coll Cardiol* 1990;16:1125-34.
18. Kollai M, Koizumi K, Yamashita H, Brooks CM. Study of cardiac sympathetic and vagal efferent activity during reflex responses produced by stretch of the atria. *Brain Res* 1978;150:519-32.
19. Davis D, Baily R, Zelis R. Abnormalities in systemic norepinephrine kinetics in human congestive heart failure. *Am J Physiol* 1988;254:760-6.
20. Nakamura M, Kawata Y, Yoshida H, et al. Relationship between plasma atrial and brain natriuretic peptide concentration and haemodynamic parameters during percutaneous transvenous mitral valvulotomy in patients with mitral stenosis. *Am Heart J* 1992;124:1283-8.
21. Koizumi K, Nishino H, Brooks CM. Centers involved in the autonomic reflex reactions originating from stretching of the atria. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1977;74:2177-81.