



**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**KORONER BY-PASS CERRAHİSİ GEÇİRMİŞ HASTALARDA, GÜNÜN
HANGİ ZAMAN DİLİMİNDE YAPILAN EGZERSİZ DAHA
GÜVENLİDİR ?**

UZMANLIK TEZİ

Dr. YUSUF CEMİL GÜRSOY

Ankara, 2009



**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

KARDİYOLOJİ Anabilim Dalı

**KORONER BY-PASS CERRAHİSİ GEÇİRMİŞ HASTALARDA, GÜNÜN
HANGİ ZAMAN DİLİMİNDE YAPILAN EGZERSİZ DAHA
GÜVENLİDİR ?**

UZMANLIK TEZİ

Dr. YUSUF CEMİL GÜRSOY

Tez Danışmanı

Yrd. Doç. Dr. ALP AYDINALP

Ankara, 2009

*Kardiyoloji anabilim dalında uzmanlık eğitimi almama olanak sağlayan, Başkent Üniversitesi'ne ve Sayın **Prof. Dr. Mehmet Haberal**'a, Biliminsanı ve doktor olarak kendilerinden çok şey öğrendim, başta Anabilim Dalı Başkanımız Sayın **Prof. Dr. İ. Haldun Müderrisoğlu** ve değerli hocalarım, **Prof. Dr. Bülent Özın** ve **Prof. Dr. Aylin Yıldırım**'a Çalışmamın her aşamasında büyük desteği ve emeği olan tez danışmanım, Sayın Yrd. Doç. Dr. Alp Aydınalp'e Araştırmanın şekillendirilmesinde ve daha birçok aşamasında çok değerli katkıları olan, Sayın Doç. Dr. İlyas Atar'a, Tezimin istatistik aşamasında çok değerli yardımları olan, Sayın Yrd. Doç. Dr. Ayşe Canan Yazıcı'ya Uzmanlık eğitimim süresince, bilgi ve tecrübelerinden birçok şey öğrendiğim sayın hocalarım, Doç. Dr. Melek Uluçam, Doç. Dr. L. Elif Sade ve Doç. Dr. Bahar Pirat'a, Birlikte çalışmaktan çok büyük mutluluk duyduğum Uzm. Dr. Egemen Tayfun ve Uzm. Dr. Serpil Eroğlu'na Tüm asistan arkadaşlarıma, Başkent üniversitesi kardiyoloji anabilim dalının değerli çalışanlarına, Her zaman yanımda olan ve beni destekleyen sevgili aileme, Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.*

Dr. Yusuf Cemil Gürsoy
Ankara 2009

ÖZET

Koroner by-pass cerrahisi geçirmiş hastalarda, günün hangi zaman diliminde yapılan egzersiz daha güvenlidir ?

Sabah saatlerinde ani kardiyak ölüm ve kardiyovasküler hadiseler daha fazla görülür. Kardiyovasküler sistem için bir stres nedeni olan egzersizin, sabah saatlerinde yapılmasının riski artırabileceğinden endişe duyulmuştur. Kalp hastalıkları için bilinen risk faktörleri olan bireylerin egzersizlerini, sabah saatlerinde mi yoksa öğleden sonra mı yapmaları gerektiği sorusunun cevabını verebilecek yeterli epidemiyolojik veri elimizde yoktur. Çalışmadaki amacımız, düzenli egzersiz önereceğimiz hastaların, egzersizi daha güvenli olarak yapabilecekleri zaman diliminin sabah saatleri mi yoksa öğleden sonra mı olduğunu saptamaktır.

Koroner arter hastalığı nedeniyle opere olmuş, asemptomatik, daha önce egzersiz testi yapmış ve kardiyoloji poliklinik değerlendirmesinde egzersiz önermeyi düşündüğümüz, yaş ortalamaları 62.6 ± 7.9 yıl olan 55 hastayı prospektif olarak çalışmamıza dahil ettik. Fiziksel ve tıbbi olarak efor testi yapmaya engel durumu olan veya efor testinin tanısal değeri düşük olan hastaları çalışma dışı bıraktık. Hastalara sabah saatlerinde (saat 08:00-10:00 arası) ve öğleden sonra (saat 15:00-17:00 arası) olmak üzere iki kez efor testi yaptık.

Birincil son noktamız, sabah ve akşam yapılan egzersiz testlerini, Duke risk skoru, kalp hızı değişkenliği ve efor kapasitesi açısından karşılaştırmak; ikincil son noktamız ise, sabah ve akşam yapılan egzersiz testlerinde risk belirleyicilerin neler olduğunu göstermektir.

Çalışmamızda, sabah ve öğleden sonraki egzersizleri Duke koşubandı risk skorlamasına ve egzersiz performanslarına göre karşılaştırdığımızda, istatistiksel olarak anlamlı fark saptamadık. Kalp hızı değişkenliği açısından fark vardı ($p < 0.001$), ancak bu anlamlı sayılabilecek bir risk farkına neden olmamıştı. Hastaların pik kalp hızı-sistolik kan basıncı ikili

Üretim değerleri ortalamaları sabah saatlerinde daha yüksek bulunmuşdu (p:0.023). tek değişkenli analizde, tüm zamanlarda; ileri yaş (p:0,007), hemoglobinin görece düşüklüğü (p:0.013), statin kullanılmaması (p:0.034) ve ilginç olarak trigliserid düzeyi düşüklüğü (p:0.032) Duke skoruna göre riskli olmanın belirleyicisiydi. Aynı analiz kalp hızı değişkenliğine göre yapıldığında ise yine ilginç olarak kalsiyum kanal blokeri kullanılması (p:0.007) risk belirleyicisi olarak gözüktü. Duke skoruna göre sabah ve öğleden sonra ayrı olarak analiz edildiğinde, ACE inhibitörü (p: 0.014) ve beta bloker kullanımı (p: 0.049) sabah grubunda riski belirlerken, ilginç bir şekilde öğleden sonra egzersiz yapan grupta risk belirleyicisi değildi. Öğleden sonra grubunda diğer risk belirleyiciler ileri yaş (p: 0.018) ve hemoglobin düzeyinin görece düşük olması (p: 0.007) olurken, EKG anormalliği her iki grupta da risk belirleyicisiydi (sabah p:0.037, öğleden sonra p:0.046). Sabah ve öğleden sonraki risk belirleyicileri kalp hızı değişkenliğine göre değerlendirildiğinde ise, kalsiyum kanal blokeri kullanımı her iki grupta da risk belirleyicisi iken (sabah p: 0.035, öğleden sonra p:0.012), ileri yaş (p:0.029) sadece sabah grubunda bir risk belirleyicisi olarak saptandı.

Kalp hızı değişkenliği ve kan basınç ikili üretim değerleri sabah saatlerinde artmış olmasına rağmen, risk açısından Duke skorları ve kalp hızı değişkenlikleri sabah ile öğleden sonra arasında farklılık göstermemiştir. Sonuç olarak sabah ile öğleden sonra yapılan egzersizler arasında risk açısından fark yoktur.

Anahtar kelimeler: Sabah egzersizi, koroner by-pass ameliyatı, Duke koşubandı skoru, kalp hızı değişkenliği.

ABSTRACT

The optimal time period for exercise in coronary bypass patients; morning or afternoon ?

The increased risk of cardiovascular events and sudden cardiac death in the morning hours raised questions about the safety of physical exercise at this time period. There are not enough epidemiological data about the safety of morning exercise in the patients with coronary artery disease. The purpose of this study is to investigate the safety of exercise in different time periods in patients with coronary artery disease.

Fifty-five asymptomatic outpatient clinic patients (mean age $62,6 \pm 7,9$) with the history of bypass surgery and advised regular physical exercise were prospectively included in the study. The patients required to have experience with treadmill tests. Patients with physical difficulty or with an ECG which may lower diagnostic value of treadmill test were excluded from the study. The treadmill test was done twice, in different time periods of the day. (The morning (08:00-10:00) and in the afternoon (15:00-17:00)). The primary end point of the study was to compare the morning and the afternoon treadmill tests according to Duke risk score, heart rate recovery and exercise capacity. The secondary end point was to demonstrate the risk determinants in the morning and afternoon exercises. There was statistically no significant difference between morning and afternoon exercises when compared according to Duke treadmill risk scores and exercise performance. There was difference in terms of heart rate recovery ($p < 0.0001$), but this difference did not make a noticeable difference in terms of risk assessment. The mean rate-pressure product at peak exercise values was statistically higher in the morning hours ($p: 0.023$). In univariate analysis older age ($p: 0,007$), relatively lower hemoglobin values ($p: 0.013$), not using statines ($p: 0.034$), and interestingly lower triglyceride values ($p: 0.032$) were the risk determinants at any hour of the day according to Duke score. When analyzed according to heart rate recovery the usage of calcium channel blockers ($p: 0.007$) were the risk determinants . According the Duke risk score using ACE inhibitors ($p: 0.014$), and beta blockers ($p: 0.049$) raised the risk of exercise in the morning group but these drugs had no effect in the afternoon group. The other risk determinants were the older age ($p: 0.018$) and the relatively lower hemoglobin values ($p: 0.007$) in the afternoon group. The ECG

abnormality was the risk determinant in both groups (morning $p:0.037$, afternoon $p:0.046$) . When the morning and afternoon risk determinants were evaluated according to heart rate recovery, calcium channel blockers were risk determinants in both groups (morning $p:0.035$, afternoon $p:0.012$), but older age ($p:0.029$) was risk determinant only in morning group.

Heart rate recovery times and rate-pressure products are increased in the morning exercises but duke scores and heart rate recovery times did not differ between morning and afternoon exercises in the means of risk assessment. In conclusion, there is no difference between the exercises in the morning and afternoon, in the means of risk assessment.

Key words: morning exercise, coronary by-pass surgery, Duke treadmill score, heart rate recovery

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
İNGİLİZCE ÖZET	vi
İÇİNDEKİLER	viii
KISALTMALAR	x
ŞEKİLLER	xi
TABLOLAR	xi
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1 Fiziksel Egzersiz ve Fiziksel Form.....	3
2.2. Fiziksel Aktivite ve Sağlık.....	5
2.2.1. Tüm Nedenlere Bağlı Ölüm Üzerine Etkiler.....	5
2.2.2. Kardiyovasküler Olaylar Üzerine Etkiler.....	5
2.2.3. Diyabetes Mellitus Üzerine Etkiler.....	6
2.2.4. Hipertansiyon Üzerine Etkiler.....	6
2.2.5. Fazla Kilo Ve Obezite Üzerine Etkiler.....	7
2.2.6. Lipit Metabolizması Üzerine Etkiler.....	7
2.2.7. Tromboz Üzerine Etkiler.....	8
2.2.8. İnflamasyon Üzerine Etkiler.....	8
2.2.9. Endotel Fonksiyonları Üzerine Etkiler.....	9
2.2.10. Otonomik Fonksiyonlar Üzerine Etkiler.....	9
2.3. Egzersiz Tipleri ve Vücudun Egzersize Fizyolojik Yanıtları.....	10
2.4. Egzersiz Önerileri.....	11
2.5. Egzersiz ve Akut Kardiyak Olaylar.....	11
2.5.1. Patofizyoloji.....	12
2.5.2. Egzersize Bağlı Akut Kardiyovasküler Olaylar.....	13
2.6. Sabah ve öğleden sonra egzersiz:.....	13
2.7. Günün saatleri ve kardiyovasküler hadise fizyopatolojileri.....	16
2.7.1. Kan Basıncı.....	16
2.7.2. Diğer Değişkenler.....	17
2.8. Kronobiyoloji ve Fiziksel Aktivitenin Faydaları.....	17
3. GEREÇ VE YÖNTEM	20
3.1.Yöntem.....	22
3.2. İstatistiksel Analiz	23
3.3. Hasta Özellikleri.....	24
4.BULGULAR	25
4.1.Duke Koşu Bandı Skoru İle Günün Saatleri İlişkisi.....	25
4.2.Ulaşılan Mets Değerleri İle Günün Saatleri İlişkisi.....	25
4.3.Egzersiz Süresi İle Günün Saatleri İlişkisi.....	25
4.4.Kalp Hızı Değişkenliği İle Günün Saatleri İlişkisi.....	27
4.5.İkili Üretim (Hız Basınç Üretimi) İle Günün Saatleri İlişkisi.....	28

4.6.Günün Farklı Zamanlarında Yüksek ve Düşük Riskli Olmanın Belirleyicileri....	29
5. TARTIŞMA.....	36
6. KAYNAKLAR.....	42

KISALTMALAR

EKG	: Elektrokardiyografi
EKO	: Ekokardiyografi
METS	: Metabolik eşdeğer
tPA	: Doku plazminojen aktivatörü
NO	: Nitrik oksit
O₂	: Oksijen
PAI-1	: Plazminojen aktivatör inhibitörü-1
Ort. ± std. sapma	: Ortalama ± standart sapma
VO₂ maks	: Maksimal oksijen tüketimi
CRP	: C-reaktif protein
TNF-α	: Tümör nekrozis faktör- α
DTS	: Duke koşubandı skoru
KHD	: Kalp hızı değişkenliği
ACE	: Anjiyotensin dönüştürücü enzim
ARB	: Anjiyotensin reseptör blokeri
ASA	: Asetil salisilik asit
DM	: Diyabetes mellitus
KAH	: Koroner arter hastalığı

ŞEKİLLER

Şekil 2.1 Akut kardiyak hadiselerin en fazla gerçekleştiği zaman dilimleri	14
Şekil 2.2 Koroner arterlerin, miyokart dokusunun ve iletim sisteminin dahil olduğu ani kardiyak ölüm tetikleyicileri modellemesi.....	15

TABLolar

Tablo 2.1 Yaygın olarak uygulanan çeşitli egzersizler için aktivite yoğunluğu.....	4
Tablo 3.1 Çalışmaya alınan hastaların genel özellikleri, sahip oldukları risk faktörleri ve almakta oldukları ilaçlar.....	26
Tablo 4.1 Egzersiz testi sonuçlarının sabah ve öğleden sonraya göre değişimi.....	26-27
Tablo 4.2 Duke koşu bandı skorunun, METS'in, egzersiz süresinin, kalp hızı değişkenliği miktarının ve hız basınç ikili üretim değerlerinin günün zamanı ile ilişkisi.....	27
Tablo 4.3 Sabah ve akşam egzersizlerinde, Duke koşu bandı skoru ve kalp hızı değişkenliğine göre düşük riskli olma sıklığı.....	28
Tablo 4.4 Sabah ve akşam egzersizlerinde, Duke koşu bandı skoru ve kalp hızı değişkenliğine göre yüksek riskli olma sıklığı.....	28
Tablo 4.5 Tüm zamanlarda, Duke koşu bandı skoruna göre düşük ve orta yüksek riskli olmanın belirleyicileri.....	30-31
Tablo 4.6 Tüm zamanlardaki kalp hızı değişkenliğine göre düşük ve yüksek riskli olmanın belirleyicileri	31
Tablo 4.7 Sabah egzersiz testi uyguladığımız hastalarda Duke koşu bandı skoruna göre risk belirleyicileri.....	32
Tablo 4.8 Öğleden sonra egzersiz testi uyguladığımız hastalarda Duke koşu bandı skoruna göre risk belirleyicileri.....	33
Tablo 4.9 Sabahki kalp hızı değişkenliğine göre düşük ve yüksek riskli olmanın belirleyicileri.....	34
Tablo 4.10 Öğleden sonraki kalp hızı değişkenliğine göre düşük ve yüksek riskli olmanın belirleyicileri.....	35

KORONER BY-PASS CERRAHİSİ GEÇİRMİŞ HASTALARDA, GÜNÜN HANGİ ZAMAN DİLİMİNDE YAPILAN EGZERSİZ DAHA GÜVENLİDİR ?

1.GİRİŞ

Ülkemizde ve dünyada yaklaşık her dört insandan biri kardiyovasküler hastalığa sahiptir. Son elli yıldır azalma eğiliminde olmasına rağmen, kardiyovasküler hastalıklar halen en önemli ölüm nedenleri arasındaki yerini korumaktadır.

Hareketsiz yaşam, kardiyovasküler hastalık gelişimi bakımından bir risk faktörüdür ve tüm nedenlere bağlı ölüm oranlarında yükselme ile ilişkilidir (1). Düzenli egzersiz, semptomatik bireylerde semptomları hafifletmekte, asemptomatik bireylerde veya kalp hastalığı olanlarda ise ölüm oranlarını azaltmaktadır (2-3). Ayrıca egzersiz, maliyet / etkinlik bakımından da avantajlıdır.

Düzenli olarak yapılan fiziksel egzersizin birçok klinik durumda yararlı etkileri olmakla birlikte; yoğun egzersizin, özellikle düzenli egzersiz alışkanlığı olmayan, koroner arter hastaları gibi duyarlı kişilerde, olumsuz sonuçlara yol açtığı bilmektedir (4,5). Egzersiz ile ilişkili akut kardiyak hadiseler genellikle yapısal kalp hastalığı varlığında ortaya çıkar. Gençlerde herediter veya konjenital kalp hastalıkları akut hadiselerde rol alırken, erişkin yaş grubunda aterosklerotik kalp hastalıkları en sık nedendir.

Duyarlı kişilerdeki bu artmış riskte, günlük egzersizin yapıldığı saatin de etkisi olabilir. Günün bu daha riskli zaman diliminin, sabah saatleri olduğunu gösterir bazı araştırmalar yayınlanmıştır (6). Sabah saatlerindeki risk artışının nedenleri şu şekilde özetlenebilir:

- Kan basıncının sabah saatlerinde daha yüksek seyretmesinin, hassas plakların rüptürüne yol açabileceği düşünülmektedir.
- Sabahları artmış kortizol seviyeleri, koroner damarların katekolaminlerin vazokonstriktör etkilerine duyarlılığını artırıyor olabilir.

- Trombositlerin kümelenme yeteneğinin sabah saatlerinde daha yüksek olabileceği gösterilmiştir (7).
- Endotel fonksiyonlarının 24 saatlik değişimi, trombosit agregasyonunu, fibrinolizi ve vasküler tonusu etkiliyor olabilir.

Özellikle koroner arter hastalığı bulunan bireylerde, egzersizle bağılı oluşan akut kardiyak hadiselerin azaltılmasını sağlayacak stratejilerin belirlenmesinde henüz yeterli veriye sahip değiliz. Düzenli aktiviteler ile fiziksel formda olmayı sürdürmek, aktivitelere katılmadan önce hastaları taramak, yüksek riskli hastaları bazı aktivitelerden alıkoymak, olası uyarıcı semptomları derhal değerlendirmek gibi öneriler mantıklı gözükmele birlikte sistematik bir şekilde değerlendirilmiş değillerdir.

Çalışmamızda, düzenli egzersizli hastalara önerirken, günün daha güvenli zaman diliminin sabah saatleri mi yoksa öğleden sonra mı olduğunu saptamayı amaçladık. Hastaların sabah ve öğleden sonra dönemlerinde, Duke koşu bandı skorlarını, ulaşabildikleri METS değerlerini, egzersiz sürelerini, kalp hızı değişkenliklerini karşılaştırmayı hedefledik.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Fiziksel egzersiz ve fiziksel form

Fiziksel aktivite; enerji kullanımı gerektiren, iskelet kas sisteminin kasılması ile vücut hareketine neden olan durumu ifade eder. Fiziksel aktiviteler mekanik ve metabolik olarak sınıflandırılabilir. Mekanik olarak izometrik (ekstremiteler hareketi olmadan kas geriliminde değişim) ve izotonik (kas gerilimi değişmeden ekstremiteler hareketi oluşturma) olarak ikiye ayrılabilir. Metabolik olarak ise aerobik ve anaerobik (oksijen yokluğunda enerji üretimi) olarak sınıflandırılabilir. Çoğu aktivite tüm bunların bir kombinasyonu olarak meydana gelmektedir (8).

Fiziksel aktivitenin yoğunluğu, aktivitenin gerçekleşebilmesi için birim zamanda gereken enerji miktarı (kilo kalori, kilo joule) olarak veya kas kasılması için gereken gücün ölçümü (kilo, pound) şeklinde ifade edilebilir. Yine fiziksel aktivite yoğunluğu, bireyin tüm kapasitesinin (maksimal kapasite) bir oranı olarak (maksimum oksijenin oranı veya maksimum kalp hızının yüzdesi) veya dinlenme sırasındaki metabolik gereksinimlerin (oksijen gereksinimi) bir çarpanı olarak, (METS: metabolik eşdeğer) ifade edilebilir (9).

Fiziksel egzersiz, fiziksel formu (zindelik) korumak veya gerçekleştirmek amacıyla uygulanan fiziksel aktivite şeklidir. Fiziksel zindelik, bireyin fiziksel aktiviteyi yerine getirmesine olanak veren niteliklerin toplamıdır (9) ve en iyi maksimum oksijen (O₂) oranının ölçülmesiyle değerlendirilir. Sıklıkla pik çalışma hızı veya derecelendirilmiş egzersiz testleri boyunca elde edilen METS seviyesinin ölçümü ile saptanır. Yaygın Olarak uygulanan çeşitli egzersizler için aktivite yoğunluğu Tablo 2.1' de özetlenmiştir.

Tablo 2.1 Yaygın Olarak Uygulanan Çeşitli Egzersizler İçin Aktivite Yoğunluğu

HAFİF (<3.0METS veya <4 kkal/dk)	ORTA (3.0-6.0 METS veya 4-7 kkal/dk)	AĞIR (>6.0METS veya >7 kkal/dk)
Yavaşça yürüme (gezinme) 1-2 mil/saat Sabit hızda bisiklete binme Yüzme, yavaş el kol hareketleri Hafif germe egzersizleri Bowling Golf Balık tutma Ev bakımı, halı süpürme	Tempolu yürüme Bir yere gitmek için bisiklete binme Yüzme, orta eforla Genel jimnastik, raket sporları Balık tutma, ayakta, serpme sırasında Evin genel temizliği Çim biçme, yığın yapma	Tempolu, yokuşa doğru, yükle yürüme Bisiklete binme, hızlı veya yarışma Hızlı yüzme, sürünmek Kayak, tekli tenis Akıntıda balık tutma Mobilya taşıma Çim taşıması

Birçok araştırmada fiziksel zindeliğin gerçekleştirilmesi için gereken antrenman (alıştırma) sıklığı, süresi ve yoğunluğu değerlendirilmiştir. Maksimum **O2** üzerindeki en uyumlu yararın, maksimum kalp hızının %60'ında veya **O2** maks'ın (maksimal oksijen alımı) %50'sinde, 20-60 dakikalık sürelerde, haftada en az 3-5 kere, 12 veya daha fazla hafta boyunca yapıldığında elde edildiği gözlenmiştir (10).

2.2. Fiziksel Aktivite ve Sağlık

2.2.1. Tüm nedenlere bağlı ölüm üzerine etkiler

Epidemiyolojik veriler, kardiyovasküler hastalıklar dahil bir çok kronik hastalığa, aktif bireylerin daha az yakalandığını göstermektedir (9). Ayrıca fiziksel aktivitenin sağlıklı bireylerde (1,11,12), kronik hastalığı olanlarda (9), diyabetiklerde (13) ve yaşlılarda (14,15) tüm nedenlere bağlı ölümü azalttığı bulunmuştur. Beşbinikiyüzdokuz bayan ve erkeğin değerlendirildiği bir çalışmada, yapılan fiziksel aktivitenin tüm ölüm oranlarında azalmaya yol açtığı gösterilmiştir. Birkaç dekat önce yapılan fakat devam edilmeyen fiziksel aktivitenin ölüm oranlarını azaltmada yarar sağlamadığı gösterilmiştir (16). Tam tersi olarak, sonradan fiziksel olarak aktif olanlarda ölüm oranlarında yine azalma saptanmıştır (17,18).

2.2.2. Kardiyovasküler olaylar üzerine etkiler

Çok sayıda çalışma, egzersizin ve fiziksel aktivitenin kardiyovasküler olaylardan korunma üzerine primer ve sekonder korumada etkili olduğunu göstermiştir (1,12,15,19) . Harvard üniversitesi mezunları arasında yapılan bir çalışmada, kardiyovasküler hadise geçmişi olmayan erkekler aktivite seviyelerine göre değerlendirilmiş ve 16 yıl boyunca takip edilmiştir (12). Enerji harcamaları 2000 kal/haftadan fazla olanlarda kardiyovasküler hastalıkların %30 ve kardiyovasküler ölümlerin %24 oranında azaldığı saptanmıştır. Haftalık enerji harcamasının 500'den 3500 kaloriye doğru çıkmasıyla, ölüm riski de aşamalı olarak azalmıştır. Başlangıçta inaktif olup sonradan aktif hale gelenlerin inaktif kalmaya devam edenlerle karşılaştırılmasında, belirgin düşük kardiyovasküler risk taşıdıkları saptanmıştır (17). Bu çalışmalarda en fazla yararın düzenli egzersize başlayan en düşük aktivite düzeyine sahip bireylerde olduğu da gösterilmiştir. Bu da egzersizin, az aktif bireylerde daha değerli olduğunu göstermektedir.

Kardiyovasküler hastalığı olan 8940 hastayı içeren 48 randomize çalışmanın metaanalizinde, kardiyak rehabilitasyon programında olanlarda, sıradan bakım verilen hastalara göre ölüm oranlarında %20, kardiyak nedenle ölüm oranlarında %26 azalma sağlandığı gösterilmiştir (3).

Egzersiz kapasitesi güçlü bir prognostik faktördür. Fiziksel zindeliğin giderek artmasıyla ölüm oranlarında azalma olduğu gösterilmiştir (20). Düşük egzersiz kapasitesi gelecekte hastaneye yatma ihtiyacında artışın bir göstergesidir (21).

Fiziksel aktivitenin kardiyovasküler hadiseleri azaltmasının mekanizmaları tam olarak anlaşılamamıştır. Ancak multifaktöriyel olduğu düşünülmektedir. Egzersiz kapasitesinde artmanın daha düşük düzeyde aterosklerotik risk faktörlerine sahip olmayla ilişkili olduğu gösterilmiştir (22). Ancak bu durum gözlenen yararın tamamını açıklamaya yetmemektedir. Diğer olası mekanizmalar şunlardır:

- Kan basıncında düşme
- İyileştirilmiş glukoz toleransı
- Obezitenin azaltılması
- Lipid profilinin iyileştirilmesi
- Artmış fibrinolizis
- Azaltılmış inflamasyon
- İyileştirilmiş endotel fonksiyonu
- Arttırılmış parasempatik otonomik tonus

2.2.3. Diyabetes mellitus üzerine etkiler

Fiziksel aktivitenin; insülin duyarlılığında artma, hepatik glukoz üretiminde azalma, kas egzersizi ile yağ asitleri yerine glukozun tercihen kullanımı ve obezitenin azalması gibi olumlu etkileri vardır (23). Ayrıca egzersizin tip 2 diyabet gelişimi riskini azalttığına dair çalışmalar da yayımlanmıştır (24,25). Tip 2 diyabeti bulunan hastalarda fiziksel aktivite, kardiyovasküler hastalık sıklığında ve toplam mortalitede azalma ile ilişkilidir.

2.2.4. Hipertansiyon üzerine etkiler

Düzenli fiziksel aktivitenin hem hipertansif hem de normotansif bireylerde düşük kan basıncı ile ilişkili olduğu ve inaktif olmanın belirgin şekilde artmış hipertansiyon gelişme riskiyle bağlantılı olduğu birçok çalışma ile gösterilmiştir (26,27). Egzersiz sonrası kan basıncında 8-12 saat boyunca azalma olduğu saptanmış ve egzersizin yapıldığı günlerde ortalama istirahat kan basıncının daha düşük seyrettiği gözlenmiştir (28). Ciddi derecede hipertansiyonu olan siyah erkekler üzerinde yapılan bir araştırmada, 16-32 hafta boyunca

devam ettirilen orta derecede fiziksel aktivitenin, diyastolik kan basıncında ve sol ventrikül hipertrofinde gerileme ile ilişkili olduğu gözlenmiştir (29).

2.2.5. Fazla kilo ve obezite üzerine etkiler

Obezite prevalansı son yıllarda, alınan toplam kalorinin artması ve fiziksel aktivitenin giderek azalması nedeniyle gittikçe artış göstermektedir (30). Kilo fazlalığı ve obezite ile kardiyovasküler hastalıklar ve ölüm oranlarının arttığı bilinmektedir (31).

Çoğu randomize çalışma, egzersiz ile kontrol grubuna göre sadece 2-3 kilogramlık bir azalma sağlanabildiğini göstermesine karşın, egzersiz diyet programlarının önemli bir parçasıdır (32). Tek başına diyet ile karşılaştırıldığında tek başına egzersiz büyük bir kilo azalmasına yol açmamaktadır. Egzersizin kilo azalmasına orta derecede bir katkı sağlamasına karşın, kilo azalmasını sürdürme ve kaybedilen kilonun tekrar geri alınmadan korunmasında etkili olduğu çalışmalarla gösterilmektedir (33).

Vücut kompozisyonu ve yağ dağılımı da kardiyovasküler ölüm ile ilişkilidir ve egzersiz ile olumlu şekilde etkilenebilir (34). Egzersizin bir diyet programına eklenmesi yağ ile kaybedilen kilo yüzdesini arttırmaktadır (35). Bel kalça oranında hem erkek hem de kadınlarda egzersiz ile düzelmeye sağlanmaktadır (36,37). Yine çalışmalarla, fiziksel olarak aktif obez bireylerde, aktif olmayan hareketsiz obez bireylere göre kardiyovasküler ve tüm nedenlere bağlı ölüm oranlarının daha düşük olduğu gösterilmiştir (38,39). Bu veriler, fiziksel aktivitenin fazla kilolu bireylerde, kilo kaybından bağımsız olarak ölümü azaltabileceğini göstermektedir.

2.2.6. Lipid metabolizması üzerine etkiler

Egzersiz ile lipid düzeylerini inceleyen çalışmaların sonuçları oldukça değişkenlik göstermektedir. Otuz bir randomize çalışmanın metaanalizinde, aerobik egzersizle lipoproteinlerde küçük ama istatistiksel olarak anlamlı olumlu değişimlerin gerçekleştiği saptanmıştır. Total kolesterol ve LDL düzeylerinde 4 mg/dl ve trigliserid düzeylerinde 7 mg/dl azalma, HDL düzeyinde 7 mg/dl düzeylerinde artma olduğu gösterilmiştir (40). Egzersiz ile lipid parametrelerindeki olumlu seyir, kilo kaybıyla paralel seyretmektedir. Kilo alındığında lipid parametreleri tekrar kötüleşmektedir (41). Koroner arter hastalığı olan 82 erkek ve kadının incelendiği bir çalışmada, üç aylık diyet ve beraberindeki egzersiz programı ile HDL'de %8 artış, trigliserid yüksekliği olan olgularda başlangıca göre %22

oranında azalma saptanmıştır. Ancak vücut ağırlığı, LDL ve insülin düzeylerinde anlamlı değişim saptanmamıştır (42).

Randomize kontrollü çalışmaların bir analizinde nispeten az miktardaki egzersizin serum lipitlerinde anlamlı etkiler meydana getirebildiği ve haftada üç defadan fazla sıklıktaki egzersizin ek faydalar sağlamadığı gösterilmiştir (43). Bunun aksine, çalışmaların nicel analizinde, lipoproteinler üzerine etkilerin anlamlı olabilmesi için haftada 1200 -2200 kal harcanmasının gerektiğini öne süren çalışmalar da mevcuttur (44). Fiziksel aktivitenin uzun süreli kesilmesinin, lipoproteinlerdeki olumlu etkilerin büyük oranda kaybolmasına yol açtığı gösterilmiştir (45).

2.2.7. Tromboz üzerine etkiler

Hemostaz, pıhtı oluşumu ve pıhtı çözülmesi arasındaki dengeyi yansıtmaktadır. Bugünkü kanıtlar hemostaz parametrelerinin önemli kardiyovasküler risk faktörleri olduğunu göstermektedir. Framingham çalışmasında artan fibrinojen düzeylerinin koroner kalp hastalığı riskinde artış ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (46). Eldeki kanıtlar; egzersizin fibrinolitik sistemi olumlu etkilediğini ve bu verilerin fiziksel olarak aktif kişilerde kardiyak olaylardaki azalmayı açıklamaya yardımcı olabileceğini göstermektedir. Zorlayıcı dayanıklılık egzersizinin 60-82 yaşlarındaki sağlıklı bireylerde altı ay boyunca sürdürülmesinin; plazma fibrinojeninde %13 azalmayla, ortalama tPA'da (doku plazminojen aktivatörü) %39 artışla, aktif tPA'da %141 artışla ve PAI-1'de (plazminojen aktivatör inhibitörü-1) ise %58'lik azalmayla ilişkili olduğu bulunmuştur (47). Yapılan fiziksel aktivitenin yoğunluğunun artışı da hemostatik parametrelerdeki düzelme ile doğru orantılı bulunmuştur (48).

Bir çalışmada akut ağır fiziksel egzersiz sonrasında, hareketsiz kişilerde trombosit aktivasyonunda artış ortaya çıkarken, fiziksel olarak aktif bireylerde trombosit aktivasyonunda değişim olmadığı saptanmıştır (49). Özetle, hareketsiz bireylerde akut egzersiz artmış trombosit aktivitesine yol açmasına rağmen, düzenli egzersiz bu etkiyi ortadan kaldırmakta veya iyileştirebilmektedir.

2.2.8. İnflamasyon üzerine etkiler

İnflamasyonun aterosklerozun ve akut koroner sendromların patogeneziindeki rolünü gösteren kanıtlar gittikçe artmaktadır. Çelişen veriler olmasına rağmen, düzenli egzersizin

inflamatuvar belirteçler üzerinde (CRP, TNF- α , interlökinler) yararlı etkisi olduğunu gösteren kanıtlar mevcuttur (48,50,51). Kalp yetersizliği bulunan hastaların iskelet kas biyopsilerinde egzersiz ile, lokal kas TNF- α , interlökin-6, interlökin-1 ve indüklenbilir nitrik oksit sentaz düzeylerinde belirgin azalmalar olduğu ortaya çıkmıştır (52).

2.2.9. Endotel fonksiyonları üzerine etkiler

Damar endoteli, nitrik oksit (NO) salınımı yoluyla arteriyel tonusun ve trombosit agregasyonunun düzenlenmesinde kısmen rol oynar (51). NO, guanilat siklaza bağımlı bir mekanizma ile damar düz kas hücrelerinde vazodilatasyon yapar, trombositlerde ise adezyon ve agregasyonu inhibe eder. Bu endotel bağımlı vazodilatasyon, koroner ve periferik arter hastalığı, diabet, hiperkolesterolemi, hipertansiyon, sigara kullanımı gibi durumlar varlığında bozulmuştur (53,54). Akut koroner sendromlu hastalarda iskeminin patofizyolojisine, aterosklerozdaki bozulmuş NO aktivitesinin katkıda bulunduğu dair kanıtlar bulunmaktadır (54,55).

Egzersiz endotel fonksiyonlarını iyileştirdiği görüşünü destekleyen bilgilerimiz gittikçe artmaktadır (53,56). Yaşlılarda düzenli egzersizin, indüklenmiş NO düzeyinde artma sağlayarak, endotel fonksiyonlarındaki yaşa bağlı azalmayı geciktirdiği gösterilmiştir (57).

Egzersiz ile endotel fonksiyonlarında iyileşme, kardiyovasküler hastalığı olanlarda olumlu sonuçların elde edilmesini sağlamaktadır. Kalp yetersizliği olan hastalarda egzersizle sağlanan endotel fonksiyonlarında iyileşmeler, egzersiz kapasitesinde belirgin bir artış ile ilişkilidir (54). Koroner arter hastalığı olanlarda seri miyokardiyal perfüzyon ve pozitron emisyon tomografisi çekimleri, egzersiz ile miyokardiyal iskemide azalma olduğunu göstermiştir (58,59,60). Egzersizin endotel fonksiyonlarını iyileştirme mekanizmaları tam olarak açıklığa kavuşturulmasa da, endotel fonksiyonlarını bozan inflamatuvar faktörlerde azalma olması ve endotelial NO sentezinde artmanın katkısı olabilir.

2.2.10. Otonomik fonksiyonlar üzerine etkiler

Kardiyovasküler fonksiyonlar kısmen, sempatik ve parasempatik sinir sistemleri aktivitelerinin arasındaki denge ile ayarlanmaktadır. *Kalp hızı değişkenliği(KHD)* bu otonomik fonksiyonlar hakkında bilgi veren non invaziv bir tetkiktir. Daha büyük bir kalp hızı değişkenliği parasempatik tonusta artışı ifade eder ve bu da, kardiyovasküler mortalite

ve morbitiye karşı koruma sağlar. Artmış sempatik aktivite ise, azalmış kalp hızı değişkenliği ve artmış kardiyak hadise riski ile ilişkilidir.

Sağlıklı bireylerde parasempatik tonus egzersiz ile artmaktadır (61,62). İdmanlı atletlerde kalp hızı değişkenliği belirgin şekilde yüksektir. Yaşlanma ile parasempatik tonusun azalması, normal yaşlanma sürecinden çok fizik kondisyonda azalmanın sonucudur (63). Radyo işaretli norepinefrin teknikleriyle sempatik aktivite ölçülebilir ve kalp yetersizliği olan bireylerde bu teknikle, egzersizin sempatik aktiviteyi azalttığı gösterilmiştir (64). Egzersizin sempatolitik etkilerini gösteren kanıtlar peroneal sinirin doğrudan kayıtlarının alınmasıyla da gösterilmiştir. Kalp yetersizliği olan hastalarda 4 aylık egzersiz sonrası peroneal sinir sempatik aktivitesinde %37'lik azalma gösterilmiştir (65). Artmış vagal aktivitenin olumlu etkilerini gösteren bir başka çalışmada, ileri kalp yetersizliği olan hastalardan en yüksek kalp hızı değişkenliğine sahip olanların, takipte en düşük ölüm oranlarına sahip oldukları görülmüştür. Ölen veya kardivasküler nedenlerle hastaneye yatırılan hastalarda da azalmış kalp hızı değişkenliği gözlenmiştir (66). Bu bulgular, yüksek riskli hastaların tespit edilip, egzersiz eğitimi sonrasında sonuçlarda değişiklikler yapılabilmesine olanak sağlayabilir.

2.3. Egzersiz tipleri ve vücudun egzersize fizyolojik yanıtları

Egzersizin iki tipi vardır, *dayanıklılık egzersizi* ve *direnç egzersizi*. Vücudun egzersize fizyolojik cevabı da egzersiz tipine göre değişiklikler göstermektedir.

Dayanıklılık egzersizi; aerobik egzersiz, izotonik egzersiz diye de adlandırılır. Düşük dirence karşı tekrarlı hareketleri içerir. Yürüme, koşma, bisiklete binme, yüzme bu tip egzersize örnektir. Bu egzersiz tipinde kas kasılmasına rağmen sabit gerilimini korumaktadır. Aktif kasların gevşemeleri sırasında kasa doğru kan akışı artar ve kas kasılmasıyla ise kalbe venöz dönüş artar. Düzenli aralıklarla dayanıklılık egzersizlerinin yapılması sonucu, fonksiyonel kapasite ve egzersiz süresi artmaktadır.

Direnç egzersizi (izometrik egzersiz), yüksek dirence karşı az tekrarlı hareketleri ifade etmektedir. Kas kısalması olmadan kas gerilimi oluşmaktadır.

Düzenli bir şekilde dayanıklılık egzersizi yapılarak iskelet kaslarında; mitokondride, miyoglobulinde, kapiller yoğunlukta ve metabolik enzimlerde artış meydana gelmektedir (67). Artan metabolik enzimler kasların yağ asitlerinden enerji üretme yeteneğini artırır ve

böylece daha fazla yağ asiti kullanılarak glukojen depoları korunur. Bu da daha az laktat üretilip dayanıklılığın artmasını sağlar (67). Düzenli direnç egzersizi ise kas hücresinde, kontraktıl proteinlerin ve bağ dokusu sentezinin artmasına, dolayısıyla da hipertrofiye yol açmaktadır (68).

Dayanıklılık egzersizleri, kalbe venöz dönüşü artırıp daha yüksek sol ventrikül hacimlerine ve sol ventrikül dilatasyonuna yol açmaktadır. Direnç egzersizleri ise total periferal dirençte ve kan basıncında artış nedeniyle son yükü artırmakta: dolayısıyla sol ventrikül duvar kalınlığını da artırmaktadır (69). Bu değişimler, bacak egzersizlerinde üst ektremite egzersizlerine göre daha belirgin olmaktadır (70).

Egzersiz ayrıca istirahat kalp hızının daha düşük olmasına yol açar. Bu *egzersiz bradikardisi* olarak adlandırılır ve artmış parasempatik aktivite ile ilişkilidir. Sempatik aktivitedeki azalma, dolaşımdaki katekolamin seviyelerinin idmanlı bireylerde daha düşük ölçülmesiyle de gösterilmiştir (71).

Egzersizin üç hafta gibi kısa süre de olsa kesintiye uğraması, olumlu etkilerde azalmaya yol açar. Bu kısmen egzersizle ortaya çıkan kardiyak doluş artışının azalması sonucu olabilir (72). Egzersiz kaybı, egzersizin trombosit agregasyonu, endotel fonksiyonları, lipit düzeylerindeki faydalı etkilerinin de azalmasına yol açabilir (73).

2.4. Egzersiz önerileri

Erişkinlerde 30-60 dakika süre ile orta yoğunluktaki egzersizin, her gün, yapılamıyorsa haftanın farklı günlerinde toplam en az 1000 kilokalorilik enerji sarfiyatını gerçekleştirecek şekilde yapılması tavsiye edilmektedir (8,9,74,75). Bu enerji harcamasının, gün içerisinde farklı zamanlarda veya bir seferde yapılabileceği de vurgulanmaktadır. Eğer egzersiz düşük yoğunlukta ise daha sık ve daha uzun süreli yapılmalıdır. Gözleme dayalı çalışmalarda, egzersiz süresinin günde 15 dakikadan 45 dakikaya çıkmasının ve kalori harcamasının haftada 500 kaloriden 2000 kaloriye çıkmasının kardiyovasküler ölümü azalttığı saptanmıştır (12).

2.5. Egzersiz ve Akut Kardiyak Olaylar

Neredeyse tüm fiziksel aktivite çeşitleri belli oranda bir risk taşır. Risk fayda oranının her birey için ayrı ayrı değerlendirilmesi gerekmektedir.

Kuvvetli, ani, kısa süreli fiziksel aktivite, özellikle duyarlı kişilerde, miyokart enfarktüsü ve ani kardiyak ölüm riskini artırır.

2.5.1. Patofizyoloji

Egzersiz ile ilişkili akut kardiyak hadiseler genellikle yapısal kalp hastalığı varlığında meydana gelmektedir.

Genç bireylerde (yaş <30), doğumsal veya genetik kökenli kardiyovasküler anomaliler akut kardiyak hadiselerden sorumlu olmaktadır (76). Hipertrofik kardiyomyopati, koroner arter anomalileri (anormal koroner arter çıkışı, intramyokardiyal seyir), aort darlığı, aort diseksiyonu ve rüptürü (Marfan sendromu gibi konnektif doku hastalıkları ile birlikte olabilir), mitral kapak prolapsusu, aritmogenik sağ ventrikül displazisi ve aritmiler en sık patolojik bulgulardır (77,78,79,80).

Egzersiz sırasında ani kardiyak ölüm gerçekleşen erişkinlerde, koroner arter hastalıkları en sık altta yatan nedendir (81,82). Yoğun, zorlayıcı egzersizin bu hadiselere nasıl neden olduğu, akut trombotik tıkanıklıklara nasıl yol açtığı tam olarak anlaşılamamış olsa da, tetikleyici mekanizma olduğu düşünülmektedir (55,83).

Kan basıncı ve kalp hızı artışının, duvar gerilimini arttırması, egzersize bağlı koroner arter spazmlarının hasta segmentlerde gelişmesi, aterosklerotik epikardiyal koroner arterlerde artmış bükülme gibi nedenlerle plak bozulması ve devamında trombotik oklüzyonun geliştiği düşünülmektedir (84). Ayrıca kuvvetli egzersizin, var olan koroner fissürleri derinleştirerek ya da katekolaminlere bağımlı trombosit kümelenmesini uyararak akut koroner tromboza neden olabileceği de düşünülmektedir. Sedanter kişilerin alışmadıkları yoğunlukta bir egzersiz yapmaları durumunda trombosit aktivasyonunda artış olduğu da raporlanmıştır. Bu bulgu fiziksel kondisyonlu bireylerde saptanmamıştır (85,86). Dolaşımdaki katekolamin düzeyinin, rölatif egzersiz yoğunluğu ile mutlak egzersiz yoğunluğuna göre daha yakın ilişkili olduğu gösterilmiştir (87).

Kuvvetli egzersiz miyokartın oksijen ihtiyacını artırıp diastol süresini kısaltarak perfüzyonu azaltır ve iskemiye ortaya çıkarabilir. Bu da tehlikeli ventriküler aritmilere neden olabilir. Fiziksel aktivitenin aniden kesilmesi ise, venöz dönüşte azalmaya yol açarak kardiyak çıktıyı azaltır ve sonuçta koroner perfüzyon yine azalabilir.

2.5.2. Egzersize bağlı akut kardiyovasküler olaylar

Geniř bir populasyonun incelendiği bir çalışmada, egzersiz sırasında ani kardiyak ölüm insidansı, 56500 saatlik egzersizde 1 olay olarak saptanmıştır (88). Bu oran genç bireylerde çok daha dūřuktur. Genç erkek atletlerde; 1/133333 iken kızlarda 1/ 769230'dur (89). Sağlıklı orta yaşlı erkeklerde egzersizle ani ölüm oranı yılda 100000'de 6-7 olaydır.

Hareketsiz sağlıklı erkeklerde, egzersiz sırasında ani ölüm riski istirahat durumuna göre 56 kat fazladır. Aktif erkeklerde ise egzersizle ani ölüm riski istirahat durumuna göre 5 kat artmaktadır. Yoğun egzersiz sırasındaki geçici artmış riske rağmen düzenli olarak aktif olan erkeklerde inaktif olanlardan %40 daha az kardiyak arrest riski vardır (90). Fiziksel olarak aktif bireylerde egzersiz sırasında ani kardiyak ölüm riskinde azalma başka çalışmalarla da gösterilmiştir (91,92).

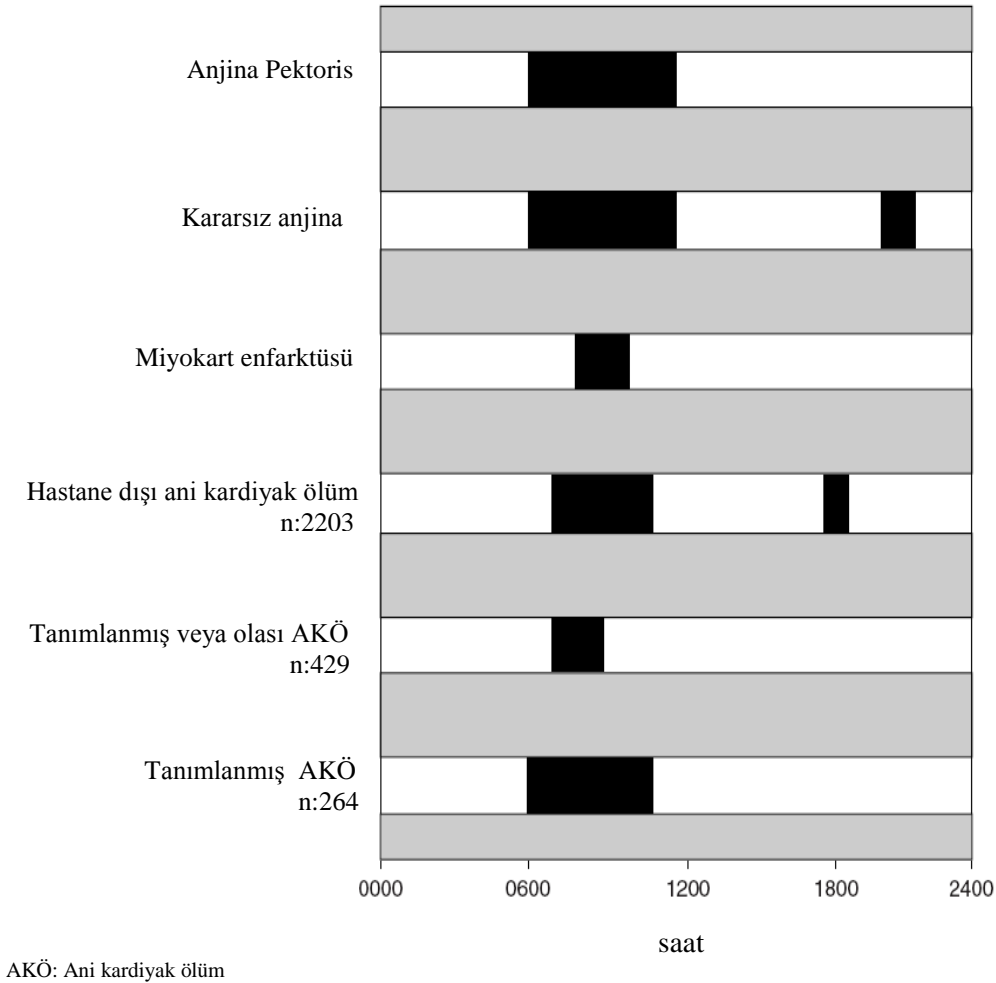
Ağır egzersizin akut miyokard infarktüsünü tetikleyebileceğine dair kanıtlar da mevcuttur. İki çalışmada ağır fiziksel egzersiz sonrası bir saatlik dönemde rölatif miyokard infarktüsü riskinin, aynı dönemde hareketsiz veya daha az aktif olanlara göre 2-6 kat daha fazla olduğu bulunmuştur (93,94). Ancak bu risk, kişilerin fiziksel aktivite düzeyleri arttıkça azalmaktadır.

Koroner arter hastalığı olup kardiyak rehabilitasyon programlarında izlenen 51000 hastanın incelendiği bir çalışmada, kardiyak arrest sıklığı 112000 egzersiz saatinde 1 olarak saptanmıştır (95). Miyokart enfarktüsü sıklığı 294000 egzersiz saatinde 1, ölüm sıklığı ise 784000 egzersiz saatinde 1 olarak bulunmuştur.

2.6. Sabah ve öğleden sonra egzersiz:

Akut miyokart enfarktüsü ve ani kardiyak ölüm sabah erken saatlerde daha fazla gerçekleřmektedir. Bu da yoęun egzersizin, özellikle duyarlı kiřilerde öęleden sonra yapılması gerektięini dūřündürmektedir.

Şekil 2.1 Akut kardiyak hadiselerin en fazla gerçekleştiği zaman dilimleri

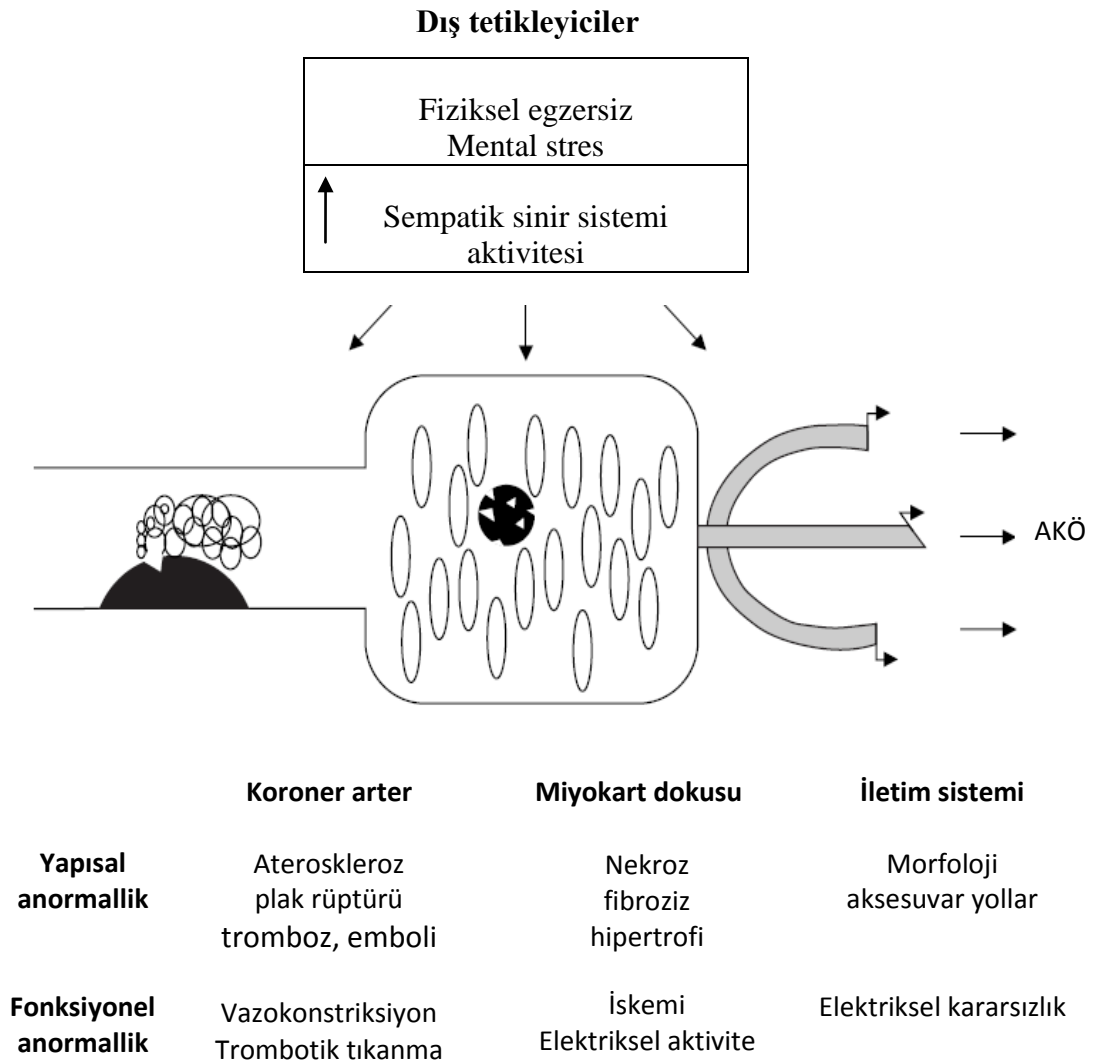


Şekil 2.1’de miyokart enfarktüsü ve ani kardiyak ölümün sabah 0600 -1200 saatleri arasında pik yaptıkları görülüyor (96,97). Bu veriler klinisyenlere, fiziksel aktivitenin tetiklediği akut kardiyak hadiselerin sabah saatlerinde daha fazla olabileceğini düşündürmekte ve hastalarına sabah saatlerinde egzersiz yapmamalarını önermelerine neden olmaktadır. Ancak çoğu insan günün bu saatlerini, yürüyüş, koşu, yüzme, evin günlük işleri gibi aktiviteleri yapmak için tercih etmektedir. Bu konuda var olan yeni kanıtlar, orta yaşlı erkek ve kadın kardiyak hastaların, taburculuk sonrası ilk beş aylık dönemde egzersiz için sabah saatlerini tercih ettiklerini göstermektedir (98).

Egzersiz riskinin bu 24 saatlik değişimini araştıran bazı epidemiyolojik çalışmalar mevcuttur. Örneğin Peckova ve arkadaşları, hastane dışında gelişen kardiyak arrest zamanlamasının, aynı özelliklere sahip bireylerde (333 birey) , hastane içinde gerçekleşen

ikinci arrestlerin zamanlaması ile benzer olmadığını gözlemlemişler (99). Bu da yazarlara, kardiyak arrest zamanlamasının genellikle, bireyin karakteristik özelliklerinden (örneğin yaş) daha çok, aktivite düzeyinden etkilendiğini düşündürmüştür. Bu gözlemler Willich ve arkadaşlarının (100), ani kardiyak ölümün tetikleyicilerini açıkladıkları model ile uyusmaktadır (Şekil 2.2). Bu modelde, miyokart, koroner arterler ve iletim sistemini içeren hadiseler zincirinin en başında fiziksel aktivitenin uyardığı artmış sempatik sinir sistemi faaliyetleri yer almaktadır.

Şekil 2.2 Koroner arterlerin, miyokart dokusunun ve iletim sisteminin dahil olduğu ani kardiyak ölüm tetikleyicileri modellemesi.(AKÖ: Ani kardiyak ölüm)



2.7. Günün saatleri ve kardiyovasküler hadise fizyopatolojileri

Murillo ve Tofler (101), kardiyovasküler hadise riskini etkilediği düşünülen fiziksel aktivitenin ve günün saatlerinin, birbirleriyle olan ilişkilerini inceleyen çalışmaları gözden geçirdiler. Bu çalışmalardan elde edilen verilere göre; kan basıncındaki 24 saatlik değişiklikler hassas aterosklerotik plakların rüptürü olasılığı ile ilişkili olabilir (102). Ayrıca, sabahları artmış kortizol seviyeleri, koroner damarların katekolaminlerin vazokonstriktör etkilerine duyarlılığını artırıyor olabileceği de düşünülmektedir. Yine sabah saatlerinde trombositlerin kümelenme yeteneğinin artması da, hassas plaklar üzerindeki fissürlerde oluşabilecek tromboz riskini artırıyor olabilir (103). Son olarak, endotel fonksiyonlarının 24 saatlik değişiminin, vasküler tonus kontrolünü, trombosit kümelenmesini ve fibrinolizi etkileyebileceği de düşünülmektedir (104). Ancak bu fizyolojik değişikliklerin günün belli saatlerindeki egzersize daha çok yanıt verip vermedikleri sorusunun cevabı, henüz yeterince araştırılmamıştır.

2.7.1. Kan basıncı

24 saatlik dönem incelendiğinde, fiziksel aktivite ile kan basıncındaki dalgalanmalar arasındaki ilişkinin çok güçlü olmadığı düşünülmektedir (105). Ancak, uyandıktan sonraki 4 saatlik sürece konsantre olduğunda, kullanılan ilaçların ve alınan öğünlerinin etkisinin görece daha az olması gibi nedenlerle, bu ilişkinin çok daha güçlü olduğu görülür (106). Gün içerisinde kan basıncında görülen dalgalanmaların, fiziksel aktivitedeki değişiklikler ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (106,107).

Hipertansiyonu olan yaşlı hastalarda, 24 saatlik dönemde, fiziksel aktivite ile kan basıncı arasındaki ilişki incelenmiş ve bazı sürpriz sonuçlar elde edilmiştir. Bu hastalarda, özellikle öğle saatlerinde şekerleme (siesta) yapanlarda daha belirgin olarak, öğleden sonraki ölçümlerde kan basıncında düşüş ve ardından yükselmeler gözlenmiştir (108,109). Bazı kardiyak olayların, geç öğleden sonra ve akşam saatlerinde ikincil bir pik yapabildiği biliniyor (Şekil 2.1). Bu bulgular şu hipotezin oluşturulmasına yol açmaktadır; gündüz uykusu ya da siesta, miyokart enfarktüsü ve inme için önemli bir risk faktörüdür (110,111). Gece uykusu ve gündüz uykusu sonrası kan basıncındaki artışın direkt karşılaştırılması, aktivite ve postürün günün farklı zamanlarındaki etkisini çözümlenmeye yardımcı olabilir.

Floras (112), hemodinamik parametrelerdeki 24 saatlik değişim ile ani kardiyak olaylar arasındaki genel bağlantıya, fiziksel aktivitenin etkisini ortaya koyan kanıtları analiz

etmiştir. Onun düşüncesine göre, kan basıncında sabah saatlerinde gözlenen 6%’lık artış, fiziksel aktivitedeki değişime dayandırılabilir. Bu ilişkinin gerçek önemi, ideal olmayan ölçüm metotları ve çeşitli ilaçların etkilerinin yetersiz kontrolü nedeniyle maskelenmektedir. Yine de, sabah egzersizinin seyrek olarak değil de düzenli olarak yapılmasının önerilmesi, kan basıncında belirgin artışa yol açan izometrik egzersizlerden sabah saatlerinde kaçınılması gibi birkaç akla uygun öneriyi hastalarımıza sunabiliriz denilmektedir.

2.7.2. Diğer değişkenler

Ani kardiyak olaylarda kan basıncı dışındaki diğer fizyolojik değişiklikler; sempatik sinir sistemi aktivitesi, trombosit hiperaktivitesi, hiperkoagulabilite, hipofibrinoliz, kan viskozitesi ve artmış vasküler spazmdır. Tüm bu değişkenler 24 saatlik dönemde dalgalanmalar gösterir ve ani kardiyak ölüm ve miyokart enfarktüsünün altında yatan patofizyolojik süreçlerle ilişkilidir. Ama bu süreçlerin, günün belli saatlerindeki egzersize yanıtlarındaki değişkenlikleri konusu yeterince araştırılmamıştır.

2.8. Kronobiyoloji ve fiziksel aktivitenin faydaları

Başarılı egzersiz programları ile yeterli ve güvenli fizyolojik stres seviyeleri oluşturulmakta, kalp hastalığı olan bireylerde faydalı kronik adaptasyonların oluşması sağlanmaktadır (113). Bu yüzden egzersiz programının etkili olup olmadığının değerlendirilmesi,

- Egzersiz yoğunluğunun güvenli ve progresif olarak değiştirilebilmesine
- Egzersiz sıklığı ve süresinde, fonksiyonlarda iyileşme sağlayacak şekilde, değişiklik yapmaya olanak sağlamasına
- Egzersiz programına bağlılığa dayandırılmaktadır

Genellikle kardiyak hastaların egzersiz programları 2-6 ay denetlenmekte, sonrasında hastanın seçimine ve programa göre denetlenmeyen döneme geçilmektedir (114). Denetlenmiş dönemde daha az kardiyak olay gerçekleşmektedir. Denetlenmemiş dönemde gerçekleşen olayların günün belli saatlerine bağlı olduğuna dair çok az bilgi mevcuttur.

Fizyolojik stresin dikkatle izlenmesinde, subjektif değerlendirmelerle birlikte, maksimal kalp hızı yüzdesi ve O₂ kullanımı (VO₂) verilerinin kullanılması, egzersiz yoğunluğunun belirlenmesinde anahtar rol oynar. Sağlıklı bireylerde kontrollü bir egzersiz sürecinde, kalp hızı ve VO₂ ölçümleri genellikle sabah saatlerinde daha düşükken (0600-1000 arası), hissedilen egzersiz yoğunluğu oranları bu saatlerde daha yüksektir (115). Sabah-akşam yanıtları farkı sağlıklı bireylerde %10 düzeyindedir (116). Egzersiz süresi ve zamanı arasındaki ilişkiyi gösterecek şekilde, egzersiz süresince ölçülen fizyolojik değerlerin günün farklı saatlerindeki değişimlerinde azalma olabilir. Örneğin, sabah egzersizinde vücut ısısı genellikle düşük olmasına rağmen, uzamış egzersiz sırasında vücut ısısındaki değişim (egzersiz öncesi ölçümlerle karşılaştırılarak hesaplanıyor) sabah saatlerinde daha fazla olmaktadır (117).

Eğer kalp hızı ve VO₂ değerleri egzersiz yoğunluğunu ayarlama ana kriter olarak kullanılırsa, sabahları belli bir kalp hızı ve VO₂ sağlamak için daha yoğun bir egzersiz gerekeceğinden aşırı güç harcama tehlikesi ortaya çıkar (116). Yine ilginç olarak kalp hızı cevaplarında günlük değişimler, uygulanan bir set egzersiz sonunda ölçüldüğünde (öğleden sonra pik yapar), serbest seçilen fiziksel aktivitelerde ölçülen değerlerden (sabah pik yapar) farklıdır.

Koroner arter hastalarının egzersize günün 24 saatindeki cevabının incelendiği çalışmalar yetersizdir. 11 kalp hastası üzerinde yapılmış bir çalışmada, egzersiz sırasındaki kalp hızı ölçümlerinde saat 0830 ile 1630 arasında fark bulunamamıştır (118). Ancak bu çalışmadaki hastaların egzersiz yoğunluğuna semptomlara göre karar verildiğinden, günün iki farklı zamanıyla uyumlu olmayabilir. Ayrıca çalışmadaki hasta sayısının azlığı, yanlış negatif sonuç çıkmasına yol açmış olabilir.

Sağlıklı bireyler için fonksiyonel performansın göstergeleri olan, kas kuvveti, belli bir set egzersizi yapış süresi ve kısa süreli güç gibi değerlendirmeler, akşam vücut ısısının en yüksek olduğu sıralarda maksimum, vücut ısısının düşük olduğu sabah erken saatlerde ise minimum düzeydedir (116). Bu günlük sapmalar, kişisel egzersiz algısına göre değişiyor gibi görünmekte ve bireyin verilen egzersizi yapma hızı akşamları gündüz saatlerine göre daha yüksek olmaktadır (119). Bazı bireylerin günün erken saatlerinde performanslarının daha yüksek olduğunu düşünmelerine rağmen bu böyle saptanamamıştır (120). Eğer denekler fiziksel aktivite seviyelerini kendileri ayarlamak yerine verilen bir set yoğun

egzersizi yaparlarsa, hem orta hem de maksimale yakın egzersizde subjektif egzersiz algısı sabahları en yüksek seviyede olmaktadır (121).

Egzersiz şeklinin pratikte uygulanışında, egzersiz yapma isteğinin 24 saatlik değişiminin önemli bir yeri vardır. Sağlıklı katılımcıların büyük bir kısmının, öğleden sonranın ortası ile erken akşam saatleri arasında daha yüksek egzersiz yoğunluğunu tolere edebildikleri gözlenmiştir. Egzersiz dönemlerinin bu saatlerde programlanması, kişinin gerekli fizyolojik uyumunu sağlayacak kadar egzersize istekli olması, çalışmanın daha yararlı olmasını sağlıyor gibi gözükmemektedir (116). Egzersizin çaba/yarar oranının 24 saatlik dönemde en uygun şekilde ayarlanması da kardiyak hastaların o egzersiz programına daha fazla katılımını sağlayabilir. Yine de, günün hangi saatinde yapılan egzersizin, uzun vadedeki antrenman programına bağlı fonksiyonel kapasitedeki gelişmeyi arttırdığına yönelik çalışmalar sonuçsuz kalmıştır. Literatürde, koroner arter hastalarının fonksiyonel performanslarının gün içinde karşılaştırıldığı, Sagiv ve arkadaşlarının yaptıkları 15 hastalık tek bir çalışmada, maksimal oksijen tüketimleri ölçülmüş ve saat 1000'daki sonuçların 1700'deki sonuçlardan daha düşük olduğu bulunmuştur (122).

Sonuç olarak sağlıklı bireyler için öğleden sonra veya akşam saatleri, egzersiz toleransı için daha uygundur. Günün hangi saatinde yapılan egzersizle fonksiyonel kapasitede ilerleme oluyor ve program sonunda egzersize katılım ne düzeyde oluyor sorularının yanıtını bulabilmek için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır. Yine Floras'ın (112) belirttiği, sabah egzersizlerinin düzenli yapılması ve izometrik egzersizlerden sabah saatlerinde kaçınılması şeklindeki önerilere uymak akıllıca olacaktır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi Kardiyoloji Polikliniğine başvuran, koroner by-pass cerrahisi geçirmiş, asemptomatik ve düzenli egzersiz yapmalarını önermeyi düşündüğümüz hastalar, aşağıda açıklanmış olan kriterlere göre değerlendirildi. Bu kriterlere uyan ve yazılı onayları alınan 55 hasta, prospektif olarak çalışmaya dahil edildi. Bu çalışma için Başkent Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 25.5.2009 tarihli, 09/138 sayılı etik kurul onayı alındı.

Çalışmamızdaki amacımız, düzenli egzersiz önereceğimiz hastalarımızın, egzersizi daha güvenli olarak yapabilecekleri zaman diliminin sabah saatleri mi yoksa öğleden sonra mı olduğunu saptamaktır. Bunun için hastalarımıza sabah ve öğleden sonra dönemlerinde efor testi yaparak, Duke koşu bandı skorlarını, ulaşabildikleri METS değerlerini, egzersiz sürelerini, kalp hızı değişkenliklerini karşılaştırmayı hedefledik.

Son noktalar:

Çalışmamızın birincil son noktalarımız, sabah ve akşam yapılan egzersiz testlerini, Duke risk skoru, kalp hızı değişkenliği ve efor kapasitesi açısından karşılaştırmak; ikincil son noktası ise sabah ve akşam yapılan egzersiz testlerinde risk belirleyicilerin neler olduğunu göstermektir.

Çalışmaya dahil etme kriterleri:

- Koroner arter by-pass cerrahisi uygulanmış ve operasyon sonrası en az 6 ay zaman geçmiş,
- 25 ile 75 yaşlar arası,
- Asemptomatik
- Daha önce efor testi öyküsü bulunan hastalar

Çalışmadan dışlama kriterleri

- Orta düzeyde veya ciddi kalp kapak darlığı olan hastalar
- Daha önce egzersiz testi yapmamış hastalar
- Stabil veya unstabil anjina pektorisi olan hastalar
- Dekompanze kalp yetmezliği olan hastalar
- Kontrolsüz semptomatik veya hemodinamiyi bozan kardiyak aritmisi veya İleri AV bloğu olan hastalar
- Elektrolit bozukluğu bulunan hastalar
- Kontrolsüz hipertansiyonu bulunan hastalar
- Efor yapmaya engel ortopedik problemi olan hastalar
- Kronik böbrek yetersizliği bulunan hastalar
- Akut miyokart enfarktüsü sonrası iyileşme dönemindeki hastalar
- Akut miyokardit veya perikardit hastaları
- Hipertrofik obstruktif kardiyomyopati veya diğer çıkış yolu obstrüksiyonu bulunan hastalar
- Mental veya fiziksel olarak egzersizi yapamayacak durumdaki hastalar
- Sol ana koroner arter tıkanıklığı olan hastalar
- Akut pulmoner emboli veya aort diseksiyonu saptanan hastalar

Bunun dışında EKG'nin tanısal amaçlı kullanımını engelleyecek,

- Bazal EKG de 1 mm.'den fazla ST çökmesi veya sol dal bloğu bulunan
- Ventriküler preeksitasyon EKG bulguları bulunan
- Kalıcı kalp pili bulunan hastalar

Çalışmaya dahil edilmemiştir.

3.1.Yöntem

Hastaların poliklinik değerlendirmeleri sırasında efor testi yapmaya engel bir duruma sahip olup olmadıkları fizik muayene, EKG ve EKO bulgularıyla araştırıldı. İşlemin yarar ve riskleri kendilerine açıklanıp onayları alındı. Kullanmakta oldukları ilaçlar, sahip oldukları kardiyak risk faktörleri sorgulandı.

Hastaların sahip oldukları kardiyak risk faktörleri kayıt edilirken, Amerikan Kalp Cemiyeti klinik veri standartlarından yararlanıldı (123). Bu standartlara göre, hipertansiyon öyküsü olduğunu belirttiğimiz hastalar, hipertansiyon tanısı almış, diyet egzersiz veya ilaç tedavisi gibi herhangi bir yöntemle tedavi edilmiş veya antihipertansif ilaç kullanmakta olan hastalardır. Ayrıca, çalışmamızda bilinen koroner arter hastalığı bulunan hastalar yer aldığı için, en az iki ölçümde, sistolik kan basıncı >130 mmHg, diyastolik kan basıncı >80 mmHg saptanan hastalar veya daha önce antihipertansif ilaç kullanan hastalar hipertansif olarak kabul edilmiştir (124). Diyabet öyküsü ise, antidiyabetik ilaç ihtiyacının olması veya açlık kan şekeri >126 mg/dl saptanması durumunda kabul edilmiştir. Dislipidemi öyküsü, tanı almış ve/veya tedavi edilen ve tedavi öncesi LDL düzeyi >100 mg/dl ve non-HDL düzeyi >130 mg/dl olarak saptanması durumu olarak kabul edilmiştir. Ebeveyn, kardeş veya çocuklarında 55 yaşından önce, anjina, miyokart enfarktüsü veya ani kardiyak ölüm öyküsü olması koroner arter hastalığı aile hikâyesi olarak kabul edilmiştir. Sigara kullanım, sigara kullanılmakta veya kullanmayı bırakalı 5 yıldan az zaman geçmiş hastalar olarak kabul edilmiştir.

Düzenli egzersiz yapan hastalara egzersiz önerildiğinde ilaçlarında değişiklik yapılmadığı için, hastaların kullandıkları ilaçları aynı saatlerde alarak sabah veya öğleden sonraki egzersiz testlerine gelmeleri önerildi. Egzersizden 2 saat önce hafif bir öğün almaları sağlanıp, gerekli hazırlık sonrası bazal EKG örnekleri incelendi. Bazal kan basıncı ölçümleri yapıldı. Test sırasında hedeflenen maksimum kalp hızı, 220 sayısından hastanın yaşı çıkarılarak hesaplandı. Egzersiz boyunca her 3 dakikada bir EKG ve kan basıncı kontrolü yapıldı. Egzersize hipotansif yanıt geliştiren, egzersizle orta - ağır göğüs ağrısı gelişen veya egzersizle göğüs ağrısında şiddetlenme olan hastalar ve EKG de 2 mm'den daha fazla ST çökmesi olan, ciddi aritmi gelişen hastalarda efor testinin sonlandırılması planlandı. Ayrıca hastanın devam etmek istememesi durumunda da test sonlandırıldı.

Efor testi uygulanırken, bu testte en yaygın olarak kullanılan Bruce protokolünden yararlanıldı. Bu protokolda her üç dakikada bir koşu bandı eğiminin ve yürüme hızının artırıldığı evreler oluşturulmuştur. Her evredeki koşu bandı eğimleri sırasıyla, % 0-%5-%10-%11-%12 ve yürüme hızı ise 1,7-1,7-1,7-2,1-2,5 mil/saat idi.

Çalışmamızda, hastaların sabah saatlerinde (saat 08:00-10:00 arası) ve öğleden sonra (saat 15:00-17:00 arası) olmak üzere iki kez, semptom sınırlı efor testi yapmaları sağlandı. Duke koşu bandı skorları hesaplandı ve bu skora göre de risk belirlenmesi yapıldı. İlk efor testi sonrası ikinci testin 24-48 saat içinde yapılması sağlandı.

Risk değerlendirmesi yaptığımız *Duke Koşubandı Skorlaması*, hastanın egzersiz süresinden (dakika olarak), EKG'deki ST çökmesi miktarının 5 katı (milimetre) ve anjina skorunun 4 katı (eforla anjina yok:0, anjina var:1, anjina efor testinin sonlandırılmasına neden oldu:2) çıkarılarak hesaplandı. Bu değer -11'den küçük olması yüksek risk, -11 ile 5 arası değerler orta risk, 5 ve 5'ten büyük değerler ise düşük risk olarak kabul edildi. Ayrıca, EKG'de ST çökmesi olduğunun söylenebilmesi için, en az iki komşu derivasyonda, üç ardışık atımda, bazal ST çökmesi miktarına göre en az 1 mm artış gösteren ve EKG'deki J noktasından sonra 80 msn devam eden bir çökmenin olması gerekmektedir. Bu skorun prognostik değeri ayaktan izlenen (125) ve sonrasında anjiyografi uygulanan (126) hastalarda gösterilmiştir.

Risk değerlendirmesinde Duke Koşu bandı Skorlaması haricinde *Kalp Hızı Değişkenliği* de kullanılmıştır. Kalp hızı değişkenliği, egzersizle ulaşılan doruk kalp hızından, dinlenme periyodunun 1. dakikasındaki kalp hızının çıkarılmasıyla hesaplanır. 12 atım/dakika veya daha az yavaşlama yüksek risk belirteçidir.

Yine risk değerlendirmede kullandığımız bir diğer ölçüt, *Hız basınç ikili üretimidir (rate pressure product)*. Kalp hızı ve sistolik kan basıncı değerlerinin birbirleriyle çarpımıyla elde edilir. Birimi mmHg. atım/dakikadır.

Hastaların, tam kan sayımı, böbrek fonksiyon testleri, açlık kan şekeri düzeyleri, AST, ALT, ürik asit, total kolesterol, LDL, HDL, trigliserid, CRP düzeyleri de not edildi.

3.2. İstatistiksel Analiz

Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uyumu Shapiro-Wilk testi ile kontrol edildi. Grup varyanslarının homojenliği ise Levene testi ile analiz edildi. Normal dağılım gösteren

ve grup varyansları homojen olan değişkenlere ilişkin bağımsız grup ortalamalarının karşılaştırılması amacı ile Student's t testi kullanıldı. Parametrik testlerin ön şartlarının yerine gelmediği değişkenlere ilişkin bağımsız grup ortalamalarının karşılaştırılması amacıyla Mann-Whitney U testi kullanıldı. Bağımlı grup ortalamalarının karşılaştırılmasında ise Wilcoxon işaret testi kullanıldı. Sonuçlar ortalama±standart sapma ve ortanca değer olarak ifade edildi. Kategorik değişkenler ise Fisher Exact ve bağımlı iki oran testleri ile analiz edildi. Sonuçlar n ve % olarak ifade edildi. p<0.05 düzeyi istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Veri seti SPSS 13.0 ve MINITAB 15.0 istatistik yazılımları ile değerlendirildi.

3.3. Hasta özellikleri

Çalışmaya, yaş ortalamaları 62,6 ±7,9 olan (erkeklerde 63,3 ±7,9 ,kadınlarda 57,7 ±7,1) 55 hasta (7 kadın, 48 erkek) alındı (yapılan güç analizinde en az 44 hastanın yeterli olduğu belirlenmiştir). Hastaların genel özellikleri, sahip oldukları risk faktörleri ve almakta oldukları ilaçlar Tablo 3.1'de gösterilmiştir.

Tablo 3.1 Çalışmaya alınan hastaların genel özellikleri, sahip oldukları risk faktörleri ve almakta oldukları ilaçlar

Özellikler	Hastalar n=55
Yaş, (yıl)	62.6 ±7.9
Cinsiyet, erkek, n (%)	48 (87,3)
Hipertansiyon, n (%)	45 (81,8)
DM, n (%)	3 (5,5)
Sigara kullanımı, n (%)	15 (27,3)
Hiperlipidemi,	48 (87,3)
Ailede KAH öyküsü, n (%)	9 (16,4)
Kullanılan ilaçlar	
Betabloker, n (%)	31 (56,4)
ACEİ, n (%)	16 (29,1)
ARB, n (%)	11 (20)
Kalsiyum KB	24 (43,6)
ASA, n (%)	51 (92,7)
Statin, n (%)	38 (70,4)
Nitrat, n (%)	5 (9)
Diüretik, n (%)	1 (1,8)
Klopidogrel, n (%)	6 (10,9)
Alfa bloker, n (%)	2 (3,6)

DM: Diyabetes mellitus, KAH: Koroner arter hastalığı, ACEİ: Anjiyotensin dönüştürü enzim inhibitörü, ARB: Anjiyotensin reseptör blokeri, ASA: Asetil salisilik asit, Kalsiyum KB: Kalsiyum kanal blokeri

4.BULGULAR

Her bir hastanın sabah ve öğleden sonra yapılan egzersiz testleri sonrası elde edilen sonuçları Tablo 4.1’de gösterilmektedir.

4.1.Duke koşu bandı skoru ile günün saatleri ilişkisi

Hastaların Duke koşu bandı skorları ortalamaları göz önüne alındığında, sabah ve öğleden sonraki egzersiz testleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p: 0.705). [Sabah (ort. \pm std. sapma): 4.64 ± 4.08 , öğleden sonra (ort. \pm std. sapma): $4,53 \pm 4,19$] (Tablo 4.2).

Hastaları Duke koşu bandı skorlarına göre risk sınıflarına ayırdığımızda, sabah ve öğleden sonraki risk düzeyleri arasında yine istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p:0.844). [Düşük riskli hasta yüzdeleri, sabah: % 63.6 (n:35), öğleden sonra: % 61.8 (n:34); orta-yüksek riskli hasta yüzdeleri, sabah: % 36.4 (n:20), öğleden sonra: % 38.2 (n:21)] (Tablo 4.3 ve Tablo 4.4).

4.2.Ulaşılan METS değerleri ile günün saatleri ilişkisi

Hastaların ulaştıkları METS değerleri ortalamaları göz önüne alındığında, sabah ve öğleden sonraki egzersiz testleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p: 0.191). [Sabah (ort. \pm std. sapma): $11,36 \pm 1,92$; öğleden sonra (ort. \pm std. sapma): $11,14 \pm 2,05$] (Tablo 4.2).

4.3.Egzersiz süresi ile günün saatleri ilişkisi

Hastaların egzersiz süreleri (saniye cinsinden) göz önüne alındığında, sabah ve öğleden sonraki semptom sınırlı egzersiz testlerindeki süreler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p: 0.623). [Egzersiz süreleri (ort. \pm std. sapma), sabah: 419.4 ± 103.4 saniye; öğleden sonra: 423.1 ± 104.9 saniye] (Tablo 4.2).

Tablo 4.1 Egzersiz testi sonuçlarının sabah ve öğleden sonraya göre değişimi

Hasta	Greft	DTSs	DTSös	KHDs	KHDös	İÜs	İÜös	ESs	ESös	METSs	METSös
1	S	8	7	0	0	28620	28440	493	465	12,6	12,6
2	L	-5	-4	0	0	28917	27900	342	375	9,5	9,5
3	R	7	8	0	1	19500	14490	454	502	12,6	12,6
4	.	6	6	0	0	33005	23850	377	381	9,5	9,5
5	L	6	5	0	0	18542	22348	300	300	9,5	9,5
6	S	4	3	0	0	20320	23865	250	228	9,5	5,1
7	S	1	1	0	0	23001	21156	365	382	9,5	9,5
8	S+R	1	1	0	0	23360	23572	368	360	9,5	9,5
9	S	4	4	0	0	26030	23970	252	254	9,5	9,5
10	.	8	7	0	0	21760	21440	488	450	12,6	12,6
11	S	5	5	0	0	24480	28830	316	300	9,5	9,5
12	.	5	5	1	0	20100	21600	300	300	9,5	9,5
13	S+R	7	6	0	0	25550	23760	426	360	12,6	9,5
14	R	6	6	0	0	25375	24650	413	413	9,5	9,5
15	S+R	7	8	0	0	23360	30396	464	481	12,6	12,6
16	.	5	0	0	0	23270	26030	319	300	9,5	9,5
17	R	8	3	0	0	28992	24090	513	493	12,6	12,6
18	S+R	2	1	1	0	26656	18150	443	406	12,6	9,5
19	S	2	-2	0	0	26752	25500	420	480	12,6	12,6
20	S+R	5	6	0	0	23400	18060	316	370	9,5	9,5
21	R	6	7	0	0	24386	15730	368	420	9,5	12,6
22	S	0	2	1	0	20160	17145	344	437	12,6	12,6
23	S+R	5	4	0	0	24510	24000	321	240	9,5	9,5
24	S	10	8	0	0	25380	21027	600	514	14,6	12,6
25	S	4	4	0	0	18648	23360	260	256	9,5	9,5
26	L	7	7	0	0	25080	28800	463	454	12,6	12,6
27	S	2	2	0	0	24120	20445	480	448	12,6	12,6
28	S	3	-1	1	1	24252	24795	526	587	12,6	12,6
29	S+R	7	8	1	0	23715	22165	472	480	12,6	12,6
30	S	11	11	0	0	33598	22932	661	702	14,6	14,6
31	S+R	3	7	1	0	27180	29400	471	462	12,6	12,6
32	S	10	8	0	0	29893	29216	620	524	14,6	12,6
33	S	7	8	0	0	28730	22100	467	504	12,6	12,6
34	S+R	5	5	1	1	23840	22350	330	320	9,5	9,5
35	L	0	1	0	0	27540	22350	330	389	9,5	9,5
36	R	9	8	0	0	22278	22400	546	480	12,6	12,6
37	R	7	7	0	0	27122	24140	450	466	12,6	12,6
38	S	8	8	0	0	25920	22050	492	523	12,6	12,6
39	.	4	5	0	0	26784	22528	278	300	9,5	9,5
40	R	3	10	0	0	16960	21240	555	600	12,6	14,6
41	S+R	5	6	0	0	20580	24650	342	390	9,5	9,5
42	.	7	7	0	0	22050	22240	449	456	12,6	12,6
43	L	8	8	0	0	15327	17136	480	490	12,6	12,6
44	S+R	8	8	0	0	27690	26460	502	480	12,6	12,6
45	S+R	8	8	0	0	21920	20400	523	490	12,6	12,6
46	S+R	6	4	0	0	21754	22950	405	548	9,5	12,6
47	S	-8	-7	1	1	34650	31920	435	510	12,6	12,6
48	L	10	10	0	0	27200	27370	616	617	14,6	14,6
49	.	7	6	0	0	18765	21120	436	396	12,6	12,6
50	S	0	-9	0	0	16128	15375	339	384	9,5	9,5
51	L	-2	6	0	0	22935	16637	441	403	12,6	9,5
52	S	3	3	0	0	19965	15515	182	180	5,1	5,1
53	.	-8	-4	0	0	38304	26820	444	393	12,6	9,5
54	S	8	8	0	0	34029	33950	507	517	12,6	12,6
55	.	0	0	0	0	18054	21228	316	311	9,5	9,5

S:Lima+Safe, **R:**Lima+Radial , **S+R:**Lima+Safe +Radial ,**L:**Lima **DTs:** Duke treadmill skoru sabah, **DTs:** Duke treadmill skoru öğleden sonra, **KHDs:** Kalp hızı değişkenliği sabah, **KHDs:** Kalp hızı değişkenliği öğleden sonra, (**0:**düşük risk, **1** yüksek riski göstermektedir.) **İÜs:** İkili üretim(hız basınç ikili üretimi, rate pressure product-double product) sabah, **İÜs:**İkili üretim öğleden sonra, **ESs:** Egzersiz süresi sabah, **ESs:** Egzersiz süresi öğleden sonra, **METSs:** Metabolik eşdeğer sabah, **METSs:** Metabolik eşdeğer öğleden sonra
Not: (.) ameliyat raporuna ulaşılamayan hastalar

Tablo 4.2 : Duke koşu bandı skorunun, METS'in, egzersiz süresinin, kalp hızı değişkenliği miktarının ve hız basınç ikili üretim değerinin günün zamanı ile ilişkisi

	SABAH	ÖĞLEDEN SONRA	
	n=55	n=55	p değeri
Duke koşubandı skoru	4.64 ± 4.08 (5.0)	4.53 ± 4.19 (6.0)	0.705
METS ml/kg/dk	11.36 ± 1.92 (12.6)	11.14 ± 2.05 (12.6)	0.191
Egzersiz süresi saniye	419.4± 103.4 (436)	423.1± 104.9 (437)	0.623
Kalp hızı değişkenliği atım/dk	26.6 ± 11.7 (26.0)	27.4 ± 10.5 (26.0)	<0.001
İkili üretim(hız basınç üretimi) mmHg.atım /dk	24553 ± 4756 (24252)	23164 ± 4230 (22932)	0.023

Ortalama ± std. sapma, Ortanca değerleri gösterilmiştir (parentez içerisinde)
METS: Metabolik eşdeğer

4.4.Kalp hızı değişkenliği ile günün saatleri ilişkisi

Hastaların kalp hızı değişkenliklerine göre risk düzeyleri göz önüne alındığında, sabah ve öğleden sonra arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p:0.540). [Düşük riskli hasta yüzdeleri, sabah: % 85.4 (n: 47), öğleden sonra: % 92.7 (n: 51); orta-yüksek riskli hasta yüzdeleri sabah: % 14.5 (n: 8), öğleden sonra: % 7.2 (n: 4)]. (Tablo 4.3 ve Tablo 4.4).

Hastaların, egzersiz testinin sonlandırıldığı andaki kalp hızları ile dinlenme döneminin 1. dakikasındaki kalp hızlarının farkları ortalaması göz önüne alındığında, istatistiksel olarak

anlamli fark saptandi (p<0.001). [Sabah (ort. ± std. sapma): 26.6 ± 11.7 atim/dk, öğleden sonra (ortalama ± standart sapma): 27.4 ± 10.5 atim/dk](Tablo 4.2).

Tablo 4.3 Sabah ve akşam egzersizlerinde, Duke koşubandı skoru ve kalp hızı değişkenliğine göre düşük riskli olma sıklığı

	Sabah Egzersizi n= 55	Akşam Egzersizi n = 55	p değeri
DTS'ye göre düşük risk sıklığı, n (%)	35 (63.6)	34 (61.8)	0.844
KHD göre düşük risk sıklığı, n (%)	48 (87.2)	50 (90.9)	0.540

DTS:Duke koşubandı skoru, KHD: Kalp hızı değişkenliği

Tablo 4.4 Sabah ve akşam egzersizlerinde, Duke koşubandı skoru ve kalp hızı değişkenliğine göre yüksek riskli olma sıklığı

	Sabah Egzersizi n= 55	Akşam Egzersizi n= 55	p değeri
DTS'ye göre yüksek risk sıklığı n (%)	20 (36.4)	21 (38.2)	0.844
KHD'ye göre yüksek risk sıklığı n:(%)	7 (12.7)	5 (9.0)	0.540

DTS: Duke koşubandı skoru, KHD: Kalp hızı değişkenliği

4.5. İkili üretim (hız basınç üretimi) ile günün saatleri ilişkisi

Hastaların sabah ve öğleden sonraki testlerinde, maksimal egzersizdeki **hız**-basınç ikili üretim değerleri ortalamaları göz önüne alındığında, istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p:0,023). Sabah egzersizinde daha yüksek hız basınç ikili üretimi ortalama

değerlerine ulaşıldı. [Sabah (ort. \pm std. sapma): 24553 \pm 4756 mmHg.atım /dakika , öğleden sonra (ort. \pm std. sapma): 23164 \pm 4230 mmHg.atım /dakika] (Tablo 4.2).

4.6. Günün farklı zamanlarında yüksek ve düşük riskli olmanın belirleyicileri

Sabah ve öğleden sonraki egzersiz testlerindeki Duke koşu bandı skorlarına göre düşük ve orta-yüksek riskli olarak sınıflandırılan hastaların özellikleri, sahip oldukları risk faktörleri ve kullandıkları ilaçlar tek değişkenli analiz yapılarak karşılaştırılmıştır. Sonuçlar tablo 4.5'te özetlenmiştir. Buna göre, yaşlı hastalar (p: 0.007), statin kullanmayan hastalar (p: 0.034) ve hemoglobin düzeyi görece düşük olan hastalar (p: 0.013) tüm saatlerdeki egzersiz testleri göz önüne alındığında daha riskli grupta yer almıştır. [hastaların yaşı (ort. \pm std. sapma), düşük riskli: 60.1 \pm 8.2, orta- yüksek riskli: 65.8 \pm 6.3; statin kullanımı: düşük riskli hastalarda %83.3 (n:25), orta-yüksek riskli hastalarda: %54.2 (n: 13); hemoglobin düzeyi (ort. \pm std. sapma), düşük riskli hastalar: 15.0 \pm 1.1 mg/dl, orta-yüksek riskli hastalar: 14.0 \pm 1.4 mg/dl]. Triglisericid düzeyi düşük olan hastalar da ilginç bir şekilde yüksek riskli grupta yer almaktadır. (p: 0.032) [düşük riskli hastalarda (ort. \pm std. sapma): 166.9 \pm 85.0 mg/dl, orta-yüksek riskli hastalarda (ort. \pm std. sapma): 121.5 \pm 51.0 mg/dl].

Kalp hızı değişkenliği göz önüne alınarak tüm hastalara bakıldığında sonuçlar Tablo 4.6'da özetlenmiştir. Kalsiyum kanal blokörü kullanan hastalar tüm zamanlarda kalp hızı değişkenliği göz önüne alındığında daha riskli hastalar gibi görünmektedir (p:0.007) [kalsiyum kanal blokörü kullanımı, düşük riskli hastalarda: %34.8 (n: 16), yüksek riskli hastalarda: %88.9 (n: 8)].

Sabah egzersiz testi uyguladığımız hastalarda Duke koşubandı skoruna göre risk belirleyicileri Tablo 4.7'de özetlenmiştir. EKG anormalliği olan hastalar (p:0,037), beta bloker kullanan hastalar (p:0,049), ve ACE inhibitörü kullanan hastalar (p:0,014) sabah egzersizinde riskli grupta yer almıştır [EKG anormalliği, düşük riskli hastalarda: %25.7(n: 9), orta-yüksek riskli hastalarda: %57.9 (n:11); beta bloker kullanımı, düşük riskli hastalarda: %45.7 (n:16), orta-yüksek riskli hastalarda: %75 (n: 13); ACE inhibitörü kullanımı, düşük riskli hastalarda: %17.1 (n: 6), orta-yüksek riskli hastalarda: %50 (n: 10)]. Öğleden sonraki Duke koşubandı skorları karşılaştırıldığında (Tablo 4.8), yaşlı hastalar (p: 0.018), EKG anormalliği olan hastalar (p: 0,046), ve hemoglobin düzeyi görece düşük olan hastalar (p: 0.007) daha riskli grupta yer almıştır [hastaların yaşı (ort. \pm std. sapma) düşük riskli: 60.6 \pm 8.1 yıl, orta- yüksek riskli: 65.8 \pm 6.6 yıl; EKG anormalliği,

düşük riskli hastalarda: %26,5 (n: 9), orta-yüksek riskli hastalarda: %55,0 (n:11); hastaların hemoglobin düzeyi (ort. \pm std. sapma); düşük riskli: 15.0 \pm 1.1 mg/dl, orta-yüksek riskli: 13.9 \pm 1.5 mg/dl]. İlginç olarak beta bloker ve ACE inhibitör kullanan hastalar, öğleden sonraki Duke koşubandı skorları karşılaştırıldığında daha riskli grupta yer almamıştır.

Tablo 4.5 Tüm zamanlarda, Duke koşubandı skoruna göre düşük ve orta yüksek riskli olmanın belirleyicileri

Duke Koşubandı Skoru

Sabah ve öğleden sonra	Düşük risk n:31	Orta-Yüksek risk n:24	P değeri
Yaş, (yıl)	60.1 \pm 8.2	65.8 \pm 6.3	0.007
Cinsiyet Kadın, n (%)	3 (9.7)	4 (16.7)	0.686
Cinsiyet Erkek, n (%)	28 (90.3)	20 (83.3)	0.686
Arter greft, n (%)	11 (35.4)	4 (16.6)	0.128
Arter +ven greft, n (%)	15 (48.3)	16 (66.6)	0.128
HT, n (%)	25 (80.6)	20 (83.3)	1.000
DM, n (%)	2 (6.5)	1 (4.2)	1.000
Sigara, n (%)	7 (22.6)	8 (33.3)	0.543
HL, n (%)	27 (87.1)	21 (87.5)	1.000
Ailede KAH, n (%)	8 (25.8)	1 (4.2)	0.062
β -Bloker, n (%)	15 (48.4)	16 (66.7)	0.273
ACEİ, n (%)	6 (19.4)	10 (41.7)	0.083
ARB, n (%)	8 (25.8)	3 (12.5)	0.314
KKB, n (%)	12 (38.7)	12 (50)	0.426
ASA, n (%)	28 (90.3)	23 (95.8)	0.624
Statin, n (%)	25 (83.3)	13 (54.2)	0.034
Nitrat, n (%)	2 (6.5)	3 (12.5)	0.643
Klopidogrel, n (%)	3 (9.7)	3 (12.5)	1.000
Tam revas., n (%)	21 (75)	10 (62.5)	0.496
EKO'da patoloji, n (%)	17 (54.8)	11 (47.8)	0.784
EKG'de patoloji, n (%)	8 (25.8)	12 (52.2)	0.086
Açlık kan şekeri, (mg/dl)	105.6 \pm 28.8	113.9 \pm 42.8	0.433
LDL, (mg/dl)	103.3 \pm 30.5	102.7 \pm 33.5	0.952
Trigliserid, (mg/dl)	166.9 \pm 85.0	121.5 \pm 51.0	0.032
Hemoglobin, (mg/dl)	15.0 \pm 1.1	14.0 \pm 1.4	0.013

HT: Hipertansiyon, DM: Diyabetes mellitus, KAH: Koroner arter hastalığı, ACE: Anjiyotensin dönüştürücü enzim, ARB: Anjiyotensin reseptör blokleri, ASA: Asetil salisilik asit, Tam revask.: Tam revaskularize, EKO: Ekokardiyografi, DTS t: Duke koşu bandı skoru, toplam

Tablo 4.6 Tüm zamanlardaki kalp hızı değişkenliğine göre düşük ve yüksek riskli olmanın belirleyicileri (toplam)

Kalp Hızı Değişkenliği

Sabah ve öğleden sonra	Düşük risk n:46	Yüksek risk n:9	P değeri
Yaş, (yıl)	61.9 ± 8.0	66.2 ±6.6	0.140
Cinsiyet Kadın, n (%)	7 (15.2)	0 (0)	0.585
Cinsiyet Erkek, n (%)	39 (84.8)	9 (100)	0.585
Arter greft, n (%)	14 (30.4)	1 (11.1)	0.243
Arter +ven greft, n (%)	24 (52.1)	7 (77.7)	0.243
HT, n (%)	36 (78.3)	9 (100)	0.186
DM, n (%)	3 (6.5)	0 (0)	1.000
Sigara, n (%)	13 (28.3)	2 (22.2)	1.000
HL, n (%)	39 (84.8)	9 (100)	0.585
Ailede KAH, n (%)	8 (17.4)	1 (11.1)	1.000
β-Bloker, n (%)	28 (60.9)	3 (33.3)	0.157
ACEİ, n (%)	13 (28.3)	3 (33.3)	0.710
ARB, n (%)	9 (19.6)	2 (22.2)	1.000
KKB, n (%)	16 (34.8)	8 (88.9)	0.007
ASA, n (%)	42 (91.3)	9 (100)	1.000
Statin, n (%)	33 (71.7)	5 (62.5)	0.682
Nitrat, n (%)	4(8.7)	1 (11.1)	1.000
Klopidogrel, n (%)	6 (13)	0 (0)	0.574
Tam revas., n (%)	25 (69.4)	6 (75.0)	1.000
EKO'da patoloji, n (%)	23 (51.1)	5 (55.6)	1.000
EKG'de patoloji, n (%)	17 (37.8)	3 (33.3)	1.000
Açlık kan şekeri, (mg/dl)	109.6 ±37.8	106.4 ±15.3	0.828
LDL, (mg/dl)	104.5 ±33.2	96.4 ±22.6	0.492
Trigliserid, (mg/dl)	148.8 ±73.7	138.3 ±84.3	0.707
Hemoglobin, (mg/dl)	14.5 ±1.3	14.7 ±1.6	0.723

HT: Hipertansiyon, DM: Diyabetes mellitus, KAH: Koroner arter hastalığı, ACE: Anjiyotensin dönüştürücü enzim, ARB: Anjiyotensin reseptör blokleri, ASA: Asetil salisilik asit, Tam revask.: Tam revaskularize, EKO: Ekokardiyografi, DTS t: Duke koşu bandı skoru, toplam

Tablo 4.7 Sabah egzersiz testi uyguladığımız hastalarda Duke koşubandı skoruna göre risk belirleyicileri

Duke Koşubandı Skoru

SABAH	Düşük risk n:35	Orta-Yüksek risk n:20	P değeri
Yaş, (yıl)	61.2 ±8.4	65.1 ±6.6	0.081
Cinsiyet Kadın, n (%)	3 (8.5)	4 (20)	0.242
Cinsiyet Erkek, n (%)	32 (91,5)	16 (80)	0.242
Arter greft, n (%)	12 (34.2)	3 (1.5)	0.117
Arter +ven greft, n (%)	17 (48.5)	14 (70)	0.117
HT, n (%)	29 (82.9)	16 (80.0)	1.000
DM, n (%)	2 (5.7)	1 (5.0)	1.000
Sigara, n (%)	7 (20)	8 (40)	0.128
HL, n (%)	31 (88.6)	17 (85)	0.696
Ailede KAH, n (%)	8 (22.9)	1 (5.0)	0,133
β-Bloker, n (%)	16 (45.7)	15 (75)	0,049
ACEİ , n (%)	6 (17.1)	10 (50)	0,014
ARB , n (%)	9 (25.7)	2 (10)	0,293
KKB, n (%)	15 (42.9)	9 (43.6)	1,000
ASA , n (%)	32 (91.4)	19 (95.0)	1,000
Statin, n (%)	27 (79.4)	11 (55.0)	0,072
Nitrat, n (%)	2 (5.7)	3 (15.0)	0,342
Klopidogrel, n (%)	4 (11.4)	2 (10)	1,000
Tam revas., n (%)	22 (73.3)	9 (64.3)	0,724
EKO'da patoloji, n (%)	18 (51.4)	10 (52.6)	1,000
EKG'de patoloji, n (%)	9 (25.7)	11 (57.9)	0,037
Açlık kan şekeri, (mg/dl)	103.6± 27.4	119.8 ±46.1	0.136
LDL, (mg/dl)	101.0± 30.2	106.6 ±34.4	0.552
Trigliserid, (mg/dl)	159.8± 83.0	124.0± 52.5	0.105
Hemoglobin, (mg/dl)	14.8 ±1.3	14.2 ±1.4	0.226

HT: Hipertansiyon, DM: Diyabetes mellitus, KAH: Koroner arter hastalığı, ACE: Anjiyotensin dönüştürücü enzim, ARB: Anjiyotensin reseptör blokeri, ASA: Asetil salisilik asit, Tam revas.: Tam revaskularize, EKO: Ekokardiyografi, DTS t: Duke koşubandı skoru, toplam

Kalp hızı değişkenliği yönünden bakıldığında ise, sabah (Tablo 4.9) yaşlı hastalar (p: 0.029) ve kalsiyum kanal blokörü kullanan hastalar (p:0.035) yüksek riskli grupta yer almıştır [hastaların yaşı (ort. ± std. sapma); düşük riskli: 61.7± 8.0 yıl, yüksek riskli: 68.7± 4.3 yıl; kalsiyum kanal blokörü kullanımı, düşük riskli hastalarda: %37.5 (n: 19), yüksek

riskli hastalarda: %85.7 (n: 6)]. Öğleden sonraki kalp hızı değişkenliği karşılaştırıldığında (Tablo 4.10), sadece kalsiyum kanal blokeri kullanan hastaların yüksek riskli grupta yer aldığını görüyoruz (p: 0.012) [düşük riskli hastalarda: %38 (n: 19), yüksek riskli hastalarda: %100 (n: 5)].

Tablo 4.8 Öğleden sonra egzersiz testi uyguladığımız hastalarda Duke koşubandı skoruna göre risk belirleyicileri

Duke Koşubandı Skoru

ÖĞLEDEN SONRA	Düşük risk n:34	Orta-Yüksek risk n:21	P değeri
Yaş, (yıl)	60.6 ±8.1	65.8 ±6.6	0.018
Cinsiyet Kadın, n (%)	3(8,8)	4(19,0)	0.408
Cinsiyet Erkek, n (%)	31(91,2)	17(81)	0.408
Arter greft, n (%)	12 (35.2)	3 (14.2)	0.107
Arter +ven greft, n (%)	16 (47.0)	15 (71.4)	0.107
HT, n (%)	27(79,4)	18(85,7)	0.725
DM, n (%)	2(5,9)	1(4,8)	1.000
Sigara, n (%)	9(26,5)	6(28,6)	1.000
HL, n (%)	30(88,2)	18(85,7)	1,000
Ailede KAH, n (%)	8(23,5)	1(4,8)	0.131
β-Bloker, n (%)	18(52,9)	13(61,9)	0,584
ACEİ, n (%)	8(23,5)	8(38,1)	0,360
ARB, n (%)	8(23,5)	3(14,3)	0,502
KKB, n (%)	13(38,2)	11(52,4)	0,403
ASA, n (%)	31(91,2)	20(95,2)	1,000
Statin, n (%)	26(78,8)	12(57,1)	0,128
Nitrat, n (%)	3(8,8)	2(9,5)	1,000
Klopidogrel, n (%)	3(8,8)	3(14,3)	0,664
Tam revas., n (%)	21(70)	10(71,4)	1,000
EKO'da patoloji, n (%)	19(55,9)	9(45,0)	0,574
EKG'de patoloji, n (%)	9(26,5)	11(55,0)	0,046
Açlık kan şekeri, (mg/dl)	106.2 ±27.9	113.7 ±45.2	0.485
LDL, (mg/dl)	104.1 ±31.5	101.5 ±32.3	0.776
Trigliserid, (mg/dl)	161.3 ±85.3	125.4 ±50.5	0.098
Hemoglobin, (mg/dl)	15.0 ±1.1	13.9 ±1.5	0.007

HT: Hipertansiyon, DM: Diyabetes mellitus, KAH: Koroner arter hastalığı, ACE: Anjiyotensin dönüştürücü enzim, ARB: Anjiyotensin reseptör blokeri, ASA: Asetil salisilik asit, Tam revask.: Tam revaskülarize, EKO: Ekokardiyografi, DTS t: Duke koşu bandı skoru, toplam

Tablo 4.9 Sabahki kalp hızı değişkenliğine göre düşük ve yüksek riskli olmanın belirleyicileri

Kalp Hızı Değişkenliği

	Düşük risk n:48	Yüksek risk n:7	P değeri
Yaş, (yıl)	61.7± 8.0	68.7± 4.3	0.029
Cinsiyet Kadın, n (%)	7 (14.6)	0 (0)	0.577
Cinsiyet Erkek, n (%)	41 (85.4)	7 (100)	0.577
Arter greft, n (%)	15 (31.2)	0 (0)	0.157
Arter +ven greft, n (%)	25 (52.0)	6 (85.7)	0.157
HT, n (%)	38 (79.2)	7 (100)	0.328
DM, n (%)	3 (6.3)	0 (0)	1.000
Sigara, n (%)	13 (27.1)	2 (28.6)	1.000
HL, n (%)	41 (85.4)	7 (100)	0.577
Ailede KAH, n (%)	8 (16.7)	1 (14.3)	1.000
β-Bloker, n (%)	28 (58.3)	3 (42.9)	0.686
ACEİ, n (%)	14 (29.2)	2 (28.6)	1.000
ARB, n (%)	10 (20.8)	1 (14.3)	1.000
KKB, n (%)	19 (37.5)	6 (85.7)	0.035
ASA, n (%)	44 (91.7)	7 (100)	1.000
Statin, n (%)	34 (72.3)	4 (57.1)	0.410
Nitrat, n (%)	5 (10.4)	0 (0)	1.000
Klopidogrel, n (%)	6 (12.5)	0 (0)	1.000
Tam revas., n (%)	27 (71.1)	4 (66.7)	1.000
EKO'da patoloji, n (%)	24 (51.1)	4 (57.1)	1.000
EKG'de patoloji, n (%)	17 (36.2)	3 (42.9)	1.000
Açlık kan şekeri, (mg/dl)	109.6 ± 37.1	104.6 ± 13.3	0.764
LDL, (mg/dl)	104.0 ± 32.5	97.1 ± 25.6	0.597
Trigliserid, (mg/dl)	149.1 ± 72.0	133.5± 96.6	0.695
Hemoglobin, (mg/dl)	14.6 ± 1.3	14.3 ± 1.5	0.690

HT: Hipertansiyon, DM: Diyabetes mellitus, KAH: Koroner arter hastalığı, ACE: Anjiyotensin dönüştürücü enzim, ARB: Anjiyotensin reseptör blokleri, ASA: Asetil salisilik asit, Tam revask.: Tam revaskülarize, EKO: Ekokardiyografi, DTS t: Duke koşu bandı skoru, toplam

Tablo 4.10 Öğleden sonraki kalp hızı değişkenliğine göre düşük ve yüksek riskli olmanın belirleyicileri

Kalp Hızı Değişkenliği

	Düşük risk n:50	Yüksek risk n:5	P değeri
Yaş, (yıl)	62.5 ±8.0	63.6 ±8.0	0.766
Cinsiyet Kadın, n (%)	7 (14.09)	0 (0)	1.000
Cinsiyet Erkek, n (%)	43 (86)	5 (100)	1.000
Arter greft, n (%)	14 (28)	1 (20)	1.000
Arter +ven greft, n (%)	27 (54)	4 (80)	1.000
HT, n (%)	40 (80)	5 (100)	0.572
DM, n (%)	3 (6.0)	0 (0)	1.000
Sigara, n (%)	15 (30)	0 (0)	0.308
HL, n (%)	43 (86)	5 (100)	1.000
Ailede KAH, n (%)	9 (18.0)	0 (0)	0.578
β-Bloker, n (%)	30 (60)	1 (20)	0.156
ACEİ , n (%)	15 (30)	1 (20)	1.000
ARB , n (%)	10 (20)	1 (20)	1.000
KKB, n (%)	19 (38)	5 (100)	0.012
ASA , n (%)	46 (92)	5 (100)	1.000
Statin, n (%)	36 (72)	2 (40)	0.573
Nitrat, n (%)	4 (8)	1(20)	0.391
Klopidogrel, n (%)	6 (12)	0 (0)	1.000
Tam revas., n (%)	27 (54)	4 (80)	1.000
EKO'da patoloji, n (%)	25(50)	3(60)	1.000
EKG'de patoloji, n (%)	18 (36)	2 (40)	1.000
Açlık kan şekeri, (mg/dl)	109.4 ±36,6	106.2 ±17.8	0.866
LDL, (mg/dl)	102.7± 32.8	106.2 ±18.0	0.819
Trigliserid, (mg/dl)	144.9 ±73.4	165.6 ±94.5	0.564
Hemoglobin, (mg/dl)	14.5 ± 1.3	15.8 ±0.8	0.069

HT: Hipertansiyon, DM: Diyabetes mellitus, KAH: Koroner arter hastalığı, ACE: Anjiyotensin dönüştürücü enzim, ARB: Anjiyotensin reseptör blokleri, ASA: Asetil salisilik asit, Tam revas.: Tam revaskülarize, EKO: Ekokardiyografi, DTS t: Duke koşu bandı skoru, toplam

5. TARTIŞMA

Sabah ile akşam saatlerinin kardiyak olay gelişim riski açısından farklı olduğu ve kardiyak hadiselerin sabahları daha çok gerçekleştiği bilinmektedir (96,97). Akut kardiyak hadiselerin sabah olmasının en önemli nedeninin adrenerjik aktivitedeki artış olduğu düşünülmektedir (100). Kardiyak olaylarda görülen bu varyasyon, kardiyak açıdan stresi arttıran fiziksel egzersizin günün farklı saatlerinde yapılmasının, kardiyak olayları arttırmayacağı sorusunu akla getirmiştir.

Son yıllarda basında, sabah ve akşam saatlerinde yapılan egzersizin farklı seviyede risk içerdiğini anlatan yazılara rastlamaktayız. Bazı popüler gazetelerde özellikle sabah egzersizinin tehlikeli olduğundan bahsedilmektedir. Koroner arter hastalarında güvenli olarak yapılan egzersizin faydaları bilinmektedir (1,6,9,11,13,15). Biz bu çalışmada koroner by-pass ameliyatı geçiren hastalarda günün farklı saatlerinde egzersiz yapmanın farklı seviyede risk içerip içermediğini araştırdık.

Kalp hızı değişkenliği, hız basınç ikili üretimi gibi bazı parametreler, sempatik aktivite düzeyini anlamamıza yardımcı olmaktadır. Kalp hızı değişkenliği, egzersizi sonlandırma sonrası kalp hızında yavaşlama düzeyine bakılarak değerlendirilir. Kalp hızında yavaşlamanın az olması, vagal tonus azalması ve mortalite artışı ile ilişkilidir. Bu parametrenin prognostik değeri, egzersiz düzeyinden, betabloker kullanımından, koroner arter hastalığı ciddiyetinden, sol ventrikül fonksiyonundan, kronotropik yetersizlik veya anjina varlığından, duke koşu bandı skorundan ve EKG değişikliklerinden bağımsızdır (127).

Hız basınç ikili üretimi değeri (rate pressure product) ise kalp hızı ve kan basıncının çarpımıyla elde edilir. Miyokardiyal O₂ ihtiyacını dolaylı olarak gösterebileceği düşünülmektedir. Egzersizle progresif olarak artış gösterir ve pik hız basınç ikili üretim değerleri kardiyovasküler performansı değerlendirmede kullanılabilir. Ancak, hasta ve hasta olmayan bireyler arasındaki değerler belirgin olarak çakışmakta, üst üste gelmektedir. Ayrıca, kardiyak ilaç tedavileri de ölçümleri etkilemektedir (128).

Atkinson ve arkadaşları (129), hipertansiyon kliniklerine başvuran 440 hastanın, hız basınç ikili üretim değerlerinin 24 saatteki değişimini araştırmıştır. Hastaların ambulatuvar olarak kan basıncı ve kalp hızları ölçülmüş ve hız basınç ikili üretim değerleri hesaplanmıştır. Hız

basınç ikili üretim değerlerinin 24 saatlik ölçümlerde değişim gösterdiğini saptamışlardır ($p<0,0005$) . En yüksek değerler saat 10:00'da, yani uyandıktan 2 saat sonra ölçülmüştür. Uyandıktan 14 saat sonra ise hız basınç ikili üretim değerlerinde belirgin değişim gözlenmemiştir. En düşük değerler gece, yani uykusundan uyandıktan 18-20 saat sonra elde edilmiştir. Hız basınç ikili üretim değerlerinin sabah uyandıktan sonraki ilk iki saatte belirgin artış göstermesi, hastane dışı ani kardiyak ölümlerin en fazla gerçekleştiği saatlere denk gelmekte ve bu yüzden yazarlar bu verinin, otonomik denge ve kardiyovasküler mortalite için prognostik öneminin daha da artabileceğine işaret etmişlerdir (129).

Marriott ve arkadaşları (118), düzenli egzersiz yapan ve ilaç kullanmayan 11 koroner arter hastasının semptom sınırlı egzersiz testine, kardiyovasküler, fizyolojik ve metabolik yanıtlarını, sabah ve öğleden sonraki ölçümlerle karşılaştırdılar. Kardiyovasküler yanıt kalp hızı, kan basıncı ve hız basınç ikili üretimi değerleri ile, fizyolojik yanıt oksijen uptake ile, metabolik yanıt ise kan laktik asit konsantrasyonu ile değerlendirilmiştir. Kalp hızında, sistolik – diyastolik kan basıncında, hız basınç ikili üretim değerlerinde, oksijen uptake'inde ve kan laktik asit düzeylerinde sabah ve öğleden sonra ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulmamışlardır.

Günün farklı saatlerinde egzersiz yapmanın farklı düzeyde risk içerip içermediği konusunda daha önce yayınlanmış çalışmaları incelediğimizde bazı yazarların, sabah egzersizinin daha riskli olabileceğinden bahsettiklerini görüyoruz (6). Bazı başka çalışmalarda ise, günün bu iki zaman dilimi arasında kardiyovasküler hadise gelişimi riski bakımından fark olmadığından bahsedilmektedir (130, 132).

Murray ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada (130), kapsamlı bir rehabilitasyon programına dahil olmaları için yönlendirilmiş kalp hastalarının uzun dönem egzersiz programlarında takipleri yapılmıştır (toplam 252602 hasta egzersiz saati). Bireyler, randomize bir şekilde, sabah (07:30) veya öğleden sonra (15:00) olarak iki çalışma grubuna ayrılmış ve haftada 3 kere birer saat submaksimal egzersiz yapmaları sağlanmıştır. Çalışmada ana bulgu olarak, egzersiz sırasında kardiyak hadise insidansının oldukça düşük olduğu saptanmıştır. Sabah, 168.111 saatlik egzersizde 5 kardiyak hadise gerçekleşmiş (100 bin egzersiz saatinde 3.0 ± 1.3); öğleden sonraki 84491 saatlik egzersizde 2 hadise gerçekleşmiş (100 bin egzersiz saatinde 2.4 ± 1.5 hadise). Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Franklin ve arkadaşlarının (131) çalışmasında da Murray ve ekibinin bulgularına benzer sonuçlar elde edilmiştir. Bir rehabilitasyon programına alınmaları için yönlendirilen ve geçirilmiş miyokart enfarktüsü, koroner by-pass, perkütan koroner girişim öyküleri bulunan 3335 hasta, 16 yıl takip edilmiş (toplam 292254 hasta egzersiz saati). Submaksimal egzersiz yapmaları sağlanan bu hastalarda, sabah saatlerinde sadece 3, öğleden sonra ise yalnızca 2 ölümcül olmayan kardiyak hadise gerçekleşmiştir. Bu değerler, egzersiz saatine bakılmaksızın oldukça düşük hadise sıklığını göstermektedir.

Yukarıda bahsedilen ve sabah ile öğleden sonra yapılan egzersizlerde kardiyak hadise gerçekleşme riski bakımından anlamlı fark saptanmayan çalışmaların aksine Krantz ve arkadaşlarının (6) çalışmalarında, sabah saatlerinde kardiyak hadise riskinin daha fazla olduğunu gösterebilecek kanıtlar elde edilmiştir. Bu çalışmada, kararlı koroner arter hastalığı bulunan 63 hastanın, hastane dışında yaptıkları fiziksel aktiviteler incelenmiştir (ambulator EKG kaydı ile), Hastaların 2519 saatlik ambulator EKG kayıtlarına göre iskeminin sabah saatlerinde pik yaptığı gözlenmiştir.

Parker ve arkadaşlarının (133), stabil koroner arter hastalığı bulunan 20 hastayı (son 3 ay içinde miyokart enfarktüsü geçiren, sol ventrikül hipertrofisi olan, aritmi saptanan hastalar çalışma dışında tutulmuş), iki haftalık nodalol ve plasebo tedavileri sonrası 48 saatliğine hospitalize ettikleri çalışmalarında, hastaların aktivitelerini günlük olarak ayırmışlardır. Birgün saat 0800'de uyanıp normal aktivitelerini yapmaları sağlanıp, diğer gün yine saat 0800'de uyanıp, gecikmiş bir şekilde günlük aktivitelerine saat 1000 ve sonrasında başlamaları sağlanmıştır. Hastaların aktivitelerini ambulator EKG ile incelediklerinde, hastaların sabah uykudan uyandıktan sonra 4 saat süre ile inaktif kaldıklarında, normal sirkadiyan iskemi pikinin de 4 saat geciktiğini gözlemlemişlerdir. Bu bulgu, aktivite için daha tehlikeli olabilecek herhangi bir zaman yoktur düşüncesini desteklemektedir.

European Heart Journal'da yayınlanan Handler ve Sowton'un bir çalışmasında (134), miyokart enfarktüsünden 6 hafta sonra, semptom sınırlı egzersiz testine yanıtların diurnal varyasyonuna bakılmıştır. Kırkbeş hastaya, sabah 08:00'den önce ve akşam 20:00'den sonra olmak üzere iki kez egzersiz testi yapılmıştır. Egzersizin ortaya çıkardığı iskemik anormallikler bakımından (anjina, ST segment değişimi gibi) veya maksimal egzersiz süreleri ve yapılan iş bakımından belirgin bir diurnal varyasyon saptanmamıştır. Maksimal kalp hızlarının ortalaması ve kalp hızı sistolik kan basıncı ikili üretimi değerleri ortalamaları her iki testte de benzer bulunmuştur. Anormal kan basıncı yanıtı, sabah

egzersizinde 14 hastada, akşam egzersizinde 18 hastada gözlenmiş ancak istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Aynı şekilde egzersizle ortaya çıkan ventriküler aritmiler açısından da anlamlı fark bulunmamıştır.

Biz, bilinen koroner hastalığı olan, by-pass ameliyatı geçirmiş, hastaları çalışmaya aldık. Kardiyoloji poliklinik değerlendirmesinde egzersiz önerdiğimiz, asemptomatik hastalardan, sabah ve öğleden sonra saatlerinde yürüme bandında yürümelerini istedik. Egzersiz önerdiğimiz hastalar farklı ilaç tedavisi alan hastalardır. Bu sebeple standart efor testinden farklı olarak test öncesi hastaların günlük hayatlarında almış oldukları tedavilerine devam etmelerini istedik. İlk kez yürüme bandında egzersiz yapan hastalar makineye uyum süreci yaşayacaklarından, sonraki testlerde performanslarını arttırabilmektedirler. Bu öğrenme etkisini ortadan kaldırmak için ilk defa yürüme testi yapan hastalar çalışma dışında bırakılmışlardır.

Yukarıda da bahsedildiği gibi çeşitli hasta gruplarında sabah ve akşam egzersizleri karşılaştırılmıştır. Bizim çalışmamız, bu konuda yapılan, revaskülarizasyon sonrası sıklıkla egzersiz tavsiye edilen bir grup olan koroner by-passlı hastalarda yürüme testi ile yapılan, bildiğimiz kadarı ile ilk çalışmadır. Yine daha önce yapılan çalışmalarda kalp hızı değişkenliği, nabız basınç ikili üretimi gibi adrenerjik sistemin gün içi değişikliğini hedef alan göstergelerin testleri tercih edilirken çalışmamızda, bu parametrelere eforda risk belirleyen Duke koşu bandı skoru da eklenmiştir.

Eğer, sabah saatlerindeki egzersiz daha riskli ise bunun ana nedeni sabah saatlerinde artmış sempatik aktivitedir. Bunu da en iyi gösterecek bulgularda biri kalp hızı değişkenliğidir. Sempatik aktivitenin sabah saatlerinde fazla olması sebebi ile aslında bu hastalarda, kalp hızı değişkenliğinde ve kalp hızı basınç ikili ürününde, sabah ile akşam egzersizleri arasında farklılık görülmesi beklenir. Bizim çalışmamızda da sempatik aktivitenin bir göstergesi olan kalp hızı değişkenliğinin ortalamalarını karşılaştırdığımızda, sabah ve öğleden sonraki egzersizler sonrası belirgin olarak fark saptandı ($p:0.000$). Ancak kalp hızı değişkenliğini düşük ve yüksek risk gruplarına ayırdığımızda, sabah ve öğleden sonraki egzersizler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptamadık. Kalp hızı değişkenliği ortalamalarına baktığımızda sempatik aktivite yönünden gerçektende bir fark vardı ama risk sınıflamalarına göre bakınca bu fark, sabah ve akşam egzersizi açısından anlamlı sayılacak bir tehlike oluşturmuyordu.

Hastaların kalp hızı sistolik kan basıncı ikili üretimi değerleri ortalamalarını, sabah ve öğleden sonraki egzersizlerde karşılaştırdığımızda sabah egzersizindeki ortalama değerler daha yüksek olduğunu saptadık. Bu değer sabahları artmış sempatik aktivitenin de bir göstergesi sayılabilir diye düşündük ancak, risk açısından değerlendirdiğimizde ikili üretim değerinin yüksek riski belirlemede yeterli bir veri olmadığı görüldü (128).

Risk belirlemede Duke koşu bandı skorlaması klinikte sık kullanılan bir methodur. Çalışmamızda sabah ve akşam test yapılan tüm hastalar göz önüne alındığında, Duke koşu bandı risk skoru yüksek olan hasta sayısının çok az olduğu görüldü. Bunun anlamı asemptomatik by-passlı hastaların günün hangi saatinde egzersiz yaparlarsa yapsınlar nadiren yüksek risk taşıyacaklarıydı. Yüksek riskli hastaların az olması sebebi ile hastalar düşük riskli ile orta yüksek riskli olarak iki gruba ayrıldı. Sabah ve öğleden sonra egzersizlerinde risk açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Aynı karşılaştırmayı hastaların Duke koşu bandı puanlarına göre yaptığımızda da sonuç değişmedi. Egzersiz kapasitelerine baktığımız zaman METS ve egzersiz süreleri arasında belirgin bir farklılık yoktu.

Duke skoruna göre sabah akşam farkı gözetmeksizin, hastaların riskli olmasının tek değişkenli analizdeki belirleyicileri; ileri yaş, hemoglobün düzeyinde görece düşüklük ve statin kullanmıyor olmak şeklinde idi. Bu faktörlerin tümü koroner arter hastalığında riski artırması beklenen sonuçlardı. Risk belirlenmesi kalp hızı değişkenliğine göre yapıldığında ise ilginç olarak sadece kalsiyum kanal blokörü kullanılması risk belirleyicisi olarak gözükmekte idi. Kullanılan kalsiyum kanal blokörü grubunun kalp hızı değişkenliği üzerine etkisi olabilir mi diye düşündük ancak çalışmada, kullanılan kalsiyum kanal blokörü türüne göre ilaçların sınıflandırılmamış olması böyle bir değerlendirme yapma olanağımızı ortadan kaldırdı. Ekokardiyografide patoloji olması, by-pass cerrahisi ile tam revaskülarizasyonun sağlanıp sağlanmaması, cerrahi sırasında arter veya ven grefti kullanılması gibi değişkenler, sabah ile öğleden sonra egzersizlerindeki riski etkilemeyen faktörlerdendi.

Sabah egzersiz yapan hastalarda Duke skoruna göre riskli sınıfı belirleyen özelliklere bakıldığında, hastanın yaşı, hemoglobün düşüklüğü ve bazal EKG'de ST ve T değişikliklerinin varlığı anlamlı bulundu ancak şaşırtıcı olarak, Beta blokör kullanımı ve

ACE inhibitörü kullanımı risk belirleyiciler olarak karşımıza çıktı. Öğleden sonraki egzersizde risk belirleyicilere baktığımızda, sabah egzersizinde risk belirleyiciler olan ileri yaş, EKG değişikliği ve hemoglobin düşüklüğü yine risk belirleyiciler olmaya devam etti ancak, beta blokör ve ACE inhibitörü kullanımı risk belirleyiciler değildi. Bu sonuç, stres sırasındaki ACE inhibitörlerin ve beta blokörlerin koroner arter hastalarını koruyucu etkilerini, sabah saatlerinde yapamadıkları şeklinde yorumlanabilir. Yine bu ilaçlar, artmış sempatik aktiviteyi baskılamakta sabah saatlerinde yetersiz kalıyor olabilir. Diğer bir yorum ilaç alım saatleri ile ilgili olarak yapılabilir. Hastalarımızın çoğunluğu ACE inhibitörlerini ve betablokörleri sabah saatlerinde almakta idi. Sabah saatlerinde bu ilaçların yeterli bloke edici etkileri ortaya çıkmamış olabilir. İlaç kan seviyelerine bakılmadığı için bu konudaki yorumlar spekülasyon olacaktır.

Kalp hızı değişkenliğine göre risk belirleyicilerine bakıldığında, sabah saatlerinde hastanın yaşı risk belirleyicisi olarak görülürken, öğleden sonra yapılan egzersizde bu farklılık görülmemektedir. Yine ilginç olarak kalsiyum kanal blokörü kullanan hastalar hem sabah hem de akşam daha riskli olarak görülmektedirler.

Kalsiyum kanal blokörleri, beta blokörler ve ACE inhibitörlerinin risk üzerine etkileri bu çalışmada rastlantısal olarak bulunan sonuçlardır. Özellikle kalp hızı, kan basıncı ve sempatik aktivitenin etkilerinin ölçüldüğü bir çalışmada, bu sistemler üzerine etkileri olan ilaçların kullanılması sonuçları etkilemektedir. Ancak hak verilmelidir ki bu ilaçların koroner arter hastalarında çalışma amaçlı kesilmesi etik bir yaklaşım olmayacaktır.

Sonuç olarak primer son noktalarımız olan sabah ve öğleden sonraki egzersizleri Duke koşu bandı risk skorlamasına ve egzersiz performanslarına göre karşılaştırdığımızda, istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Sabah ve akşam egzersizlerinde kalp hızı değişkenliği, pik kalp hızı-sistolik kan basıncı ikili üretim değerleri ortalamaları açısından fark vardı ancak bu anlamlı sayılacak bir risk farkına neden olmamıştı. İkincil son nokta olarak Duke skoruna ve kalp hızı değişkenliğine göre hastaların, sabah ve akşam riskli olmasına, ileri yaş, hemoglobin düzeyinin görece düşük olması, bazal EKG'deki anormallikler, kullanılan ilaçlar (statin, ACE inhibitörü, beta blokerler, kalsiyum kanal blokerleri) gibi pek çok değişik faktör belirleyici olmuştu. ACE inhibitörü ve betablokör kullanan hastalar sabahları risk altında iken akşamları risk altında değildir.

6. KAYNAKLAR

1. Blair SN, Kohl HW 3rd, Paffenbarger RS Jr. Physical fitness and all-cause mortality. A prospective study of healthy men and women. *JAMA* 1989;262:2395-2401.
2. With BJ, Jacobsen SJ, Weston SA. Cardiac rehabilitation after myocardial infarction in the community. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:988-996.
3. Taylor RS, Brown A, Ebrahim S, Jolliffe J, Noorani H, Rees K, Skidmore B, Stone JA, Thompson DR, Oldridge N. Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2004;116:682-692
4. Albert CM, Mittleman MA, Chae CU, Lee IM, Hennekens CH, Manson JE. Triggering of sudden death from cardiac causes by vigorous exertion. *N Engl J Med*. 2000;343:1355-1361.
5. Siscovick DS, Weiss NS, Fletcher RH, Lasky T. The incidence of primary cardiac arrest during vigorous exercise. *N Engl J Med*. 1984;311: 874-877
6. Krantz DS, Kop WJ, Gabbay FH, Rozanski A, Barnard M, Klein J, Pardo Y, Gottdiener JS. Circadian variation of ambulatory myocardial ischemia: triggering by daily activities and evidence for an endogenous circadian component. *Circulation* 1996; 93: 1364-1371
7. Tofler GH, Brezinski D, Schafer AI, Czeisler CA, Rutherford JD, Willich SN, Gleason RE, Williams GH, Muller JE. Concurrent morning increase in platelet aggregability and the risk of myocardial infarction and sudden cardiac death. *N Engl J Med* 1987;316,1514-1518
8. U.S. Department Of Health And Human Services, Physical Activity and Health: A Report Of The Surgeon General. Atlanta: Centers For Disease Control And Prevention, 1996
9. Pate RR, Pratt M, Blair SN, Haskell WL, Macera CA, Bouchard C, Buchner D, Ettinger W, Heath GW, King AC, et al. Physical activity and public health: a recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. *JAMA* 1995;273:402-407
10. American College of Sports Medicine. Position stand on the recommended quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory and muscular fitness and flexibility in healthy adults. *Med Sci Sports Exerc* 1998;30:975-991.

11. Gulati M, Pandey DK, Arnsdorf MF, Lauderdale DS, Thisted RA, Wicklund RH, Al-Hani AJ, Black HR. Exercise capacity and the risk of death in women –The St James Women Take Heart Project. *Circulation* 2003;108:1554-1559.
12. Paffenberger RS, Hyde RT, Wing A. Physical activity, all-cause mortality, and longevity of college alumni. *N Engl J Med* 1986;314:605-613.
13. Tanasecu M, Leitzmann MF, Rimm EB. Physical activity in relation to cardiovascular disease and total mortality among men with type 2 diabetes. *Circulation* 2003;107:2435-2439.
14. Landi F, Cesari M, Onder G, Lattanzio F, Gravina EM, Bernabei R. Physical activity and mortality in frail, community-living, elderly patients. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2004;59:833-837.
15. Knuops KT, de Groot LC, Kromhout D, Perrin AE, Moreiras-Varela O, Menotti A, van Staveren WA. Mediterranean diet, lifestyle factors, and 10-year mortality in elderly European men and women. *JAMA* 2004;292:1431-1439.
16. Paffenbarger RS, Wing AL, Hyde RT: Physical activity and incidence of hypertension in college alumni. *Am J Epidemiol* 1983;117:245-257.
17. Paffenbarger RS Jr, Hyde RT, Wing AL, Lee IM, Jung DL, Kampert JB. The association of changes in physical activity level and other lifestyle characteristics with mortality among men. *N Engl J Med* 1993;328:538-545.
18. Gregg EW, Cauley JA, Stone K, Thompson TJ, Bauer DC, Cummings SR, Ensrud KE. Relationship of changes in physical activity and mortality among older women. *JAMA* 2003;289:2379-2386.
19. Hakim AA, Curb JD, Petrovitch H, Rodriguez BL, Yano K, Ross GW, White LR, Abbott RD. Effects of walking on coronary heart disease in elderly men—the Honolulu Heart Program. *Circulation* 1999;100:9-13.
20. Kavanagh T, Mertens DJ, Hamm LF, Beyene J, Kennedy J, Corey P, Shephard RJ. Prediction of long-term prognosis in 12,169 men referred for cardiac rehabilitation. *Circulation* 2002;106:666-671.
21. Yu CM, Lau CP, Cheung BM, Fong YM, Ho YY, Lam KB, Li LS. Clinical predictors of morbidity and mortality in patients with myocardial infarction or revascularization who underwent cardiac rehabilitation and importance of diabetes mellitus and exercise capacity. *Am J Cardiol* 2000;85:344-349.

22. LaMonte MJ, Eisenman PA, Adams TD, Shultz BB, Ainsworth BE, Yanowitz FG. Cardiorespiratory fitness and coronary heart disease risk factors. The LDS Hospital Fitness Institute Cohort. *Circulation* 2000;102:1623-1628
23. Wasserman DH, Zinman B: Fuel homeostasis. In: Ruderman N, Devlin JT, eds. *The health professional's guide to diabetes and exercise*. Alexandria, VA: American Diabetes Association,1995:29-47.
24. Hu G, Lindström J, Valle TT, Eriksson JG, Jousilahti P, Silventoinen K, Qiao Q, Tuomilehto J. Physical activity, body mass index and risk of type 2 diabetes in patients with normal and impaired glucose regulation. *Arch Intern Med* 2004;164:892-896.
25. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403.
26. Palatini P, Graniero GR, Mormino P, Nicolosi L, Mos L, Visentin P, Pessina AC. Relation between physical training and ambulatory blood pressure in stage I hypertensive subjects: results of the HARVEST trial. *Circulation* 1994;90:2870-2876.
27. Staessen J, Fagard R, Amery A. Lifestyle as a determinant of blood pressure in the general population . *Am J Hypertens* 1994;7:685-694
28. Pescatello LS, Fargo AE, Leach CN Jr, Scherzer HH. Short term effect of dynamic exercise on arterial blood pressure.*Circulation* 1991;83:1557-1561
29. Kokkinos PF, Narayan P, Collieran JA, Pittaras A, Notargiacomo A, Reda D, Papademetriou V. Effects of regular exercise on blood pressure and left ventricular hypertrophy in African-American men with severe hypertension.*N Engl J Med* 1995;333:1462-1467.
30. American Heart Association . *Heart disease and stroke statistic -2005 update*. Dallas , TX :American Heart Association.
31. Pi-Sunyer X, Hong Y, Eckel RH. Clinical Implications of obesity with specific focus on cardiovascular disease. A statement for professionals from the American Heart Association Council on Nutrition,Physical Activity ,and Metabolism.*Circulation* 2004;110:2952-2967
32. National Institutes of Health. *Clinical Guidelines on the identification , evaluation ,and treatment of overweight ond obesity in adults –the evidence report* .*Obes Res* 1998;6(Suppl 2):51S-209S

33. Saris WH, Blair SN, van Baak MA, Eaton SB, Davies PS, Di Pietro L, Fogelholm M, Rissanen A, Schoeller D, Swinburn B, Tremblay A, Westerterp KR, Wyatt H. How much physical activity is enough to prevent unhealthy weight gain? Outcome of the IASO 1st Stock Conference and consensus statement. *Obes Rev* 2003;4:101-114.
34. Blair SN. Evidence for success of exercise in weight loss and control. *Ann Intern Med* 1993;119:702-706
35. Garrow JS, Summerbell CD. Meta-analysis: effect of exercise, with or without dieting, on the body composition of overweight subjects. *J Clin Nutr* 1995;49:1-10
36. Tremblay A, Després JP, Leblanc C, Craig CL, Ferris B, Stephens T, Bouchard C. Effect of intensity and physical activity on body fatness and fat distribution. *Am J Clin Nutr* 1990;51:153-157
37. Wing RR, Matthews KA, Kuller LH, Meilahn EN, Plantinga P. Waist to hip ratio in middle-aged women. Associations with behavioral and psychosocial factors and with changes in cardiovascular risk factors. *Arterioscler Thromb*. 1991;11:1250-7
38. Stevens J, Cai J, Evenson KR, Thomas R. Fitness and fatness as predictors of mortality from all causes and from cardiovascular disease in men and women in the lipid research clinics study. *Am J Epidemiol* 2002;156:832-841
39. Wei M, Kampert JB, Barlow CE, Nichaman MZ, Gibbons LW, Paffenbarger RS Jr, Blair SN. Relationship between low cardiovascular fitness and mortality normal-weight, overweight and obese men. *JAMA* 1999;282:1547-1553
40. Halbert JA, Silagy CA, Finucane P, Withers RT, Hamdorf PA. Exercise training and blood lipids in hyperlipidemic and normolipidemic adults; a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Eur J Clin Nutr* 1999;53:514-522.
41. Tran ZV, Weltman A. Differential effects of exercise on serum lipid and lipoprotein levels seen with changes in body weight. *JAMA* 1985;254:919-924.
42. Brochu M, Poehlman ET, Savage P, Fragnoli-Munn K, Ross S, Ades PA. Modest effects of exercise training alone on coronary risk factors and body composition in coronary patients. *J Cardiopulm Rehabil* 2000;20:180-188.
43. Lawrence C. 'Definite and Material': coronary thrombosis and cardiologists in the 1920's. *Hosp Prac* 1992:175-210
44. Durstine JL, Grandjean PW, Davis PG, Ferguson MA, Alderson NL, DuBose KD. Blood lipid and lipoprotein adaptations to exercise: a quantitative analysis. *Sports Med* 2001;31:1033-1062.

45. Petibois C, Cassaigne A, Gin H, Déléris G. Lipid profile disorders induced by longterm cessation of physical activity in previousyl high endurance-trained subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3377-3384.
46. Kannel WB, Wolf PA, Castelli WP, D'Agostino RB. Fibriogen and risk of cardiovascular disease: the Framingham Heart Study. *JAMA* 1987;258:1183-1186.
47. Stratton JR, Chandler WL, Schwartz RS, Cerqueira MD, Levy WC, Kahn SE, Larson VG, Cain KC, Beard JC, Abrass IB. Effect of physical conditioning on fibrinolytic variables in young and old healthy adults. *Circulation* 1991;83:1692-1697.
48. Wannamethee SG, Lowe GD, Whincup PH, Rumley A, Walker M, Lennon L. Physical activity and hemostatic and inflammatory variables in elderly men. *Circulation* 2002;105:1785-1790.
49. Kestin AS, Ellis PA, Barnard MR, Errichetti A, Rosner BA, Michelson AD. Effect of strenuous exercise on platelet activation state and reactivity . *Circulation* 1993;88:1502-1511.
50. Abramson JL, Vaccarino V. Relationship between physical activity and inflammation among aparently healthy middle-aged and older US adults . *Arch Intern Med* 2002;162:1286-1292.
51. Gielen S, Adams V, Möbius-Winkler S, Linke A, Erbs S, Yu J, Kempf W, Schubert A, Schuler G, Hambrecht R. Anti-inflammatory effects of exercise training in the skeletal muscle of patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003 ;42:861-868.
52. Aronson D, Sella R, Sheikh-Ahmad M, Kerner A, Avizohar O, Rispler S, Bartha P, Markiewicz W, Levy Y, Brook GJ. The association between cardiorespiratory fitness and C-reactive protein in subjects with the metabolic syndrome . *J Am Coll Cardiol* 2004;44:2003-2007.
53. Hornig B, Maier V, Drexler H. Physical training improves endothelial function in patients with cronic heart failure. *Circulation* 1996;93:210-214.
54. Hambrecht R, Fiehn E, Weigl C, Gielen S, Hamann C, Kaiser R, Yu J, Adams V, Niebauer J, Schuler G. Regular physical exercise corrects endothelial dysfunction and improves exercise capacity in patients with chronic heart failure . *Circulation* 1998;98:2709-2715.
55. Black A, Black MM, Gensini G. Exertion and acute coronary artery injury.

- Angiology*. 1975;26:759–783.
56. Charo S, Gokce N, Vita JA. Endothelial dysfunction and coronary risk reduction. *J Cardiopulm Rehabil* 1998;18:60-67.
 57. Taddei S, Galetta F, Viridis A, Ghiadoni L, Salvetti G, Franzoni F, Giusti C, Salvetti A. Physical activity prevents age-related impairment in nitric oxide availability in elderly athletes. *Circulation* 2000;101:2896-2901.
 58. Sdringola S, Nakagawa K, Nakagawa Y, Yusuf SW, Boccalandro F, Mullani N, Haynie M, Hess MJ, Gould KL. Combined intense lifestyle and pharmacologic lipid treatment further reduce coronary events and myocardial perfusion abnormalities compared with usual-care cholesterol-lowering drugs in coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2003 ;41:263-272.
 59. Gould KL, Ornish D, Scherwitz L, Brown S, Edens RP, Hess MJ, Mullani N, Bolomey L, Dobbs F, Armstrong WT, et al. Changes in myocardial perfusion abnormalities by positron emission tomography after long-term, intense risk factor modification. *JAMA* 1995;274:894-90
 60. Belardinelli R, Georgiou D, Ginzton L, Cianci G, Purcaro A. Effects of moderate exercise training on thallium uptake and contractile response to low-dose dobutamine of dysfunctional myocardium in patients with ischemic cardiomyopathy. *Circulation* 1998;97:533-561.
 61. Goldsmith RL, Bigger JT Jr, Steinman RC, Fleiss JL. Comparison of 24-hour parasympathetic activity in endurance-trained and untrained young men. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:553-561.
 62. DeMeersman RE. Heart rate variability and aerobic fitness. *Am Heart J* 1993;125:726-731.
 63. Goldsmith RL, Bigger JT Jr, Bloomfield DM, Steinman RC. Physical fitness as a determinant of vagal modulation. *Med Sci Sports Exerc* 1997;29:812-817.
 64. Coats AJ, Adamopoulos S, Radaelli A, McCance A, Meyer TE, Bernardi L, Solda PL, Davey P, Ormerod O, Forfar C, et al. Controlled trial of physical training in chronic heart failure: exercise performance, hemodynamics, ventilation and autonomic function. *Circulation* 1992;85:2119-213
 65. Roveda F, Middlekauff HR, Rondon MU, Reis SF, Souza M, Nastari L, Barretto AC, Krieger EM, Negrão CE. The effects of exercise training on sympathetic neural activation in advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:854-860.

66. Adamson PB, Smith AL, Abraham WT, Kleckner KJ, Stadler RW, Shih A, Rhodes MM. Continuous autonomic assessment in patients with symptomatic heart failure: prognostic value of heart rate variability measured by implanted cardiac resynchronization device. *Circulation* 2004;110:2389-2394.
67. Holloszy JO, Coyle EF. Adaptations of skeletal muscle to endurance exercise and their metabolic consequences. *J Appl Physiol* 1984;56:831-838.
68. Sharkey B, Durstine JL, Pate RR. Specificity of exercise. In eds. Resource manual for guidelines for exercise testing and prescription. American College of Sports Medicine. Philadelphia: Lea & Febiger, 1988;55.
69. Pluim BM, Zwinderman AH, van der Lende A, et al. The athlete's heart: a meta-analysis of cardiac structure and function. *Circulation* 1999;100:336-344.
70. Price DT, Davidoff R, Balady GJ. Comparison of cardiovascular adaptations to long term arm and leg exercise in wheelchair athletes vs. long distance runners.
71. Jennings G, Nelson L, Nestel P, Esler M, Korner P, Burton D, Bazelmans J. The effects of changes in physical activity on major cardiovascular risk factors, hemodynamics, sympathetic function, and glucose utilization in man: a controlled study of four levels of activity. *Circulation* 1986;73:30-40.
72. Martin WH 3rd, Coyle EF, Bloomfield SA, Ehsani AA. Effects of physical deconditioning after intense endurance training on left ventricular dimensions and stroke volume. *J Am Coll Cardiol* 1986;7:982-989.
73. Vona M, Rossi A, Capodaglio P, Rizzo S, Servi P, De Marchi M, Cobelli F. Impact of physical training and detraining on endothelium-dependent vasodilation in patients with recent acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2004;147:1039-1046.
74. Thompson PD, Buchner D, Pina IL, Balady GJ, Williams MA, Marcus BH, Berra K, Blair SN, Costa F, Franklin B, Fletcher GF, Gordon NF, Pate RR, Rodriguez BL, Yancey AK, Wenger NK; AHA Scientific Statement: Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease. *Circulation* 2003;107:3109-3116.
75. Hambrecht R, Wolf A, Geilen S, et al. Effect of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. *N Eng J Med* 2000;342:454-460.
76. Maron BJ, Shirani J, Poliac LC, Mathenge R, Roberts WC, Mueller FO. Sudden death in young competitive athletes: clinical, demographic, and pathological profiles. *JAMA* 1996;276:199-204.

77. Van Camp SP, Bloor CM, Mueller FO, Cantu RC, Olson HG. Non-traumatic sports death in high school and college athletes. *Med Sci Sports Exerc.* 1995;27:641–647.
78. Corrado D, Thiene G, Nava A, Rossi L, Pennelli N. Sudden death in young competitive athletes: clinicopathologic correlations in 22 cases. *Am J Med.* 1990;89:588–596.
79. Iskandar EG, Thompson PD. Exercise-related sudden death due to an unusual coronary artery anomaly. *Med Sci Sports Exerc.* 2004;36:180–182.
80. Virmani R, Chun PK, Goldstein RE, Robinowitz M, McAllister HA. Acute takeoffs of the coronary arteries along the aortic wall and congenital coronary ostial valve-like ridges: association with sudden death. *J Am Coll Cardiol.* 1984;3:766–771.
81. Thompson PD, Stern MP, Williams P, Duncan K, Haskell WL, Wood PD. Death during jogging or running: a study of 18 cases. *JAMA.* 1979;242:1265–1267.
82. Burke AP, Farb A, Malcom GT, Liang Y, Smialek JE, Virmani R. Plaque rupture and sudden death related to exertion in men with coronary artery disease. *JAMA.* 1999;281:921–926.
83. Thompson PD. The cardiovascular risks of exercise. In: Thompson PD, ed. *Exercise and Sports Cardiology.* New York, NY: McGraw-Hill; 2001.
84. Gordon JB, Ganz P, Nabel EG, Fish RD, Zebede J, Mudge GH, Alexander RW, Selwyn AP. Atherosclerosis influences the vasomotor response of epicardial coronary arteries to exercise. *J Clin Invest.* 1989;83:1946–1952.
85. Kestin AS, Ellis PA, Barnard MR, Errichetti A, Rosner BA, Michelson AD. Effect of strenuous exercise on platelet activation state and reactivity. *Circulation.* 1993;88(pt 1):1502–1511.
86. Li N, Wallen NH, Hjerdahl P. Evidence for prothrombotic effects of exercise and limited protection by aspirin. *Circulation.* 1999;100:1374–1379.
87. Rowell LB. *Human Circulation: Regulation During Physical Stress.* New York, NY: Oxford University Press; 1986.
88. Thompson PD, Buchner D, Pina IL, Balady GJ, Williams MA, Marcus BH, Berra K, Blair SN, Costa F, Franklin B, Fletcher GF, Gordon NF, Pate RR, Rodriguez BL, Yancey AK, Wenger NK; Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease: a statement from the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Rehabilitation, and

- Prevention) and the Council Nutrition ,Physical Activity,and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity) *Circulation* 2003;107:3109-3116.
89. Van Camp SP, Bloor CM, Muele FU, et al. Non-traumatic sports deaths in high school and college athletes. *Med Sci Sports Exerc* 1995;27:641-647.
 90. Siscovick DS, Weiss NS, Fletcher RH, Lasky T. The incidence of primary cardiac arrest during vigorous exercise. *N Eng J Med* 1984;311:874-877.
 91. Albert CM, Mittleman MA, Chae CU, Lee IM, Hennekens CH, Manson JE. Triggering of sudden death from cardiac causes by vigorous exercise. *N Eng J Med* 2000;343:1355-1361.
 92. Lemaitre RN, Siscovick DS, Raghunathan TE, Weinmann S, Arbogast P, Lin DY. Leisure –time physical activity and the risk of primary cardiac arrest. *Arch Intern Med* 1999;59:686-690.
 93. Mittleman MA, Maclure M, Tofler GH, Sherwood JB, Goldberg RJ, Muller JE. Triggering of acute myocardial infarction by heavy physical exertion :protection against triggering by regular exercise. *N Engl J Med* 1993;329:1677-1683.
 94. Willich SN, Lewis M, Löwel H, Arntz HR, Schubert F, Schröder R. Physical exertion as a trigger of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993;329:1684-1690.
 95. Van Camp SP, Peterson RA. Cardiovascular complications of out-patient cardiac rehabilitation programs. *JAMA* 1986;256:1160-1163.
 96. Muller JE, Ludmer PL, Willich SN, Tofler GH, Aylmer G, Klangos I, Stone PH. Circadian variation in the frequency of sudden cardiac death. *Circulation* 1987; 75:131-138
 97. Willich SN, Linderer T, Wegscheider K, Leizorovicz A, Alamercury I, Schröder R. Increased morn- ing incidence of myocardial infarction in the ISAM study: absence with prior beta adrenergic blockade. *Circulation* 1989;80: 853-8
 98. Jenson M, Suls J, Lemos K. A comparison of physical activity in men and women with cardiac disease: do gender roles compli- cate recovery? *Women Health* 2003; 37: 31-48
 99. Peckova M, Fahrenbruch CE, Cobb LA, Hallstrom AP. Circadian varia- tion in the occurrence of cardiac arrests: initial and repeat episodes. *Circulation* 1998; 98: 31-9
 100. Willich SN, Maclure M, Mittleman M, Arntz HR, Muller JE. Sudden cardiac death: support for a role of triggering in causation. *Circulation*1993; 87:

101. Murillo JE, Tofler GH. Pathophysiological basis of cardiovascular circadian rhythmicity. In: Deedwania PC, editor. Circadian rhythms of cardiovascular disorders. New York: Futura,
102. Muller JE. Circadian variation in cardiovascular events. *Am J Hypertens* 1999; 12: 35S-42S
103. Tofler GH, Brezinski D, Schafer AI, Czeisler CA, Rutherford JD, Willich SN, Gleason RE, Williams GH, Muller JE. Concurrent morning increase in platelet aggregability and the risk of myocardial infarction and sudden cardiac death. *N Engl J Med* 1987; 316:1514-1518
104. Otto ME, Svatikova A, Barretto RB, Santos S, Hoffmann M, Khandheria B, Somers V. Early morning attenuation of endothelial function in healthy humans. *Circulation* 2004; 109: 2507-2510
105. Mansoor GA, White WB, McCabe EJ, Giacco S. The relationship of electronically monitored physical activity to blood pressure, heart rate and the circadian blood pressure profile. *Am J Hypertens* 2000; 13: 262-267
106. Leary AC, Struthers AD, Donnan PT, MacDonald TM, Murphy MB. The morning surge in blood pressure and heart rate is dependent on levels of physical activity after waking. *J Hypertens* 2002; 20: 865-70
107. Kario K, Schwartz JE, Pickering TG. Ambulatory physical activity as a determinant of diurnal blood pressure variation. *Hypertension* 1999; 34: 685-91
108. Atkinson G, Witte K, Nold G, Sasse U, Lemmer B. Effects of age on circadian blood pressure and heart rate rhythms in primary hypertensive patients. *Chronobiol Int* 1994; 11: 35-44
109. Kawamura H, Ozawa Y, Jumabay M, Mitsubayashi H, Izumi Y, Mahmut M, Ming MY, Aisa M, Cheng ZH, Wang SZ. Time-series analysis of systolic blood pressure variation in thirty three Uygur centenarians in China. *Hypertens Res* 2003; 26: 597-601
110. Bursztyn M, Ginsberg G, Stessman J. The siesta and mortality in the elderly: effect of rest without sleep and daytime sleep duration. *Sleep* 2002; 25: 187-91
111. Qureshi AI, Giles WH, Croft JB, Bliwise DL. Habitual sleep patterns and risk of stroke and coronary heart disease: a 10-year follow-up from NHANES I. *Neurology* 1997; 48: 904-11
112. Floras JS. Morning activity and blood pressure: a cause for concern? *J*

- Hypertens 2002; 20: 809-11
113. Thompson PD. Exercise rehabilitation for cardiac patients: a beneficial but underused therapy. *Phys Sportsmed* 2001; 29:69-75
 114. Thompson PD, Buchner D, Pina IL, Balady GJ, Williams MA, Marcus BH, Berra K, Blair SN, Costa F, Franklin B, Fletcher GF, Gordon NF, Pate RR, Rodriguez BL, Yancey AK, Wenger NK; Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease. *Circulation* 2003; 107: 3109-16
 115. Atkinson G, Reilly T. Effects of age on the circadian characteristics of physically active subjects. In: Vellas BJ, Atharede JL, Garry PJ, editors. *Facts and research in gerontology*. Paris: Serdi Publisher, 1995: 149-60
 116. Atkinson G, Reilly T. Circadian variation in sports performance. *Sports Med* 1996; 21: 292-312
 117. Aldemir H, Atkinson G, Cable T, Edwards B, Waterhouse J, Reilly T. A comparison of the immediate effects of moderate exercise in the early morning and late afternoon on core temperature and cutaneous thermoregulatory mechanisms. *Chronobiol Int* 2000; 17: 197-207
 118. Marriott JD, Hartley LH, Sherwood J. Lack of heart-rate variation between morning and afternoon exercise testing in coronary-artery disease patients. *J Appl Physiol* 1993; 74: 1012-5
 119. Atkinson G, Coldwells A, Reilly T, et al. Circadian rhythmicity in self-chosen work-rate. In: Gutenbrunner C, Hildebrandt G, Moog R, editors. *Chronobiology and chronomedicine: basic research and applications*. Frankfurt am Main: Peter Lang-Verlag, 1993: 478-84
 120. Atkinson G, Todd C, Reilly T, Waterhouse J. Diurnal variation in cycling performance: influence of warm-up. *J Sports Sci* 2004; 23:321-9
 121. Trine MR, Morgan WP. Influence of time of day on psychological responses to exercise: a review. *Sports Med* 1995; 20:
 122. Sagiv M, Sagiv A, Soudry M, Ben-Sira D, Ben-Gal S, Rudoy J. Influence of time of day on physical performance in patients with coronary heart disease. *Eur J Appl Physiol* 1995; 71: 530-4
 123. Cannon CP, Battler A, Brindis RG, Cox JL, Ellis SG, Every NR, Flaherty JT, Harrington RA, Krumholz HM, Simoons ML, Van De Werf FJ, Weintraub WS, Mitchell KR, Morrisson SL, Brindis RG, Anderson HV, Cannon DS, Chitwood

- WR, Cigarroa JE, Collins-Nakai RL, Ellis SG, Gibbons RJ, Grover FL, Heidenreich PA, Khandheria BK, Knoebel SB, Krumholz HL, Malenka DJ, Mark DB, McKay CR, Passamani ER, Radford MJ, Riner RN, Schwartz JB, Shaw RE, Shemin RJ, Van Fossen DB, Verrier ED, Watkins MW, Phoubandith DR, Furnelli T. American College of Cardiology key data elements and definitions for measuring the clinical management and outcomes of patients with acute coronary syndromes. A report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Data Standards (Acute Coronary Syndromes Writing Committee). *J Am Coll Cardiol.* 2001;38:2114-2130.
124. Arterial Hypertension (Management of) ESC Clinical Practice Guidelines, *EJH* 2007;28:1462-1536
 125. Mark DB, Shaw L, Harrell FE Jr, Hlatky MA, Lee KL, Bengtson JR, McCants CB, Califf RM, Pryor DB. Prognostic value of a treadmill exercise score in outpatients with suspected coronary artery disease, *N Engl J Med* 1991;325:849
 126. Mark DB, Hlatky MA, Harrell FE Jr, Lee KL, Califf RM, Pryor DB. Exercise treadmill score for predicting prognosis in coronary artery disease. *Ann Intern Med.* 1987 Jun;106(6):793-800.
 127. Vivekananthan DP, Blackstone EH, Pothier CE, Lauer MS. Heart rate recovery after exercise is a predictor of mortality, independent of the angiographic severity of coronary disease. *J Am Coll Cardiol.* 2003 Sep 3;42(5):831-838.
 128. Bernard R. Chaitman, Rate pressure product, Exercise stress testing, Braunwald's Heart Disease A Textbook of Cardiovascular Medicine, eighth edition, chapter 13:205
 129. Atkinson G, Leary AC, George KP, Murphy MB, Jones H. 24-hour variation in the reactivity of rate pressure product to everyday physical activity in patients attending a hypertension clinic, *Chronobiology International*, 2009;26(5):958-973
 130. Murray PM, Herrington DM, Pettus CW, et al. Should patients with heart disease exercise in the morning or afternoon? *Arch Intern Med* 1993; 153: 833-6
 131. Franklin BA, Bonzheim K, Gordon S, Timmis GC. Safety of medical supervised outpatient cardiac rehabilitation exercise therapy. *Chest* 1998; 114: 902-6
 132. Jimenez AH, Tofler GH, Chen X, Stubbs ME, Solomon HS, Muller JE, Hemodynamic and hemostatic responses to morning and evening exertion in

- systemic hypertension and implications for triggering of acute cardiovascular disease., *Am J Cardiol.* 1994 Aug 1;74(3):253-7.
133. Parker JD, Testa MA, Jimenez AH, Tofler GH, Muller JE, Parker JO, Stone PH. Morning increase in ambulatory ischemia in patients with stable coronary artery disease: importance of physical activity and increased cardiac demand. *Circulation* 1994; 89: 604-14
 134. C.E.Handler and E. Sowton , Diurnal variation in symptom-limited exercise test responses six weeks after myocardial infarction, *Eur Heart J.*1985; 6: 444-450
 135. Albert CM, Mittleman MA, Chae CU, Lee IM, Hennekens CH, Manson JE. Triggering of sudden death from cardiac causes by vigorous exertion. *N Engl J Med* 2000; 343: 1355-1361
 136. Brooks GA, Butte NF, Rand WM, Flatt JP, Caballero B. Chronicle of the Institute of Medicine physical activity recommendations: how a physical activity recommendation came to be among dietary recommendations. *Am J Clin Nutr* 2004;79(Supple):912-930.