

**T.C.**  
**ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**



**SOL VENTRİKÜL SİSTOLİK FONKSİYONLARI KORUNMUŞ KALP  
YETERSİZLİĞİ HASTALARINDA RENİN ANJİOTENSİN ALDESTERON  
SİSTEMİ BLOKAJININ SOL ATRİYAL FONKSİYONLAR VE APELİN  
SEVİYELERİ ÜZERİNE ETKİLERİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. OKAN ÖZTÜRK**

**TEZ DANIŞMANI**

**YARDIMCI DOÇENT DR. BAHADIR KIRILMAZ**

**Çanakkale/2013**

**T.C.  
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**SOL VENTRİKÜL SİSTOLİK FONKSİYONLARI KORUNMUŞ KALP  
YETERSİZLİĞİ HASTALARINDA RENİN ANJİOTENSİN ALDESTERON  
SİSTEMİ BLOKAJININ SOL ATRİYAL FONKSİYONLAR VE APELİN  
SEVİYELERİ ÜZERİNE ETKİLERİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. OKAN ÖZTÜRK**

**TEZ DANIŞMANI**

**YARDIMCI DOÇENT DR. BAHADIR KIRILMAZ**

**Çanakkale/2013**

T.C.  
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

Kardiyoloji Anabilim Dalı uzmanlığı çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 06 / 11 / 2013

SOL VENTRİKÜL SİSTOLİK FONKSİYONLARI KORUNMUŞ KALP YETERSİZLİĞİ  
HASTALARINDA RENİN ANJİOTENSİN ALDESTERON SİSTEMİ BLOKAJININ SOL  
ATRİYAL FONKSİYONLAR VE APELİN SEVİYELERİ ÜZERİNE ETKİLERİ

Tez Danışmanı: Yrd. Doç. Dr. Bahadır KIRILMAZ

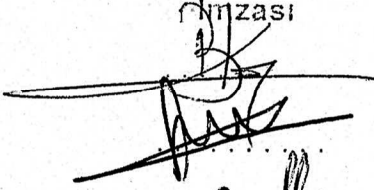
Tez Jürisi Üyeleri:

Adı Soyadı

Yrd. Doç. Dr. Bahadır KIRILMAZ

Yrd. Doç. Dr. Adem BEKLER

Yrd. Doç. Dr. Burak ALTUN

İmzası  
  
... p. alt.

ONAY:

Bu tez Kardiyoloji Anabilim Dalı Akademik Kurulunca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Fakülte Yönetim Kurulunun 26.12.2013 tarih ve 2013/47. sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Hüseyin ÖZDEMİR  
Dekan

## **TEŐEKKÖR**

Uzmanlık eğitimim boyunca deneyimlerini paylaşarak yetişmemde ve tezimin hazırlanmasında her aşamada bana destek olan tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Bahadır KIRILMAZ'a

Uzmanlık eğitimimde bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan anabilim dalı başkanımız Yrd. Doç. Dr. Emine Gazi ve diğer hocalarıma, değerli asistan arkadaşlarım, klinik hemşirelerimize ve personelimize ayrıca bugönlere gelmemde bana her zaman her konuda destek olan aileme sonsuz teőekkürler sunarım.



## ÖZET

### Amaç

Günümüzde kalp yetersizliği (KY) klinik sendromu olan hastaların yaklaşık yarısını korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği (KEF-KY) oluşturmaktadır. Renin anjiyotensin aldosteron sistemi (RAAS) blokerlerinin düşük ejeksiyon fraksiyonlu hastalarda prognoz ve sağ kalımı düzelttiği kanıtlanmasına rağmen KEF-KY hastalarında şu ana kadar RAAS blokerleride dahil hiçbir tedavinin hastalarda mortalite ve morbiditeyi azalttığı gösterilememiştir. Biz bu çalışmada RAAS blokajının sol ventrikül üzerindeki yararlı etkilerinin, KEF-KY hastalarında diyastolik disfonksiyon parametreleri, sol atriyal (SA) fonksiyonlar ve serum apelin seviyeleri üzerindeki değişiklikler ve birbirleri ile olan ilişkilerini değerlendirmeyi amaçladık.

### Gereç-Yöntem

Çalışmamıza 34 RAAS blokeri kullanmayan hipertansif ve 19 RAAS blokeri kullanan toplam 53 KEF-KY hastası dâhil edildi. Olguların ayrıntılı anamnez ve fizik muayeneleri yapıldıktan sonra transtorasik ekokardiyografi incelemesi ve serum apelin seviyeleri için kan örnekleri alındı. RAAS blokeri kullanmayan olgulara RAAS blokeri başlandı. RAAS blokeri başlanılan olgular ortalama 3 ay sonra kontrole çağrılarak ikinci kez transtorasik ekokardiyografi ve kan örnekleri tekrarlandı. Hastaların transtorasik ekokardiyografi görüntülerinden mitral giriş yolu doppler akımları ve mitral anular doku doppler kayıtları alındı ve kaydedildi. Ayrıca 4 ve 2 boşluk görüntülerden SA volüm indeksleri ve SA global longitudinal zirve ve pompa strainleri kaydedilerek hesaplandı.

### Bulgular

Her iki grup arasında demografik veriler açısından anlamlı fark izlenmedi. Önceden RAAS blokeri kullanan hastaların RAAS blokaj süresi ise  $25,26 \pm 17,3$  aydı. RAAS blokeri başlanan grup  $2,14 \pm 0,97$  ay takip edildi. Takip süresince E dalga hızında anlamlı artış ( $0,602 \pm 0,123$  vs  $0,662 \pm 0,166$  p:0,041) A dalga hızında anlamlı azalma ( $0,819 \pm 0,193$  vs  $0,766 \pm 0,179$  p:0,030) E/A oranında anlamlı artma ( $0,756 \pm 0,169$  vs  $0,888 \pm 0,279$  p:0,007) izlendi. SA volüm ve volüm indekslerinde, SA global longitudinal zirve ve pompa strainlerinde ve serum apelin seviyelerinde tedavi süresince anlamlı değişiklik izlenmedi. Ancak

apelin seviyelerinin tedavi ile değişimi ile A dalga hızının değişimi arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı ( $r=0,563$   $p:0,004$ ). Önceden RAAS blokeri kullanan ve RAAS blokeri başlananların kontrolleri arasında serum apelin seviyelerinde anlamlı fark izlendi ( $1074\pm163$  vs  $491\pm19$   $P: 0,003$ ).

### **Sonuç**

KEF-KY hastalarında renin anjiotensin aldosteron sistem blokajı ile kısa süreli tedavinin SA volüm indeksleri, SA global strain ölçümleri ve apelin seviyeleri üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığını ancak diyastolik fonksiyon parametrelerinde olumlu etkisinin olduğunu tespit ettik. Tedavi ile serum apelin seviyelerindeki değişim ve A dalga hızındaki değişim arasındaki pozitif korelasyon, apelinin SA sistolik fonksiyonların değerlendirilmesinde kullanılabilceğini düşündürmektedir. Ayrıca önceden RAAS blokeri kullananlarda apelin seviyelerinin anlamlı yüksek çıkması, uzun süreli tedavinin RAAS blokerlerinin ventriküler yeniden şekillenme üzerine olumlu etkilerini yansıtır olabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği, sol atriyal fonksiyonlar, apelin, renin anjiotensin aldosteron sistem blokajı

## **ABSTRACT**

It is now well known that approximately half of the patients with the clinical syndrome of heart failure have preserved ejection fraction (HF-PEF). Although blockers of renin-angiotensin aldosterone system (RAAS) have been proven to correct prognosis and survival in patients with reduced ejection fraction, no treatment option, including RAAS blockade, has been demonstrated to decrease the rate of morbidity and mortality in patients with HF-PEF. In this study, we aimed to evaluate the beneficial effects of RAAS blockade on left ventricular function in patients with HF-PEF, and also to evaluate diastolic dysfunction parameters, left atrial functions and changes in apelin levels, and the relationships between each other.

### **Material and Methods**

A total of 53 HF-PEF patients including 34 hypertensive patients never received a RAAS-blocker and 19 RAAS-blocker users were enrolled into the study. Following anamnesis and physical examination, transthoracic echocardiography was performed, and blood samples for serum apelin levels were taken in all patients. RAAS blockers were prescribed in all non-RAAS-blocker-user patients. Those patients were re-called for a second transthoracic echocardiography and blood sampling for control apelin levels after 3 months of the treatment. Mitral inflow Doppler patterns and mitral annular tissue Doppler profiles were obtained from the transthoracic echocardiography images of the patients. Additionally, left atrial volume indices and global longitudinal peak and pump strains were calculated from the 4- and 2-chamber images of the left atrium.

### **Results**

Demographic data were similar in the groups. The mean duration of RAAS blockade in the patients with a history of prior usage of RAAS blockers was  $25.26 \pm 17.3$  months. It was  $2.14 \pm 0.97$  months in the patients with recent RAAS-blocker treatment. It was observed during follow-up that E-wave velocity significantly increased ( $0.602 \pm 0.123$  vs  $0.662 \pm 0.166$   $p = 0.041$ ), A wave velocity significantly decreased ( $0.819 \pm 0.193$  vs  $0.766 \pm 0.179$   $p = 0.030$ ), and

E / A ratio significantly increased ( $0.756 \pm 0.169$  vs  $0.888 \pm 0.279$   $p = 0.007$ ). Left atrial volumes and volume indices, left atrial global peak and pump longitudinal strains, and apelin levels were similar throughout the treatment. But the change of apelin levels was positively correlated with the change in A wave velocity ( $R = 0.563$   $p = 0.004$ ). There was a significant difference in apelin levels between the patients with prior RAAS-blocker treatment and the patients with recent RAAS-blocker treatment (1074 vs 491  $p: 0.003$ ).

## **Discussion**

We found that the short-term treatment with RAAS blockers provided beneficial effects on the variables representing diastolic function but not on the left atrial volume indices, left atrial global strain measurements and apelin levels. The correlation between the change of apelin levels and the change in A wave velocity may suggest that apelin may be used to evaluate left atrial systolic functions. Additionally, the high level of apelin in the patients with prior RAAS-blocker treatment may reflect the beneficial effects of the long-term treatment with RAAS blockers on ventricular remodeling.

**Keywords:** Heart failure with preserved ejection fraction, left atrial function, apelin, renin angiotensin aldosterone system blockade

# İÇİNDEKİLER

## DİZİN Sayfa No

İç Kapak.....	i
Kabul-Onay Sayfası.....	ii
Özet ve Anahtar Kelimeler.....	iii
İngilizce Özet.....	v
İçindekiler.....	vii
Kısaltmalar ve Simgeler Dizini.....	ix
Şekiller ve Tablolar Dizini.....	xi
1.Giriş ve Amaç .....	1
2. Genel Bilgiler.....	3
2.1.Kalp yetersizliği Tanımı.....	3
2.2.Kalp yetersizliği ile ilişkili terimler.....	3
2.3.Kalp yetersizliğinin epidemiyolojisi, etiyolojisi, patofizyolojisi .....	5
2.4.Kalp yetersizliğinin tanısı.....	6
2.4.1.Belirti ve Bulgular.....	6
2.4.2.Temel başlangıç incelemeleri.....	8
2.4.2.1.Elektrokardiyografi.....	8
2.4.2.2.Natriüretik peptitler.....	8
2.4.2.3.Ekokardiyografi.....	9
2.4.2.3.1.Sol ventrikül sistolik işlev bozukluğunun değerlendirilmesi .....	9
2.4.2.3.2.Sol ventrikül diyastolik işlev bozukluğunun değerlendirilmesi .....	9
2.4.3.Kalp yetersizliği tanı algoritması.....	10
2.5.Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği.....	11
2.5.1.Epidemiyoloji ve etiyoloji.....	11
2.5.2.Patofizyoloji.....	13
2.5.3.Sol ventrikül diyastolik disfonksiyonunun değerlendirilmesi.....	15
2.5.4.Diyastolik disfonksiyonun ekokardiyografik değerlendirilmesi.....	16
2.5.4.1.Sol ventrikül hipertrofisi.....	16
2.5.4.2.Pulmoner arter sistolik ve diyastolik basıncı.....	16

2.5.4.3.Mitral giriş yolu.....	17
2.5.4.4.Pulmoner ven akım örnekleri.....	19
2.5.4.5.Mitral anulus doku doppler velositeleri.....	19
2.5.4.6.Diyastolik disfonksiyonun evrelenmesi.....	22
2.5.4.6.1.Normal diyastolik fonksiyon.....	22
2.5.4.6.2.Bozulmuş gevşeme(Evre I).....	23
2.5.4.6.3.Psödonormal(Evre II).....	23
2.5.4.6.4.Resriktif doluş (geri dönüşlü) (Evre IIIA).....	24
2.5.4.6.5.Restriktif doluş (geri dönüşsüz)( Evre IIIB).....	24
2.5.5.Tedavi.....	25
2.6.Sol atriyal fonksiyonlar.....	26
2.6.1.Ekokardiyografik ölçümler.....	27
2.6.1.1.Sol atriyal lineer ölçümleri .....	27
2.6.1.2.Sol atriyalvolüm ölçümleri .....	28
2.6.1.3.Doku doppler görüntüleme.....	30
2.7.Apelin .....	33
3. Gereç ve yöntem.....	39
3.1.Hasta popülasyonu.....	39
3.2.Ekokardiyografi.....	40
3.3.Sol ventrikül yapısal ve fonksiyonel ölçümleri.....	40
3.4.Sol atriyal hacim ölçümler.....	41
3.5.Sol atriyal strain ölçümleri.....	42
3.6.Apelin ölçümleri.....	43
3.7.İstatistiksel analiz.....	43
4. Bulgular.....	44
5. Tartışma.....	51
Kaynaklar.....	58

## KISALTMALAR VE SİMGELER

KY	: Kalp yetersizliği
KEF-KY	: korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği
HF-PEF	: Heart failure with preserved ejection fraction
AF	: Atriyal fibrilasyon
APJ	: anjiotensin like reseptör
SA	: Sol atriyal
SV	: Sol ventrikül
BNP	: B tipi natriüretik peptit
RAAS	: Renin anjiotensin aldesteron sistemi
EF	: Ejeksiyon fraksiyonu
DEF-KY	: Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği
NYHA	: New York heart association
EKG	: Elektrokardiyografi
NT-pro BNP	: N terminal pro B tipi natriüretik peptit
E	: Mitral içe akım erken diyastolik pik velositesi
A	: Mitral içe akım geç diyastolik pik velositesi
S	: Pulmoner akım sistolik pik velositesi
D	: Pulmoner akım diyastolik pik velositesi
Ar	: Retrograd atriyal dalganın süresi
e'	:Doku doppler erken diyastolik pik velositesi
a'	: Doku doppler geç diyastolik pik velositesi
KKB	: Kalsiyum kanal blokeri
SAVmax	: Sol atriyal maximum volümü
SAVmin	: Sol atriyal minimum volümü
SAVprep	: Sol atriyal p dalgası öncesi volümü
mRNA	: Messenger ribonükleik asit
AT 1	: Anjiotesinojen II tip 1 reseptör
IL 6	: İnterlökin 6
TNF- $\alpha$	: Tümör nekroz faktör alfa
ACE 2	: Anjiotensinojen coventring enzim 2

LVIDd : sol ventrikül diyastol sonu apı

PWTd : posterior duvar kalınlığı

SWTd : septal duvar kalınlığı



## **TABLolar**

**TABLO 1** KALP YETERSİZLİĞİ TANISI

**TABLO 2** NEW YORK KALP CEMİYETİ İŞLEVSEL SINIFLAMASI

**TABLO 3** AMERİKAN KALP CEMİYETİ KALP YETERSİZLİĞİ SINIFLAMASI

**TABLO 4** KALP YETERSİZLİĞİ BELİRTİ VE BULGULARI

**TABLO 5** BAZAL KLİNİK KARAKTERİSTİK ÖZELLİKLER

**TABLO 6** KONVANSİYONEL EKOKARDİYOĞRAFİ PARAMETELERİ

**TABLO 7** DOPPLER EKOKARDİYOĞRAFİ PARAMETELERİ

**TABLO 8** SOL ATRİYAL VOLÜM VE VOLÜM İNDEKSLERİ

**TABLO 9** SOL ATRİYAL STRAİN ÖLÇÜMLERİ

**TABLO 10** APELİN DEĞERLERİ

## **ŞEKİLLER**

**ŞEKİL 1** KALP YETERSİZLİĞİ TANI ALGORİTMASI

**ŞEKİL 2** SOL VENTRİKÜL DOLUŞ BASINÇLARI TAHMİNİ İÇİN ALGORİTMA

**ŞEKİL 3** DİYASTOLİK FONKSİYONLARIN DERECELENDİRİLMESİ İÇİN ALGORİTMA

**ŞEKİL 4** APELİN SENTEZ POST TRANSLASYONEL METABOLİZMASI

**ŞEKİL 5** APELİNİN ETKİLERİ

**ŞEKİL 6** SOL ATRİYAL STRAİN HESAPLANMASI

**ŞEKİL 7** RAAS BLOKERİ BAŞLANANLARIN KONTROLLERİ VE ÖNCEDEN RAAS BLOKERİ KULLANANLAR ARASINDA APELİN SEVİYELERİ

**ŞEKİL 8** RAAS BOKAJI İLE TEDAVİ SONRASI SERUM APELİN SEVİYESİ DEĞİŞİMİ VE A HIZI DEĞİŞİMİ ARASINDAKİ KORELASYON GRAFİĞİ

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Günümüzde KY klinik sendromu olan hastaların yaklaşık yarısında sistolik fonksiyonun korunmuş olduğu tespit edilmiş olup yaygın olarak KEF-KY olarak bilinmektedir (1). Düşük ejeksiyon fraksiyonlu hastalarda prognoz ve sağ kalımı düzelden kanıta dayalı başarılı tedaviler geliştirilmiş olsada KEF-KY hastalarının son 2 dekatta sağ kalım oranlarını değişmemiştir (2). Şu ana kadar hiçbir tedavinin KEF-KY hastalarında mortalite ve morbiditeyi azaltabileceği ikna edici bir şekilde gösterilememiştir (3). Sistolik kalp yetersizliği hastaları ile KEF-KY hastaları karşılaştırıldığında; KEF-KY hastalarının daha yaşlı olması, daha çok kadınlarda ve obezlerde izlenmesi, öyküde daha çok hipertansiyon, diyabet ve atriyal fibrilasyon (AF) tanılarının olması dikkat çekicidir (4). Etkinliği kanıtlanmış bir tedavi modeli olmamasına rağmen tedavi 2 hedefe yönelik olmalıdır. Bunlardan biri KEF-KY 'e ait nefes darlığı, venöz konjesyon gibi semptomların tedavisi, diğeri ise bu tablonun oluşumuna neden olan ve kolaylaştıran faktörlerin (Hipertansiyon, diyabet, aritmi ve obezite gibi) tedavisidir.

Apelin yeni bir anjiotensin like reseptör (APJ) endojen ligantıdır. Hayvan modellerinde ilk deneyler apelin-APJ sisteminin kardiyovasküler hemostazda rol oynadığını göstermiştir. Apelin güçlü inotrop, periferel vazodilatör ve sıvı dengesinde rol alır (5). Bu özellikler apelin KY terapisinde cazip bir hedef yapmaktadır. KY mevcut hastalarda erken evrede plazma apelin seviyelerinin arttığı, hastalık ilerledikçe giderek azaldığı gösterilmiştir (6). Apelinin etkilerinin anjiotensin II'nin etkisine zıt oluşu, KY mekanizması araştırmanın yanı sıra apelin yeni bir tedavi hedefi açısından ilginç bir alan yapmaktadır (5).

SA boyutları anatomi ve fonksiyonlarının farklı görüntüleme teknikleri ile değerlendirilmesi çeşitli klinik uygulamalarda önemli prognostik bilgi sağlar (7). SA genişleme genel popülasyonda ve çeşitli kardiyak hastalığı olan hastalarda kardiyovasküler sonuçların güçlü bir belirleyicisidir (8). Semptomatik stabil kronik KY'li yaşlı hastalarda yapılan bir çalışmada SA volümün, doppler ile değerlendirilmiş sol ventrikül (SV) diyastolik disfonksiyonunu ve B tipi natriüretik peptit (BNP) seviyelerinden, daha iyi uzun vadeli belirleyici olduğunu gösterdi (9). Akut miyokard enfarktüsü sonrası SA hacim indeksinin geleneksel diyastolik

ve sistolik indekslerde düzelme olduktan sonra bile mortalite belirleyicisi olduğunu gösterilmiştir (8). Doku doppler görüntüleme ve strain ve strain rate görüntülemeyi içeren yeni atriyal fonksiyon parametreleri global ve segmenter atriyal fonksiyonları içeren çalışmalar dahil edildiğinde belkide klasik atriyal fonksiyonlardan daha duyarlı olabilir. Sadece atriyal boyutların doğru hesaplanması değil aynı zamanda atriyal fonksiyonların da hesaplanması subklinik hastalığın erken tanısı için yararlı olacaktır (7).

Bu çalışmanın amacı KEF-KY hastalarında RAAS blokerleri ile tedavinin diyastolik disfonksiyon parametreleri, SA fonksiyonlar ve apelin seviyeleri üzerindeki değişiklikler ve birbirleri ile olan ilişkilerini değerlendirmektir.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1.Kalp yetersizliği Tanımı

KY, yapısal ve fonksiyonel kalp hastalığına bağlı, ventriküllerin kanı pompalama ve kanla dolma özelliğinin bozulması sonucu gelişen akut ya da kronik semptom ve bulguların ortaya çıkması ile karakterize klinik bir sendromdur. Avrupa kardiyoloji derneği kalp yetersizliği klavuzunda ise KY kalpteki yapısal veya işlevsel bozukluktan kaynaklanan, hastalarda tipik belirti ve bulguların görüldüğü klinik bir sendrom olarak tanımlanmış ve ejeksiyon fraksiyonuna göre tablo 1 özetlenmiştir. (3).

#### **TABLO 1 KALP YETERSİZLİĞİ TANISI**

DEF-KY tanısı için üç koşul karşılanmış olması gerekir:

1 Tipik KY belirtileri

2 Tipik KY bulguları

3 Düşük SVEF

KEF-KY tanısı için dört koşulun karşılanmış olması gerekir:

1 Tipik KY belirtileri

2 Tipik KY bulguları

3 Normal ve hafifçe azalmış SV EF ve dilate olmamış SV

4 İlişkili yapısal kalp hastalığı ve/veya diyastolik işlev bozukluğu

DEF-KY= 'Düşük' ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği; KEF-KY= 'Korunmuş' ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği; KY= Kalp yetersizliği; SA= Sol atriyum; SV= Sol ventrikül; SVEF= Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu.

### 2.2.Kalp yetersizliği ile ilişkili terimler

KY'yi tanımlamak için kullanılan temel terminoloji SV ejeksiyon fraksiyonuna (EF) dayanır. EF atım hacminin diyastol sonu hacmine bölünmesi ile elde edilir (3).

Sistolik işlev kötüleştikçe EF normale göre azalır ve diyastol sonu ve sistol sonu hacimleri artar. Diğer taraftan, yakın zamanda, EF >%45 olan ve başka kapak hastalığı ya da perikard hastalığı gibi kardiyak fonksiyon bozukluğu olmayan KY hastaları olduğu ve bu hastaların bazılarında EF tamamen normal değerlerde olmamakla beraber, sistolik işlevlerde de büyük bir azalma izlenmemiştir. (3). Bu nedenle, bu hastaları tanımlamak için KEF-KY terimi geliştirilmiştir. KEF-KY tanısı büyük oranda bir dışlama tanısıdır bu nedenle düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği (DEF-KY) tanısına göre daha zordur (3).

KY'nin semptomatik ciddiyetini belirlemede yaygın olarak iki sınıflama kullanılmaktadır. Bunlardan ilki semptom ve egzersiz kapasitesini ele alan New York Kalp Cemiyeti (NYHA) sınıflaması olup bu sınıflandırmanın klinik yararlı olduğu görülmüş ve randomize çalışmaların çoğunda kullanılmaktadır (10-11). İkincisi ise KY'yi yapısal değişiklikler ve semptomlar temelinde farklı evrelere ayıran Amerikan Kalp Cemiyeti KY sınıflamasıdır. Bu sınıflamada belirgin KY'si bulunan hastaların hepsi C ve D grubunda evrelendirilmektedir (12). Bu iki sınıflama tablo 2 ve 3'de özetlenmiştir.

Kronik KY bir süredir KY olan hastalar tanımlamak için kullanılır. Tedavi ile belirti ve bulguları en az bir aydır kontrol altında olan hastalar için kararlı terimi kullanılmaktadır. Eğer kronik kararlı KY kötüleşirse, hasta 'dekompanse' olarak tanımlanır ve dekompanse KY prognoz açısından önemlidir. Konjestif KY terimi su ve tuz tutulumu kanıtları olan KY'yi tanımlamaktadır. Konjesyon, bazı diğer KY belirtilerinin aksine medikal tedavi ile (örnek diüretikler) gerileyebilir (3). Bu terimlerin birçoğu, hastalığın evresine göre aynı hasta için farklı zamanlarda kullanılabilir (13).

**TABLO 2 NEW YORK KALP CEMİYETİ İŞLEVSEL SINIFLAMASI**

<b>Sınıf I</b>	Fiziksel aktivite kısıtlanması yok. Olağan fiziksel etkinlik beklenenin üzerinde nefes darlığı, halsizlik ya da çarpıntıya yol açmaz.
<b>Sınıf II</b>	Hafif fiziksel etkinlik kısıtlanması. Dinlenme sırasında rahattır, ancak olağan fiziksel aktivite beklenenin üzerinde nefes darlığı, halsizlik ya da çarpıntıya yol açar.
<b>Sınıf III</b>	Belirgin fiziksel etkinlik kısıtlanması. Dinlenme sırasında rahattır, ancak olağan düzeyin altında fiziksel aktivite nefes darlığı, halsizlik ya da çarpıntıya yol açar.
<b>Sınıf IV</b>	Rahatsızlık duymadan herhangi bir fiziksel etkinlik sürdürmemeye. Dinlenme sırasında belirtiler olabilir. Herhangi bir fiziksel aktivite yapılması durumunda rahatsızlık artar.

**TABLO 3 AMERİKAN KALP CEMİYETİ KALP YETERSİZLİĞİ SINIFLAMASI**

<b>A</b>	Kalp yetersizliği gelişme riski yüksek. Saptanan herhangi bir yapısal ya da işlevsel anormallik yok; herhangi bir bulgu ya da semptom yok
<b>B</b>	Kalp yetersizliği gelişmesiyle yakından bağlantılı gelişmiş yapısal kalp hastalığı var, ancak herhangi bir bulgu ya da semptom yok.
<b>C</b>	Semptomatik kalp hastalığı ve altta yatan yapısal kalp hastalığı var.
<b>D</b>	Maksimum tıbbi tedaviye rağmen gelişmiş yapısal kalp hastalığı ve dinlenme halinde saptanmış kalp yetersizliği semptomları var.

### **2.3.Kalp yetersizliğinin epidemiyolojisi, etiyolojisi, patofizyolojisi**

KY erişkin toplumun yaklaşık %1-2'sinde etkilemektedirler. KY prevalansı 70 yaş ve üzerindeki bireylerde  $\geq$ %10'a kadar yükselmektedir (13). KY'nin bir çok

nedeni bulunmaktadır ve bunlar dünyanın farklı bölgelerinde değişiklik gösterir. KY hastalarının yaklaşık olarak yarısında EF azalmıştır. Patofizyoloji ve tedavi stratejileri açısından en iyi anlaşılan KY TİPİ DEF-KY'dir. KEF-KY, DEF-KY'ye göre daha farklı etiyolojik ve epidemiyolojik görünüş sergilemektedir (15-16). KEF-KY'li hastalar, DEF-KY hastalarına göre daha yaşlı, sıklıkla kadın cinsiyette ve genellikle daha obez hastalardır. Bu grup hastada koroner kalp hastalığına daha az, hipertansiyon ve AF ise daha sık rastlanmaktadır.

## **2.4.Kalp yetersizliğinin tanısı**

### **2.4.1.Belirti ve Bulgular**

Pek çok hastalıkta KY belirti ve bulguları izlenebilir. Bazı KY hastalarında belirti ve bulguları minimalken bazı hastalarda belirti ve bulgular yoğun ve çok sayıda izlenebilmektedir. Belirti ve bulguların yoğunluğu veya çok sayıda izlenmesi hastalığın şiddeti ile korale değildir. Burada önemli olan SV adaptasyonudur. Bu adaptasyon çeşitli nedenlerle bozulduğunda semptomlar ortaya çıkar.

KY belirtilerinin birçoğu özgül olmaması nedeniyle özellikle erken evrelerde KY tanısı zor olabilir. Bu nedenle KY ve diğer sorunlar arasında ayırıcı tanı yapmak kolay değildir. KY'nin pek çok bulgusu, sodyum ve su tutulumundan kaynaklanır ve özgül değildir. Sodyum ve su tutulumuna bağlı KY'de görülen periferik ödemin KY dışı da birçok neden bulunmaktadır. Ayrıca bu bulgular diüretik tedavi ile hızla gerileyebileceğinden tedavi almakta olan hastalarda izlenmeyebilir (3). KY için daha özgül olan belirtilerin ise duyarlılığı düşüktür. Özellikle hafif belirtileri olan hastalarda özgül bulgular daha az sıklıkta görülür ve bu yüzden de duyarlılığı düşüktür (17-21). Tablo 4'de KY'nin tipik ve daha az tipik belirtileri, daha özgül ve daha az özgül bulguları özetlenmiştir.

**TABLO 4 TİPİK KALP YETERSİZLİĞİ BELİRTİ VE BULGULARI**

<b>Belirtiler</b>		<b>Bulgular</b>	
<b>Tipik</b>	<b>Daha az tipik</b>	<b>Daha özgül</b>	<b>Daha az özgül</b>
Nefes darlığı	Gece gelen öksürük	Juguler ven basıncında artış	Periferik ödem
Ortopne	Wheezing	Hapatojuguler reflü	Akciğerde krepatasyon
Paroksizmal noktürnal dispne	Kilo artışı > 2kg/hafta	Üçüncü kalp sesi	Akciğerde havalanma azlığı ve perküsyonla matite alınması
Egzersiz toleransında azalma	Kilo kaybı (ileri kalp yetersizliği)	Kalp tepe vurusunun sola kayması	Taşikardi
Halsizlik yorgunluk egzersiz sonrası toparlanma süresinin uzaması	Şişkinlik hissi	Kalp seslerinde üfürüm	Düzensiz nabız
Ayak bileği şişliği	İştahsızlık		Taşipne
	Konfüzyon (özellikle yaşlılarda )		Hepatomegali
	Depresyon		Asit
	Çarpıntı		Zayıflama
	Senkop		



## **2.4.2.Temel başlangıç incelemeleri**

### **2.4.2.1.Elektrokardiyografi**

KY şüphesi olan hastalarda ekokardiyografi ve elektrokardiyografi (EKG) en yararlı testlerdir (3). Ekokardiyografi kalp boşlukları, sistolik ve diyastolik işlevleri, duvar kalınlıkları ve kapak işlevleri hakkında önemli bilgi sağlar.(25-28). EKG altta yatan iskemik kalp hastalığı, SV hipertrofisi, sağ ventrikül hipertrofisi, perikardiyal efüzyon, infiltratif kalp hastalığı, intraventriküler ileti anormallikleri ve taşıairitmileri belirlemede faydalıdır. Akut KY tamamen normal EKG'si olan hastalarda çok nadirdir (<%2) (17-18,29-32). Normal EKG'nin akut KY'de negatif öngördürücü değeri daha düşüktür ( <%10-14) (3).

### **2.4.2.2.Natriüretik peptitler**

Ekokardiyografiye yapılamadığı durumlarda, tanıda alternatif bir yaklaşım olarak natriüretik peptitler kullanılabilir. Bu peptitler kalp hastalığında veya kalp boşluklarındaki yük arttığında yüksek miktarlarda salgılanan bir hormon ailesidir (33-36). Tedavi almamış hastalarda natriüretik peptit seviyeleri normal olması belirgin kalp hastalığını dışlar ve ekokardiyografik inceleme yapılamayabilir (33-36). En sık kullanılan natriüretik peptit tipleri, BNP ve N-terminal pro B tipi natriüretik peptitlerdir (NT-proBNP) (37-44). Akut başlayan veya belirtileri kötüleşen hastalarda, en uygun dışlama değeri, NT-proBNP için 300 pg/mL ve BNP için 100 pg/mL'dir. Akut olmayan biçimde karşımıza çıkan hastalarda uygun dışlayıcı kestirim değeri NT-proBNP için 125 pg/mL ve BNP için 35 pg/mL'dir. Akut olmayan hastalarda BNP ve NT-proBNP'nin KY tanısında duyarlılığı ve özgüllüğü daha düşüktür (37-44).

Bununla birlikte KY tanısı koymada natriüretik peptitleri değerlendirirken hastanın yaşı, cinsiyeti, vücut ağırlığı gibi fizyolojik faktörler göz önünde bulundurulmalıdır. Bunların dışında SV hipertrofisi, AF, hipoksemi, septisemi, siroz, miyokardiyal iskemi, böbrek işlev bozukluğu, pulmoner emboli, kor pulmonale, pnömoni gibi birçok durum KY dışında, natriüretik peptitlerin artışına neden olabileceği unutulmamalıdır.

### **2.4.2.3. Ekokardiyografi**

Ekokardiyografi, kardiyak hacimler, geometri, kütle gibi anatomik ve SV işlevleri ve duvar hareketleri, sağ ventrikül işlevleri, pulmoner arter basıncı gibi işlevsel bilgiler sağlamaktadır (3).

#### **2.4.2.3.1. Sol ventrikül sistolik işlev bozukluğunun değerlendirilmesi**

SV EF, hacimlere, önyüke, artyüke, kalp hızına ve kapak işlevlerine bağlı bir göstergedir. Atım hacmi ile aynı anlama gelmez. Atım hacmi, KEF-KY hastalarında olduğu gibi azalabilirken, DEF-KY hastalarında kardiyak remodeling nedeniyle SV genişlemesine bağlı olarak korunabilir. Bu nedenle EF'nin klinikle beraber yorumlanması gerekir. EF ölçümünde önerilen ekokardiyografik yöntem modifiye Simpson kuralı kullanılarak apikal biplan diskler yöntemidir (26,46-53). Fakat bu yöntem endokard sınırının hassas şekilde çizilmesine bağlı olması nedeni ile görüntü kalitesinin yetersiz olduğu durumlarda uygulanabilirliği kısıtlıdır. Böyle durumlarda endokard sınırlarını daha net belirleyebilmek için bir kontrast ajanın kullanımı uygun olabilir. (53). Teichholz yöntemleri ile EF hesaplanması özellikle bölgesel SV işlev bozukluğu olan hastalarda hatalı sonuçlanabilir; aynı durum SV sistolik işlevlerini değerlendirmede kullanılan bir diğer teknik olan fraksiyonel kısalma için de geçerlidir. Bu yöntemler ile EF değerlendirmesi önerilmemektedir (53). Klasik olarak EF görsel olarak tahmin edilebilir ancak kötü ekokardiyografi görüntüsü olan hastalarda yanıltıcı olabilir. Ayrıca niteliksel olması, tecrübe gerektirmesi diğer kısıtlılıklarıdır. Bu nedenle kullanımı önerilmemektedir. Üç boyutlu ekokardiyografi ventrikül hacimlerinin ölçümünde ve EF hesaplamasında daha iyi bilgi verir (54). SV duvar hareket skoru indeksi EF için uygulanabilir bir alternatif olmakla birlikte yaygın olarak kullanılmamaktadır (3). Deformasyon görüntüleme, SV sistolik işlevlerindeki küçük değişiklikleri tespit etmede EF'den daha duyarlı olabilir, ancak kullanımı şimdilik sınırlıdır (3). Ayrıca diğer SV sistolik işlev göstergeleri atrioventriküler plan sistolik ekskürsyonu, miyokard performans indeksidir.

#### **2.4.2.3.2. Sol ventrikül diyastolik işlev bozukluğu değerlendirilmesi**

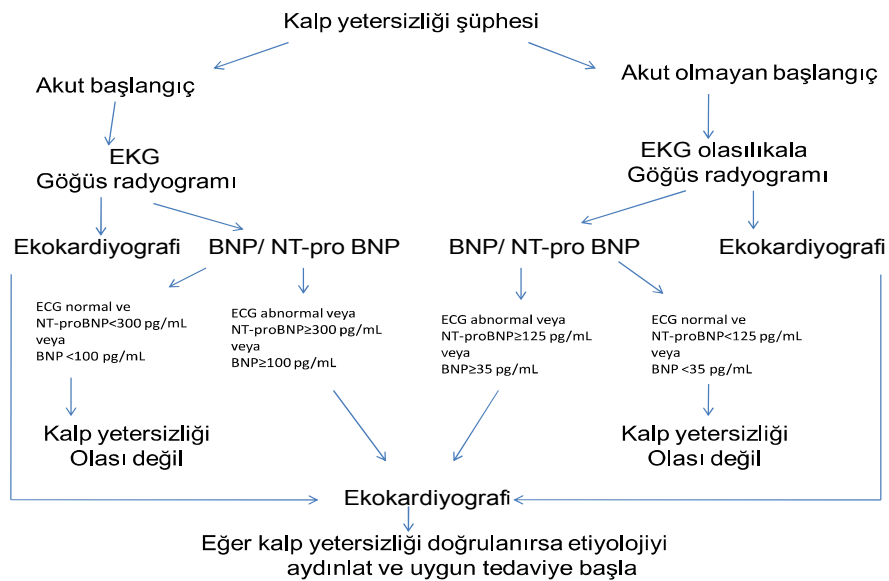
SV diyastolik işlev bozukluğu KEF-KY hastalarında altta yatan patofizyolojik bozukluk olduğu düşünülmesi nedeniyle bu tip KY'nin tanısında SV diyastolik işlev bozukluğunun tespit edilmelidir (25-26,46-54). Ekokardiyografik olarak SV

diyastolik işlevlerinin normal değerleri yaş, kalp hızı ve vücut ölçüsüne bağlı olarak değişeceği değerlendirme sırasında unutulmamalıdır (53-54). Hiçbir ekokardiyografik parametre tek başına SV diyastolik işlev bozukluğu tanısını koymada yeterli ölçüde kesin ve tekrarlanabilir değildir. Bu nedenle, tüm hastalara kapsamlı bir ekokardiyografik inceleme önerilmektedir (26,53,54). Diyastolik işlev bozukluğu ileriki bölümlerde ayrıntılı olarak tartışılmıştır.

### 2.4.3. Kalp yetersizliği tanı algoritması

Hastaneye acil olarak akut başlayan ve KY'yi düşündüren belirtilerle başvuran hastalarda erken ekokardiyografi uygulanmalıdır (3). Eğer natriüretik peptit seviyesi bakılmış ise yüksek bir dışlayıcı değer kullanılmalıdır (33-44). Acil olmayan koşullarda veya hastane polikliniklerine yavaş başlangıçlı KY'yi düşündüren belirti ve bulgularla başvurmuş hastalarda, EKG ve natriüretik peptit ölçümü ekokardiyografiye en çok ihtiyacı olan hastaları ayırt etmek için yararlı olabilir (3). Bu hastalarda, daha düşük natriüretik peptit dışlayıcı değeri kullanılması yanlış negatif KY tanısını önlemek için kullanılabilir (33-44). KY tanısı için algoritma şekil 1'de verilmiştir (3).

### ŞEKİL 1 KALP YETERSİZLİĞİ TANI ALGORİTMASI



## **2.5.Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği**

KY prevalansı artan, yüksek hastanede yatış ve ölüm oranlarına, fakat kötü tanı ve tedavi seçeneklerine sahip kompleks bir klinik sendromdur (55). Günümüzde KY'nin belirti ve bulgularının olduğu hastaların önemli bir kısmında SV fonksiyonlarını belirlemede önemli bir parametre olan EF değerinin normal olduğu gösterilmiştir (56). SV EF'nin normal sınırlarda olmasına rağmen KY semptom ve bulgularının bulunduğu klinik tabloya "Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu Kalp Yetersizliği" adı verilir (57). KEF-KY, KY popülasyonunun yaklaşık olarak %50 sini etkilemektedir (58-61). KEF-KY olan hastalarda EF genellikle normal sınırlarda kabul edilen %50'nin üzerindedir (56-57). Bu klinik tablodan sorumlu olan ve hemodinamik bozukluklar ile semptomların ortaya çıkmasındaki esas patofizyolojik mekanizma diyastolik disfonksiyon olduğu için başlangıçta "Diyastolik Kalp Yetersizliği" olarak da adlandırılmıştır ancak sistolik kalp yetersizliği olan hastalarda aynı zamanda diyastolik fonksiyonlarında bozulması ve iki klinik tablonun iç içe geçmesi sebebiyle KEF-KY tanımı daha doğru bir tanımdır (56-57). KEF-KY tanısı büyük oranda bir dışlama tanısı olduğundan, DEF-KY tanısına göre daha zordur (3). KEF-KY tanısı koyabilmek için dört koşulun karşılanması gerekir. Bunlardan ilk ikisi tipik kalp yetersizliği belirti ve bulgulardır (tablo 3). Üçüncüsü normal veya sadece hafifçe azalmış SV EF ve dilate olmamış SV'dır. Dördüncüsü ilişkili yapısal kalp hastalığı (SV hipertrofisi, SA genişleme) ve/veya diyastolik işlev bozukluğu kanıtıdır (3). İster SV sistolik fonksiyonları korunmuş, ister korunmamış olsun her iki kalp yetersizliğinin mortalite ve morbidite oranları yüksek ve benzer değerdedirler (58). Düşük ejeksiyon fraksiyonlu hastalarda prognoz ve sağ kalımı düzelten kanıta dayalı başarılı tedaviler geliştirilmiş olsada korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu hastaların son 2 dekatta sağkalım oranlarını değişmemiştir (58).

### **2.5.1Epidemiyoloji ve etiyoloji**

Tarihsel olarak bakıldığında KEF-KY prevalansı tanısal kriterlerdeki farklılıklar ve değişimler sebebiyle %13 ile %79 arasında değişmektedir (62). Son 20 yılda prevalansında artış gözlenmektedir. KEF-KY ile DEF-KY

karşılaştırıldığında hastalarda risk faktörleri ve altta yatan durumların farklı olması büyük ilgi görmüştür (1). DEF-KY hastaları ile KEF-KY hastaları karşılaştırıldığında; KEF-KY hastalarının daha yaşlı olması, daha çok kadınlarda ve obezlerde izlenmesi, öyküde daha çok hipertansiyon, diyabet ve AF tanılarının olması dikkat çekicidir (58). Mortalite nedenleri açısından KEF-KY'li hastalarda nonkardiyak nedenler ön planda iken DEF-KY'li hastalarda KY'nin kötüleşmesi ve aritmiler göze çarpmaktadır (63). Bu tür veriler bu sendromlar için bazı ortak risk faktörleri olabileceği kavramını desteklesede farklı önleyici stratejilerin gerekli olabileceğini ima eden, risk belirleyicileri arasında önemli farklılıklarda vardır (1).

Normal yaşlanma süreci vasküler yapı, SV sistolik ve diyastolik sertliğini arttırarak SV relaksasyonunu ve diyastolik fonksiyonları bozar. Yaşlanma süreci içinde kalpte görülen yapısal değişiklikler; kardiyomiyositlerde ve apopitozda artış, miyosit sayısında azalma, fokal kollajen depolanması ve büyüme faktörünün regülasyonunda değişmedir (56,64,65). Bu değişiklikler kadınlarda erkeklere oranla daha hızlı olmaktadır (57).

Patofizyolojik açıdan bakıldığında, kronik basınç yüklenmesi SV diyastolik disfonksiyonu ve KEF-KY'e neden olmada en önemli risk faktörlerinden birisidir. KEF-KY'li hastalarının yaklaşık olarak %60-80 kadarında hipertansiyon olduğu düşünülmektedir (66-67). Framingham çalışmasında gösterildiği gibi kan basıncında yükselme uzun vadede direkt olarak KY gelişme riski ile ilişkilidir (68). Uzun süreli hipertansiyon sonucunda, SV hipertrofisi, vasküler ve ventriküler sistolik ve diyastolik sertlik gelişir relaksasyonda bozulma oluşur bu karakteristik özellikler, KEF-KY patogenezinde rol oynayan en önemli faktörlerdir (56-65). SV diyastolik disfonksiyon semptomlarını destekleyen diğer moleküler ve hücresel mekanizmalar, hücre dışı matriks ve kardiyomiyositlerde değişikliği içeren yavaş SV gevşemesi ve yüksek SV sertliği, sarkoplazmik protein titinin posttranslasyonel fosforilasyon ve izoformlara değişikliğini, oksidatif ve nitrosatif stres artışı, nitrik oksit için biyoyararlanımda azalma ve miyokardiyal siklik guanilaz monofosfat ve protein kinaz G sinyallerinde azalmadır (69).

KEF-KY'si olan hastaların çoğunluğu obezdir, obez bireylerde diyastolik disfonksiyon sık rastlanan bir bulgudur (56,70). Vücut kitle indeksi artışı;

hipertansiyon, diyabet, koroner arter hastalığı, AF için risk faktörüdür, sıklıkla KEF-KY'e yol açarlar (56,70).

Diyabetik kalpte zaman içinde gelişen miyosit hipertrofisi, fibrozis, intramiyokardiyal mikroanjiyopati gibi yapısal, mikrovasküler disfonksiyon, relaksasyon bozukluğu, diyastolik sertlik artışı ve kontraksiyon bozukluğu gibi fonksiyonel değişiklikler sistolik ve diyastolik fonksiyonları bozar (56-69). Diyabetik hastalarda bu tabloya eklenen metabolik bozukluklar, inflamasyonun aktive olması, kardiyak otonom nöropati ve glikasyon uç ürünlerindeki artış miyokartta kollajen birikimini hızlandırarak kardiyovasküler dokularda yaşlanmaya bağlı sertleşmeyi artırır (70).

KEF-KY nadir olarak hipertrofik kardiyomiyopati, infiltratif kardiyomiyopati, kronik böbrek yetmezliği, kapak hastalıkları ve konstriktif perikardite bağlı olarakta gelişebilir.

### **2.5.2.Patofizyoloji**

KEF-KY' de SV hipertrofisi, miyokardiyal fibrozis, iskemi, bozulmuş miyosit, endotel disfonksiyonunu ve artmış arteriyel sertliği içeren fonksiyonel ve yapısal anormallikler kümesi görülür (59,67). Basınç yüklenmesine erken yanıt olarak, kalpte aktive inflamatuvar hücrelerin birikimi olaya damga vurur. Bu monosit kemotaktik protein 1 ve tümör nekroz faktör beta gibi inflamatuvar mediatörlerin ve transform growth faktör beta gibi fibrojenik aktivatörlerin salınımı ile proinflamatuvar ve profibrotik süreçleri artırmaktadır (71-73). Kollajen gibi hücre dışı matriks proteinlerinin aşırı interstisyel birikimi nedeniyle kalp kasında mekanik ve yapısal yeniden şekillenme oluşur. Bu inflamatuvar ve fibrotik süreç paralel, mekanik straine yanıt olarak kardiyomiyositlerinde çap, miyofibriler yoğunluk ve miyosit pasif geriliminde artış ile hipertofi uyarılır (74-75). KEF-KY hastalarının çoğunda konsatrik SV hipertrofisi bulunur (57,74). Hipertrofiye olmuş kalpte, kompensatuvar interstisyel miyokardiyal fibrozisin aktivasyonunun önlenmesi ile ciddi ventriküler şekil değişikliği önlenabilir (55). Sonraki amaç kalpte şekil değişikliği olmamasını sağlamak ve hipertrofik miyosit tarafında üretilen kuvveti tüm kalbe mümkün olduğu kadar eşit etkinlikte dağıtmaktır. Ancak bu telafi güçlerine kalbin uzun süre maruz kalması sonunda kalbin aşırı yüklenmesine neden olur. Buda ciddi miyokardiyal sertlik ve kardiyomiyosit

kasılmasında bozulmaya neden olur (55). Enflamasyon ve miyokardiyal fibrozisin SV diyastolik disfonksiyonu ve KEF-KY'de kardiak yeniden şekillenmede önemli ve ilgi çekici rol oynar (55). SV diyastolik disfonksiyonu SV hipertrofisi olsun ya da olmasın, hücre dışı matrik disenkronisi tarafından miyokartta meydana gelen yapısal değişiklikler sonucu belirlenir buda ventrikülün aktif relaksasyonunda değişmeye neden olur ve/veya diyastolik kompliyansda değişiklikler SV relaksasyonunda geçirme, esneyebilirlikte azalma ve boşluk sertliğinde artma ile sonuçlanır (70,76). SV diyastolik disfonksiyonu olan hastalar genellikle KEF-KY semptomu geliştirmeden aylar ya da yıllarca asemptomatik kalabilir. SV diyastolik disfonksiyonu ve KEF-KY'i arasında ince ve primer olarak konjestif KY semptomları belirlenmesi ile tanımlanır ve çoğunlukla pulmoner konjesyon ve akciğer ödemine bağlı olarak nefes darlığı görülür (60,77). Hastalık ilerlediğinde SV dolumunda azalma ve düşük kardiyak debi sonucunda dispne ve egzersiz sırasında yorgunluk gelişir. Kardiyak inflamasyon ve yeniden şekillenme monosit kemotaktik protein 1 ve hücre içi adezyon molekülü biride içeren proinflamatuvar mediatörlerin upregülasyonu ile yoğunlaşır. Fibriler kollajen birikiminde, kollajen çapraz bağlanma ve fibrozisinde artma, kardiyak fibroblastların miyofibroblastlara dönüşümünde artış, matriks metaloproteinazlarının ekspresyon yada aktivitesinde azalma ve doku inhibitör metaloproteinazlarında artışının hepsi normal kalp interstisiyumunun yavaş yavaş yok oluşuna neden olur (71,78-84). Bu değişiklikler ile birlikte ve aynı zamanda bunların bir sonucu olarak, RAAS, katekolaminler ve endotelin bozulma artmış oksidatif ve nitrotirozin içeriği, bozulmuş nitrik oksit biyoyararlanımı ve miyokardiyal siklik guanilaz monofosfat ve protein kinaz G sinyali bozulmasını içeren çeşitli sitokinlerin ve nörohormonal faktörlerin yetersiz aktivasyonu SV diyastolik disfonksiyonu ve KEF-KY'de erken ve geç miyokardiyal yeniden şekillenmeye katkıda bulunur (75,78.85). Bu süreçlerin tümü kendini düzenleyen ağlar oluşturarak iç içe girmektedir (55).

KEF-KY'de erken kardiyak ve vasküler yeniden şekillenmenin zararlı ve hayati etkisini gösteren kanıtların birikimi, eş zamanlı hastalıkların tedavisine ek olarak (AF, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, diyabet gibi) hücre dışı

matriksin yeniden şekillenmesi, fibrozis ve kardiyak inflamasyonun yavaşlatılması veya geri döndürülmesini içeren yeni, daha etkin tedavi stratejilerini içermelidir (3).

### **2.5.3.Sol ventrikül diyastolik disfonksiyonunun değerlendirilmesi**

SV diyastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesi özellikle nefes darlığı ve KY ile başvuran hastalarda, rutin muayenenin ayrılmaz bir parçası olmalıdır (86). SV diyastolik fonksiyonları ve dolum basınçlarının değerlendirilmesi diğer hastalıkların bu sendromdan ayırt edilebilmesi için örneğin nefes darlığı ile sonuçlanan akciğer hastalığı, prognozu değerlendirmek ve altta yatan kardiyak hastalığın en iyi tedavisini belirlemek için büyük klinik öneme sahiptir (86). SV dolum basınçları invaziv ölçümü, ortalama pulmoner kama basıncı veya SA ortalama basıncı, SV diyastol sonu basıncı ve a dalgası öncesi SV diyastolik basınç ölçümünü içerir. Bu basınçlar mutlak olarak farklı olsada, birbirleri ile yakın ilişkilidir ve bunlar miyokard hastalıklarında öngörülebilir bir ilerleme ile değişebilir öyle ki SV diyastol sonu basıncı artarsa SA basınçta artar (86).

SV en iyi performansı iki durum arasında geçiş yapma yeteneğine bağlıdır. 1) diyastolde esnek boşluk, SV dolumuna düşük SA basınçta izin verir ve 2) sert boşluk sistolde, atım hacimini arteriyel basınca karşı dışarı atmaktadır (86). Ventrikülün iki alternatif işlevi vardır sistolik ejeksiyon ve diyastolik dolum. Diyastol, aort kapak kapanması ile başlar ve SV basıncının düşmesi, hızlı doluş, diastazis ve atriyal kasılmayı içerir (87). Mitral kapak açılmadan önceki başlangıç evresi SV miyokardının onun gerilmemiş istirahat hızına ulaşmasına kadar hızlı, enerji bağımlı gevşemesinden oluşur ve bu süreçte SV basıncında hızlı bir düşüş söz konusudur. SV basıncı SA basıncının altına düştüğünde mitral kapak açılır. Aort kapağın kapanmasından mitral kapağın açılması kadar geçen süre izovolümetrik gevşeme olarak adlandırılır. Sonraki aşama basınçta önemli artışa izlenmeden hızlı SV dolumunu içerir. Mitral kapak açıldıktan sonra ventrikül basıncı düşmeye devam eder ve SA ile SV arasındaki basınç farkı oluşarak kan mitral kapağın içinden SV doğru çekilir. SV dolmaya başladığında boşluk içindeki basınç yükselir ve akım hızı yavaşlar. Diyastol ortasındaki doluşun devam etmesi eğer SV kompliyansı yeterince düşük ya da SA basıncı yeterince yüksekse ileriye doğru kan akımına izin verecek şekilde oluşur. SV



doluşunun son aşaması atriyal kontraksiyon sonucu meydana gelir ve mitral kapak kapanması ile biter. Diyastolik basınç çok hızlı şekilde yükselirse SV doluşu azalacak ve erken sonlanacaktır. SV doluşunu sürdürebilmek için SA basıncında telafi edici bir artış gerekli olursa sonuç olarak pulmoner venöz basınç artacak ve semptomlar oluşacaktır (88). Yüksek dolum basınçları diyastolik disfonksiyonun en önemli fizyolojik sonucudur (87). Ortalama pulmoner kapiller kama basıncı 12 mmhg veya SV diyastol sonu basıncı 16 mmhg olduğunda dolum basınçları yüksek olarak kabul edilir (89). Sağlıklı kişilerde dolum basınçları egzersiz ile çok az miktarda değişmektedir. Egzersiz ile indüklenen dolum basıncı artışı egzersiz kapasitesini sınırlarmakta ve diyastolik disfonksiyonu göstermektedir (86).

SV doluşu, SV dolum basınçları ve dolum özellikleri arasındaki etkileşim ile belirlenir. Bu dolum özellikleri sertlik veya tam tersi kompliyans ve genel olarak diyastol sonu özellikler olarak açıklanmıştır. Birçok ekstrinsik ve intrinsik faktör bu diyastol sonu özellikleri etkiler. Ekstrinsik faktörler perikard kısıtlaması ve ventrikül etkileşimdir. İntrinsik faktörler miyokardiyal sertlik, miyokardiyal tonus, oda geometrisi ve duvar kalınlığıdır (90).

#### **2.5.4.Diyastolik disfonksiyonun ekokardiyografik değerlendirilmesi**

##### **2.5.4.1.Sol ventrikül hipertrofisi**

Diyastolik disfonksiyon normal duvar kalınlığı olan hastalarda nadir olmasada SV hipertrofisi bunun için önemli nedenler arasında yer almaktadır. KEF-KY'li hastalarda konsantrik hipertrofi veya yeniden şekillenme görülebilir (86). Buna karşılık ekzantrik hipertrofi genellikle EF düşük hastalarda mevcuttur. Zahmetli olmasına rağmen üç boyutlu ekokardiyografi ile ölçülen SV kitlesi en iyi olanıdır (91). Bununla birlikte iki boyutlu ekokardiyografi ile hastaların çoğunda ölçüm yapmak mümkündür (92).

##### **2.5.4.2.Pulmoner arter sistolik ve diyastolik basıncı**

Diyastolik disfonksiyonu olan semptomatik hastalarda genellikle pulmoner arteriyal basınç artmıştır bu nedenle pulmoner hastalık yokluğunda, artmış pulmoner sistolik arter basıncı SV dolum basınçlarının yüksekliğini belirlemede kullanılabilir. Pulmoner arter sistolik basıncı ve noninvaziv ölçülen SV dolum

basınçları arasında anlamlı korelasyon belirlenmiştir (93). Continuous-wave doppler ile triküspit yetmezliği akımının pik velocitesinin karesi 4 ile çarpılıp sağ atriyal basınçla toplanması ile pulmoner sistolik basınç elde edilebilir (94). Ciddi triküspit yetmezliği ve sağ atrium-sağ ventrikül basınç gradiyenti düşük hastalarda, pulmoner arter sistolik basınç hesaplamasının doğruluğu, sağ atriyal sistolik basıncının güvenilir tahminine bağlıdır (86). Benzer şekilde pulmoner yetmezliği jetinin diyastol sonu velositesi pulmoner arter diyastol sonu basıncını elde etmek için kullanılabilir (94). Sağ atriyal basınç tahmini inferior vena kava çapı ve solunum ile değişimi hemde hepatik venlerdeki sistolik ve diyastolik akım oranları kullanılarak hesaplanabilir (94).

#### **2.5.4.3.Mitral giriş yolu**

Mitral giriş yolunun eksiksiz bir kaydı diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesi için en önemli tek değişkendir. Diyastolik fonksiyonu değerlendirmede mitral giriş yolu doppler kayıtlarının kullanımı, kalp siklusu boyunca alınan hız eğrisinin SA ile SV arasındaki anlık basınç gradiyentini yansıttığı temeline dayanır (88). SV dolumunu değerlendirmek için pulsed wave doppler ile mitral hızlar apikal 4 boşluk görüntüden kaydedilir (95). Görüntü tam olarak ayarlandıktan sonra örneklem hacmi mitral kapakların uçuna yerleştirilir. Örneklem hacminin boyutu yaklaşık 2 mm civarında, küçük olmalıdır. Örneklem hacmi anulus açık yakın yerleştirmekten kaçınmak konusunda özen gösterilmelidir bu daha düşük hızlara sebep olur (88). Spektral kazanç ve duvar filtre ayarlarını optimize etmek SV girişini net görüntülemek için önemlidir. Spektral mitral akım velosite kayıtları başlangıçta, akım velositelerinin solunum varyasyonunu değerlendirmek için 25 ile 50 mm/s tarama hızlarında elde edilmelidir (pulmoner ve perikardiyal hastalığı olan hastalarda görüldüğü üzere) (86). Varyasyon mevcut değilse süpürme hızı ekspirasyon bitiminde 100 mm/sn yükseltmeli ve ardışık 3 kalp siklusunun ortalaması alınmalıdır (86).

Temel mitral akım ölçümleri pik erken dolum ( E ) geç diyastolik dolum (A) velositeleri, E/A oranı, erken dolum deselerasyon zamanı ve izovolumetrik relaksasyon zamanından oluşur (86). Deselerasyon hızı pik erken doluş hızından hızlı erken doluş periyodunun kesilmesine kadar geçen zaman aralığı olarak tanımlanır ve boşluk katılığı ile ters orantılıdır ve maksimum E dalga

hızının bazal çizgiye ki iki boşluk arasındaki basıncın eşitlendiği zamanı yansıtır, azalma eğrisinin çizilmesiyle elde edilir (88). Birçok hastada E dalgasının deselerasyon kolu sıfır çizgisine ulaşmaz. Bu olgularda çizgi deselerasyon zamanını belirleyebilmek için bazal çizgiye kadar uzatılmalıdır. Mitral akım ikincil ölçümleri olan mitral A dalga süresi, diyastolik dolum süresi, A dalga velosite zaman integrali ve toplam mitral velosite zaman integralini içerir (95). Middiyastolik akım tanımlanmak için önemlidir. Düşük velositeler normal kişilerde ortaya çıkar fakat 20 cm/sn üzerinde artış genellikle belirgin SV relaksasyon geçikmesi ve yüksek dolum basınçlarını temsil eder (96).

Mitral akım hızlarının ve zaman aralıklarının yaş ile değişmesi nedeniyle normal değerlerini tanımlarken bu dikkate alınmalıdır. Yaş artıka mitral E velositesi ve E/A oranı azalırken deselerasyon zamanı ve A velositesinde artış izlenir. Kalp hızı ve ritmi, PR intervali, kalp debisi, mitral anuler boyut ve SA fonksiyonları içeren bir dizi değişken, mitral akımı SV diyastolik fonksiyonları ve doluş basınçları dışında etkiler (86). Mitral akım kalıpları mitral E/A oranı ve deselerasyon zamanı ile tanımlanır. Mitral akım kalıpları normal, bozulmuş relaksasyon, psödonormal SV doluşu ve restriktif doluşu içerir. Mitral akım hızları ile psödonormal doluşu belirlemek zor olabilir. Ayrıca daha az tipik bazen trifazik olabilen mitral akış hız paternleri izlenebilir (86). Mitral E dalga velositesi erken diyastol sırasında SA ve SV arasındaki basınç gradiyentini gösterir. Bu nedenle E dalga velositesi ön yük ve SV relaksasyon değişikliklerinden etkilenir (96). Mitral A dalga velositesi geç diyastolde SA-SV basınç gradiyentini yansıtır. A velositesi bu nedenle sol ventrikül kompliyansı ve SA kontraksiyondan etkilenir. E dalgası ve deselerasyon zamanı SV gevşemesi, mitral kapak açılmasını takiben SV diyastolik basıncından ve SV kompliyansından etkilenir (86). SV sistol sonu ve/veya diyastol sonu hacim değişiklikleri, SV elastik recoil ve/veya SV diyastolik basınçları mitral akım velositeleri ve zaman integrallerini direkt olarak etkileyecektir.

Mitral giriş yolu akımını etkileyen faktörler arasında E ve A dalgasında birleşme eğilimi yapan sinüs taşikardisi ve birinci derece atrioventriküler blok, A dalgasını ortadan kaldıran AF ve hız örneğini bağımsız şekilde değiştiren mitral kapak hastalığı bulunur (88). Bu durumlarda pulmoner hastalık yokluğunda

triküspit yetersizliği ve pulmoner yetersizlik doppler velositelerinden hesaplanan pulmoner arterial basınç SV basınç yüksekliğinin en iyi göstergesi olabilir (86).

#### **2.5.4.4.Pulmoner ven akım örnekleri**

Pulmoner ven akım hızı, apikal dört boşluk kullanılarak SA ve pulmoner venlerin birleşim yerinden kaydedilir. Renkli doppler, venlerin boşluğa giriş yerini belirlemek için kullanılabilir. Daha sonra pulsed doppler örneklem hacmi venin atriyumla birleştiği yerin yaklaşık 5 mm içine yerleştirilmelidir (88). Pulmoner ven akımı üç bileşenden oluşmaktadır. Bunlar öne doğru sistolik bir dalga (genellikle iki pik bulunur, S1 ve S2 ), diyastolik bir dalga (D) ve atriyal sistole karşılık gelen geriye doğru bir dalga (Ar). Sistolik fraksiyon, sistolik hız zaman integralinin diyastoliğe oranı (hız eğrileri altındaki oran) olarak tanımlanır. En sık kullanılan değer, sistolde ve diyastolde öne akım hızlarının oranı olan S/D oranıdır. SA kompliyansının azalması ve SA basıncının artması ile S velositesi azalır, D velositesi artar. S/D <1 olur. Retrograd atriyal dalganın (Ar) süreside, artmış dolum basıncı ile artar. Ayrıca Ar ile mitral A dalgasının süresi arasındaki fark (Ar-A) SV diyastol sonu basıncı ile uyumludur. SA basınç artığında Ar süresi uzar ve Ar-A farkı artar. Hemodinamik çalışmalarda pulmoner ven örneklerinin rutin kullanımında teknik güçlükler, yaş, kalp hızı, AF, > 3000msn 1. Derece AV blok, atriyal kontraksiyon ve relaksasyon kaybı ile azalmış pulmoner ven akımı gibi nedenler yüzünden önemli kısıtlılıkları vardır. Bu yüzden günlük pratik değerlendirmede küçük bir role sahip olmak durumunda kalmıştır (97).

#### **2.5.4.5.Mitral anulus doku doppler velositeleri**

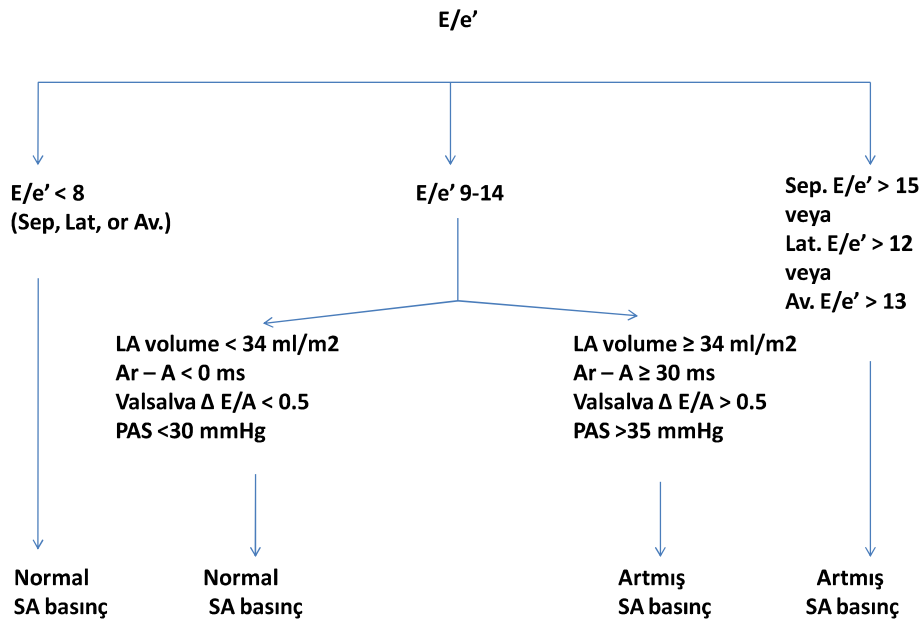
Mitral anulus hızı kalp siklusu boyunca doku doppleri tarafından kaydedilebilir (88). Örneklem hacmi apikal dört boşluk görüntüde septal ve lateral mitral annulusun yapışma yeri veya 1 cm içerisine ayarlanması gerekir (86). Örneklem hacmi mitral anulus uzunlamasına alınan mesafeyi hem sistol hemde diyastolde kapsayacak şekilde konumlandırılmalıdır. Doppler spektral kazanç ayarlarına dikkat edilmelidir çünkü anuler velositeler yüksek sinyal amplitüdüne sahiptir (86). Ultrason ışını ve kardiyak hareket düzlemi arasında minimal açılma olmalıdır. Doku doppler görüntüleme 2D görüntü kalitesi ne olursa olsun bütün hastalarda elde edilebilir. Bu spektral kayıtlar ekspiryum

sonunda 50 ile 100 mm/sn tarama hızında elde edilmesi tavsiye edilir (86). Bu ölçümler 3 ardışık kalp döngüsünün ortalamasını yansıtmalıdır.

Primer ölçümler sistolik, erken diyastolik ve geç diyastolik velositeleri içermelidir (96). Ölçümlerden en yararlı olanı erken diyastolde pik anulus velositesidir. Çeşitli isimlendirmeler yapılmakla birlikte önerilen e' dür. Geç diyastolik pik anulus ise a' olarak adlandırılır. e' temel olarak SV gevşemesine bağlıdır. Diyastolik fonksiyonlar anormal olduğunda e' ön yükten görece bağımsızdır. Ancak diyastolik disfonksiyonlar normal olduğunda e' yüksek doluş basıncında artar (88). Bu nedenle e' nün normal bireylerde kısıtlılıkları vardır. Ancak diyastolik disfonksiyonlu hastalarda e' SV gevşemesinin E dalga hızı üzerindeki etkisini hafifletmek için kullanılabilir (88). Global SV diyastolik disfonksiyonunu değerlendirmek için en azından mitral anulus septal ve lateral kenarlarından doku doppler sinyallerinin elde edilmesi ve ölçülmesi önerilmektedir. Bu ölçümlerin ortalaması alınmalıdır (96-102). Bir kere mitral akım, anular velosite ve zaman aralıkları elde edildiğinde ek zaman aralıkları ve oranların hesaplamak mümkündür. Mitral E velositesi ve doku doppler e' velositesi oranı (E/e') nı içerir (96). Çoğu hastada lateral e' septal değerden daha yüksektir. Bu nedenle E/e' oranı lateral pozisyon kullanılırsa daha düşük septal değer kullanılırsa daha yüksek olacaktır (88). Litaratürde yayınlanan normal ve anormal E/e' oranı aralığı başlangıçta septal değer kullanılarak oluşturulmuştu. Ancak daha sonra normal ejeksiyon fraksiyonu durumunda lateral e' nin doluş basınçları ile daha iyi uyum sağladığı gösterildi (88). a' nün temel hemodinamik belirleyicileri SA sistolik fonksiyonu ve SV diyastol sonu basıncını içerir. SA kasılma artışı a' velositesinde artışa sol ventrikül diyastol sonu basıncında artış ise a' de azalmaya neden olur (103). Mitral anular velositeler sol ventrikül relaksasyonu hakkında çıkarımlarda bulunma ve mitral e' velositesi ile E/e' sol ventrikül dolum basınçlarını tahmin etmek için kullanılabilir (96,97,104-109). Güvenilir sonuçlara varmak için hastanın yaşını kardiyovasküler hastalık varlığı ve yokluğunu ve diğer ekokardiyografik anormallikleri göz önüne almak gerekir. E/e' ve e' önemli değişkenlerdir fakat sol ventrikül diyastolik fonksiyonu hakkında tek veri olarak kullanılmamalıdır (86).

SV dolun basınçlarının tahmini için mitral anulus lateral ve septal taraflarından elde edilen ortalama e' velositelerinin kullanılması tercih edilmelidir çünkü septal e', lateral e' velositelerinden sıklıkla düşüktür E/e' oranı septal siyaller kullanıldığında lateralden daha yüksektir (86). Buna ek olarak bu oranların denk geldiği aralığı dikkate almak yararlıdır. Septal E/e' oranı kullanıldığında, oran < 8 altında genellikle normal sol ventrikül dolun basınçları ile ilişkili olup oran >15 üzerinde ise artmış dolun basınçları ile ilişkilendirilmiştir (110). Değer 8-15 arasında olduğunda diğer ekokardiyografik ölçümler kullanılmalıdır (86) (şekil 2).

## ŞEKİL 2 SOL VENTRİKÜL DOLUŞ BASINCI TAHMİNİ İÇİN ALGORİTMA



LV dolun basınçlarını değerlendirirken hem teknik hem de klinik sınırlamalar bulunmaktadır. Teknik sınırlamalar için örneklem büyüklüğü yerinin uygunluğu kadar gain, filtre ve anular hareketinde minimal açılanma velosite ölçümleri güvenilirliği için gereklidir (86). e' velositesi genellikle anular kalsifikasyon, cerrahi halka, mitral stenoz ve protez mitral kapağı olanlarda azalır. Ciddi ve orta primer mitral yetmezlikli ve regurjitan kapaktan geçen akımın artmasına

bağlı anormal SV relaksasyonu olan hastalarda artar. Bu hastalarda E/e' oranı kullanılabilir değildir. Konstriktif perikarditli hastalarda genellikle septal e' artar bunun nedeni lateral ve antero- posterior diyastolik mesafenin sınırlandırılması için longitudinal SV genişlemesinin büyük ölçüde korunmasından kaynaklanır (86).

#### **2.5.4.6. Diyastolik disfonksiyonun evrenmesi**

Diyastolik disfonksiyonu hafiften ileri evrelere ve sonunda da ciddi ve geri dönüşsüz duruma ilerleyen bir hastalık süreci olarak düşünmek yararlıdır. Hastalık gidişatı düz bir şekilde bu gidiş yolunda ilerlemez ve gidişatın tersine dönmeside mümkündür. Örneğin ön yük azaltılması ya da hipertansiyonun tedavisi diyastolik disfonksiyonu iyileştirebilir ve hastayı çok ilerlemiş bir evreden daha az ilerlemiş bir evreye kaydırabilir (88).

#### **2.5.4.6.1. Normal diyastolik fonksiyon**

Diyastolik fonksiyonlar yaşla değişmesi nedeni ile normal ve anormal fonksiyonu tanımlamada kullanılan doppler kriterlerinde bu hesaba katılmalıdır. Normal diyastolik fonksiyon fizyolojik basınçlarda SV tam ve etkili doluşu olarak nitelendirilebilir. Bu doluş yaştan bağımsızdır. Bu anormal yüksek SA basıncın gerekli olmadığını ve SV'in doluş sırasında basınçta anormal yükselme olmaksızın tam olarak dolabileceği anlamına gelir (88). İzovölümetrik gevşemeden sonra mitral kapak açılır ve elastik recoil ve aktif gevşeme sonucu doluşun çoğu diyastolün ilk 1/3 lük evresinde oluşur. Bu evre E dalgası olarak adlandırılır. Bu hızlı erken doluşa SV içe akımına uyum sağlamak için genişlediğinden mitral anulusun benzer canlı hareketi eşlik eder. Bu süreç doku doppler kullanılarak e' olarak kaydedilebilir ve ölçülebilir. Diyastol ortasında küçük bir doluş olabilir, diyastazis olarak adlandırılan bu dönem süresi kalp hızına bağımlıdır; yani kalp hızının artması ile kısabilir ya da kaybolabilir. Bunu görece küçük miktarda ek doluş ile katkıda bulunan atriyal sistol izler (A dalgası) böylece A dalgası pik hızı ve eğrisinin altında kalan alan (hız zaman integrali) E dalgasından daha küçüktür. Sol ventrikül doluşu ile aynı zamanda pulmoner venler aracılığı ile SA doluşu oluşur. Normal pulmoner ven akımı sistolik ve diyastolik bileşenden ve bunları izleyen, atrial sistol sırasındaki küçük bir tersine



akımdan oluşur. Son olarak normal diyastolik fonksiyon normal bir SA volümü ile birlikte (88).

#### **2.5.4.6.2. Bozulmuş gevşeme(Evre I)**

Diyastolik disfonksiyonu olan hastada en erken anormallik bozulmuş gevşeme olarak adlandırılır. Bunun nedeni kanın mitral kapaktan emilmesini sağlayan güçlü bir azalmaya yol açan SV erken diyastoldeki elastik recoil kaybıdır. Bu hemodinamik olarak SV basınç eğrisinin izovolümetrik gevşeme sırasında uzama ya da gecikmesine neden olur (88). Bu uzama sırasıyla mitral kapak açılmasında gecikmeye ve izovolümetrik gevşeme zamanında uzamaya sebep olur. Erken diyastoldeki emmede azalma ile mitral kapağın açılması sırasındaki SA-SV basınç gradiyentide azalır ve aynı zamanda erken diyastolik akımın yayılım kesitinin eğimide azalır. Diyastol ortası boyunca mitral kapaktan öne doğru akım devam eder. Atriyal sistol sırasında mitral giriş yolu akım hızı ise tersine artar bu artmış atriyal ön yük ve telafi edici bir mekanizma olan güçlü atriyal kontraksiyon kombinasyonu vasıtasıyla oluşur. Bunun oskültasyondaki eş değeri S4 galloptur. Bu erken evrede, pulmoner ven akımı ve E/e' istirahatte normal olan doluş basınçları ile uyumlu olarak genellikle normaldir (88).

#### **2.5.4.6.3. Psödonormal(Evre II)**

Diyastolik fonksiyonların giderek daha kötüleşmesi ile gevşemede devam eden gecikmeye boşluk kompliyansındaki azalma eklenir. Transmitral akım giderek aktif gevşemeden çok, yüksek bir SA basıncının sürdürülmesine bağımlı olur (yani kanın sol ventriküle çekilmesinden çok itilmesi) bu ortalama SA basınç yükselmesine neden olur ki bunun ile 2 ardışık etki oluşur. Birincisi izovolümetrik gevşeme zamanının kısalmasına katkıda bulunur. İkincisi gevşemenin tersine erken mitral giriş akımının normale dönmesidir. Bu artış yüksek SA basıncın mitral kapak açılımı sırasında büyük bir SA-SV basınç gradiyentine sebep olmasından kaynaklanır. Çoğu hastada SA kontraktilesi korunmuştur. Bu faktörler sonucunda mitral giriş yolu akım örneği normale döner. Bu nedenle bu evre sıklıkla yalancı normalleşme olarak adlandırılır. Pulmoner venöz akım genellikle diyastolik hakimiyet gösterir. Çok küçük sistolik dalga artmış doluş basıncını düşürür. Burada önemli olan kavram mitral giriş



yolu hız örneğinin yüksek doluş basıncı ve bozulmuş gevşemenin birleşik etkisiyle normal duruma benzemesidir.

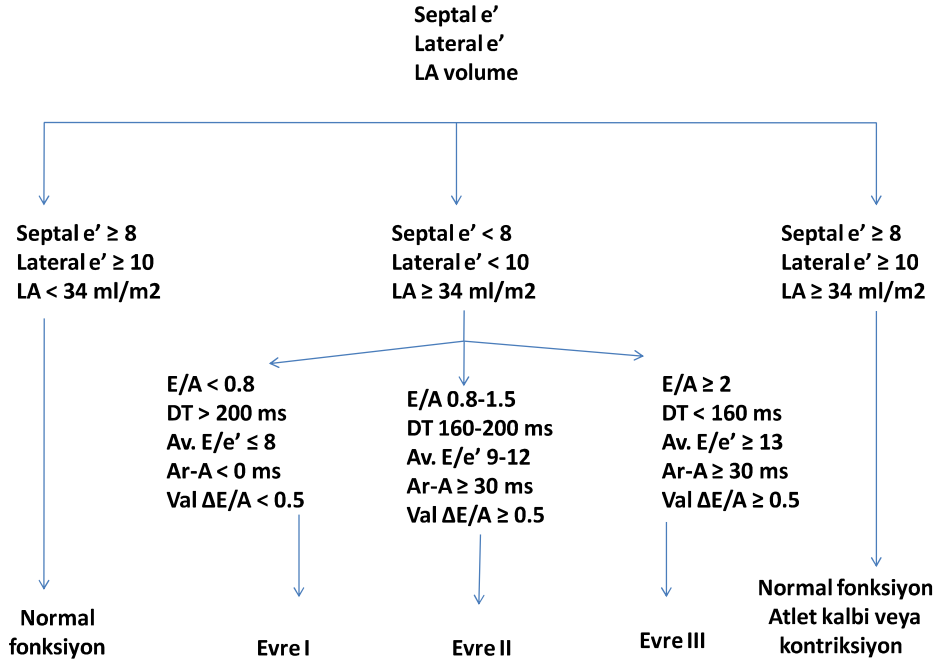
#### **2.5.4.6.4.Resriktif doluş (geri dönüşlü)(Evre IIIA)**

Diyastolik fonksiyonda daha da bozulmayla SV boşluk kompliyansı giderek daha çok anormalleşir. İleri doğru alımın sürdürülebilmesi için SA doluş basıncı artmaya devam etmek zorunda kalır. Bu izovolümetrik gevşeme zamanının daha da kısalması ve mitral giriş yolu erken diyastolik akım hızının belirgin artmasına neden olur. Erken mitral giriş yolu akım hızı çok yüksek olmakla birlikte erken diyastolde nonkompliyasın SV boşluğunun SA-SV basınç gradiyentinin hızla dengeye ulaşmasına yol açması sebebiyle akım deselerasyon hızı belirgindir. Bu basınç eşitlenmesi diyastol ortasında akımın devam etmesini engeller. Atriyal kontraksiyon sırasında oluşan akımın hızı yükselmiş SV basıncı ve yetersiz SA kontraktilesinin birlikteliği yüzünden azalır. Sistoldeki pulmoner ven akımı diyastolik akıma oranla büyük ölçüde azalır ve atriyal sistol sırasında belirginmiş tersine akım vardır. Yüksek dolum basınçlarını gösterecek şekilde bu retrograd pulmoner ven A akımının süresi (Ar) tipik olarak mitral A dalgasının süresinden uzundur. (Ar-A > 30 ms) diyastolik disfonksiyonun bu aşaması resriktif doluş ya da resriktif fizyoloji olarak adlandırılır. Bazı hastalarda bu evre geri dönüşümlü olabilir. Yani diürez ile resriktif doluş örneği diyastolik disfonksiyonun genellikle yalancı normalleşmeye benzer daha erken evrelerinden birine dönebilir. SA basıncını düşüren ve SA-SV basınç gradiyentini azaltan bir girişim sebebiyle oluşur.

#### **2.5.4.6.5.Restriktif doluş (geri dönüşsüz)(Evre IIIB)**

Resriktif doluş aşamasının daha ileri evreleri geri dönüşsüz olabilir. Böyle olgularda ön yük manevraları doluş örneklerinde ya da klinik durumda belirgin düzelmeye yol açmaz. Geri dönüşsüz restriktif fizyolojinin bu geç evreleri volüm manevralarına karşı belirgin tahammülsüzlük gösterir. Bu hastalar sıklıkla çok dar bir hacim tolerans aralığında yaşarlar. Bu hastalarda hacim yüklenmesi ile hipoperfüzyon arasındaki tehlike dengeyi sürdürmek çok güçtür (88).

### ŞEKİL 3 DİYASTOLİK FONKSİYON DERECELENDİRMESİ İÇİN ALGORİTMA



#### 2.5.5 Tedavi

Şu ana kadar hiç bir tedavinin KEF-KY hastalarında mortalite ve morbiditeyi azaltabileceği ikna edici bir şekilde gösterilememiştir. Etkinliği kanıtlanmış bir tedavi modeli olmamasına rağmen tedavi 2 hedefe yönelik olmalıdır. Bunlardan biri KEF-KY'e ait nefes darlığı, venöz konjesyon gibi semptomların tedavisi, diğeri ise bu tablonun oluşumuna neden olan ve kolaylaştıran faktörlerin (Hipertansiyon, diyabet, aritmi ve obezite gibi) tedavisidir. Diüretikler su ve sodyum tutulumunu kontrol altına almak, nefes darlığı ve ödemi azaltmak için kullanılır. Hipertansiyon ve miyokard iskemisinin yeterli tedavisinin, AF hastalarında ise ventrikül hızının kontrolünün önemli olduğu düşünülmektedir. Küçük iki çalışmada kalsiyum kanal blokleri (KKB) verapamilin bu hastalarda egzersiz kapasitesini ve belirtileri iyileştirebildiğini bildirilmiştir (111-112). Hız-kısıtlayıcı KKB'ler aynı zamanda, AF'li hastalarda ventrikül hızının kontrolünde, hipertansiyon ve miyokard iskemisinin tedavisinde yararlı bir şenek olarak görülmektedir. AF'li KEF-KY hastalarında beta blokerler de ventrikül hızını kontrol etmek için kullanılabilir.

## 2.6. Sol atriyal fonksiyonlar

SA proximal pulmoner ven uçlarını içeren tüp şeklinde, dar ve kancalı apendiks sahip venöz komponentten meydana gelir (113). Septum ve bitişik duvarlar ile mitral kapağa giriş oluşturur. SA apendiks primer atriyumun sol tarafından türer ve SA basınç yüksek olduğunda ve SV sistolü sırasında dekompresyon odası olarak hizmet verir (113).

SA duvarı esas olarak interatrial bantta çevresel, septoatrial bantta uzunlamasına, iç içe geçmiş bir dizi kastan oluşur (114). SA mekanik fonksiyonu ventrikül sistolü sırasında rezervuar veya genişleme fazı, erken diyastol sırasında kanal fazı ve geç diyastolde aktif kasılma fazından oluşur (115). Ventrikül sistolü sırasında, mitral kapak halkası kardiyak apekse doğru yer değiştirir, SA kapasite zeminin aşağı hareketi ile artar. SA hacmi artar, SA basıncı azalır ve kan pulmoner venden SA içine doğru çekilir (116-117). SV sistolü sırasında mitral halka kalbin tabanına doğru hareket eder bunun sonucunda kan SA'dan SV'e transfer edilmiş olunur dolayısıyla SA hacmi düşer. Aynı zamanda pulmoner vendeki kan akımı SA'dan SV'e geçmiş olur (kanal fazı) (118). Aktif kasılma fazında, pectinate kasların kasılması, SA hacminde azalma ile sonuçlanır. Aynı zamanda SA duvar gerilimindeki artış ile ilişkili olarak kavitedeki basınç artar. Böylece atrioventriküler basınç gradiyenti ve akım oluşur (113).

SA fonksiyonlarının aktive kasılma komponenti, ventrikül disfonksiyonu olan hastalarda ventrikül hacmini arttırmak için destekleyici pompa rolü oynar. Gelişmiş SA pompa fonksiyonu SV kompliyansı azalmış hastalarda erken doluşta azalmayı kompanse eden mekanizmalardan biridir (113). AF ve kardiyak pacingli hastalarda atriyal kasılmanın kaybı kardiyak debide yaklaşık olarak %15-20 azalmaya neden olur (115). Egzersiz sırasında SA rezervuar ve pompa fonksiyonu artar, kanal fazında artış olmaz (ventrikül diyastolünün kısalması nedeniyle). Diyastol sırasında gelişmiş atrioventriküler basınç gradiyentini korumaya yardım ederek artan rezervuar işlevi hızlandırılmış SV doldurulmasında önemli rol oynar ve SA pompa fonksiyonu artışı sayesinde preload artar (118). SA kompliyansında izole azalma SA kanal fonksiyonuna göreceli artış ile ilişkilidir. SV dolumunun yeniden şekillenme yeteneği, SA'da hemodinamik değişimlere yanıt olarak meydana gelen rezervuar, kanal ve

pompa fonksiyonu arasında potansiyel önemli adaptasyonlara bağlıdır (119).

### **2.6.1. Ekokardiyografik ölçümler**

SA parasternal uzun ve kısa akslar, apikal dört ve iki boşluğunda içinde olduğu birçok ekokardiyografik görüntüde gösterilebilir (120). SA boyut ventrikül sistolü sonunda boyutunun en büyük olduğu zaman ölçülür (113). Kısa ve uzun çapları, alan ve volümleri bütün bu bakış pencerelerinden ölçülebilir. Üç boyutlu bir yapıda tek bir kesit görüntüsü yeterli bilgi sağlamayacağından iki ve daha fazla görüntü düzleminin bu amaçla kullanılması önerilmektedir (120).

#### **2.6.1.1. Sol atrial lineer ölçümleri**

Her bir düzlemde bir veya daha fazla doğrusal çap ölçülebilir. Tarihsel olarak SA boyutu parasternal pencereden M-mode ekokardiyografi kullanılarak ölçülebilir. Anteroposterior düzleme yakın bir doğrusal çap, mitral kapak açılmadan hemen önce sistol sonunda ölçülür (120). Bu yaklaşımı standardize etmek için düzlem aort kapağından geçmelidir. SA pozisyonu tarama düzlemine bağlı olduğundan ve M-mod ekokardiyografide bu tam olarak belirlenemeyeceğinden ölçülen düzlemin gerçek anterioposterior çapı yansıttığı varsayımı gerçek bir kısıtlılıktır. Bu problemde iki boyutlu ekokardiyografiyle ölçüm düzleminin boşluğa tamamen uygun olduğundan emin olunarak kaçınılabılır (120). M-mod ile ölçülen SA boyutun kardiyovasküler hastalık varlığı ile ilişkili ve AF, ölüm ve inmenin prediktörü olduğu gösterilmiştir (121).

SA boyutunu ölçmede başka bir kısıtlılık posterior SA duvarın tam olarak tanımlanmasıdır. Birçok hastada posterior duvar puslu, siliksiz ekolar gözlenir. Bu durgun kana bağlı olabilir ve alıcının açısını değiştirmesi veya gain ayarlarının değiştirilmesi ile aşılabılır (120). Kalsifiye bir anulusun yan lobları veya aşırı reflektif bir atriyoventriküler olukda posterior SA duvarı silikleştirebilir (120). Aslında SA büyümenin asimetric olduğu öne sürülmüş bu nedenle SA volümlerinin birçok düzlemi kapsayan ölçümleri daha doğru gerçek atriyal boyutu verebilir (122). SA'nın anterioposterior (sagittal) genişlemesi sternum ve omurga arasındaki göğüs boşluğu ile kısıtlı olabilir ve SA geometrinin süperior-inferior ve medial-lateral boyutlarda baskın genişlemesi anterioposterior ölçümlerin gerçek SA boyutları temsil etmemesine neden olabilir (113).

### 2.6.1.2. Sol atriyal volüm ölçümleri

Volüm ölçümlerinde doğrusal boyutlar tercih edilir çünkü SA odanın asimetrik yeniden şekillenmesinin değerlendirilmesine olanak sağlar. Buna ek olarak SA volümler ve kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişki lineer ölçümlerden daha kuvvetlidir (122). SA volümü tahmin etmek için en basit yöntem atriylumu anteriorposterior çapda bir küre olarak varsaymaktır (113). Bununla birlikte bu yöntemin diğer yöntemlerden daha aşağı olduğu kanıtlanmıştır. SA volüm en iyi elipsoid model veya simpson yöntemi kullanılarak hesaplanılır (113). Elipsoid model sol atriylumu yayvan bir elips olarak temsil edildiği varsayılarak  $4\pi/3 (L/2)(D1/2)(D2/2)$  ile hesaplanır. Burada L uzun aks D1 VE D2 ortogonal kısa aksı temsil eder. SA volüm biplane alan uzunluk formülü kullanılarak, parasternal uzun eksenden elde edilen SA anteriorposterior boyutu D1, parasternal kısa akstan SA medila-lateral boyutu D2 ve apikal 4 boşluk görüntüden SA uzun aksı L yerine kullanılarak tahmin edilebilir. Ortogonal olmayan lineer ölçümlerin kullanarak ve minör aks yer ve yön seçimine bağlı olarak değişebilen ölçümler sağlayan ve genellikle SA volümü daha az değer biçebilen, basitleştirilmiş yöntemler önerilmiştir.

SA minör-aks boyutunu daha güvenilir tahmin etmek için SA uzun aks alanlarını izlenebilir ve bileşik boyut elde edilebilir. Bu boyut atriyal boyutun tek lineer ölçümdense tümünü dikkate alır. Bu nedenle kullanılan formül  $8(A1)(A2)/3\pi(L)$  A1 ve A2 sırasıyla apikal dört ve iki boşluk görüntülerden elde edilen maksimum planimetrik SA alanı, L ise apikal dört ve iki boşluktan elde edilen arka duvar ve mitral kapak dayanak noktalarına kadar ölçülen uzunluğu temsil eder. (formülde en kısa iki uzunluktan biri kullanılır)

Alan uzunluk formülü tipik olarak apikal dört boşluktan  $A1 = A2$  varsayılarak  $8(A1)^2X / 3\pi (L)$  şeklinde tek düzlemde tahmin edilebilir ancak bu yöntem özellikle yaşlı kişilerde yanlış geometrik varsayıma yol açabilir.

SA volüm, SV'de olduğu gibi simpson metodu kullanılarak, bir geometrik şeklin hacmi benzer şekilli daha küçük figürlerin hacimlerinin toplamından hesaplanabilir. Simpson algoritması sol atriylumu bir dizi üst üste oval yüksekliği h ve ortogonal minör ve majör akslar D1 ve D2 olan disklerle böler.(disk metodu). Tüm SA volümler bireysel disklerin hacimlerinin toplamından türetilir

$\pi/4(h)\sum(D1D2)$  . Formül bilgisayar yardımı ile entegre edilmiş yazılım paketi tarafından online hesaplanır.

Bu şekilde simpson yönteminin kullanılması çapların elde edilmesi için biplane SA planimetrik verilerin girişini gerektirir. SA çizim sırasında pulmoner venlerin hariç tutulmasına dikkat edilmelidir. Alt sınır mitral halka düzlemi tarafından belirlenmelidir. Tek düzlemde disk yöntemi disklerin yuvarlak olduğunu varsayarak SA volümü  $\pi/4(h)\sum (D1)^2$  ancak bu apikal dört ve iki boşluk görüntülerde SA genişliklerin aynı olduğu varsayımına dayanır (115). SA volüm ve SA mekanik fonksiyonun değerlendirilmesi için yeni ve umut verici bir araç gerçek zamanlı üç boyutlu ekokardiyografidir (123). Amerikan ekokardiyografi cemiyeti ve Avrupa ekokardiyografi birliği birlikte elipsoid yada simpson's metodunu önermektedir (124). Magnetik rezonans görüntüleme, çok kesitli bilgisayarlı tomografi ya da anjiyografi ile karşılaştırıldığında yüksek zamansal çözünürlüğe rağmen hem iki boyutlu hem de üç boyutlu ekokardiyografi sistematik olarak SA volümleri daha az göstermektedir (125-127).

SA boyutun normal referans değerleri kardiyovasküler hastalık öyküsü olmayan sağlıklı bireyler arasında ve toplum tabanlı çalışmalarda ölçülmüştür (128,129). Bu çalışmalar arasında vücut yüzey alanına indekslenmiş SA volüm normal referans değerleri hakkında yakın bir mutabakata varılmıştır (128-129). Thomas ve ark tarafından yapılan bir çalışmada ortalama SA volüm indeksi  $23 \pm 7,9$  ml/m<sup>2</sup> (128) ve bir toplum bazlı çalışmada  $23 \pm 6$ ml/m<sup>2</sup> (129) bulunmuştur. SA volüm biplane simpsons ve biplane alan uzunluk yöntemi ile sırasıyla  $20 \pm 6$  ve  $21 \pm 7$  ml/m<sup>2</sup>'dir. Bu nedenle SA volüm indeksinin normalinin üst sınırı 32ml/m<sup>2</sup> olarak kabul edilecektir.

Alan uzunluk yöntemi ile apikal dört ve iki boşluk odacık görüntüleri kullanılarak

- 1) Maksimum SA volüm (SAVmax): mitral kapak açılışından hemen önce

2) Atriyal kontraksiyon öncesi SA volüm (SAVpre p): elektrokardiyogramda P dalgasından hemen önce

3) Minimum SA volüm (SAVmin): mitral kapak kapanmasından hemen sonra

4) Atriyal sistolden hemen önceki SA volüm: elektrokardiyogramda p dalgasından hemen sonra ölçülen volüm

ölçülebilir.

Bu volümlerden aşağıdaki dinamik birimler hesaplanabilir.

- 1) Rezervuar volümü: SAV max – SAV min
- 2) SA boşalma volümü: SAV max – SAVpre p
- 3) SAkanal volümü: lv total stroke volüm – SA rezervuar volüm
- 4) SA kasılma volümü SAVpre p - SAVmin (130).

Ayrıca bu volümlerden aşağıdaki indeksleri hesaplamak mümkündür (131-132).

- 1) SA pasif boşalma:  
 $(SAV_{max}/bsa - SAV_{pre\ p}/bsa) / SAV_{max} / bsa \times 100$
- 2) SA aktif boşalma veya atrial ejeksiyon fraksiyonu:  
 $(SAV_{pre\ p} / bsa - SAV_{min} / bsa) / SAV_{pre\ p} / bsa \times 100$
- 3) SA genişleme indeksi veya atrial rezervuar işlevi:  
 $(SAV_{max} / bsa - SAV_{min} / bsa) / SAV_{min} / bsa \times 100$

### **2.6.1.3. Doku doppler görüntüleme**

Doku doppler görüntüleme gibi yeni ekokardiyografik tekniklerin geliştirilmesi bölgesel miyokard fonksiyonlarının noninvaziv değerlendirilme yeteneğini artırdı. Doku doppler görüntüleme hem sistol hem de diyastolde düşük miyokard hızlarının ölçümünü ve SV sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının göreceli olarak yük bağımsız ölçümünü sağlar (133). Tanısal kapasitesinin yanı sıra doku doppler ile miyokardiyal hız ölçümleri kalp hastalıkları arasında geniş bir iyileşmiş prognostik bilgi elde edilmesini sağlar (134).

Çeşitli çalışmalarda a' velositesi global atriyal fonksiyon belirteci olarak kullanılabilirliği gösterilmiştir (133-135). Farklı olarak doku doppler ile ölçülen e' bazal septal ve bazal lateral zirve a' velositesi arasında anlamlı fark yoktur (136). a' velositesi zirve A velositesi, atriyal ejeksiyon fraksiyonu ve atriyal ejeksiyon kuvveti gibi diğer geleneksel atriyal fonksiyon parametreleri ile ilişkilidir (137). Hesse ve ark doku doppler velositelerinin SA fraksiyone alan ve volüm değişikliği ile ilişkili olduğunu gösterdi (135). Ayrıca a' velositesi atriyal fonksiyon bozukluğu ile ilişkili hastalarda azalmış olarak bulundu.

Doku doppler atriyal duvar velositeleri klinik ve diğer ekokardiyografik değişkenlere ek olarak önemli prognostik bilgi verdiği gösterilmiştir (134). Diğer doppler teknikleri gibi doku doppler ölçümleri açı bağımlı ve potansiyel olarak komşu miyokardiyumdan translasyonel ve tethering etkisiyle etkilenir.

Doku doppler ve 2 boyutlu speckle tracking ekokardiyografinin ikisinde noninvaziv global SA fonksiyon ve bölgesel deformasyon değerlendirilmesine izin verir (138). 2 boyutlu speckle tracking ekokardiyografi 1 kalp döngüsü boyunca çeşitli SA mekanik indekslerin ve SA hacim eğrileri elde edilmesini ve SA endokardiyal kasılma ve pasif deformasyonun doğrudan değerlendirilmesini sağlar (139-140). İki farklı yöntemle atriyal deformasyonun speckle tracking ekokardiyografi ile ölçümü önerilmiştir. İlki ( apikal 4 boşlukta 6, apikal 2 boşlukta 6, olmak üzere 12 eşit bölge) QRS başlangıcını referans olarak pozitif zirve longitudinal straini ölçer (atrial rezervuara karşılık gelen) (139). İkincisi p dalgasını referans alan ve ilk negatif zirve atriyal longitudinal (atriyal sistole karşılık gelen) ve ikinci pozitif zirve atriyal straini (sol atriyal kanal fonksiyonu karşılıklı gelen) ve toplamını ölçer (140). 12 segmentli model ve QRS başlangıcını referans noktası olarak kullanıldığı 60 sağlıklı bireyde ortalama zirve atriyal longitudinal strain  $42,2 \pm 6,1\%$ 'dir (139). P dalgasını referans alan 15 segmentli model kullanılırsa ortalama negatif zirve strain  $14,6 \pm 3,5\%$  ve pozitif zirve strain  $23,2 \pm 6,7\%$  bulunmuştur (141).

Atriyal septal kapatma cihazı kullanılan hastalar ile kontrollerin 12 segment kullanılarak karşılaştırıldığı bir çalışmada strain, strain rate ve erken global strainin azaldığı bildirildi (142). AF nedeniyle kardiyoversiyon veya katater ablasyonu yapılan sinüs ritmindeki hastalarda renkli doku doppler velositeleri ve



strainler normal kontrollerle karşılaştırıldığında daha az fakat ablasyon grubunda bölgesel ve global SA disfonksiyonun artmış olduğu görüldü (143). Tersine SA strainin mitral yetmezlikli hastalarda artmış olduğu gösterildi (144). Ayrıca AF'li hastalarda kardiyoversiyon sonrası yeni AF riskini hesaplamak için strain ve strain rate kullanılabilir (145). Atım varyasyonunu en aza indirmek için 3 plan 3 boyutlu renkli doku doppler görüntüleme aynı anda 3 görüntüden strain kayıtları alması avantajına sahiptir. Normal kontrol ve sporcular ile hipertansiflerin karşılaştırıldığında hipertansiflerin daha düşük strain rate zirvelerine sahip olduğu gösterildi (146). Doku dopplere benzer perkutan interatrial defekt onarımı sonrası speckle tracking kaynaklı global SA hareket analizi, cihaz alanında beklenen strain ölçümlerinin yokluğunu gösterdi (147). Paroksizmal AF'li olan sinüs ritmindeki hastalarda azalmış negatif SA strain rate atakların bağımsız belirleyicisidir (148).

Sağlıklı kişilerde SA strain ve strain rate değerlerinin bölgesel heterojenik olduğu mid ve superior SA segmentlere göre inferior duvarda daha yüksek değerler ile bildirildi (149). inferior duvar AF'de kardiyoversiyon sonrası sinüs ritminin devamında en iyi ön görücü ve kardiyak resenkronizasyon tedavisine yanıt olarak SA strain en çok lateral duvarda artmaktadır (149).

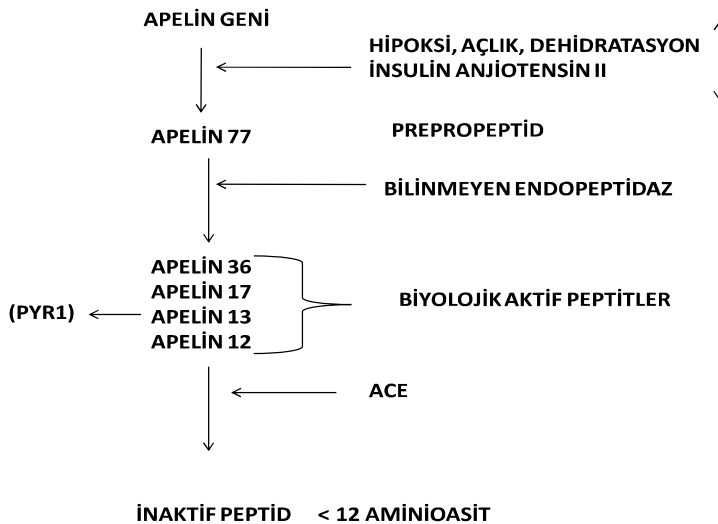
SA strainin ister doku doppler ile ister speckle tracking ekokardiyografi ile olsun temel gücü uygulanabilirliğidir (140,150). Ek olarak speckle tracking ekokardiyografinin önemli patofizyolojik değeri vardır çünkü invaziv ölçülen SV diyastol sonu basıncı, doppler kaynaklı transmitral akım, pulmoner ven velositeleri ve SA volümlerle güçlü ilişkisi vardır (141,151).

SA bölgesel strain ölçümlerinin temel zayıflığı özellikle pulmoner venler dilate olduğunda pulmoner ven çıkışlarının bazal bölgesel SA ölçümlerini değerlendirilmesini engellemesidir (138). Benzer karıştırıcı etki apikal 2 boşluk görüntüde özellikle son derece büyümüş bir SA apendiks varlığında görülebilir (138). SA fonksiyonunun bölgesel değerlendirilmesi SA mekanik işlevi hakkında daha detaylı bilgi sağlayabilir (138). SA strain normal referans değerleri bugüne nispeten küçük gruplardan elde edilmesi daha büyük popülasyonda onaylanmasını gerektirmektedir.

## 2.7. Apelin

Apelin 1998 yılında ilk kez sığır midesinde izole edilmiştir (152). Sığır kolostrum jel fitrasyon kromatografisinde apelin-36'nın varlığı teyit edilip, ikinci bir tepe noktasına karşılık gelen 13 aminoasitlik bir peptit daha gösterilmiştir. Bu peptit diğer dokularda da bulunmuştur. 13 aminoasitlik peptit N terminalinde bir pyroglutamat rezidüsüne sahip, peptiti enzimatik bölünmeler karşı dirençli hale getiren bir post translokasyon modifikasyona sahiptir (153). Apelin kromozom X in q25-26,1 bandında kodlanan 77 aminoasitlik C terminal pre-proprotein olarak üretilir. 77 aminoasitlik bu pre-proprotein apelin 13 -16 -17 - 19 ve 36 aminoasit içeren birçok aktif peptit oluşturmak üzere bölünür (152). Apelin etkileri formlara göre değişkenlik gösterir. Kısa apelin izoformları tam uzunluktaki peptite göre daha büyük bağlanma afinitesi ve biyolojik aktiviteye sahiptir. Apelin yapısındaki 13 aminoasitlik apelin 13 ün pyroglutamat rezidüsü temel olarak en güçlü aktif biyolojik ligandı temsil eder. Apelin 36'da ise N terminalinde pyroglutamat olmadığı için sınırlı aktiviteye sahiptir. En kısa yapıya sahip olan apelin 12 dir ondan daha kısa formlar ise biyolojik olarak etkisizdir (153) (şekil 4). Apelin daha sonra APJ reseptörünün endojen ligandı olarak tespit edilmiştir (154-155).

### ŞEKİL 4 APELİN SENTEZ, POST TRANSLASYONEL METABOLİZMASI



Apelinin genel etkileri şekil 5 de özetlenmiştir. Apelin gen ekspresyonu hipoksiye yanıt olarak artar. Gebelik esnasında meme dokusunda apelin sentezi artar doğum esnasında pik seviyeye ulaşır. Apelin esas olarak primer enerji metabolizması ve hücre proliferasyonu ile ilgili her yerde oldukça sık bulunan transkripsiyon faktörü içerir. Adiposit dokuda apelin gen ekspresyonu açlık ile inhibe olur ve tekrar beslenme muhtemel plazma insülin ve kontra insülin hormon değişiklikleri ile gen ekspresyonunu artırır (153).

Hipotalamus makroselüler nöronlarda apelin arjinin-vasopresin içeren bir mekanizma aracılığı ile dehidratasyon ile regülasyonu artar (153). Apelin ve apelin messenger ribonükleik asit (mRNA) vücut dokularında yaygın olarak eksprese edilir özellikle serebellum, vasküler endotel, kalp, akciğer ve böbreklerde yüksek konsantrasyonda bulunur (156).

APJ reseptörü olarak adlandırılan apelin reseptörü, 7 transmembran reseptörlü G proteine bağlı endojen bir ligand olarak tanımlanmıştır. Apelin reseptörünün, anjiyotensin II tip 1 (AT1) reseptör gene benzer aminoasitleri vardır ancak buna rağmen anjiyotensin-II reseptörleri anjiyotensin-I e bağlanırken benzer olan apelin reseptörlerine bağlanmaz. İnsanda apelinin periferik lokalizasyonun en fazla mide epitel ve miyokartta olduğunu göstermiştir (152-157-158).

Yapılan çalışmalar apelinin human immunodeficiency virüs enfeksiyonunda ko-reseptör olarak işlev gördüğünü göstermiştir (159).

APJ geninin transkripsiyonel düzenlenmesi henüz tam olarak anlaşılamamış ve karmaşık görünmektedir. APJ sentezi için fizyolojik uyaranlar akut ve kronik stres, tuz yüklemesi ve su kısıtlamasıdır. Apelin-APJ sistemi merkezi sinir sistemi ve çeşitli periferik dokularda belirgin yayılımı bulunmaktadır.

Anestezi uygulanmış sıçanlarda apelin uygulaması sistolik ve diyastolik kan basıncında geçici bir düşme ile kalp hızında değişiklik yapmamıştır. Kan basıncının düşüşündeki büyüklük, doz bağımlı, moleküler büyüklük ile ters orantılı ve önceden nitroksit sentetaz inhibitörü ile ön tedavinin iptali ile ilişkilidir. Bilinçli kemirgenlerde apelin uygulanması venöz ve arterial dilatasyon ve orta düzeyde bir taşikardi yapmıştır. Bu ilk deneyimler periferik vazodilatasyonun

nitrik oksit bağımlı mekanizma ile kalp hızı değişikliğinin direkt kronotropik etkiye karşı sekonder baroreflaks mekanizma ile olduğunu göstermektedir. Büyük bir hayvan modelinde intravenöz apelin 13 uygulaması kardiyak output ve kan basıncında bifazik bir yanıt ortaya çıkarmıştır. Yapılan diğer çalışmalarda apelinin vasküler dokular üzerinde baskın eylemini endotel nitrik oksit sentezi aracılığı ile yaptığını göstermektedir (156).

Apelinin vasküler etkileri endotelial nitrik oksit sentetaz aktivasyonunun ötesine uzanan daha kompleks bir yapıda olabilir. Vasküler düz kas üzerindeki APJ reseptörlerinin varlığı ile uyumlu olarak insanlarda izole edilen endoteli soyulmuş safen venlerinde, apelin vazokonstriksiyona neden olduğu gösterilmiştir. Apelin ayrıca sıçan ve fare vasküler düz kaslarında kontraksiyon oluşturan miyozin hafif zinciri fosforilasyonunu uyarır. Bu toplu veriler apelin vasküler düz kaslarda APJ reseptörüne direkt etki ile kontraksiyonu indükleyebilir fakat fonksiyonel endotel varlığında bu etki endotelial APJ reseptörleri ile lokal nitrik oksit üretiminin sitümülasyonu ile tersine çevrilir (153).

Apelinin hayvanlarda doza bağımlı güçlü inotropik etkisi vardır. Deneysel infarktüsde apelin infüzyonu kardiyak kontraktile iyileşme ile sonuçlandı ve KY tedavisinde ilginç bir hedef oldu. Apelinin inotropik etkisi nitrik oksit sentaz inhibisyonu, adrenerjik sinyal antagonizmi, endotelin reseptör blokajı veya kardiyak inervasyon bağımlı değildir onlardan etkilenmez. Apelinin kendi inotropik etkisini myoflamentlerde kalsiyum duyarlılığını artırmaktansa hücre içi kalsiyum durumunu artırarak gösterdiği düşünülmektedir (156).

Apelin ve APJ hipotalamusun supraoptik ve paraventriküler alanlarında eksprese edilir ve bu alanlar ADH üretiminde ve sıvı dengesinde hayati rol oynamaktadır (156).

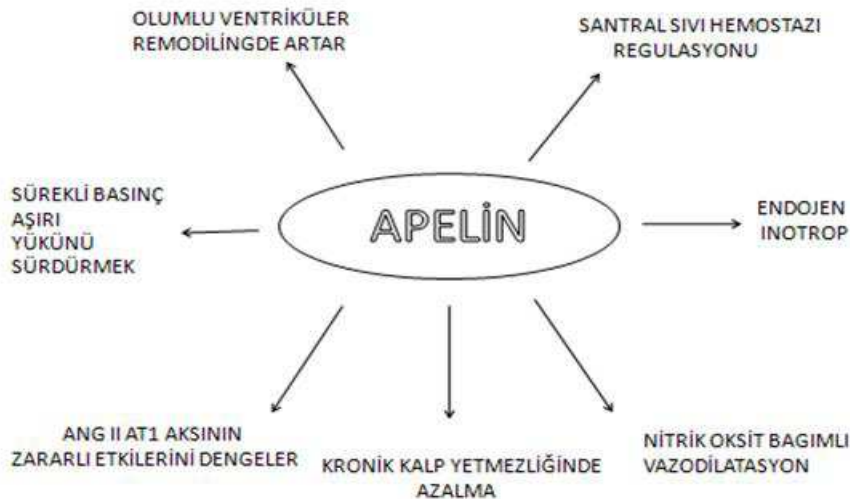
Apelin-APJ sisteminin kardiyovasküler etkileri, KY patogenezinde önemli rol oynayan renin anjiotensin sisteminin etkilerine zıttır. Bu nedenle apelin-APJ eksenini AT I aktivasyonunun zararlı etkilerini başlangıçta iyileştirmek için bir telafi mekanizması olmasına rağmen son dönem kalp yetersizliğinde regülasyonunda azalma olur (156).

İnsanlarda apelin benzeri immunreaktivite iskemik kalp hastalığına bağlı SV disfonksiyonu olan hastalarda azalmıştır. Ancak ventriküler apelin mRNA, dilate kardiyomiyopatili ve iskemik kalp hastalığına bağlı KY'si olan hastalarda önemli ölçüde artmıştır. APJ reseptör mRNA da dilate kardiyomiyopatili hastalarda bu çalışmada azalmıştır. Buda apelin-apelin APJ yolu anormallikleri insanlarda KY patogenezinde rol oynuyor olabileceğini düşündürmektedir (156).

Son dönem KY'si olan ventriküler yardımcı cihaz ile SV tersine remodeling olan hastalarda doku apelin konsantrasyonu artmış ve APJ-up regüle olmuştur. Bir çalışmada, plazma apelin seviyeleri ortalama 9 ay takipte kardiyak resenkronizasyon tedavisi uygulanan hastalarda artmıştır. Bir çalışmada kronik akciğer hastalığı olan ve normal kardiyak fonksiyonlara sahip hastalarda apelin 36 azalırken BNP değerleri değişmedi ancak ciddi SV disfonksiyonu veya idiyopatik pulmoner hipertansiyonda apelin seviyeleri düşük fakat BNP seviyelerinin yüksek olması apelinin kronik pulmoner hastalıkta bir marker olabileceğini düşündürmektedir (156).

Acil servise dispne ile başvuran hastalarda akut KY'yi öngörmeye güvenilir değil ve KY'yi teyit etmede prognostik değildir. İdiyopatik dilate kardiyomiyopatiye bağlı kronik KY hastalarında normal kontroller göre plazma apelin seviyeleri arasında diğer biyolojik markerların aksine (NT-proBNP, interlökin-6 (IL-6), Tümör nekroz faktör- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) ve norepinepherine) fark yoktur (156).

## ŞEKİL 5 APELİNİN ETKİLERİ



Obez insan ve deney hayvanlarında, plazma apelin düzeyinin yüksek olduğu (160) ve adipoz dokudaki apelin gen ekspresyonunun insülin TNF- $\alpha$  aracılığıyla artış gösterdiği ileri sürülmüştür (161). Obezlerde artan vücut yağ içeriği ve hiperinsülinemiye paralel olarak plazma apelin düzeyinin arttığı bilinmektedir (160).

Tip 2 diyabeti olan bireylerin, plazma apelin seviyesinin düşük olduğu gözlenmiştir (162). Apelinin açlık kan şekeri, insülin direnci ve hemoglobin-A1c düzeyleri ile negatif korelesyon, insülin duyarlılığı ile pozitif korelesyon gösterdiği bilinmektedir (163). Farelerde apelinin IV enjeksiyonunun, iskelet kasında glukoz kullanımını arttırarak kan şekerini güçlü bir şekilde düşürdüğü gösterilmiştir (164). Apelinin bu yönüyle insülin rezistansının takibinde ümit verici bir ajan olabileceği düşünülmektedir.

Apelinin kemirgen intestinal dokudan kolesistokinin sekresyonunu uyardığı ve mide hücre proliferasyonunu artırdığı gösterilmiştir (165). Apelin-36 uygulanan farelerde, normal şartlarda hiperglisemiye yanıt olarak oluşan insülin salgısının meydana gelmediği tespit edilmiştir (166). Başka bir çalışmada insülinin adipoz dokudan apelin sekresyonunu uyardığı gösterilmiştir (160). Bu durum apelin sinyalleri ile insülin sinyallerinin fonksiyonel olarak bağımlılığını ortaya koymaktadır. Aç bırakılan farelerde hem plazma insülin düzeyi hem de adipoz dokuda apelin ekspresyonun azaldığı görülmüş ve sonuç olarak plazma apelin düzeyinin azaldığı tespit edilmiştir. Beslenme sonrasında ise hem plazma apelin düzeyi hem de adipoz dokudaki apelin mRNA seviyesinin normal düzeyine geri döndüğü gösterilmiştir (160).

Apelinin şu anda bilinen tek metabolizma şekli anjiyotensin converting enzim (ACE-2) tarafından yapılmaktadır. Bu enzim apelin 13 ve apelin 36'yı inaktive etmektedir. ACE-2 enzimi aynı zamanda Anjiyotensin-I'i Anjiyotensin 1-9'a, Anjiyotensin II'yi Anjiyotensin 1-7'ye dönüştürür. Anjiyotensin 1-7 natriürezisin uyarılması, vazodilatasyon ile damar hücrelerinin proliferasyonu ve büyümesinin inhibisyonu etkilerini gösterir. ACE-2 kasık ACE inhibitörlerine duyarsızdır (167).

Apelinin inflamasyonla ilişkisi kanıtlanmıştır. TNF- $\alpha$ 'nın invitro olarak adipositlerden apelin sekresyonunu uyardığı gösterilmiştir (168). Adipositlerden

salınan proinflatuar mediatörler (IL'ler, TNF- $\alpha$ , interferon-gama gibi) sistemik inflamasyona ve kardiyovasküler hastalık gelişimine neden olur. Adipoz dokuda üretilen apelin salınımı da insülin ve TNF- $\alpha$  tarafından uyarılmaktadır (169-170). Yüksek kolesterolü diyet ile beslenme koşullarında aterosklerozisin oluşumu için APJ-apelin sistemine gereksinim vardır. İnsanda endoteli hasarlanmış damarlarda apelin vazokonstrüktör role sahiptir. Apelin NADPH oksidazı uyarır ve oksidatif strese bağlı vazokonstrüksiyonu uyarır. Bu sonuçlar hiperkolesterolemiye bağlı aterosklerozisin gelişiminde APJ'nin rol aldığını göstermektedir (171). Sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında hiperkolesterolemili bireylerde apelin seviyelerinin daha düşük olduğu bildirilmiştir (172). Dislipidemi olan sağlıklı bireylerde tedavi tipinden bağımsız olarak LDL kolesterol seviyelerinin düşürülmesi ile plazma apelin seviyelerinin yükseldiği gösterilmiştir (173). Akut miyokard enfarktüsü hastalarda erken safhada ve AF li hastalarda apelin seviyelerinin düştüğü gösterilmiştir (174,175).

### 3.GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Hasta popülasyonu

Çalışma grubu ekim 2012 – ağustos 2013 tarihleri arasında Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi kardiyoloji kliniğine başvuran SV sistolik fonksiyonları korunmuş KY'si bulunan olgularından oluşturulmuştur. Çalışmaya başlamadan önce Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi tıp fakültesi klinik araştırmalar etik kurulundan onay alınmış ve tüm olgulara bilgilendirilmiş gönüllü bilgilendirme formu imzalatılmıştır.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

1-)Normal veya hafifçe azalmış SVEF ve dilate olmayan SV

2-)Tipik KY belirtileri

3-)Tipik KY bulguları

4-)NYHA II-III olmak

5-)Ekokardiyografik olarak diyastolik işlev bozukluğu bulunması (septal  $e' < 8$  cm/sn veya lateral  $e' < 10$  cm/sn veya ortalama  $< 9$  cm/sn ) olarak belirlenmiştir(3).

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri:

1- AF ve diğer bradi ve taşiaritmiler

2- Geçirilmiş kalp cerrahisi hikayesi

3- Orta ve ciddi kalp kapak hastalığı varlığı

4- RAAS blokajı için kontrendikasyonu bulunması

5- Yetersiz ekokardiyografik görüntü penceresi

6- Koroner arter hastalığı hikayesi

7- Ciddi ek sistemik hastalık hikayesi

8- Konjenital kalp hastalığı

9- Kalıcı kalp pili bulunması olarak belirlenmiştir.

Çalışmamıza 34 RAAS blokeri kullanmayan ve 19 RAAS blokeri kullanan toplam 53 hasta dahil edildi. Olguların ayrıntılı anamnezleri alındı fizik muayeneleri yapıldı. RAAS blokeri kullanmayan hastalara RAAS blokeri başlandı ve Avrupa kardiyoloji derneği kalp yetersizliği klavuzuna uygun olarak



takipleri yapıldı(3). Tüm olgulardan başlangıçta transtorasik ekokardiyografi incelemesi yapıldı ve serum apelin düzeyleri için kan örnekleri alındı. RAAS blokeri başlanılan olgular 1 – 4 ay arasında kontrole çağrılarak ikinci kez transtorasik ekokardiyografi incelemeleri ve serum apelin düzeyleri için kan örnekleri alındı. RAAS blokeri başlanan olgulardan 2'si RAAS blokerini tolere edememesi nedeniyle, olgulardan 5'i ise kontrole gelmemeleri nedeniyle ikinci transtorasik ekokardiyografileri incelemesi yapılamadı ve serum apelin seviyeleri için kan örnekleri alınamadı. Tüm olguların RAAS blokeri kullanma süreleri, boy, kilo, yaş, kullandıkları ilaçlar kaydedildi.

### **3.2. Ekokardiyografi**

Olgulara standart 2D transtorasik ekokardiyografi, sol lateral dekübitis pozisyonunda GE Vivid 7 (GE Healthcare, Horten ,Norway) ekokardiyografi cihazı ile 2,5-3,5 mHz prob kullanılarak EKG kaydı eşliğinde, Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti önerileri doğrultusunda yapıldı(92). Parasternal uzun aks, parasternal sternal kısa aks,4 boşluk, 5 boşluk ve 2 boşluk görüntüler 3 kardiyak siklus boyunca sonradan analiz edilmek üzere kaydedildi.

### **3.3. Sol ventrikül yapısal ve fonksiyonel ölçümleri**

Standart 2 boyutlu parasternal uzun aks görüntülerden SV septal, posterior duvar kalınlıkları, diyastol ve sistol sonu çapları, SA çapları ölçülerek kaydedildi. SV görece duvar kalınlığı; posterior duvar kalınlığının 2 ile çarpımının SV diyastol sonu çapına bölünmesi ile elde edildi. SV kitle indeksi aşağıda verilen formüle göre hesaplandı ve vücut yüzey alanına indekslendi.

$$0,8 \times [ (1,04SVIDd+PWTd+SWTd)^3 - (SVIDd)^3 ] + 0,6 \text{ g (92)}$$

(SVIDd : sol ventrikül diyastol sonu çapı PWTd: posterior duvar kalınlığı

SWTd: septal duvar kalınlığı)

SV EF ve SV stroke volüm 4 boşluk ve 2 boşluk görüntüden modifiye simpson's metodu kullanılarak ölçüldü.

Apikal 4 boşluk görüntüden pulsed wave doppler ile mitral giriş yolu akımından E, A ve deselerasyon zamanı ölçüldü. Apikal 4 boşluk görüntüde örneklem hacmi mitral kapağın septal ve lateral duvar yapışma yerinin yakınına konularak

septal ve lateral e' ölçümü yapıldı. Septal ve lateral duvar E/e' değerleri hesaplandı.

### 3.4. Sol atriyal hacim ölçümler

SAVmax, SAVmin ve SAVprep hacimleri biplane simpsons methodu kullanılarak apikal 4 ve 2 boşluk görüntülerden aşağıdaki gibi tanımlanarak sırasıyla hesaplandı ve vücut yüzey alanına indekslendi.

SAVmax sistol sonunda mitral kapak açılmadan önce

SAVmin diyastol sonunda mitral kapaklar kapandığında

SAV prep elektrokardiyografide p dalgası öncesi

Yukarıda tanımlanan SA volüm indeksleri kullanılarak SA fonksiyonların değerlendirilmesi için aşağıdaki hacimler hesaplandı.

#### REZERVUAR FONKSİYONLARI

1-Dolum veya genişleme hacmi: SAVmax – SAVmin

2-Genişleme indeksi:  $[(SAVmax - SAVmin)/SAVmin] \times 100$

3-Diyastolik boşalma indeksi:  $[(SAVmax - SAVmin) / SAVmax] \times 100$

#### KANAL FONKSİYONU

1-Boşalma hacmi: SAVmax – SAV prep

2-Pasif boşalma indeksi:  $[(SAVmax - SAV prep) / SAVmax] \times 100$

3-Pasif boşalmanın total boşalmaya oranı:

$$[(SAVmax - SAV prep) / (SAVmax - SAVmin)] \times 100$$

#### DESTEKLEYİCİ POMPA FONKSİYONU

1-Akif pompa hacmi: SAV prep-SAVmin

2-Aktif boşalma indeksi:  $[(SAV prep - SAVmin) / SAVprep] \times 100$

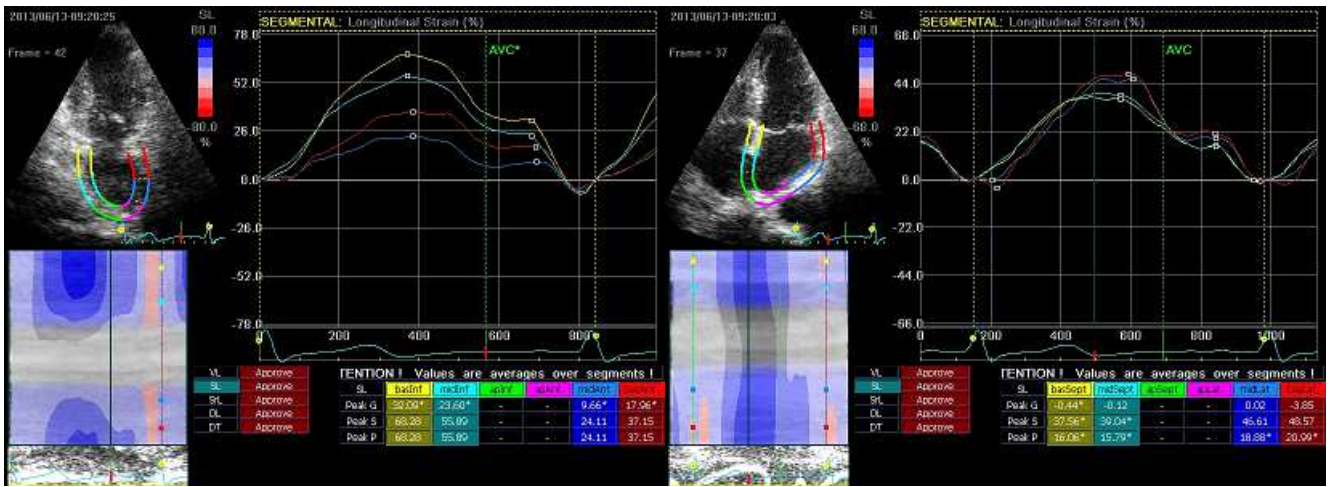
3-Aktif boşalmanın total boşalmaya oranı:

$$\left[ \frac{(\text{SAV prep}-\text{SAVmin})}{(\text{SAVmax}-\text{SAVmin})} \right] \times 100 \quad (176)$$

### 3.5. Sol atriyal strain ölçümleri

SA strain ölçümleri apikal 4 ve 2 boşluk görüntülerden 3 kardiyak siklus boyunca 60-90 frame-rate aralığında EKG kaydı eşliğinde 2 boyutlu speckle tracking ekokardiyografi kullanılarak alındı. SA strainler R dalgası referans nokta kabul edilerek hesaplandı. SA endokard 4 ve 2 boşluk görüntülerden, mitral kapak anulusu septal veya inferior tarafından başlanarak lateral veya anterior tarafa kadar manuel olarak nokta- tıklama yöntemi ile takip edildi. Takip edilen SA endokard Echo-Pac yazılımı tarafından otomatik olarak 6 alt segmente ayrıldı ve otomatik olarak puanlandırıldı. Bu 6 segmentte apikal ve yetersiz görüntü kalitesi olan segmentler dışlanılarak SA bölgesel strainleri elde edildi. Ventrikül sistolü sırasında zirve atriyal longitudinal strainleri ve atrial kontraksiyon sırasında pompa strainleri her bir segment için ölçüldü ve ortalamaları alınarak 4 ve 2 boşluk strain değerleri elde edildi. Global strain ise 4 ve 2 boşluk strain ortalamalarından oluşturuldu. Şekil 6'da strain hesaplanma sı örneği verilmiştir.

### Şekil 6 SOL ATRİYAL STRAIN HESAPLANILMASI



### **3.6. Apelin ölçümleri**

Apelin ölçümü için antekubital venden yaklaşık 15 cc kan örnekleri alındı. Kan örnekleri santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Serumlar ölçüm zamanına kadar  $-80^{\circ}\text{C}$  derecede saklandı. Serum apelin 12 düzeyleri ELİSA yöntemiyle (Apelin 12 human) üretici firmanın önerilerine göre ölçüldü.

### **3.7. İstatistiksel analiz**

Çalışma verileri değerlendirilirken, tanımlayıcı istatistiksel metotlar kullanıldı. Sürekli değişkenler ortalama ve standart sapma olarak kategorik değişkenler ise sayı (n) ve yüzde (%) olarak değerlendirildi. Verilerin gruplar içinde normal dağılıma uygunlukları Shapiro-wilk testi ile incelendi. İki grup arasındaki karşılaştırmalarında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi ve Fisher Exact Ki-Kare testi kullanıldı. Değişkenler arasında ilişkiyi değerlendirilmesi için spearman korelasyon testi kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık  $p<0.05$  düzeyinde değerlendirildi. Tüm hesaplamalar, SPSS 15.0 istatistik programı kullanıldı.

## 4.BULGULAR

**TABLO 5** BAZAL KLİNİK KARAKTERİSTİK ÖZELLİKLER

	RAAS BLOKER BAŞLANAN (n=34)	ÖNCE DEN RAAS BLOKERİ KULLANAN (n=19)	P DEĞERİ
YAŞ	61,68± 9	63,11± 6,8	0,553
KADIN %	70,6	89,5	0,106
DM %	38,2	21,1	0,119
HL%	26,5	52,6	0,057
KİLO(kg)	83,24±16,24	82,1±9,39	0,750
BOY(cm)	161±8,9	156±7,3	0,079
BSA( m <sup>2</sup> )	1,87±0,21	1,82±0,09	0,241
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	31,8±4,8	33,6±5,5	0,225
DİÜRETİK KULLANAN%	85,3	73,7	0,248
ACEİ KULLANAN %	38,2	52,6	0,311
OBEZİTE %	67,6	73,7	0,881

DM: diyabet HL: hiperlipidemi BSA : vücut yüzey alanı BMI: vücut kitle indeksi  
ACEİ : anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü ARB: anjiotensin reseptör blokeri

Çalışma grubu ekim 2012 – ağustos 2013 tarihleri arasında SV sistolik fonksiyonları korunmuş KY'si bulunan Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi kardiyoloji kliniğine başvuran 53 olgudan oluşturulmuştur. Bu olgulardan 34 tanesine RAAS blokeri başlanırken 19 olgu önceden RAAS blokeri kullanmaktaydı. Olguların tamamı hipertansif hastalardan oluşmaktaydı. Tablo 5'de olguların bazal klinik karakteristik özellikleri verilmiştir.

RAAS blokeri başlanan 34 olgudan 2 tanesi RAAS blokerini tolere edemediği için 5 olgu kontrole gelmediği için ikinci kontrolleri yapılamadı. Önceden RAAS blokeri kullanan hastalara kontrol yapılmadı. RAAS blokeri başlanan olgular 2,14±0,97 ay takip edildi. Önceden RAAS blokeri kullanan hastaların RAAS blokaj süresi ise 25,26±17,3 aydı. Her iki grup arasında demografik veriler açısından anlamlı fark izlenmedi.

**TABLO 6 KONVANSİYONEL EKOKARDİYOGRAFI PARAMETELERİ**

	<b>RAAS BLOKERİ BAŞLANAN (n=34)</b>	<b>RAAS BLOKERİ BAŞLANAN KONTROL (n=27)</b>	<b>P DEĞERİ</b>
IVSd(mm)	11,29±1,58	10,81±1,46	0,060
SVPWd(mm)	11,12±1,14	10,74±1,16	0,186
SVEDd(mm)	28,56±3,46	28,56±2,9	0,455
SVESd(mm)	47,74±3,32	46,93±3,62	0,635
SA(mm)	35,41±3,93	34,67±3,75	0,376
%FS	40,26±5,2	40,89±10,05	0,884
SV EF%	60,91±4,5	64,59±6,58	0,054
SV STROKE VOLUM(ml)	66,68±18,96	64,18±14,78	0,648
SV KİTLE İNDEKS(g/m <sup>2</sup> )	106,84±23,15	97,79±19,02	0,078
GÖRECE DUVAR KALINLIĞI	0,467±0,056	0,459±0,053	0,292

IVSd: interventriküler septum çapı SVPWd: sol ventrikül posterior duvar çapı SVEDd: sol ventrikül diyastol sonu çapı SVESd: sol ventrikül sistol sonu çapı SA: sol atrial çap %FS: fraksiyonel kısalma yüzdesi SV EF: sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu

Konvansiyel ekokardiyografi parametrelerinde her iki grup için tablo 6'da verilmektedir. Gruplar arasında herhangi bir değer açısından anlamlı bir fark izlenmedi. Özellikle SV kitle indeksinde RAAS blokeri başlanan ve kontrolleri

arasında azalma olmasına rağmen bu istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmadı.

**TABLO 7 DOPPLER EKOKARDİYOĞRAFİ PARAMETELERİ**

	<b>RAAS BLOKERİ BAŞLANAN (n=34)</b>	<b>RAAS BLOKERİ BAŞLANAN KONTROL (n=27)</b>	<b>P DEĞERİ</b>
E(m/sn)	0,602±0,123	0,662±0,166	0,041 <sup>a</sup>
A(m/sn)	0,819±0,193	0,766±0,179	0,030 <sup>a</sup>
E/A	0,756±0,169	0,888±0,279	0,007 <sup>a</sup>
DT(ms)	239,76±49,4	235,63±42,41	0,933
e' SEPTAL(m/sn)	0,0623±0,009	0,068±0,015	0,082
e' LATERAL(m/sn)	0,0794±0,014	0,0918±0,020	0,004 <sup>a</sup>
E/e' SEPTAL	9,77±2,08	9,88±2,59	0,923
E/e' LATERAL	7,853±2,37	7,477±2,26	0,178

E: mitral içe akım erken diyastolik pik velositesi A: mitral içe akım geç diyastolik pikvelositesi  
DT: deselerasyon zamanı e': doku doppler erken diyastolik pik velositesi  
<sup>a</sup>: anlamlı

Olguların doppler ekokardiyografi parametreleri tablo 7'de özetlenmiştir. RAAS blokeri ile tedavi öncesi ve sonrası arasında E, A, E/A, ve e' lateral değerleri arasında anlamlı fark izlendi. Diğer değerler arasında anlamlı farklılık izlenmedi.

**TABLO 8 SOL ATRİYAL VOLÜM VE VOLÜM İNDEKSLERİ**

	RAAS BLOKERİ BAŞLANAN (N=34)	RAAS BLOKERİ BAŞLANAN KONTROL (N=27)	P DEĞERİ
SAV MAX(ml)	38,53±8,46	34,70±7,74	0,137
SAV MİN(ml)	15,83±5,05	14±3,77	0,369
SAV PRE-P(ml)	25,52±6,77	23,53±6,42	0,475
SAV MAX İNDEKS(ml/m <sup>2</sup> )	20,82±5,01	18,69±4,7	0,143
SAV MİN İNDEKS(ml/m <sup>2</sup> )	7,51±2,76	7,56±2,23	0,395
SAV PRE-P İNDEKS(ml/m <sup>2</sup> )	13,77±3,83	12,78±3,92	0,400
RESERVUAR VOLÜMÜ(ml/m <sup>2</sup> )	12,3±3,28	11,12±3,04	0,456
EKSPANSİYON İNDEKSİ(ml/m <sup>2</sup> )	5,25±1,94	5,14±2,03	0,885
DİYASTOLİK BOŞALMA İNDEKSİ(ml/m <sup>2</sup> )	59,22± 8,01	59,39±7,56	0,866
BOŞALMA VOLÜMÜ(ml/m <sup>2</sup> )	7,05±2,5	5,98±1,9	0,469
PASİF BOŞALMA İNDEKSİ(ml/m <sup>2</sup> )	33,96±9,54	32,47±8,78	0,737
PASİF BOŞALMA TOTAL BOŞALMA YÜZDESİ	57,1±12,91	54,41±11,78	0,614
AKTİF POMPA VOLÜMÜ(ml/m <sup>2</sup> )	157,74±5,94	154,87±49,44	0,923
AKTİF BOŞALMA İNDEKSİ(ml/m <sup>2</sup> )	38,11±9,28	39,8±8,49	0,532
AKTİF BOŞALMA TOTAL BOŞALMA YÜZDESİ	42,89±12,91	45,58±11,78	0,866

SAV MAX: maksimum sol atriyal volüm SAV MİN: minimum sol atriyal volüm  
SAV PRE-P: p dalgası öncesi sol atriyal volüm

Olguların SA volüm ve volüm indeksleri tablo 8'de verilmiştir. Her iki grup arasında volüm ve volüm indeksleri arasında anlamlı fark izlenmedi.



**TABLO 9 SOL ATRİYAL STRAİN ÖLÇÜMLERİ**

	<b>RAAS BLOKERİ BAŞLANAN (n=34)</b>	<b>RAAS BLOKERİ BAŞLANAN KONTROL (n=27)</b>	<b>P DEĞERİ</b>
2 BOŞLUK STRAİN 1 %	30,05±7,16	32,97±6,68	0,101
2 BOŞLUK STRAİN 2 %	15,68±4,43	15,5±4,51	0,709
4 BOŞLUK STRAİN 1 %	29,26±8,18	29,29±5,27	0,914
4 BOŞLUK STRAİN 2 %	14,55±5,22	13,18±4,28	0,559
GLOBAL STRAİN 1 %	31,81±8,46	36,37±10,7	0,058
GLOBAL STRAİN 2 %	17,23±5,59	17,29±7,14	0,980
Strain 1: Ventrikül sistolü sırasında zirve atrial longitudinal strain Strain 2: atriyal kontraksiyon sırasında pompa strain			

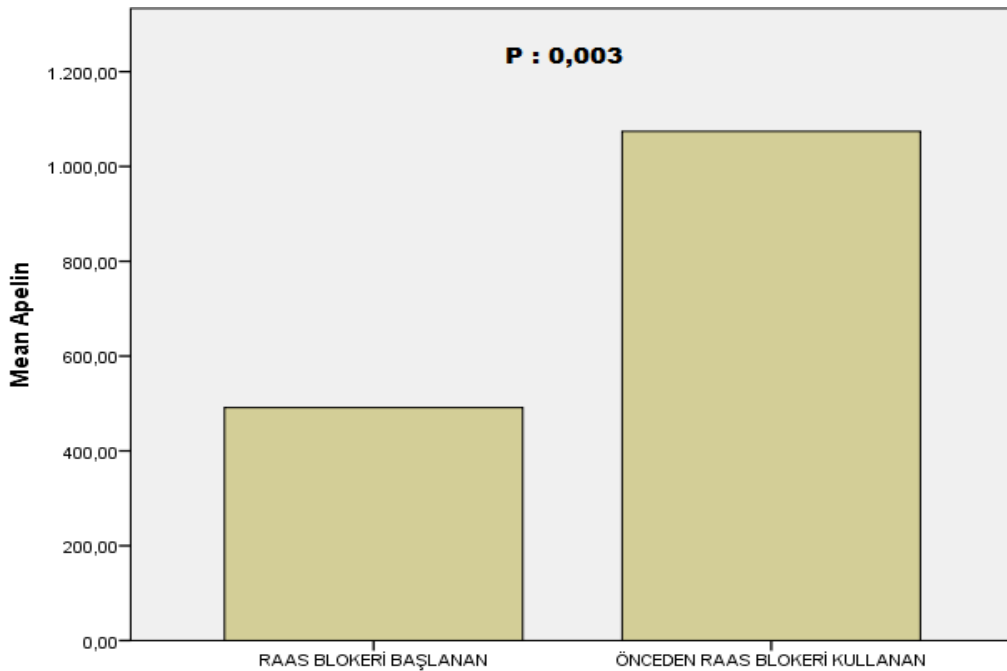
Tablo 9'da olguların SA 2 boşluk, 4 boşluk ve global atrial longitudinal ve atriyal kontraksiyon sırasında pompa strainleri özetlenmiştir. Global pik atriyal longitudinal strainde RAAS bloker başlanan ve kontrolleri arasında bir artış izlenmeke birlikte he iki grupda istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi.

**TABLO 10** APELİN DEĞERLERİ

	RAAS BLOKERİ BAŞLANAN (n=34)	RAAS BLOKERİ BAŞLANAN KONTROL (n=27)	P DEĞERİ
<b>APELİN(pg/ml)</b>	590±62	491±19	0,692
	RAAS BLOKERİ BAŞLANAN KONTROL (n=27)	ÖNCEDEN RAAS BLOKERİ KULLANAN (n=19)	P DEĞERİ
<b>APELİN(pg/ml)</b>	491±19	1074±163	0,003 <sup>a</sup>

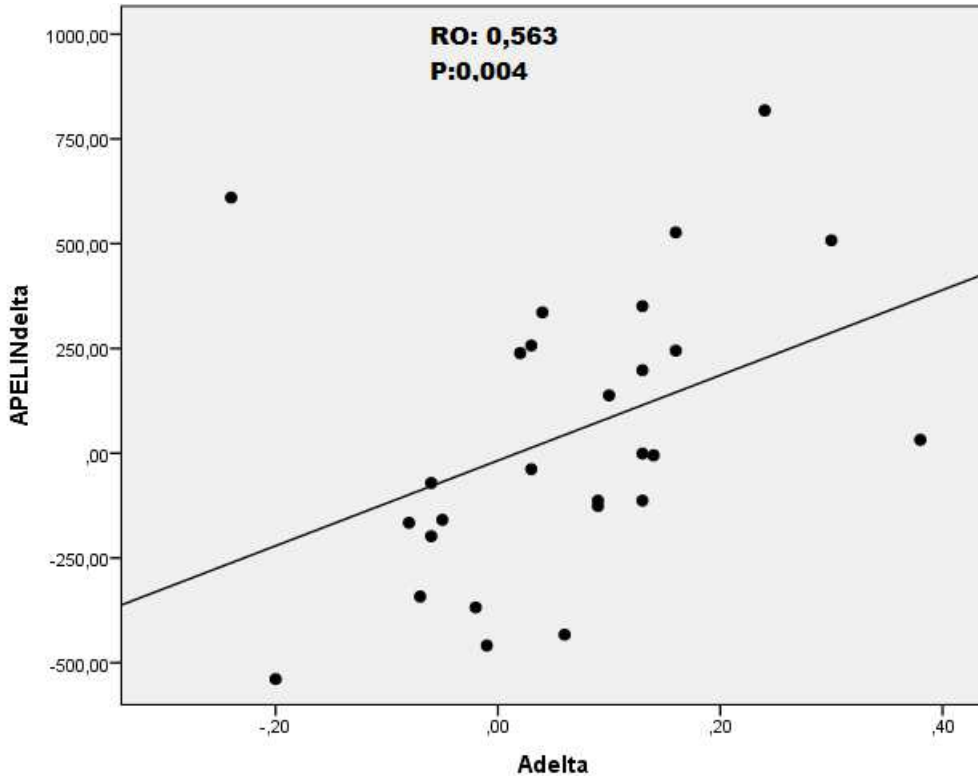
<sup>a</sup>: anlamlı

Apelin seviyeleri değerlendirildiğinde RAAS blokeri başlanan ve kontrolleri arasında tedavi sonrası anlamlı bir fark izlenmedi. Kontrollerde bazal seviyeye göre apelin değerlerinde düşüş izlendi. RAAS blokeri kontrol ve önceden RAAS blokeri tedavisi alan olgular arasında apelin seviyelerinde (şekil 7) anlamlı fark izlendi. Uzun süreli tedavi alanlarda apelin seviyeleri anlamlı olarak yüksek saptandı.

**ŞEKİL 7** RAAS BLOKERİ BAŞLANANILARIN KONTROLLERİ VE ÖNCEDEN RAAS BLOKERİ KULLANANLAR ARASINDA APELİN SEVİYELERİ

RAAS blokeri başlanan olgularda tedavi sonrası apelin seviye değişimi ile A dalga hızı değişimi arasında anlamlı pozitif korelasyon izlendi ( $r=0,563$   $p:0,004$ ). Bu değişim şekil 8'de görülmektedir.

**ŞEKİL 8** RAAS BLOKERİ İLE TEDAVİ SONRASI SERUM APELİN SEVİYELERİ DEĞİŞİMİ VE A DALGA HIZI DEĞİŞİMİ ARASINDAKİ KORELASYON GRAFİ



## 5.TARTIŞMA

KY prevalansı artan, yüksek hastanede yatış ve ölüm oranlarına sahip çeşitli hemodinamik, nörohormonal ve inflamatuvar süreçleri içeren kompleks bir klinik sendromdur. KY hastalarının önemli bir kısmında LV sistolik fonksiyonlarının azalmış olduğu anlaşılmış olup DEF-KY olarak bilinmektedir. Düşük EF'e bağlı KY hastalarında RAAS aktivasyonu hastalığın patofizyolojik progresyonunda önemli bir rol oynar. RAAS inhibisyonunu hedefleyen tedavilerle SV yeniden biçimlenmesinde olumlu katkı ve KY mortalite ve morbiditesinde azalma sağlar. Bununla birlikte, sürekli RAAS aktivasyonunun ilerleyici ventriküler hipertrofi ve miyokard fibrozisinden sorumlu tutulması ve her ikisinde diyastolik disfonksiyon patogenezinde önemli katkısı olabileceği düşüncesi RAAS blokajını KEF-KY tedavisinde yeri olabileceğini düşündürmüştür. Ne yazık ki KY'de RAAS inhibisyonunu destekleyen tüm kanıtlar sistolik fonksiyon bozukluğu olan hastalardan gelmektedir.

KEF-KY hastalarında mortalite 2-3 kat artmaktadır (177). KEF-KY'li hastalarda RAAS blokerleri ile birçok çalışma yapılmıştır. Bunlardan anjiotensin converting enzim inhibitörü perindopril ile yapılan PEP-CHF (Perindopril in Elderly Patients With Chronic Heart Failure) çalışmasında 70 yaş üstü ve diyastolik disfonksiyonlu 850 hastada randomize edilmiştir. Bu çalışmada perindopril tedavisinin mortalite ve hospitalizasyon üzerine önemli bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir (178). Bir diğer çalışma anjiotensin reseptör blokeri olan kandesartan kullanılarak yapılan CHARM-Preserved (Candesartan in Heart failure Assesment of Reduction in Mortality and morbidity study in Preserved EF) hospitalizasyonun azaldığı ancak kardiyovasküler kaynaklı mortalite üzerine etkisi olmadığı gösterildi (179). Yine bir ARB olan irbesantan kullanılarak yapılan I-PRESERVE (Irbesartan in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Study) çalışmasında sol ventrikül EF değeri %40'ın üzerinde olan 4157 hastada mortalite ve hastaneye yatışlar üzerine anlamlı olumlu etkisi olduğu gösterilemedi (180). KEF-KY hastalarında ise mortalite ve morbiditeyi azaltabilen RAAS inhibisyonunda dahil kanıta dayalı bir tedavi şu ana kadar bulunmamaktadır.

Hipertansif hastalarda yapılan bir çalışmada kan basıncı düşürülmesi ile diyastolik fonksiyonlarda düzelme olduğu bunun anjiotesin reseptör blokeri olan

valsartan ile de gerçekleştiği görülmüştür (181). Ancak bu çalışmada hastaların kalp yetersizliği belirtileri bulunmamaktadır.

KEF-KYli hastalar DEF-KY hastalarına göre sıklıkla kadın cinsiyette ve genellikle daha obezdir. Bu grup hastada koroner kalp hastalığına daha az, hipertansiyon ve AF ise daha sık rastlanmaktadır. Bu KEF-KY'nin multifaktöriyel bir sendrom olduğu göstermektedir. Bizim alışmamızında demografik verilerine bakıldığında tüm hastaların hipertansif olması kadın cinsiyetin ve obezlerin yüzdesinin fazla olması KEF-KY epidemiyolojisi ile uyumlu görünmektedir.

Bizim alışmamızda ortalama 3 ay süre ile RAAS blokajının SV kitle indeksinde azalma sağlanmasına rağmen bu anlamlılık düzeyine erişmemiştir. Hipertansif hastalarda anjiotensin reseptör blokeri olan losartan ile yapılan bir çalışmada SV kitle indeksinde anlamlı azalma 3. ayda izlenmiş (182) yine anjiotensin reseptör blokeri olan valsartan ile tedavi edilen hastalarda 38. haftada SV kitle indeksinde anlamlı azalma saptanmıştır (181). Bizim alışmamızda tedavi izlem srenin kısa olması RAAS blokajı ile SV kitle indeksinde azalmanın anlamlı olmamasının nedeni olabilir.

Çalışmamızda tedavi sonrası RAAS blokajının E dalga hızında anlamlı artışa ( p:0,041), A dalga hızında anlamlı azalmaya (p:0,030), E/A oranında anlamlı artmaya (p:0,007) neden olduğu tespit ettik. Mitral akım doppler ekokardiyografi verilerinde RAAS blokajı ile sağlanan bu olumlu katkı RAAS blokerlerinin SV relaksasyonu üzerine olan olumlu etkileri nedeniyle oluyor olabilir. Tedavi ile SV relaksasyonun düzelmesi ile erken diyastolik doluş artışına ve yeterli diyastolik doluşa atriyal katkının azalmasına neden olmuş gibi görünmektedir. Ancak mitral akım doppler parametrelerinin doku doppler parametrelerine göre daha fazla preload bağımlı olması bu verilerin değerlendirilmesinde dikkate alınmalıdır (183). Hipertansif 384 hasta valsartan ile yapılan bir çalışmada kan basıncının valsartan veya diğer tedavilerle yapılmasının E' hızı üzerinde benzer artışa neden olduğu belirlenmiştir (181). Bizim alışmamızda mitral anulus doku doppler parametrelerinden E' lateral hızında tedavi sonrası anlamlı bir artış (p:0,004) olmuştur. Bu bulgu preload bağımlılığı daha az olması nedeniyle diyastolik disfonksiyonun düzelmesi açısından daha güvenilir bir parametredir. Bizim alışmamızda RAAS blokajı ile diyastolik disfonksiyon parametrelerinde

sağlanan bu düzelme sadece bu ilaç grubunun özelliğini yansıtmıyor olabilir çünkü valsartan ve diğer ilaçlarla tedavilerde olduğu gibi kan basıncının kontrolü ile ilişkili oluşmuş olabilir (181). Ancak bu, RAAS blokajının diyastolik parametreler üzerine olan yararlı etkileri hafifletmez.

Sol atriyumun ventrikül sistolünde rezervuar, erken ventrikül diyastolünde kanal, geç diyastolde ise aktif pompa işlevleri vardır (184). Bu işlevler birçok patolojik durumdan etkilenmektedir. Patolojik SA genişlemesi, başlangıçta SA'nın hacim artışına uyum sağlayıcı bir yanıt olarak ortaya çıkarak kardiyak debinin korunmasına yardımcı olmaktadır. Ancak, SA genişlemesinin devam etmesi, Frank-Starling ilişkisinin bozulması, atriyal kompliyansın, depo ve pompa işlevlerinin azalması ile sonuçlanır (184).

KEF-KY patofizyolojisinde SV hipertrofisi, miyokardiyal fibrozis, iskemi, bozulmuş miyosit, endotel disfonksiyonunu ve artmış arteriyel sertliği içeren fonksiyonel ve yapısal anormallikler kümesi görülür. İnflamatuar fibrojenik aktivatörlerin salınımı ile proinflamatuvar ve profibrotik süreçleri artırmaktadır. Kollajen gibi hücre dışı matris proteinlerinin aşırı intertisyel birikimi nedeniyle kalp kasında mekanik ve yapısal yeniden şekillenme oluşur.

SA genişleme yaşlanma, hipertansiyon, AF, diyastolik disfonksiyon ve kalp yetersizliğini içeren birçok faktöre bağlıdır. Sistolik ve diyastolik kalp yetersizliği hastalarında yapılan bir çalışmada SA boyutlarda artış olduğu ve bunun kalp yetersizliği gelişimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (186).

Başlangıçta AF ve önemli kapak hastalığı hikayesi olmayan 6657 hastayı içeren gözlemsel bir çalışmada, SA volüm indeksinin artmasının kalp yetersizliği, AF, ölüm ve iskemik inmenin bağımsız belirleyicisi olduğu gösterildi (187).

Kurt M ve ark yaptığı bir çalışmada diyastolik kalp yetersizliği ve sistolik kalp yetersizliği grubunda sağlıklı kontrollere göre SAV max indeksinin arttığı ve SA sistolik fonksiyonların azaldığı gösterilmiştir (188). Aynı çalışmada diyastolik kalp yetersizliği grubu diyastolik disfonksiyonu olan (kalp yetersizliği olmayan) grup ile karşılaştırıldığında SA volümler arasında anlamlı fark izlenmemiştir.

Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve anjiotensin reseptör blokerleri atriyal fibrozis ve hipertrofi stimülasyonunu, eşleşmeyen gap kavşakları,

bozulmuş kalsiyum kullanımını, iyon kanallarında değişim, oksidatif stres mediyatörlerinin aktivasyonu ve inflamasyonun başlatılması gibi, anjiyotensin II etkilerini inhibe etmektedirler (189). Çeşitli AF modellerinde Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör blokerlerinin antifibrotik etkilerine dair iyi deneysel kanıtlar mevcuttur (190-191).

Yukarıda belirtilen nedenlerden dolayı biz çalışmamızda KEF-KY hastalarında RAAS blokerleri ile tedavinin takibinde SA volüm ve volüm indekslerini kullandık. Çalışmamızda volüm ve volüm indekslerinde anlamı değişiklik izlenmedi. Hipertansif 40 hasta ile yapılan bir çalışmada da bizim çalışmamıza benzer şekilde 9 aylık RAAS blokajı tedavisi ile SA volüm indekslerinde değişiklik izlenmemiştir. Ancak bu çalışmada KEF-KY hastaların yapılmamıştır (192).

Doku doppler ve 2 boyutlu speckle tracking ekokardiyografinin ikisinde noninvaziv global SA fonksiyon ve bölgesel deformasyon değerlendirilmesine izin verir (138). 2 boyutlu speckle tracking ekokardiyografi 1 kalp döngüsü boyunca çeşitli SA mekanik indekslerin ve SA hacim eğrileri elde edilmesini ve SA endokardiyal kasılma ve pasif deformasyonun doğrudan değerlendirilmesini sağlar (139-140).

SA strainleri değerlendiren birçok çalışma yapılmıştır. İskemik olmayan dilate kardiyomyopati hastalarda SA global strain değerlerinin dolum basınçları ile yakında ilişkili olduğu gösterildi. Bu çalışmada strain değerleri ile NT-pro BNP ve SA volümler arasında negatif korelasyon mevcuttu (193). KEF-KY hastalarını içeren bir çalışmada sağlıklı kontroller ve diyastolik disfonksiyonlu (kalp yetersizliği belirtileri olmayan) hastalar ile karşılaştırıldığında KEF-KY hastalarında daha düşük strain oranları bulunmuştur (188). Son dönem böbrek yetersizliği olan korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu hastalarda global strain oranları sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak düşüktür (194). Bu çalışmada böbrek yetersizliği hastalarının kan basınçları ve LV dolum basınçları kontrollere grubuna göre anlamlı olarak yüksektir.

Normal kişilerde SA strain değerinin belirlemek için yapılan geniş çaplı bir çalışmada ise yaşla birlikte SA strain değerlerinin azaldığı belirlenmiştir (195).

Hipertansif hastalarda yapılan bir çalışmada SA dilatasyonu olmayan hastaların ve sağlıklı kontrolleri arasında RAAS blokerleri ile tedavi öncesi doku

doppler ile ölçülen SA strain değerleri arasında anlamlı farklılık olmasına rağmen ortalama 30 aylık tedavi sonrası strain değerleri benzer bulunmuştur (196). Başka bir hipertansif hasta çalışmasında ise 9 aylık takipde RAAS inhibisyonu ile SA strain değerlerinde anlamlı azalma izlenmiştir (192).

KEF-KY'Lİ 50 hasta ve 100 sağlıklı kontrolün karşılaştırıldığı bir çalışmada speckle tracking ile yapılan SA strain değerlerinin ve SA volüm indekslerinin sağlıklı kontrolere göre anlamlı düşük olduğu, SA strain değerlerinin SA volümlerle karşılaştırıldığında diyastolik disfonksiyonun daha üstün ayırıcısı olduğu bulundu. Yine speckle tracking ekokardiyografi kullanılarak yapılan bir başka çalışmada KEF-KY'likli hastalarda asemptomatik LV diyastolik disfonksiyonlular ile karşılaştırıldığında SA strain değerleri daha düşük bulunmuştur (188).

Bizim çalışmamızda KEF-KY hastalarında global SA strain değerlerinde tedavi ile anlamlı bir değişiklik izlenmedi. Hipertansif hastalarda RAAS inhibisyonun strain değerlerinde olumlu etkileri 9 ayda izlenmiştir (192). Bizim hastalarımızda izlem süresinin ortalama 3 ay gibi kısa olması tedavi etkinliğini değerlendirilmesinin en büyük kısıtlılığı gibi görünmektedir. Bu nedenle tam bir kanıya varabilmek için daha uzun süreli izlem yapılması gerekli gibi görülmektedir.

Apelin vücudun çeşitli bölümlerinde sentezlenen adiposit dokunun yeni bir üyesidir. Apelin 77 aminoasitlik C terminal pre-protein olarak üretilir. 77 aminoasitlik bu pre-protein birçok aktif peptit oluşturmak üzere bölünür (152). Apelin etkileri formlara göre değişkenlik gösterir. APJ reseptörü olarak adlandırılan apelin reseptörü, 7 transmembran reseptörlü G proteine bağlı endojen bir ligand olarak tanımlanmıştır. Apelin reseptörünün, anjiyotensin II tip 1 (AT1) reseptör gene benzer aminoasitleri vardır ancak buna rağmen anjiyotensin- II reseptörleri anjiyotensin-I'e bağlanırken benzer olan apelin reseptörlerine bağlanmaz (153).

Apelin birçok sistemi etkilemektedir. En önemli etkilerini kardiyovasküler sistem, santral sinir sistemi ve RAAS üzerinden göstermektedir. Şu ana kadar yapılan çalışmalarda apelinin kan basıncının düzenlenmesinde, kardiyak kontraktilitede, sıvı dengesinde, ön hipofiz fonksiyonlarında, anjiyogenesisinde ve



apoptozisin inhibisyonunda rol oynadığı gösterilmiştir (197). Genel olarak apelinin inotropik ve NO yolu ile vazodilatasyon etkisinden dolayı faydalı rolleri vardır (153). Ancak tümör angiogenezindeki rolü ile oksidatif strese bağlı aterosklerotik etkileri de vardır. Apelinin aterosklerozdaki rolü anjiyotensin-I'e benzer. Düz kas hücrelerine doğrudan etki ederek vazokonstrüksiyon oluşturmaktadır ve kalpte pozitif inotropik etki göstermektedir. Apelin miyokardial hipertrofi oluşturmada hasarlı miyokartta bile güçlü ve uzun süreli pozitif inotropik aktivitesi vardır. Ayrıca vasküler endotel hücrelerinden nitrik oksit salınımını uyararak vazodilatasyon oluşturarak kan basıncını düşürmektedir (153). Sağlıklı bireylere göre erken dönem KY'de plazma apelin seviyesinin arttığı fakat şiddetli KY'de seviyesinin düştüğü gösterilmiştir (198). Adipositlerden apelin sentezi insülin tarafından uyarılır ve plazma apelin seviyesi hiperinsülinemi ve insülin direnci ile ilişkili obezitede yükselmektedir. Apelin inflamasyonla ilişkisi olduğu bildirilmiştir. TNF- $\alpha$ 'nın invitro olarak adipositlerden apelin sekresyonunu uyardığı gösterilmiştir (168). Adipositlerden salınan proinflamatuvar mediatörler (IL'ler, TNF- $\alpha$ , interferon-gama gibi) sistemik inflamasyona ve kardiyovasküler hastalık gelişimine neden olur. Adipoz dokuda üretilen apelin salınımı da insülin ve TNF- $\alpha$  tarafından uyarılmaktadır (169-170). Sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında hiperkolesterolemili bireylerde apelin seviyelerinin daha düşük olduğu bildirilmiştir (172). Dislipidemi olan sağlıklı bireylerde tedavi tipinden bağımsız olarak LDL kolesterol seviyelerinin düşürülmesi ile plazma apelin seviyelerinin yükseldiği gösterilmiştir (173). Akut miyokard enfarktüsü hastalarda erken safhada apelin seviyelerinin düştüğü gösterilmiştir (174).

Yapılan çalışmalarda AF'li hastalarda apelin seviyelerinin düşük olduğu gösterilmiştir (199-201). AF'li hastalarında başarılı kardiyoversiyon sonrası apelin seviyeleri artmış olup 30 günlük takip sonunda sinüs ritminde kalanlarda apelin seviyelerindeki artış ile AF rekürrensi olan grup arasında anlamlı fark izlenmemiştir (200).

Çalışmamızda KEF-KY hastalarında RAAS blokajı ile tedavinin serum apelin seviyeleri üzerine 3 aylık takipte anlamlı değişikliğe neden olmadığını tespit ettik. RAAS blokeri ile tedavi sonrası apelin seviyeleri önceden RAAS blokeri kullanan hastalar ile karşılaştırıldığında, önceden RAAS blokeri kullananların

lehine olan anlamlı bir yükseklik söz konusudur. Bu anlamlı artışın varlığı daha uzun süreli RAAS blokajının apelin seviyelerini artırdığını düşündürmektedir. Apelin etkilerinin RAAS etkilerine zıt oluşu kısa süreli tedavide olmasa da uzun süreli tedavide bu artışı açıklayabilir (201). Ayrıca bu RAAS blokerlerinin kardiyak yeniden şekillenme üzerine olum etkilerini gösteriyor olabilir ve takip için kullanılabilir. Ancak apelin seviyelerinde RAAS blokajı ile oluşan bu artışın klinik olarak KEF-KY'li hastalarda kullanılıp kullanılmayacağını belirlemek için daha uzun süre ve fazla hasta sayısı içeren çalışmaların yapılması gerekli gibi görülmektedir. Çünkü bu etkinin prognozu nasıl etkileyeceği bilinmemektedir. Ayrıca KEF-KY etiyolojisinin multifaktöriyel olması ve bu faktörlerin serum apelin seviyeleri üzerinde etkilerinin bulunması, kullanımını etkileyebilir.

Çalışmamızda RAAS blokeri tedavisi ile A dalga değişimi ve serum apelin seviyeleri değişimi arasında anlamlı pozitif korelasyon izlenmiştir. Bu korelasyon çalışmamızda RAAS blokajının SV relaksasyonu üzerine olumlu etki nedeniyle SA volüm ve strainler etkilenmeden önce diyastolik doluma atriyal katkının azalması neden oluyor gibi görünmektedir. Bu nedenle biz apelinin SA sistolik fonksiyonların değerlendirilmesinde kullanılabileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca AF'li hastalarda yapılan çalışmalarda apelin seviyelerinin düşük olması ve kardiyoversiyondan sonra apelin seviyelerindeki artış bu hipotezle uyumlu görünmektedir.

Sonuç olarak KEF-KY hastalarında RAAS blokajı ile kısa süreli tedavi SA volüm indeksleri, SA global strain ölçümleri ve serum apelin seviyeleri üzerinde anlamlı bir etkisi yoktur. RAAS blokajı ile SA fonksiyonlarda beklediğimiz iyileşme izlenmedi. Takip süresinin kısa olması ve hasta sayısının az olması bunun nedeni olabilir ve çalışmanın en büyük kısıtlılığında bu oluşturmaktadır. Ayrıca global strainleri hesaplarken apikal segmentlerin longitudinal strainlere katkısının az olması nedeniyle dışlamamız bir diğer kısıtlılık gibi görünmektedir. Bununla birlikte literatürde bizim çalışmamız gibi bir çalışmanın daha önce yapılmamış olması nedeniyle KEF-KY hastalarında RAAS tedavisi sonrası A dalga değişimi ve serum apelin seviyeleri değişimi arasında pozitif korelasyonu gösteren ilk çalışma olma özelliğini taşımaktadır.

## **KAYNAKÇA**

1. JAMES E. UDELSON Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Circulation 2011;124:e540-e543
2. OWAN TE, HODGE DO, HERGES RM, JACOBSEN SJ, ROGER VL, REDFIELD MM TRENDS in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. N Engl J Med 2006;355(3):251–259
3. AUTHORS/TASK FORCE MEMBERS: JOHN J.V. MCMURRAY (CHAIRPERSON) (UK), STAMATIS ADAMOPOULOS (GREECE), STEFAN D. ANKER (GERMANY), ANGELO AURICCHIO (SWITZERLAND), MICHAEL BOHM (GERMANY), KENNETH DICKSTEIN (NORWAY), VOLKMAR FALK (SWITZERLAND), GERASIMOS FILIPPATOS (GREECE), CANDIDA FONSECA (PORTUGAL), MIGUEL ANGEL GOMEZ-SANCHEZ (SPAIN), TINY JAARSMA (SWEDEN), LARS KØBER (DENMARK), GREGORY Y.H. LIP (UK), ALDO PIETRO MAGGIONI (ITALY), ALEXANDER PARKHOMENKO (UKRAINE), BURKERT M. PIESKE (AUSTRIA), BOGDAN A. POPESCU (ROMANIA), PER K. RØNNEVİK (NORWAY), FRANS H. RUTTEN (THE NETHERLANDS), JUERG SCHWITTER (SWITZERLAND), PETAR SEFEROVIC (SERBIA), JANINA STEPINSKA (POLAND), PEDRO T. TRINDADE (SWITZERLAND), ADRIAAN A. VOORS (THE NETHERLANDS), FAIEZ ZANNAD (FRANCE), ANDREAS ZEHER (GERMANY). The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC European Heart Journal (2012) 33, 1787–1847
4. PAULUS WJ. TSCHÖPE C. SANDERSON JE, RUSCONI C, FLACHSKAMPF FA, MARINO P, ET AL: How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2007; 28(20): 2539-2550

5. CHANDRASEKARAN B, DAR O, MCDONAGH T The role of apelin in cardiovascular function and heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2008 Aug;10(8):725-32.
6. FOLDES G, HORKAY F, SZOKODI I, VUOLTEENAHO O, ILVES M, LINDSTEDT KA, MAYRANPAA M, SARMAN B, SERES L, SKOUMAL R, LAKO-FUTO Z, DECHATEL R, RUSKOAHO H, TOTH M. Circulating and cardiac levels of apelin, the novel ligand of the orphan receptor APJ, in patients with heart failure. *Biochem Biophys Res Commun* 2003;308(3):480-5.
7. ENRICO VIZZARDI, MD, ANTONIO D'ALOIA, MD, ELENA ROCCO, MD, LAURA LUPI, MD, RICCARDO ROVETTA, MD, FILIPPO QUINZANI, MD, LUCA BONTEMPI, MD, ANTONIO CURNIS, MD, LIVIO DEI CAS, MD how should we measure left atrium size and function? *journal of clinical ultrasound* 2011; 155-166
8. MOLLER JE, HILLIS GS, OH JK, ET AL. Left atrial volume: a powerful predictor of survival after acute myocardial infarction. *Circulation* 2003;107:2207
9. POPESCU BA, POPESCU AC, ANTONINI-CANTERIN F, ET AL. Prognostic role of left atrial volume in elderly patients with symptomatic stable chronic heart failure: comparison with left ventricular diastolic dysfunction and B-type natriuretic peptide. *Echocardiography* 2007;24:1035.
10. J CARD FAIL Heart Failure Society of America (HFSA) practice guidelines. HFSA guidelines for management of patients with heart failure caused by left ventricular systolic dysfunction—pharmacological approaches. 1999;5:357–382.
11. AHA medical/scientific statement. 1994 revisions to classification of functional capacity and objective assessment of patients with diseases of the heart. *Circulation* 1994;90:644–645.
12. HUNT SA, ABRAHAM WT, CHIN MH, FELDMAN AM, FRANCIS GS, GANIATS TG, JESSUP M, KONSTAM MA, MANCINI DM, MICHL K, OATES JA, RAHKO PS, SILVER MA, STEVENSON LW, YANCY CW, ANTMAN EM, SMITH SC JR, ADAMS CD, ANDERSON JL, FAXON DP, FUSTER V, HALPERIN JL, HIRATZKA LF, JACOBS AK, NISHIMURA R, ORNATO JP, PAGE RL, RIEGEL B. ACC/AHA 2005 Guideline update for the diagnosis and

management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2005;112:e154–e235.

13. WONG M, STASZEWSKY L, LATINI R, BARLERA S, VOLPI A, CHIANG YT, BENZA RL, GOTTLIEB SO, KLEEMANN TD, ROSCONI F, VANDERVOORT PM, COHN JN. Valsartan benefits left ventricular structure and function in heart failure: Val-HeFT echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:970–975.

14. MOSTERD A, HOES AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart* 2007;93:1137–1146.

15. HOGG K, SWEDBERG K, MCMURRAY J. Heart failure with preserved left ventricular systolic function; epidemiology, clinical characteristics, and prognosis. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:317–327.

16. LAM CS, DONAL E, KRAIGHER-KRAINER E, VASAN RS. Epidemiology and clinical course of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2011;13:18–28

17. DAVIE AP, FRANCIS CM, CARUANA L, SUTHERLAND GR, MCMURRAY JJ. Assessing diagnosis in heart failure: which features are any use? *QJM* 1997;90:335–339.

18. MANT J, DOUST J, ROALFE A, BARTON P, COWIE MR, GLASZIOU P, MANT D, MCMANUS RJ, HOLDER R, DEEKS J, FLETCHER K, QUME M, SOHANPAL S, SANDERS S, HOBBS FD. Systematic review and individual patient data meta-analysis of diagnosis of heart failure, with modelling of implications of different diagnostic strategies in primary care. *Health Technol Assess* 2009;13:1–207

19. OUDEJANS I, MOSTERD A, BLOEMEN JA, VALK MJ, VAN VELZEN E, WIELDERS JP, ZUITHOFF NP, RUTTEN FH, HOES AW. Clinical evaluation of

geriatric outpatients with suspected heart failure: value of symptoms, signs, and additional tests. *Eur J Heart Fail* 2011;13:518–527.

20. FONSECA C. Diagnosis of heart failure in primary care. *Heart Fail Rev* 2006;11:95–107.

21. KELDER JC, CRAMER MJ, VAN WIJNGAARDEN J, VAN TOOREN R, MOSTERD A, MOONS KG, LAMMERS JW, COWIE MR, GROBBEE DE, HOES AW. The diagnostic value of physical examination and additional testing in primary care patients with suspected heart failure. *Circulation* 2011;124:2865–2873.

22. RUTTEN FH, MOONS KG, CRAMER MJ, GROBBEE DE, ZUITHOFF NP, LAMMERS JW, HOES AW. Recognising heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease in primary care: cross sectional diagnostic study. *BMJ* 2005;331:1379.

23. Hawkins NM, PETRIE MC, JHUND PS, CHALMERS GW, DUNN FG, MCMURRAY JJ. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: diagnostic pitfalls and epidemiology. *Eur J Heart Fail* 2009;11:130–139.

24. DANIELS LB, CLOPTON P, BHALLA V, KRISHNASWAMY P, NOWAK RM, MCCORD J, HOLLANDER JE, DUC P, OMLAND T, STORROW AB, ABRAHAM WT, WU AH, STEG PG, WESTHEIM A, KNUDSEN CW, PEREZ A, KAZANEGRA R, HERRMANN HC, MCCULLOUGH PA, MAISEL AS. How obesity affects the cut-points for B-type natriuretic peptide in the diagnosis of acute heart failure. Results from the Breathing Not Properly Multinational Study. *Am Heart J* 2006;151:999–1005.

25. BORLAUG BA, PAULUS WJ. Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Eur Heart J* 2011;32:670–679.

26. PAULUS WJ, TSCHOPE C, SANDERSON JE, RUSCONI C, FLACHSKAMPF FA, RADEMAKERS FE, MARINO P, SMÏSETH OA, DE KEULENAER G, LEÏTE-MOREÏRA AF, BORBELY A, EDES I, HANDOKO ML, HEYMANS S, PEZZALI N, PÏESKE B, DÏCKSTEIN K, FRASER AG, BRUTSAERT DL. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection

fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007;28:2539–2550.

27. MARWICK TH, RAMAN SV, CARRIO I, BAX JJ. Recent developments in heart failure imaging. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010;3:429–439.

28. PATERSON DI, O'MEARA E, CHOW BJ, UKKONEN H, BEANLANDS RS. Recent advances in cardiac imaging for patients with heart failure. *Curr Opin Cardiol* 2011;26:132–143.

29. DAVIE AP, FRANCIS CM, LOVE MP, CARUANA L, STARKEY IR, SHAW TR, SUTHERLAND GR, MCMURRAY JJ. Value of the electrocardiogram in identifying heart failure due to left ventricular systolic dysfunction. *BMJ* 1996;312:222.

30. THOMAS JT, KELLY RF, THOMAS SJ, STAMOS TD, ALBASHA K, PARRILLO JE, CALVIN JE. Utility of history, physical examination, electrocardiogram, and chest radiograph for differentiating normal from decreased systolic function in patients with heart failure. *Am J Med* 2002;112:437–445.

31. KHUNTI K, SQUIRE I, ABRAMS KR, SUTTON AJ. Accuracy of a 12-lead electrocardiogram in screening patients with suspected heart failure for open Access echocardiography: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2004;6:571–576

32. MADIAS JE. Why recording of an electrocardiogram should be required in every inpatient and outpatient encounter of patients with heart failure. *Pacing Clin Electrophysiol* 2011;34:963–967

33. EWALD B, EWALD D, THAKKINSTIAN A, ATTIA J. Meta-analysis of B type natriuretic peptide and N-terminal pro B natriuretic peptide in the diagnosis of clinical heart failure and population screening for left ventricular systolic dysfunction. *Intern Med J* 2008;38:101–113.

34. DOUST JA, GLASZIOU PP, PIETRZAK E, DOBSON AJ. A systematic review of the diagnostic accuracy of natriuretic peptides for heart failure. *Arch Intern Med* 2004;164:1978–1984.

35. ZAPHIRIOU A, ROBB S, MURRAY-THOMAS T, MENDEZ G, FOX K, MCDONAGH T, HARDMAN SM, DARGIE HJ, COWIE MR. The diagnostic accuracy of plasma BNP and NTproBNP in patients referred from primary care with suspected heart failure: results of the UK natriuretic peptide study. *Eur J Heart Fail* 2005;7:537–541.
36. MAISEL A, MUELLER C, ADAMS K JR, ANKER SD, ASPROMONTE N, CLELAND JG, COHEN- SOLAL A, DAHLSTROM U, DEMARIA A, DI SOMMA S, FILIPPATOS GS, FONAROW GC, JOURDAIN P, KOMAJDA M, LIU PP, MCDONAGH T, MCDONALD K, MEBAZAA A, NIEMINEN MS, PEACOCK WF, TUBARO M, VALLE R, VANDERHYDEN M, YANCY CW, ZANNAD F, BRAUNWALD E. State of the art: using natriuretic peptide levels in clinical practice. *Eur J Heart Fail* 2008;10:824–839.
37. FUAT A, MURPHY JJ, HUNGIN AP, CURRY J, MEHRZAD AA, HETHERINGTON A, JOHNSTON JI, SMELLIE WS, DUFFY V, CAWLEY P. The diagnostic accuracy and utility of a B-type natriuretic peptide test in a community population of patients with suspected heart failure. *Br J Gen Pract* 2006;56:327–333.
38. YAMAMOTO K, BURNETT JC JR, BERMUDEZ EA, JOUGASAKI M, BAILEY KR, REDFIELD MM. Clinical criteria and biochemical markers for the detection of systolic dysfunction. *J Card Fail* 2000;6:194–200.
39. COWIE MR, STRUTHERS AD, WOOD DA, COATS AJ, THOMPSON SG, POOLE-WILSON PA, SUTTON GC. Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care. *Lancet* 1997;350:1349–1353.
40. KRISHNASWAMY P, LUBIEN E, CLOPTON P, KOON J, KAZANEGRA R, WANNER E, GARDETTO N, GARCIA A, DEMARIA A, MAISEL AS. Utility of B-natriuretic peptide levels in identifying patients with left ventricular systolic or diastolic dysfunction. *Am J Med* 2001;111:274–279.
41. KELDER JC, COWIE MR, MCDONAGH TA, HARDMAN SM, GROBBEE DE, COST B, HOES AW. Quantifying the added value of BNP in suspected



heart failure in general practice: an individual patient data meta-analysis. *Heart* 2011;97: 959– 963.

42. KELDERJC, CRAMER MJ, VERWEIJ WM, GROBBEE DE, HOES AW. Clinical utility of three B-type natriuretic peptide assays for the initial diagnostic assessment of new slow-onset heart failure. *J Card Fail* 2011;17:729–734.

43. GUSTAFSSON F, STEENSGAARD-HANSEN F, BADSKJAER J, POULSEN AH, CORELL P, HILDEBRANDT P. Diagnostic and prognostic performance of N-terminal proBNP in primary care patients with suspected heart failure. *J Card Fail* 2005;11:S15–S20.

44. NIELSEN OW, RASMUSSEN V, CHRISTENSEN NJ, HANSEN JF. Neuroendocrine testing in community patients with heart disease: plasma N-terminal proatrial natriuretic peptide predicts morbidity and mortality stronger than catecholamines and heart rate variability. *Scand J Clin Lab Invest* 2004;64:619–628.

45. MAISEL A, MUELLER C, NOWAK R, PEACOCK WF, LANDSBERG JW, PONIKOWSKI P, MOCKEL M, HOGAN C, WU AH, RICHARDS M, CLOPTON P, FILIPPATOS GS, DI SOMMA S, ANAND I, NG L, DANIELS LB, NEATH SX, CHRISTENSON R, POTOCKI M, MCCORDJ, TERRACCIANO G, KREMASTINOS D, HARTMANN O, VON HAEHLING S, BERGMANN A, MORGENTHALER NG, ANKER SD. Mid-region pro-hormone markers for diagnosis and prognosis in acute dyspnea: results from the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) trial. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2062–2076.

46. RUDSKI LG, LAI WW, AFILALO J, HUA L, HANDSCHUMACHER MD, CHANDRASEKARAN K, SOLOMON SD, LOUIE EK, SCHILLER NB. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:685–713; quiz 786–688.

47. DOKAINISH H, NGUYEN JS, BOBEK J, GOSWAMI R, LAKKIS NM. Assessment of the American Society of Echocardiography-European

Association of Echocardiography guidelines for diastolic function in patients with depressed ejection fraction: an echocardiographic and invasive haemodynamic study. *Eur J Echocardiogr* 2011;12:857–864.

48. KIRKPATRICK JN, VANNAN MA, NARULA J, LANG RM. Echocardiography in heart failure: applications, utility, and new horizons. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:381–396.

49. LANCELLOTTI P, TRIBOUÏLLOY C, HAGENDORFF A, MOURA L, POPESCU BA, AGRÍCOLA E, MONÍN JL, PIERARD LA, BADANO L, ZAMORANO JL. European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 1: aortic and pulmonary regurgitation (native valve disease). *Eur J Echocardiogr* 2010;11:223–244.

50. POPESCU BA, ANDRADE MJ, BADANO LP, FOX KF, FLACHSKAMPF FA, LANCELLOTTI P, VARGA A, SÍCARÍ R, EVANGELÍSTA A, NÍHOYANNOPOULOS P, ZAMORANO JL, DERUMEAUX G, KASPRZAK JD, ROELANDT JR. European Association of Echocardiography recommendations for training, competence, and quality improvement in echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2009;10:893–905.

51. NAGUEH SF, BHATT R, VÍVO RP, KRÍM SR, SARVARÍ SI, RUSSELL K, EDVARDBSEN T, SMÍSETH OA, ESTEP JD. Echocardiographic evaluation of hemodynamics in patients with decompensated systolic heart failure. *Circ Cardiovasc Imaging* 2011;4:220–227.

52. SÍCARÍ R, NÍHOYANNOPOULOS P, EVANGELÍSTA A, KASPRZAK J, LANCELLOTTI P, POLDERMANS D, VOÍGT JU, ZAMORANO JL. Stress echocardiography expert consensus statement: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). *Eur J Echocardiogr* 2008;9:415–437.

53. LANG RM, BIERIG M, DEVEREUX RB, FLACHSKAMPF FA, FOSTER E, PELLÍKKA PA, PÍCARD MH, ROMAN MJ, SEWARD J, SHANEWÍSE J, SOLOMON S, SPENCER KT, ST JOHN SUTTON M, STEWART W. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr* 2006;7:79–108.

54. LANG RM, BADANO LP, TSANG W, ADAMS DH, AGRICOLA E, BUCK T, FALETRA FF, FRANKE A, HUNG J, DE ISLA LP, KAMP O, KASPRZAK JD, LANCELLOTTI P, MARWICK TH, MCCULLOCH ML, MONAGHAN MJ, NIHOYANNOPOULOS P, PANDIAN NG, PELLIKKA PA, PEPI M, ROBERSON DA, SHERNAN SK, SHIRALI GS, SUGENG L, TEN CATE FJ, VANNAN MA, ZAMORANO JL, ZOGHBI WA. EAE/ASE Recommendations for Image Acquisition and Display Using Three-Dimensional Echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2012; 13:1–46.
55. N. GLEZEVA J. A. BAUGH Role of inflammation in the pathogenesis of heart failure with preserved ejection fraction and its potential as a therapeutic target heart failure reviews 2013 ;
56. REDFIELD M. Heart Failure with Normal Ejection Fraction. In Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Braunwald E;eds. *Braunwald's Heart Disease A Textbook of Cardiovascular Medicine*. Eighth Edition. Philadelphia, Saunders Elsevier; 2008: 641-664
57. HUNT SA, ABRAHAM WT, CHIN MH. ET AL: ACC/AHA 2005 Guidelines Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult-Summary Article: A Report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): Developed in Collaboration With the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: Endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2005; 112: e154-e235
58. OWAN TE, HODGE DO, HERGES RM, JACOBSEN SJ, ROGER VL, REDFIELD MM Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2006;355(3):251–259
59. HOGG K, SWEDBERG K, MCMURRAY J Heart failure with preserved left ventricular systolic function; epidemiologyclinical characteristics, and prognosis. *J Am Coll Cardiol* 2004;43(3);317–327

60. PAULUS WJ, TSCHOPE C A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodelling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(4);263–271
61. LIU Y, HADDAD T, DWIVEDI G Heart failure with preserved ejection fraction: current understanding and emerging concepts. *Curr Opin Cardiol* 2013;28(2),187–196
62. AURIGEMMA GP. Diastolic heart failure—a common and lethal condition by any name. *N Engl J Med* 2006;355(3):308-10.
63. CURTIS JP, SOKOL SI, WANG Y, RATHORE SS, KO DT, JADBABAIE F, ET AL: The Association of left ventricular ejection fraction, mortality, and cause of death in stable outpatients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003;42(4):736-42
64. KITZMAN DW. LITTLE WC, BRUBAKER PH. ET AL: Pathophysiological characterization of isolated diastolic heart failure in comparison to systolic heart failure. *JAMA* 2002; 288: 2144-2150
65. BORLAUG BA, PAULUS WJ Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis and treatment. *European Heart Journal* 2011: 32: 670-679
66. MCMURRAY JJ, CARSON PE, KOMAJDA M, MCKELVIE R, ZILE MR, PTASZYNSKA A, STAIGER C, DONOVAN JM, MASSIE BM Heart failure with preserved ejection fraction: clinical characteristics of 4133 patients enrolled in the I-PRESERVE trial. *Eur J Heart Fail* 2008;10(2);149–156
67. VOLPE M, MCKELVIE R, DREXLER H Hypertension as an underlying factor in heart failure with preserved ejection fraction. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2010;12(4);277–283
68. LLOYD-JONES DM, LARSON MG, LEIP EP, BEISER A, D'AGOSTINO RB, KANNEL WB, MURABITO JM, VASAN RS, BENJAMIN EJ, LEVY D Lifetime risk for developing congestive heart failure: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2002;106(24);3068–3072

69. VAN HEEREBEEK L, FRANSSSEN CP, HAMDANI N, VERHEUGT FW, SOMSEN GA, PAULUS WJ . Molecular and cellular basis for diastolic dysfunction. *Curr Heart Fail Rep* 2012;9(4);293–302
70. NAGUEH SF, APPLETON CP, GILLEBERT TC, ET AL: Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography. *Journal Of the American Society of Echocardiography* 2009; 22: 2; 107-133
71. KUWAHARA F, KAI H, TOKUDA K, TAKEYA M, TAKESHITA A, EGASHIRA K, IMAIZUMI T Hypertensive myocardial fibrosis and diastolic dysfunction: another model of inflammation? *Hypertension* 2004;43(4)739–745
72. KAI H, KUWAHARA F, TOKUDA K, IMAIZUMI T Diastolic dysfunction in hypertensive hearts: roles of perivascular inflammation and reactive myocardial fibrosis. *Hypertens Res* 2005;28(6):483–490
73. SAVOIA C, SCHIFFRIN EL Vascular inflammation in hypertension and diabetes: molecular mechanisms and therapeutic interventions. *Clin Sci (Lond)* 2007;112(7):375–384
74. KASS DA, BRONZWAER JG, PAULUS WJ What mechanisms underlie diastolic dysfunction in heart failure? *Circ Res* 2004;94(12);1533–1542
75. VAN HEEREBEEK L, BORBELY A, NIESSEN HW, BRONZWAER JG, VAN DER VELDEN J, STIENEN GJ, LINKE WA, LAARMAN GJ, PAULUS WJ Myocardial structure and function differ in systolic and diastolic heart failure. *Circulation* 2006;113(16);1966–1973
76. ZILE MR, BRUTSAERT DL New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: part I: diagnosis, prognosis, and measurements of diastolic function. *Circulation* 2002;105(11);1387–1393
77. YTURRALDE RF, GAASCH WH Diagnostic criteria for diastolic heart failure. *Prog Cardiovasc Dis* 2005;47(5);314–319
78. ZILE MR, BRUTSAERT DL New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: part II: causal mechanisms and treatment. *Circulation* 2002;105(12);1503–1508

79. BERK BC, FUJIIWARA K, LEHOUX SECM remodeling in hypertensive heart disease. *J Clin Invest* 2007;117(3);568–575
80. WEBER KT, PICK R, JALIL JE, JANICKI JS, CARROLL EP Patterns of myocardial fibrosis. *J Mol Cell Cardiol*1989;21(Suppl 5);121–131
81. KUWAHARA F, KAI H, TOKUDA K, NIYAMA H, TAHARA N, KUSABA K, TAKEMIYA K, JALALIDIN A, KOGA M, NAGATA T, SHIBATA R, IMAIZUMI T Roles of intercellular adhesion molecule-1 in hypertensive cardiac remodeling. *Hypertension* 2003;41(3 Pt 2);819–823
82. WESTERMANN D, LINDNER D, KASNER M, ZIETSCH C, SAVVATIS K, ESCHER F, VON SCHLIPPENBACH J, SKURK C, STEENDIJK P, RIAD A, POLLER W, SCHULTHEISS HP, TSCHOPE C Cardiac inflammation contributes to changes in the extracellular matrix in patients with heart failure and normal ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2011;4(1);44–52
83. KALOGEROPOULOS A, GEORGIPOULOU V, PSATY BM, RODONDI N, SMITH AL, HARRISON DG, LIU Y, HOFFMANN U, BAUER DC, NEWMAN AB, KRITCHEVSKY SB, HARRIS TB, BUTLER J Inflammatory markers and incident heart failure risk in older adults: the Health ABC (Health, Aging, and Body Composition) study. *J Am Coll Cardiol*2010;55(19):2129–2137
84. COLLIER P, WATSON CJ, VOON V, PHELAN D, JAN A, MAK G, MARTOS R, BAUGH JA, LEDWIDGE MT, MCDONALD KM Can emerging biomarkers of myocardial remodeling identify asymptomatic hypertensive patients at risk for diastolic dysfunction and diastolic heart failure? *Eur J Heart Fail*2011;13(10):1087–1095
85. DOSTAL DE, BAKER KM Angiotensin II stimulation of left ventricular hypertrophy in adult rat heart. Mediation by the AT1 receptor. *Am J Hypertens* 1992;5(5 Pt 1):276–280
86. SHERIF F. NAGUEH, MD, CHAIR,† CHRISTOPHER P. APPLETON, MD,† THIERRY C. GILLEBERT, MD,\* PAOLO N. MARINO, MD,\* JAE K. OH, MD,† OTTO A. SMISETH, MD, PHD,\* ALAN D. WAGGONER, MHS,† FRANK A. FLACHSKAMPF, MD, CO-CHAIR,\* PATRICIA A. PELLIKKA, MD,† AND ARTURO EVANGELISTA, MD Recommendations for the Evaluation of Left

Ventricular Diastolic Function by Echocardiography Journal of the American Society of Echocardiography 2009; 22:107-133

87. BRUTSAERT DL, SYS SU, GILLEBERT TC. Diastolic failure: pathophysiology and therapeutic implications. J Am Coll Cardiol 1993;22:318-25

88. WILLIAM F. ARMSTRONG, THOMAS RYAN ÇEVİRİ ZEHRİ GÖLBAŞfeigumbaum 7. Baskı bölüm 7 2011: 159-183

89. PAULUS WJ, TSCHOPE C, SANDERSON JE, RUSCONI C, FLACHSKAMPF FA, RADEMAKERS FE, ET AL. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2007;28:2539-50.

90. LEITE-MOREIRA AF. Current perspectives in diastolic dysfunction and diastolic heart failure. Heart 2006;92:712-8

91. HUNG J, LANG R, FLACHSKAMPF F, SHERNAN SK, MCCULLOCH ML, ADAMS DB, ET AL. 3D echocardiography: a review of the current status and future directions. J Am Soc Echocardiogr 2007;20:213-33.

92. LANG RM, BIERIG M, DEVEREUX RB, FLACHSKAMPF FA, FOSTER E, PELLIKKA PA, ET AL. American Society of Echocardiography's Nomenclature and Standards Committee; Task Force on Chamber Quantification; American College of Cardiology Echocardiography Committee; American Heart Association; European Association of Echocardiography, European Society of Cardiology recommendations for chamber quantification. Eur J Echocardiogr 2006;7:79-108

93. BOUCHARD JL, AURIGEMMA GP, HILL JC, ENNIS CA, TIGHE DA. Usefulness of the pulmonary arterial systolic pressure to predict pulmonary arterial wedge pressure in patients with normal left ventricular systolic function. Am J Cardiol 2008;101:1673-6.

94. QUIÑONES MA, OTTO CM, STODDARD M, WAGGONER A, ZOGHBİ WA. Recommendations for quantification of Doppler echocardiography: a report from

the Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2002;15:167-84

95. APPLETON CP, JENSEN JL, HATLE LK, OH JK. Doppler evaluation of left and right ventricular diastolic function: a technical guide for obtaining optimal flow velocity recordings. *J Am Soc Echocardiogr* 1997;10:271-91.

96. VANOVERSCHELDE JL, RAPHAEL DA, ROBERT AR, COSYNS JR. Left ventricular filling in dilated cardiomyopathy: relation to functional class and hemodynamics. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:1288-95.

97. NAGUEH SF, APPLETON CP, GILLEBERT TC, MARINO PN, OH JK, SMISERH OA, WAGGONER AD, FLACHSKAMPF FA, PELLIKKA PA, EVANGELISA A. Recommendation for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiography* 2009mar;10(2):165-93

96. NAGUEH SF, MIDDLETON KJ, KOPELEN HA, ZOGHBI WA, QUINONES MA. Doppler tissue imaging: a non-invasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1527-33.

97. RIVAS-GOTZ C, MANOLIOS M, THOHAN V, NAGUEH SF. Impact of left ventricular ejection fraction on estimation of left ventricular filling pressures using tissue Doppler and flow propagation velocity. *Am J Cardiol* 2003;91:780-4.

98. GRAHAM RJ, GELMAN JS, DONELAN L, MOTTRAM PM, PEVERILL RE. Effect of preload reduction by haemodialysis on new indices of diastolic function. *Clin Sci (Lond)* 2003;105:499-506.

99. TROUGHTON RW, PRIOR DL, FRAMPTON CM, NASH PJ, PEREIRA JJ, MARTIN M, ET AL. Usefulness of tissue Doppler and color M-mode indexes of left ventricular diastolic function in predicting outcomes in systolic left ventricular heart failure (from the ADEPT study). *Am J Cardiol* 2005;96:257-62.

100. WAGGONER AD, BIERIG SM. Tissue Doppler imaging: a useful echocardiographic method for the cardiac sonographer to assess systolic and diastolic left ventricular function. *J Am Soc Echocardiogr* 2001;14:1143-52..



101. RUAN Q, RAO L, MIDDLETON KJ, KHOURY DS, NAGUEH SF. Assessment of left ventricular diastolic function by early diastolic mitral annulus peak acceleration rate: experimental studies and clinical application. *J Appl Physiol* 2006;100:679-84.
102. NAGUEH SF, RAO L, SOTO J, MIDDLETON KJ, KHOURY DS. Haemodynamic insights into the effects of ischaemia and cycle length on tissue Doppler-derived mitral annulus diastolic velocities. *Clin Sci (Lond)* 2004;106:147-54.
103. NAGUEH SF, SUN H, KOPELEN HA, MIDDLETON KJ, KHOURY DS. Hemodynamic determinants of mitral annulus diastolic velocities by tissue Doppler. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:278-85.
104. OMMEN SR, NISHIMURA RA, APPLETON CP, MILLER FA, OH JK, REDFIELD MM, ET AL. Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: a comparative simultaneous Doppler-catheterization study. *Circulation* 2000;102:1788-94.
105. NAGUEH SF, MIKATI I, KOPELEN HA, MIDDLETON KJ, QUINONES MA, ZOGHBI WA. Doppler estimation of left ventricular filling pressure in sinus tachycardia. A new application of tissue Doppler imaging. *Circulation* 1998;98:1644-50.
106. KIM YJ, SOHN DW. Mitral annulus velocity in the estimation of left ventricular filling pressure: prospective study in 200 patients. *J Am Soc Echocardiogr* 2000;13:980-5.
107. SOHN DW, SONG JM, ZO JH, CHAI IH, KIM HS, CHUN HG, ET AL. Mitral annulus velocity in the evaluation of left ventricular diastolic function in atrial fibrillation. *J Am Soc Echocardiogr* 1999;12:927-31.
108. SOHN DW, KIM YJ, KIM HC, CHUN HG, PARK YB, CHOI YS. Evaluation of left ventricular diastolic function when mitral E and A waves are completely fused: role of assessing mitral annulus velocity. *J Am Soc Echocardiogr* 1999;12:203-8.

109. KASNER M, WESTERMANN D, STEENDIJK P, GAUB R, WILKENSCHOFF U, WEITMANN K, ET AL. Utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of diastolic function in heart failure with normal ejection fraction: a comparative Doppler-conductance catheterization study *Circulation* 2007;11:637-47.
110. OMMEN SR, NISHIMURA RA, APPLETON CP, MILLER FA, OH JK, REDFIELD MM, ET AL. Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: a comparative simultaneous Doppler-catheterization study. *Circulation* 2000;102:1788-94.
111. Setaro JF, ZARET BL, SCHULMAN DS, BLACK HR, SOUFER R. Usefulness of verapamil for congestive heart failure associated with abnormal left ventricular diastolic filling and normal left ventricular systolic performance. *Am J Cardiol* 1990;66:981–986.
112. HUNG MJ, CHERNG WJ, KUO LT, WANG CH. Effect of verapamil in elderly patients with left ventricular diastolic dysfunction as a cause of congestive heart failure. *Int J Clin Pract* 2002;56:57–62.
113. ENRICO VIZZARDI, MD, ANTONIO D'ALOIA, MD, ELENA ROCCO, MD, LAURA LUPÌ, MD, RICCARDO ROVETTA, MD, FILIPPO QUINZANI, MD, LUCA BONTEMPI, MD, ANTONIO CURNIS, MD, LIVIO DEI CAS, MD How Should We Measure Left Atrium Size and Function? *journal of clinical ultrasound* 2012; 40:155-166
114. KARAYANNIS G, KITSIOS G, KOTIDIS H, ET AL. Left atrial remodelling contributes to the progression of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction to chronic symptomatic heart failure. *Heart Fail Rev* 2008;13:91.
115. STEFANADIS C, DERNELLIS J, TOUTOUZAS P. A clinical appraisal of left atrial function. *Eur Heart J* 2001; 22:22.
116. KEREN G, SONNENBLICK EH, LEJEMTEL TH. Mitral annulus motion: relation to pulmonary venous and transmitral flow in normal subjects and in patients with dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1988; 78:621.
117. HENEIN MY, GIBSON DG. Normal long axis function. *Heart* 1999;81:111.

118. TOUTOUZAS K, TRİKAS A, PİTSAVOS C, ET AL. Echocardiographic features of left atrium in elite male athletes. *Am J Cardiol* 1996;78:1314.
119. KİHARA Y, SASAYAMA S, MİYAZAKİ S, ET AL. Role of the left atrium in adaptation of the heart to chronic mitral regurgitation in conscious dogs. *Circ Res* 1988;62:543.
120. WILLIAM F. ARMSTRONG, THOMAS RYAN ÇEVİRİ EMRULLAH K. YUSUF T. feigumbaum 7. Baskı bölüm 8 2011: 185-195
121. BENJAMİN EJ, D'AGOSTİNO RB, BELANGER AJ, ET AL. Left atrial size and the risk of stroke and death: the Framingham Heart study. *Circulation* 1995; 92:835
122. PRİTCHETT AM, JACOBSEN SJ, MAHONEY DW, ET AL. Left atrial volume as an index of left atrial size: a population based study. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:1036
123. JENKİNS C, BRİKNELL K, MARWİCK TH. Use of real time echocardiography to measure left atrial volume: comparison with other echocardiographic techniques. *J Am Soc Echocardiogr* 2005; 18:991
124. LANG RM, BİERİG M, DEVERAUX RB, ET AL. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Society of Cardiology. *JASE* 2005;18:1440
125. CHRİSTİAENS L, LEQUEUX B, ARDİLOUZE 7. BRAUNWALD E, FRAHM CJ. Studies on Starling's law of the heart. IV. Observations on the hemodynamic functions of the left atrium in man. *Circulation* 1961;24:633. P, et al. A new method for measurement of left atrial volumes using 64-slice spiral computed tomography: comparison with 2D echocardiographic techniques. *Int J Cardiol* 2009;131:217.
126. RODEVAN O, BJORNERHEİM R, LJOSLAND M, ET AL. Left atrial volumes assessed by 3D and 2D echocardiography compared to MRI estimates. *Int J Card Imaging* 1999;15:397

127. BARTUNEK J, VANTRIMPONT PJ, DE BRUYNE B. Left atrial volume determination by echocardiography. Validation by biplane angiography in the setting of mitral balloon valvuloplasty. *Int J Card Imaging* 1994;10:263.
128. THOMAS L, LEVELT K, BOYD A, ET AL. Compensatory changes in atrial volumes with normal aging: is atrial enlargement inevitable? *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1630.
129. PRITCHELT AM, MAHONEY DW, JACOBSEN SJ, ET AL. Diastolic dysfunction and left atrial volume: a population-based study. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:87.
130. BORG AN, PEARCE KA, WILLIAMS SG, ET AL. Left atrial function and deformation in chronic primary mitral regurgitation. *Eur J Echocardiogr* 2009;10:833.
131. BARBIER P, ALIOTO G, GUAZZI. Left atrial function and ventricular filling in hypertensive patients with paroxysmal atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:165.
132. BLONDHEIM DS, OSIPOV A, MEISEL SR, ET AL. Relation of left atrial size to function as determined by transesophageal echocardiography. *Am J Cardiol* 2005;96:457.
133. SOHN MDDW, CHAI MDIH, LEE MADJ, ET AL. Assessment of mitral annulus velocity by Doppler tissue imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:474.
134. YU CM, SANDERSON JE, MARWICK TH, ET AL. Tissue Doppler imaging: a new prognosticator for cardiovascular diseases. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1903.
135. THOMAS L, LEVETT K, BOYD A, ET AL. Changes in regional left atrial function with aging: evaluation by Doppler tissue imaging. *Eur J Echocardiogr* 2003;4:92.
136. LINDSTROM L, WRANNE B. Pulsed tissue Doppler evaluation of mitral annulus motion: a new window to assessment of diastolic function. *Clin Physiol* 1999;19:1.

137. HESSE B, SCHUELE SU, THAMILASARAN M, ET AL. A rapid method to quantify left atrial contractile function: Doppler tissue imaging of the mitral annulus during atrial systole. *Eur J Echocardiogr* 2004;5:86.

138. VÍCTOR MOR-AVÍ, PHD, FASE,\* ROBERTO M. LANG, MD, FASE,† LUÍGI P. BADANO, MD, FESC, MAREK BELOHLAVEK, MD, PHD, FESC, NUNOMÍGUEL CARDÍM, MD, PHD, FESC, GENEVÍ EVEDERUMEAUX, MD, PHD, FESC, MAURÍZIO GALDERÍSÍ, MD, FESC, THOMAS MARWÍCK, MBBS, PHD, SHERÍF F. NAGUEH, MD, FASE, PARTHO P SENGUPTA, MBBS, FASE, ROSA SÍCARÍ, MD, PHD, FESC, OTTO A. SMÍSETH, MD, PHD, FESC, BEVERLY SMULEVÍTZ, BS, RDCS, MASAÁKÍ TAKEUCHÍ, MD, PHD, FASE, JAMES D. THOMAS, MD, FASE, MANÍ VANNAN, MBBS, JENS-UWE VOÍGT, MD, FESC, AND JOS\_E LUÍS ZAMORANO, MD, FESC†, CHÍCAGO, ILLÍNOÍS; PADUA, NAPLES, AND PÍSA, ITALY; SCOTTSDALE, ARÍZONA; LÍSBON, PORTUGAL; LYON, FRANCE; CLEVELAND AND COLUMBUS, OHÍO; HOUSTON, TEXAS; IRVÍNE, CALÍFORNÍA; OSLO, NORWAY; KÍTAKYUSHU, JAPAN; LEUVEN, BELGIUM; MADRÍD, SPÁIN  
Current and Evolving Echocardiographic Techniques for the Quantitative Evaluation of Cardiac Mechanics: ASE/EAE Consensus Statement on Methodology and Indications *J Am Soc Echocardiogr* 2011;24:277-313

139. CAMELÍ M, CAPUTO M, MONDÍLLO S, BALLO P, PALMERÍNÍ E, LÍSÍ M, ET AL. Feasibility and reference values of left atrial longitudinal strain imaging by two-dimensional speckle tracking. *Cardiovasc Ultrasound* 2009;7:6.

140. VÍANNA-PÍNTON R, MORENO CA, BAXTER CM, LEE KS, TSANG TS, APPLETON CP. Two-dimensional speckle-tracking echocardiography of the left atrium: feasibility and regional contraction and relaxation differences

141. SARAÍVA RM, DEMÍRKOL S, BUAKHAMSRI A, GREENBERG N, POPOVÍC ZB, THOMAS JD, ET AL. Left atrial strain measured by two-dimensional speckle tracking represents a new tool to evaluate left atrial function. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:172-80.

142. BOYD AC, COOPER M, THOMAS L. Segmental atrial function following percutaneous closure of atrial septum using occluder device. *JAm Soc Echocardiogr* 2009;22:508-16.
143. BOYD AC, SCHILLER NB, ROSS DL, THOMAS L. Differential recovery of regional atrial contraction after restoration of sinus rhythm after intraoperative linear radiofrequency ablation for atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2009;103:528-34.
144. BORG AN, PEARCE KA, WILLIAMS SG, RAY SG. Left atrial function and deformation in chronic primary mitral regurgitation. *Eur J Echocardiogr* 2009; 10:833-40.
145. DÌ SALVO G, CASO P, LO PR, FUSCO A, MARTINIELLO AR, RUSSO MG, ET AL. Atrial myocardial deformation properties predict maintenance of sinus rhythm after external cardioversion of recent-onset lone atrial fibrillation: a color Doppler myocardial imaging and transthoracic and transesophageal echocardiographic study. *Circulation* 2005;112:387-95.
146. SUN P, WANG ZB, LÌ JX, NÌE J, LÌ Y, HE XQ, ET AL. Evaluation of left atrial function in physiological and pathological left ventricular myocardial hypertrophy by real-time tri-plane strain rate imaging. *Clin Cardiol* 2009; 32:676-83.
147. DÌ SALVO G, PACILEO G, CASTALDÌ B, GALA S, MORELLÌ C, D'ANDREA A, ET AL. Two-dimensional strain and atrial function: a study on patients after percutaneous closure of atrial septal defect. *Eur J Echocardiogr* 2009;10: 256-9.
148. TsaiWC, Lee CH, Lin CC, Liu YW, Huang YY, Li WT, ET AL. Association of left atrial strain and strain rate assessed by speckle tracking echocardiography with paroxysmal atrial fibrillation. *Echocardiography* 2009;26: 1188-94.
149. D'ANDREA A, CASO P, ROMANO S, SCARAFÌLE R, RÌEGLER L, SALERNO G, ET AL. Different effects of cardiac resynchronization therapy on left atrial function in patients with either idiopathic or ischaemic dilated

cardiomyopathy: a two-dimensional speckle strain study. *Eur Heart J* 2007;28:2738-48.

150. SÎRBU C, HERBOTS L, D'HOOGHE J, CLAUS P, MARCINIÁK A, LANGELAND T, ET AL. Feasibility of strain and strain rate imaging for the assessment of regional left atrial deformation: a study in normal subjects. *Eur J Echocardiogr* 2006;7:199-208.

151. WAKAMI K, OHTE N, ASADA K, FUKUTA H, GOTO T, MUKAI S, ET AL. Correlation between left ventricular end-diastolic pressure and peak left atrial wall strain during left ventricular systole. *J Am Soc Echocardiogr* 2009; 22:847-51.

152. TATEMOTO K, HOSOYA M, HABATA Y, FUJII R, KAKEGAWA T, ZOU MX, KAWAMATA Y, FUKUSUMI S, HINUMA S, KITADA C, KUROKAWA T, ONDA H, FUJINO M. Isolation and characterization of a novel endogenous peptide ligand for the human APJ receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 1998;251(2):471-6

153. ALAN G. JAPP , DAVID E. NEWBY The apelin–APJ system in heart failure Pathophysiologic relevance and therapeutic potential Alan G. Japp , David E. Newby *biochemical pharmacology* 2008 :75;1882 – 1892

154. O'DOWD BF, HEIBER M, CHAN A, HENG HH, TSUI LC, KENNEDY JL, SHI X, PETRONIS A, GEORGE SR, NGUYEN T. A human gene that shows identity with the gene encoding the angiotensin receptor is located on chromosome 11. *Gene* 1993;136(1-2):355-60.

155. KATUGAMPOLA S, DAVENPORT A. Emerging roles for orphan Gprotein-coupled receptors in the cardiovascular system. *Trends Pharmacol Sci* 2003;24(1):30-5.

156. BADRINATHAN CHANDRASEKARAN, OWAIS DAR, THERESA MCDONAGH The role of apelin in cardiovascular function and heart failure *European Journal of Heart Failure* 10 2008;10:725–732

157. KLEINZ M.J, DAVENPORT A.P. Emerging roles of apelin in biology and medicine. *Pharmacol Ther* 2005; 107: 198-211.

158. LEE DK, GEORGE SR, O'DOWD BF. Unravelling the roles of the apelin system: prospective therapeutic applications in heart failure and obesity. *Trends Pharmacol Sci* 2006; 27: 190-194.
159. CAYABYAB M, HINUMA S, FARZAN M, CHOE H, FUKUSUMI S, KITADA C, NISHIZAWA N, HOSOYA M, NISHIMURA O, MESSELE T, POLLAKIS G, GOUDSMIT J, FUJINO M, SODROSKI J. Apelin, the natural ligand of the orphan seven-transmembrane receptor APJ, inhibits human immunodeficiency virus type 1 entry. *Journal of Virology* 2000; 74(24): 11972-11976.
160. BOUCHER J, MASRI B, DAVIAUD D, GESTA S, GUIGNE C, MAZZUCOTELLI A, CASTAN-LAURELL I, TACK I, KNIBIEHLER B, CARPENE C, AUDIGIER Y, SAULNIER-BLACHE JS, VALET P. Apelin, a newly identified adipokine up-regulated by insulin and obesity. *Endocrinology* 2005; 146(4): 1764-1771
161. LEE DK, GEORGE SR, O'DOWD BF. Unravelling the roles of the apelin system: prospective therapeutic applications in heart failure and obesity. *Trends in Pharmacological Sciences* 2006; 27(4): 190-4.
162. FORESTA C, BORDON P, ROSSATO M, MIONI R, VELDHUIS JD. Specific linkages among luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, and testosterone release in the peripheral blood and human spermatic vein: Evidence for both positive (feed-forward) and negative (feedback) within-axis regulation. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1997; 82(9): 3040-3046
163. ZHANG Y. LOW plasma apelin in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus in Chinese people. *Endocrine Journal* 2010; 57: S392-S392
164. DRAY C, KNAUF C, DAVIAUD D, WAGET A, BOUCHER J, BULEON M, CANI PD, ATTANE C, GUIGNE C, CARPENE C, BURCELIN R, CASTAN-LAURELL I, VALET P. Apelin Stimulates Glucose Utilization in Normal and Obese Insulin-Resistant Mice. *Cell Metabolism* 2008; 8(5): 437-445.
165. WANG GY, ANINI Y, WEI W, QI X, O'CARROLL AM, MOCHIZUKI T, WANG HQ, HELLMICH MR, ENGLANDER EW, GREELEY GH. Apelin, a new enteric peptide: Localization in the gastrointestinal tract, ontogeny, and



stimulation of gastric cell proliferation and of cholecystokinin secretion. *Endocrinology* 2004; 145(3): 1342-1348.

166. WİNZELL MS, MAGNUSSON C, AHREN B. The apj receptor is expressed in pancreatic islets and its ligand, apelin, inhibits insulin secretion in mice. *Regulatory Peptides* 2005; 131(1-3): 12-17

167. BELTOWSKI J. Apelin and visfatin: Unique "beneficial" adipokines upregulated in obesity? *Med Sci Monit* 2006; 12: 112-119.

168. DAVIAUD D, BOUCHER J, GESTA S, DRAY C, GUIGNE C, QUILLIOT D, ET AL. TNF alpha up-regulates apelin expression in human and Mouse adipose tissue. *FASEB J* 2006; 20: 1528-1530

169. KLEINZ M.J, DAVENPORT A.P. Emerging roles of apelin in biology and medicine. *Pharmacol Ther* 2005; 107: 198-211.

170. LYON CJ, LAW RE, HSUEH WA. Minireview: adiposity, inflammation and atherogenesis. *Endocrinology* 2003; 144: 2195-2200.

171. HASHIMOTO T, KIHARA M, IMAI N, YOSHIDA SI, SHIMOYAMADA H, YASUZAKI H, ET AL. Requirement of Apelin-Apelin receptor system for oxidative stress-linked atherosclerosis. *Am J Pathol* 2007; 171: 1705-1712

172. TAŞCI I, DOGRU T, NAHARCI I, ERDEM G, YILMAZ MI, SÖNMEZ A. Plasma apelin is lower in patients with elevated LDL-cholesterol. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2007; 115: 428-432

173. TAŞCI I, ERDEM G, OZGUR G, TAPAN S, DOGRU T, GENÇ H, ACİKEL C, ET AL. LDLcholesterol lowering increases plasma in isolated hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2009; 204: 222-228

174. WEIR RA, CHONG KS, DALZELL JR, PETRIE CJ, MURPHY CA, STEEDMAN T, ET AL. Plasma apelin concentration is depressed following acute myocardial infarction in man. *Eur J Heart Fail* 2009; 11: 551-558.

175. BOUCHER J, MASRI B, DAVIAUD D, GESTA S, GUIGNE C, MAZZUCOTELLI A, ET AL. Apelin, a newly identified adipokine up-regulated by insulin and obesity. *Endocrinology* 2005; 146: 1764-1771.

176. RÍO AGUILAR-TORRES, LEDA GALIUTO, LUIGI BADANO, KEVIN FOX, ROSA SICARI, JOSE LUIS ZAMORANO the EAE textbook of echocardiography Assessment of left atrial function 2011: 151-164
177. VASAN RS, LARSON MR, BENJAMÍN EJ, ET ALL Congestive heart failure in subjects with normal versus reduce left ventricular ejection fraction: prevalence and mortality in a population based cohort. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33,1948-1955
178. CLELAND JG, TENDERA M, ADAMUS J, FREEMANTLE N, POLONSKI L, TAYLOR J. The perindopril in elderly people with chronic heartfailure (PEP-CHF) study. *EurHeart J* 2006;27:2338–2345.
179. YUSUF S, PFEFFER MA, SWEDBERG K, GRANGER CB, HELD P, MCMURRAY JJ, ETAL:Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003;362(9386):777–781.
180. MASSÍE BM, CARSON PE, MCMURRAY JJ, KOMAJDA M, MCKELVÍE R, ZÍLE MR, ET AL: Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2008;359(23):2456–2467.
181. SOLOMON SD, JANARDHANAN R, VERMA A, BOURGOUN M, DALEY WL, PURKAYASTHA D, ET AL: Effect of angiotensin receptor blockade and antihypertensive drugs on diastolic function in patients with hypertension and diastolic function: a randomizedtrial. *Lancet* 2007;369(9579):2079-87
182. HIDEJITANAKA, MD,1TAKASHI OKI, MD,2 TOMOTSUGUTABATA, MD,1 HIROTSUGU YAMADA, MD,1 YENJI HARADA, MD,1 ERIKOKIMURA, MD,1 YOSHIFUMIOISHI, MD,2 TAKEOISHIMOTO, MD,2 ANDSUSUMUITO, MD1:Losartan Improves Regional Left Ventricular Systolic and Diastolic Function in Patients With Hypertension: Accurate Evaluation Using a Newly Developed Color Coded Tissue Doppler Imaging Technique:*Journal of CardiacFailure*. 2004;10(5): 412-420
183. SOHN DW, CHAI IH, LEE DJ, ET AL. Assessment of mitral annulus velocity by Doppler tissue imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function. *J AmCollCardiol*1997; **30**: 474–80.

184. BLUME GG, MCLEOD CJ, BARNES ME, SEWARD JB, PELLİKKA PA, BASTIANSEN PM, ET AL. Left atrial function: physiology, assessment, and clinical implications. *Eur J Echocardiogr* 2011;12:421-30.
185. OKAMOTO M, TSUBOKURO T, MORISHITA K, NAKAGAWA H, YAMAGATA T, KAWAGOE T, ET AL. Effects of volume loading on left atrial systolic time intervals. *J Clin Ultrasound* 1991;19:405-11.
186. GOTTDIENER JS, KITZMAN DW, AURIGEMMA GP, ARNOLD AM, MANOLIO TA. Left atrial volume, geometry, and function in systolic and diastolic heart failure of persons > or = 65 years of age (the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol* 2006;97:83-9.
187. ABHAYARATNA WP, SEWARD JB, APPLETON CP, DOUGLAS PS, OH JK, TAJIK AJ, ET AL. Left atrial size: physiologic determinants and clinical applications. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:2357-63
188. KURT M, WANG J, TORRE-AMIONE G, NAGUEH SF. Left atrial function in diastolic heart failure. *Circ Cardiovasc Imaging* 2009;2:10-5.
189. AUTHORS/TASK FORCE MEMBERS: A. JOHN CAMM (CHAIRPERSON) (UK)\*, PAULUS KIRCHHOF (GERMANY), GREGORY Y.H. LIP (UK), ULRICH SCHOTTEN (THE NETHERLANDS), IRENE SAVELIEVA (UK), SABINE ERNST (UK), ISABELLE C. VAN GELDER (THE NETHERLANDS), NAWWAR AL-ATTAR (FRANCE), GERHARD HINDRICKS (GERMANY), BERNARD PRENDERGAST (UK), HEIN HEIDBUHEL (BELGIUM), OTTAVIO ALFIERI (ITALY), ANNALISA ANGELINI (ITALY), DAN ATAR (NORWAY), PAOLO COLONNA (ITALY), RAFFAELE DE CATERINA (ITALY), JOHAN DE SUTTER (BELGIUM), ANDREAS GOETTE (GERMANY), BULENT GORENEK (TURKEY), MAGNUS HELDAL (NORWAY), STEFAN H. HOHLOSER (GERMANY), PHILIPPE KOLH (BELGIUM), JEAN-YVES LE HEUZEY (FRANCE), PIOTR PONIKOWSKI (POLAND), FRANS H. RUTTEN (THE NETHERLANDS). Guidelines for the management of atrial fibrillation *European Heart Journal* (2010) 31, 2369–2429
190. GOETTE A, STAACK T, ROCKEN C, ARNDT M, GELLER JC, HUTH C, ANSORGE S, KLEIN HU, LENDECKEL U. Increased expression of

extracellular signal-regulated kinase and angiotensin-converting enzyme in human atria during atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1669–1677.

191. SCHNEIDER MP, HUA TA, BOHM M, WACHTELL K, KJELDEN SE, SCHMIEDER RE. Prevention of atrial fibrillation by renin–angiotensin system inhibition a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2299–2307.

192. DIMITROULA H, DAMVOPOULOU E, GIANNAKOULAS G, DALAMANGA E, DIMITROULAS T, SARAFIDIS PA, STYLIADIS H, HATZITOLIOS A, KARVOUNIS H, PARCHARIDIS G. Effects of renin-angiotensin system inhibition on left atrial function of hypertensive patients: an echocardiographic tissue deformation imaging study. *Am J Hypertens*. 2010 May;23(5):556-61

193. A. GULER · K.M. TIGEN · C. DUNDAR · T. KARAAHMET · C.Y. KARABAY · S.M. AUNG · T. AKGUN · M. BULUT · C. KIRMA Left atrial deformation and nonischemic dilated cardiomyopathyA 2D speckle-tracking imaging study *eHerz* 2013 :1-7

194. REFİK EMRE ALTEKİN<sup>1</sup>, ATAKAN YANIKOĞLU<sup>1</sup>, MUSTAFA SERKAN KARAKAS<sup>2</sup>, DENİZ OZEL<sup>3</sup>, HUSEYİN YILMAZ<sup>1</sup>, İBRAHİM DEMİR<sup>1</sup> Evaluation of left atrial function using two- dimensional speckle tracking echocardiography in end-stage renal disease patients with preserved left ventricular ejection fraction *Kardiologia Polska* 2013; 71, 4: 341–351

195. JING PING SUN, YING YANG, RAN GUO, DIAN WANG, ALEX PUI-WAI LEE, XIAO YAN WANG, YAT-YIN LAM, FANG FANG, XING SHENG YANG, CHEUK-MAN YU Left atrial regional phasic strain, strain rate and velocity by speckle-tracking echocardiography: Normal values and effects of aging in a large group of normal subjects *International Journal of Cardiology* 16284: 1-7

196. KOKUBU N, YUDA S, TSUCHIHASHI K, HASHIMOTO A, NAKATA T, MIURA T, URA N, NAGAO K, TSUZUKI M, WAKABAYASHI C, SHIMAMOTO K. Noninvasive assessment of left atrial function by strain rate imaging in patients with hypertension: a possible beneficial effect of renin-angiotensin system inhibition on left atrial function. *Hypertens Res*. 2007 Jan;30(1):13-21

197. SZOKODI I, TAVI P, FÖLDES G, VOUTILAINEN-MYLLIYLA S, ILVES M, TOKOLA H, ET AL. Apelin, the novel endogenous ligand of the orphan receptor APJ, regulates cardiac contractility. *Circ Res* 2002; 91: 431-440.

198. FÖLDES G, HORKAY F, SZOKODI I, VUOLTEENAHO O, ILVES, M, LINDSTEDT KA, ET AL. Circulating and cardiac levels of apelin, the novel ligand of the orphan receptor APJ, in patients with heart failure. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 308: 480–485.
199. FALCONE C, BUZZI MP, D'ANGELO A, SCHIRINZI S, FALCONE R, RORDORF R, CAPETTINI AC, LANDOLINA M, STORTI C, PELISSERO G Apelin plasma levels predict arrhythmia recurrence in patients with persistent atrial fibrillation. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2010 Jul-Sep;23(3):917-25.
200. ELEFTHERIOS M. KALLERGIS, MDA,\* , EMMANUEL G. MANIOS, MDA, EMMANUEL M. KANOUPAKIS, MDA, HERCULES E. MAVRAKIS, MDA, CHRISTOS A. GOUDIS, MDA, NIKI E. MALIARAKI, MDB, ILIAS G. SALOUSTROS, MDA, MARIA E. MILATHIANAKI, PHDB, GREGORY I. CHLOUVERAKIS, PHDC, AND PANOS E. VARDAS, MD, PHDA Effect of Sinus Rhythm Restoration After Electrical Cardioversion on Apelin and Brain Natriuretic Peptide Prohormone Levels in Patients With Persistent Atrial Fibrillation *Am J Cardiol* 2010;105:90 –94
201. PATRICK T. ELLINOR, ADRIAN F, AND CALUM A. MACRAE Reduced Apelin Levels in Lone Atrial Fibrillation *European Heart Journal* (2006) 27, 222-226
202. MAZANKOWSKI ALBERTA , Targeting the ACE2 and Apelin Pathways Are Novel Therapies for Heart Failure: Opportunities and Challenges *Cardiology Research and Practice* Volume 2012; 823193:1- 11