

**T.C.**  
**ÇANAKKALE 18 MART ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**SOL VENTRİKÜL SİSTOLİK DİSFONKSİYONU OLAN BİREYLERDE**  
**KALP HIZI DEĞİŞKENLİĞİ İLE SAĞ VENTRİKÜL FONKSİYONLARI**  
**ARASINDAKİ İLİŞKİ**

**Dr. HÜSEYİN DOĞAN**

**UZMANLIK TEZİ**

**Tez Danışmanı**

**Yrd. Doç. Dr. Bahadır KIRILMAZ**

**ÇANAKKALE**

**2012**

## **ONAY**

Kardiyoloji Anabilim Dalı araştırma görevlilerinden Dr. Hüseyin DOĞAN'a ait "Sol Ventrikül Sistolik Disfonksiyonu Olan Bireylerde Kalp Hızı Değişkenliği İle Sağ Ventrikül Fonksiyonları Arasındaki İlişki" konulu tez çalışması Çanakkale 18 Mart Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 18/05/2012 tarihli oturum kararı ile onaylanmıştır.

## **İÇİNDEKİLER**

### **KISALTMALAR**

#### **1. GİRİŞ**

#### **2. GENEL BİLGİLER**

##### **2.1. Kalp Yetersizliğinde Temel Bilgiler**

- 2.1.1. Tanım
- 2.1.2. Epidemiyoloji
- 2.1.3. Tanımlayıcı Terimler
- 2.1.4. Etiyoloji
- 2.1.5. Fizyopatoloji
- 2.1.6. Semptom ve Bulgular
- 2.1.7. Laboratuvar Tetkikleri
- 2.1.8. Tanı ve Evrelemeler
- 2.1.9. Tedavi

##### **2.2. Sağ Ventrikül Fonksiyonu ve Yetersizliği**

- 2.2.1. Normal sağ ventrikül
- 2.2.2. Sağ Ventrikül Fonksiyonunun Ölçülmesi
- 2.2.3. Sağ Ventrikül Fonksiyonlarının Değerlendirilmesinin Klinik Önemi
- 2.2.4. Sağ Ventrikül Fonksiyonlarının Radyolojik Değerlendirilmesi
- 2.2.5. Sağ Ventrikül Ölçümünde Ekokardiyografi

##### **2.3. Kalp Hızı Değişkenliği**

- 2.3.1. Kardiyovasküler Hastalıklar ve Kalp Hızı Değişkenliği

#### **3. MATERYAL –YÖNTEM**

#### **4. BULGULAR**

#### **5. TARTIŞMA**

#### **6. ÖZET**

#### **7. SUMMARY**

#### **8. KAYNAKLAR**

#### **9. TEŞEKKÜR**

## KISALTMALAR

KY: Kalp Yetersizliği  
HRV: Kalp Hızı Değişkenliği  
MI: Miyokarda Enfarktüsü  
EF: Enjeksiyon Fraksiyonu  
LV: Sol Ventrikül  
LVDSÇ: Sol Ventrikül Diyastol Sonu Çapı  
LVSSÇ: Sol Ventrikül Sistol Sonu Çapı  
KAH: Koroner Arter Hastalığı  
SSS: Sempatik Sinir Sistemi  
BNP: Brain Natriüretik Peptid  
RAS: Renin Anjiotensin Sistemi  
ACE-İ: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü  
ARB: Anjiotensin Reseptör Blokeri  
AA: Aldosteron Reseptör Antagonisti  
BB: Beta Bloker  
AT II: Anjiyotensin II  
NO: Nitrik Oksit  
NA: Noradrenalin  
ESC: Avrupa Kardiyoloji Derneği  
ACC/AHA: Amerikan Kalp Koleji / Amerikan Kalp Cemiyeti  
SCD: Ani Kardiyak Ölüm  
VT: Ventriküler Taşikardi  
NYHA: New York Kalp Cemiyeti  
TDA: Time Domain Analizi  
FDA: Frekans Domain Analizi  
TAPSE: Triküspid Annular Plane Sistolic Excursion  
RRA: rölatif risk azalması  
KMP: Kardiyomiyopati  
RV:Sağ Ventrikül

## 1. GİRİŞ

Kalp yetersizliği (KY), kalpteki bir anormalliğin oluşturduğu hemodinamik, renal ve nörohormonal cevaplar ile tanımlanan bir klinik sendromdur. Bu sendrom, tüm dünyada sık görülen ve kötü prognoza sahip bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Tedavisindeki gelişmelere rağmen mortalitesi hala yüksektir ve mortalitenin en önemli sebebi, özellikle fonksiyonel kapasitesi daha iyi olan hastalarda, aritmik ölümlerdir. KY'de temel fizyopatolojik olay nörohormonal sistemin aktivasyonudur. Kardiyak fonksiyon bozukluğuna bağlı gelişen düşük kardiyak debi ve düşük arter perfüzyon basıncı nedeniyle, kompensatuar mekanizma olan nörohormonal sistemin sürekli aktivasyonu uzun dönemde ciddi, istenmeyen etkilere yol açar. Günümüzde KY progresyonunda sempatik sinir sisteminin (SSS), miyokard üzerine direkt toksik etki, miyokardiyal remodeling ve hayatı tehdit eden aritmiler üzerinde çok önemli rol oynadığı bilinmektedir. KY, parasempatik baskılanma ve sempatik aktivasyon üzerine kurulu otonomik disfonksiyon ile karakterizedir. Deneysel kanıtların, ölümcül aritmiler ve artmış sempatik ve azalmış vagal tonus arasındaki ilişkiyi ortaya koyması, otonomik aktivitenin kantitatif olarak ölçülmesi gerekliliğini ortaya koymuştur. Kalp hızı değişkenliği (HRV), kardiyak otonomik aktiviteyi ölçen önemli bir belirteçtir ve KY de dahil olmak üzere birçok klinik durumda prognoz hakkında bilgi veren bağımsız bir öngördürücüdür.

Sağ ventrikül (RV) fonksiyonlarının mortalite ve morbiditenin en önemli belirleyicilerinden biri olduğu bilinmektedir. Her iki ventrikülün bazı bölgelerinin aynı koroner arterden beslenmesi, ortak bir septuma sahip olmaları ve her ikisinin de perikardla örtülmesi birbirlerinin fonksiyonlarını etkilemelerine yol açar. Ayrıca daha önce yapılan çalışmalarda sol ventrikül (LV) sistolik fonksiyonu düşük olan hastalarda RV fonksiyon bozukluğu mortalitenin bağımsız bir belirleyicisi olduğu gösterilmiştir. Konjesif KY'de RV performansı ve pulmoner hipertansiyon prognozu etkileyen faktörlerdir. LV diyastol sonu basıncında oluşan artış, pulmoner kapiller kama basıncını arttırarak RV diyastolik fonksiyonunda bozulmaya yol açabilir.

Litaretürde LV sistolik disfonksiyonu olan bireylerde, ekokardiyografik olarak RV fonksiyonlarını gösteren parametreler ile HRV arasındaki ilişkiyi gösteren çalışma göze çarpmamaktadır. Çalışmamızda bu amaçla normal sağlıklı bireyler ile LV sistolik disfonksiyonu olan bireylerde ekokardiyografik olarak bakılacak RV fonksiyonlarının HRV üzerine olan etkileri araştırılacaktır.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Kalp Yetersizliğinde Temel Bilgiler**

#### **2.1.1. Tanım**

KY, kalbin yapısal ve fonksiyonel bir bozukluğu nedeniyle dolumunun ve/veya boşalmasının bozulduğu, vücudun metabolik ihtiyaçlarını karşılayabilecek düzeyde yeterli kan pompalayamadığı, karmaşık klinik bir sendromdur (1, 2). KY; hipertansiyon, koroner arter hastalığı gibi bir nedene bağlı veya idiyopatik miyokard hastalıkları, önyükü ve ardyükü etkileyen kapak hastalıkları gibi mekanik anormallikler, doğumsal kalp hastalıkları, uzun süren diyastolik doluş süresini kısaltan aritmiler, perikard hastalıkları gibi kalbin her bölümünü ve işlevini ilgilendiren hastalıkların son evresini oluşturur (3).

KY, hastalarda şu özelliklerin bulunması gereken bir klinik sendromdur; I-KY semptomları (tipik olarak dinlenme sırasında ya da eforla nefes darlığı ve yorgunluk veya ayak bileklerinde şişme). II-Kardiyak disfonksiyona (sistolik ve/veya diyastolik) ait objektif kanıtlar (tercihen ekokardiyografi bulguları). III-Tanının şüpheli olduğu vakalarda, KY'ye yönelik tedaviye cevap alınması (I. ve II. kriterlerin tüm olgularda karşılanması gerekmektedir) (4).

#### **1.1.2.Epidemiyoloji**

Günümüze dek yapılan çalışmalarda kullanılan KY tanımındaki farklar ile lokal verilerin eksikliği nedeniyle bu hastalığın dünya üzerindeki insidansı ve prevalansı kesin olarak bilinmemektedir (5, 6). Framingham Çalışması'nın katılımcılarının değerlendirildiği 2002 tarihli bir analizde Amerikan Birleşik Devletlerinde (ABD) 1950-1999 yılları arasında KY insidansındaki

değişim araştırılmıştır. Araştırmacılar geçen 50 yıl içinde erkeklerdeki hastalık insidansında anlamlı bir düşme olmamasına karşılık, hastalığa yakalananlarda prognozun zaman içinde iyileştiği rapor edilmiştir (7). Sanayileşmiş toplumlarda son çeyrek yüzyılda koroner arter hastalığı insidansı ve kardiyovasküler nedenlere bağlı ölüm oranının anlamlı derecede düşmesine karşılık KY insidansında belirgin azalma olmaması bu hastalığın toplum sağlığı açısından önemini göstermektedir (8-9). Günümüzde ABD’de kalp yetersizliği prevalansının yaklaşık olarak % 2.3 olduğu hesaplanmaktadır (10). Bu ülkede her yıl 550,000 yeni olguya rastlanmaktadır ve risk yaşla birlikte artış göstermektedir. KY hastalarının doğrudan ve dolaylı olarak ABD’ye maliyetinin 2009 yılında 37,2 milyar Amerikan Doları (USD) olacağı tahmin edilmektedir (10). Bizimde yer aldığımız Avrupa Kardiyoloji Derneği’ne (ESC) üye 51 ülkenin toplam nüfusu 900 milyon civarındadır ve ülkeler arasında belirgin farklar olmasına karşılık KY prevalansının %2-3 arasında olduğu hesaplanmıştır (11). Bu toplulukta da ABD’ye benzer şekilde prevalans yaşla birlikte artmakta ve 70-80 yaş arasında % 20’ye dek yükselmektedir.

KY’ye bağlı başvuru yaşı ve ölüm yaşı yükselmektedir, bu da antihipertansifler gibi birincil veya miyokard infarktüsü (MI) sonrası ikincil koruma yöntemlerinin KY gelişimini geciktirdiğini göstermektedir (12). KY, hastalarda fonksiyonel kapasiteyi kısıtladığı gibi ölümcül de olabilir. Çalışmalar, hastaların %30-40’ının tanıdan sonra 1 yıl içinde, %60-70’inin de 5 yıl içinde öncelikle KY’nin kötüleşmesi veya ani olarak gelişen muhtemelen ventriküler maling aritmi nedeniyle öldüğünü göstermiştir (13). LV fonksiyonlarının ölçüldüğü bazı ekokardiyografik toplum temelli çalışmalar yapılmıştır. Bu epidemiyolojik çalışmaların sonucu, toplumda semptomatik KY olanların yarısında LV sistolik fonksiyonun azaldığı şeklindedir (14). Yani semptomatik KY olan hastaların diğer yarısında, LV sistolik fonksiyonları korunmuştur. Sistolik fonksiyonu korunmuş olan alt grubun epidemiyolojisi, komorbiditelerinin fazla olması, ortalama yaşlarının daha ileri olması, kadınlarda daha fazla görülmesi ve yaşam beklentisinin daha iyi olması açısından, sistolik fonksiyonu azalmış olan alt grubunkinden farklıdır.

### 2.1.3. Tanımlayıcı Terimler

**2.1.3.1. Akut-Kronik Kalp Yetersizliği:** KY'nin alışla gelmiş önemli sınıflamalarından biri de KY'nin akut veya kronik olarak ayırımıdır. Avrupa Kardiyoloji Topluluğu (ESC) 2008 yılı kılavuzunda akut kelimesi hekimler arasında farklı algılandığı için farklı bir sınıflama önermiştir. Hastalığın ciddiyeti, dekompanse durumu, yeni başlayan kalp yetersizliği gibi farklı klinik tablolar ortaya çıkmıştır. Yeni başlayan KY atağını, geçici KY ise uzun dönem tedavinin gerekli olabileceği hastaları, üçüncü grupta ise dekompanse kronik KY hastaları yer almaktadır (15).

**2.1.3.2. Sistolik-Diyastolik Kalp Yetersizliği:** Sistolik KY'de, ventrikülün kasılmasındaki yetersizlik sonucu debi düşer, fizyopatolojik mekanizmalar devreye girer ve LV hacmi artar. Diyastolik KY'de [korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu KY] ise ventrikülün gevşeme yetersizliğine bağlı doluşunda problem vardır. Kontraktıl performans normaldir ve normal diyastolik hacimlerle birlikte, artmış diyastolik basınçlarla karakterizedir (16,17). Diyastolik KY, populasyon bazlı ekokardiyografik çalışmalarda tüm KY'li hastaların %50'sinde görülür. Diyastolik KY hastaları; genel olarak 65 yaşının üzerinde, %70-80'i kadın ve %70-80'i hipertansiftir. Yine %30-50 hastada obezite, %30-50 hastada diyabet ve %20-40 hastada atriyal fibrilasyon bulunur. Ayrıca koroner arter hastalığı (KAH), sistolik KY'ye oranla daha az olmasına rağmen önde gelen diyastolik KY nedenlerindedir (18, 19, 20).

Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin (ESC) miyokardiyal fonksiyon çalışma grubunun önerilerine göre primer diyastolik KY tanısı için üç koşulun aynı anda bulunması gereklidir. Bunlar: (i) KY bulgularının veya semptomlarının olması, (ii) LV sistolik fonksiyonunun normal veya hafifçe bozulmuş olması (SVEF  $\geq$  % 45-50) ve (iii) LV'nin diyastolik disfonksiyonunun gösterilmesi gereklidir (21). Ayrıca akciğer hastalığının da dışlanması gerekir (22).

**2.1.3.3. Sağ-Sol Kalp Yetersizliği:** Bu sınıflama özellikle pulmoner veya sistemik konjesyonu, sıvı birikmesine bağlı pulmoner ödem veya ayak bileği ödemi vurgulanmak istendiğinde kullanılmaktadır. RV yetersizliğinin en sık sebebi LV yetersizliğinin neden olduğu pulmoner arter basıncı yükselmesi, yetersiz böbrek perfüzyonu, su-tuz retansiyonu ve dolaşımda sıvı birikmesidir (15).



**2.1.3.4. Düşük-Yüksek Debili Kalp Yetersizliği:** Ağırlıklı olarak özel klinik tabloların KY belirti ve bulguları durumlarının tamamlanmasında tercih edilen bir sınıflandırma şeklidir. Bu klinik tablolarda yapısal kalp hasarı söz konusu değildir ve semptomlar sebebe yönelik tedaviyle tamamen düzelebilmektedir. Yüksek debili KY'nin en sık sebepleri anemi, tirotoksikoz, septisemi, karaciğer yetmezliği, arteriyovenöz şantlar olarak sayılabilir (15).

#### **2.1.4. Etiyoloji**

Kalbin herhangi bir yapısal, mekanik veya elektriksel anormalliği KY'ye neden olabilir. Benzer şekilde, KY, iskemik, infektif, inflamatuvar, immün, endokrin, metabolik, genetik ve neoplastik nedenlere bağlı olarak gelişebilir, kalbin yetersiz gelişiminden veya gebelikten kaynaklanabilir. Gelişmekte olan ülkelerde romatizmal kapak hastalıkları sık bir neden iken, gelişmiş ülkelerde dejeneratif kapak hastalıkları daha fazla görülmektedir. MI geçirmiş olmak, kişisel olarak KY gelişimi açısından hipertansiyondan daha önemlidir fakat toplum bazında hipertansiyonun getirdiği riskler muhtemelen daha fazladır (23). KY nedenleri tablo 1 de sıralanmıştır.

## KALP YETERSİZLİĞİ NEDENLERİ

Miyokard hastalıkları Koroner arter hastalığı Miyokard infarktüsü Miyokard iskemesi Kronik basınç yüklenmesi Hipertansiyon Obstrüktif kapak hastalığı Kronik hacim yüklenmesi Regürjitan kapak hastalığı Intrakardiyak (soldan-sağa) şant Ekstrakardiyak şant Non iskemik dilate kardiyomyopati Ailesel ve genetik bozukluklar Infiltratif bozukluklar Toksik ya da ilaca bağlı hasar Viral ya da diğer infeksiyöz nedenler Hız ve ritm problemleri Kronik bradiaritmiler Kronik takiaritmiler Pulmoner kalp hastalıkları Kor pulmonale Yüksek atımlı durumlar Metabolik problemler Tirotoksikoz Nütrisyonel problemler(beriberi) Artmış kan akımı ihtiyacı Sistemik arteriyovenöz şantlar Kronik anemi
Korunmuş (EF> 40-50) ejeksiyon fraksiyonlu KY

**Tablo. 1:**Kalp yetersizliği nedenleri

### Sistolik Disfonksiyonun Diyastolik Disfonksiyon İle Karşılaştırılması

KY, bir kalp fonksiyonu anormalliğinin, kalbin metabolizan dokular tarafından gerek duyulan hızda kanı pompalayamaması veya bunu sadece yükselmiş dolum basıncıyla gerçekleştirmesidir. Sistolik ve diyastolik disfonksiyon terimleri sırasıyla miyokardın öncelikli probleminin ventrikül kasılması ve kanı pompalamak mı yoksa gevşeyip yeteri kadar doldurabilmek mi olduğunu tanımlamak için kullanılır. Sistolik disfonksiyon, kasılmanın genel veya bölgesel olarak azalması veya sol ventrikül

ejeksiyonuna (LVEF) olan impedansın artması sonucunda oluşan sarkomer kısalmasındaki azalmanın sonucudur. Önyükteki artmayla, kontraktilitenin azalmasına karşı geçici bir rahatlama (Frank-Starling mekanizması ile) sağlanır. Fakat uzun dönemdeki kompansasyon sarkomerlerin genişlik (konsantrik) ve uzunluklarının (eksantrik) artmasıyla oluşan miyokard hipertrofisi ile oluşur (17). Yeniden biçimlenme sarkomer kısalmasına katkıda bulunur. Lif kısalmasının azalmasına neden olan tüm bu nedenler aynı zamanda LVEF'nin da azalmasına neden olur. Bunun sonucunda sistol sonu hacim artar. Sistol sırasındaki hızlı dolun, ventrikülün aktif, enerji gerektiren gevşemesine bağlıdır. Primer miyokard hastalıkları bu süreci etkileyebilir. Ventrikülün gevşemesi aynı zamanda miyokard kütlesi, kollajen miktarı ve perikard gibi dış etkilerde bağlıdır (17). Diyastolik disfonksiyonun en ayırıcı özelliği LV diyastol sonu basıncının veya arter basıncının sistolik disfonksiyon yokken artmasıdır.

### **2.1.5. Fیزیopatoloji**

KY, bir 'indeks olayın' kalbin pompalama kapasitesini başlangıçta düşürmesinden sonra başlar. Bu indeks olay, MI gibi ani başlangıçlı veya hemodinamik basınç veya volüm yükü gibi sinsi başlangıçlı olabilir. Kalbin pompalama kapasitesindeki bu başlangıç düşmeden sonra SSS, renin anjiyotensin sistemi (RAS) ve sitokin sistemi gibi birçok kompansatuar mekanizma aktive olur. Kısa vadede, bu sistemler kardiyovasküler fonksiyonu normal bir aralığa döndürebilir ve hastalar asemptomatik kalırlar. Bununla birlikte bu sistemlerin uzun süreli aktivasyonu, ventrikül içinde sekonder organ hasarına, LV yeniden şekillenmesinin kötüleşmesine ve kardiyak dekompanseasyona yol açar. Sonuçta hastalar asemptomatik KY'den semptomatik KY'ye doğru geçiş yaparlar (24).

**2.1.5.1. Frank-Starling Mekanizması:** Frank-Starling mekanizması kasılma enerjisinin kas lifi uzunluğunun bir fonksiyonu olduğu gerçeğine dayanan bir mekanizmadır. Fizyolojik koşullarda kalp kendisine ne kadar kan geliyorsa o kadar kanı arter sistemine pompalar, bu kalbin intrinsek yeteneğidir. Diyastol sonu hacim arttıkça miyokardın gerimi artar. Artmış ön yük sarkomerlerin optimal uzunluğa gerilmesine neden olur, gerim artınca kas uzunluğu artar, kas uzunluğunun

artması miyofibrillerin kalsiyum duyarlılığını artırır. Böylece kasılmanın daha kuvvetli olması sağlanır (25, 26). Ancak sarkomerlerin dar optimal uzunluğu belirli bir fizyolojik limite yani 2.2 µm'ye geldiğinde önyükteki artışı, kontraktilitede daha fazla artışa neden olamamaktadır. Bu noktanın ötesindeki gerimde miyofibrillerin kalsiyum duyarlılığı azalır, bu da LV performansında azalmaya neden olur (26). KY hastalarında istirahat ve egzersiz sırasında diyastol sonu hacimdeki yükselmeye bağlı olarak miyokarddaki gerilimin karşısında miyokardın kasılma gücü yetersiz kalmaktadır. LV'de gerilime neden olan çok yüksek basınçlarda, dilatasyonun etkisiyle mitral yetersizliğide gelişebilmekte, bu da kardiyak debiyi azaltarak kısır döngü zincirini daha da hızlandırmaktadır (27).

#### **2.1.5.2.Nörohormonal, otokrin, parakrin düzenlemeler:**

**a.Sempatik sinir sistemi aktivasyonu:** KY'de en önemli adaptasyon mekanizmalardan olan SSS, yetmezliğin erken safhalarında aktive olur. Sempatik sinir sistemi aktivasyonu bu adaptasyon mekanizmalarının en önemlilerinden biridir, KY'nin erken evrelerinde sempatik aktivite artar (28). Sağlıklı bireyler, istirahat halinde düşük sempatik deşarj gösterirler ve yüksek HRV'ye sahiptirler. Adrenerjik aktivitenin belli bir seviyede artışı başlangıçta dolaşımın düzeltilmesi için faydalı iken (29), aşırı adrenerjik aktivite ve kronik sempatik sinir sistemi aktivasyonu miyokardın oksijen ihtiyacını artırır, hücre içi kalsiyum toksisitesi gelişimine yardımcı olur. Sonuç olarak artmış kronik sempatik aktivasyon: RAAS ve diğer nörohormonları aktive eder, ard yükü artırır, ventriküler aritmileri tetikler, yüksek katekolamin düzeyleri miyositler üzerine toksik etki gösterirken, miyositler ve vasküler düz kas hücrelerinde büyüme uyarılır (30).

KY'de sempatik sinir sisteminin aktivitesi artarken, parasempatik sinir sistemi aktivitesi azalmaktadır. Bu durum beyin sapındaki vazomotor sistem üzerine olan afferent uyarıların dengesinin değişmesiyle ilişkilidir.

KY'de, adrenerjik sinir uçlarından plazmaya noradrenalin (NA) salınımı artar ve geri alımı azalır. Böylece KY evresi ile doğru orantılı olarak, ileri KY'de dolaşımdaki NA konsantrasyonu normal

kişilerdeki seviyenin 2-3 katı yükselir. Plazma NA seviyesi, asemptomatik KY'li hastalarda bile yüksek olabilir ve KY'de mortalitenin belirleyicilerindedir. NA miyokardiyal enerji gereksinimini arttırarak, miyokardiyal oksijen desteğinin kısıtlı olması durumunda iskemiye arttırır. Ventriküler taşikardiyi (VT) tetikleyebilir ve ani ölüme neden olabilir. Kronik adrenerjik aktivasyon sonucu artmış olan dolaşan ve lokal NA konsantrasyonları, miyositlerde hipertrofi meydana getirir. NA miyositler üzerine doğrudan toksik etki gösterir, intrasellüler kalsiyumu arttırarak miyokardiyal hücrelerin ölümüne sebep olabilir yahut programlı hücre ölümünü uyararak apoptoz meydana getirebilir.

#### **b. Renin anjiyotensin sistemi (RAS) aktivasyonu:**

KY'de, arteriyel basıncı korumak için adrenerjik sistem aktivasyonu ile birlikte RAAS aktive olur. Renin, renal afferent arteriyollerdeki juxtaglomeruler hücrelerde sentezlenen ve salgılanan bir enzimdir (31,32). Karaciğerde sentezlenen ve salınan anjiotensinojenin anjiotensin I'e dönüştürmesini sağlar (32). Anjiyotensin konvertin enzim (ACE) de, anjiyotensin I'i, anjiyotensin II'ye çevirir. Anjiotensin II'nin, sodyum ve su tutucu (33), profibrotik ve proinflamatuvar (34) etkileri vardır. Bu etkilerini anjiotensin II reseptörleri üzerinden gösterir. Anjiotensin II reseptör tip 1 (AT1) ve anjiotensin reseptör tip 2 (AT2) olmak üzere iki tip reseptörü vardır. Etkisinin büyük kısmını AT1 üzerinden gösterir (35). Anjiyotensin II'nin iki tip reseptörü vardır. Anjiyotensin II reseptör 1 (AT1 reseptör) arteriyel vazokonstriksiyon, hücresel hipertrofi, miyositlerde apoptozis, polidipsi, noradrenalin (NA) salınımı, kan damarlarının NA'e duyarlılığında artış, arginin vazopressin (AVP) ve aldosteron salınımına aracılık ederken, anjiyotensin II reseptör 2 (AT2 reseptör) vazodilatasyon yapar, remodelingi baskılar. NA gibi anjiyotensin II de kardiyak miyositlere direkt toksik etkilidir. RAAS'nin aktivasyon düzeyi KY'nin şiddeti ve prognozu ile ilişkilidir (36). Hem iskemik hem idiyopatik dilate kardiyomyopati hastalarının miyokard dokusunda AT1 alt tipinde azalma gözlenmiştir. Aldosteronun önemi, iki büyük klinik çalışmayla gösterilmiştir.

Randomize aldactone değerlendirme çalışması (RALES), düşük doz spironolaktonun, sistolik disfonksiyonla ilişkili kronik kalp yetmezliği hastalarının sağkalımını iyileştirdiğini göstermiştir (37). Bu etki hacim veya elektrolit durumundaki değişikliklere bağlanamaz. Eplerenone's neuroHormonal Efficacy and SURvival Study (EPHESUS) çalışması da aynı şekilde selektif aldosteron reseptör antagonisti eplerenonun erken uygulanmasının miyokard infarktüsü sonrası sağkalım süresini uzattığını göstermiştir (38).

Sonuç olarak KY'de anjiotensin II; vazokonstriksiyon, sodyum ve su tutulumu ile akut dönemde kan basıncını düzenlerken, kronik sitümlasyonu norepinefrin ve aldosteron salınımını arttırır.

**c.Natriüretik Peptidler:** Natriüretik peptit sistemini oluşturan 5 natriüretik peptid mevcuttur. Atriyal natriüretik peptit (ANP), brain natriüretik peptit (BNP), C-natriüretik peptit (CNP), ürodilantin, dendroaspis natriüretik peptid (DNP). Atrial natriüretik peptid atrial miyositlerden atriumlardan atriyum gerilme basıncı artışı sonucunda atriyal miyositlerden ProANP şeklinde salgılanır. KY hastalarında sağlıklı insanlara göre salınımı daha fazladır (39). Brain natriüretik peptid temel olarak ventrikül olmak üzere hem atriyum hem ventrikül miyositlerinden ProBNP şeklinde salgılanır (40). C tip natriüretik peptid endotel hücrelerinde salgılanır. ANP ve BNP ye göre hipotansif etkisi daha azdır natriüretik ve diüretik etkisi yoktur. Vazodilatatör, venodilatatör ve antiproliferatif olarak etki eder (41). Dendroaspis natriüretik peptid natriüretik, diüretik, kardiyak yükü azaltıcı etkileri yanında ciddi hipotansif etkisi bulunmaktadır (42). Ürodilantin renal kaynaklı lokal etkili hormondur. Natriüretik ve diüretik etkilidir (43). Natriüretik peptitler için en az üç reseptör tanımlanmıştır: A, B ve C reseptörlerdir. A ve B reseptörleri, peptitlerin vazodilatatör ve natriüretik etkilerine aracılık ederler. C tipi reseptör, öncelikle nötral endopeptidaz ile birlikte peptitlerin seviyelerini düzenleyen bir klirens reseptörü olarak etki gösteriyor gibi görünmektedir (44). Damar düz kası ve kalp hücrelerinde natriüretik peptit Cgmo aracılığı ile hücre içi kalsiyum içeriğini değiştirerek vazodilatasyona neden olmaktadır (40). Benzer mekanizmalarla natriüretik

peptidler sempatik sinir sisteminin anjiotensin II ve arginin-vazopressinin miyositler üzerindeki etkilerine engel olur. Özellikle kronik KY de natriüretik peptid aracılığı ile hücre içi kalsiyum azalması, diğer natriüretik peptid aracılığıyla hücre içi kalsiyum azalması, diğer nörohormonların zararlı hücrel etkilerini ve remodelling üzerine etkilerinin bir bölümünü düzenler ve düzeltir (45). Natriüretik peptidler afferent renal arteriyolde vazodilatasyon, efferent renal arteriyolde vazokonstrüksiyon yaparak glomerular filtrasyon hızını artırır (46). BNP düzeyi, KY dışında yaşlılarda, kadınlarda, böbrek yetmezliği olan hastalarda, akciğer hastalığında, malignitelerde,  $\beta$  bloker tedavisi alanlarda ve kalbin ventriküllerine binen yükü arttıran her durumda yükselir (47). Ani pulmoner ödemde, ventriküllerin BNP'yi üretip salarak bu peptidin dolaşımdaki düzeyini arttırmaya yetecek zamanı yoktur. Bu testin en yararlı olduğu hasta grubu, öykü, fizik muayene ve akciğer grafileri KY'yi düşündüren fakat tanı koydurucu olmayan hastalardır. BNP ve NT-proBNP düzeyleri, KY'nin şiddeti ile ilişkilidir (47). Acil servise dispne ile başvuran hastalarda, başvuru anında ölçülen BNP düzeyleri, izleyen altı ay içindeki kardiyak olaylar için yüksek düzeyde öngördürücü bulunmuştur (48). KY'nin nörohormonal profilini değerlendirmede kullanılacak belirteçler arasında BNP en iyi adaydır. Çünkü diğer markerler gibi egzersiz ve pozisyondan etkilenmez, stabildir, ölçümü kolay olup geniş bir dağılım aralığı yoktur (49). KY'den ölen hastaların otopsilerinde kandaki ve dokulardaki BNP ve ANP düzeyleri karşılaştırıldığında kandaki BNP'nin dokulardaki BNP'yi çok iyi yansıttığı, ANP için ise böyle bir ilişkinin gösterilemediği bildirilmiştir. (50).

**d. İnflamatuvar Sitokinler:** KY'de tümör nekroz faktörün ve interlökin-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin dolaşımdaki seviyelerinin arttığı gösterilmiştir (51). Çoğunlukla makrofajların ve lenfositlerin ürünleri olan bu proteinler, KY'de miyokarddan kaynaklanır. Miyositlerde ve miyokardda saptanan diğer hücrelerde büyümeyi ve gen ekspresyonunu düzenleyebilir (52). Üzerinde en fazla çalışılan ve bilgi edinilen TNF- $\alpha$ ' dır. Deneysel olarak TNF- $\alpha$  nın sürekli infüzyonu LV fonksiyonlarında azalmaya ve miyositlerde hipertrofik büyümeye neden olur (53).

**e. Nitrik Oksit (NO):** Nitrik oksit, nitrik oksit sentaz'ın (NOS) üç izoformu tarafından üretilir. NOS-1 (nNOS, nöronal NOS), NOS-2 ( iNOS, indüklenbilir NOS) ve NOS-3 (eNOS, endotelial NOS)'u içeren bütün bu 3 izoform kalpte bulunur. Endotel, NO, prostasiklin, endotel kaynaklı hiperpolarize faktör aracılığıyla vasküler hemostazı kontrol eder. KY'de hastalığın şiddeti ile ilişkili ama altta yatan nedenden bağımsız endotele bağımlı vazodilatasyonda azalma vardır. Nitrik oksidin prekürsörü olan L-arjininde azalma, ENOS ekspresyonunda azalma, farmakolojik ve mekanik uyarılar sonucu NO nun reseptöre bağımlı salınımında azalma ve oksidatif stresteki artışa bağlı olarak NO yıkımındaki artış endotel disfonksiyonuna katkıda bulunur. LV fonksiyonu bozulunca arteriyel kan akımı azalır, bu da duvar stresinin azalmasında sonuçta da NO'nun daha az üretilmesine ve dilatasyonun azalmasına neden olur. NO'nun miyokard üzerine etkileri karmaşıktır. KY'li hastalarda NOS-3 ekspresyonunda ve aktivitesinde azalma sonucu, NO'nun vazodilatasyon özelliği körelmiştir. KY'de NOS-3'e bağlı NO azalırken, NOS-2'ye bağlı NO oluşumu artar (54).

#### **2.1.5.3. Miyokardiyal “Remodeling” (Yeniden şekillenme)**

KY'nin gelişmesine bağlı oluşan kronik hemodinamik stress sonucunda kalbin boyutlarında şeklinde yapısında ve fonksiyonlarında oluşan değişikliklere remodelling denir. Yeniden şekillenme kardiyak miyosit biyolojisi, hacmi, miyosit dışındaki komponentlerin hacmi ve ventriküler şekli üzerine önemli etkiye sahiptir. Yeniden şekillenme başlangıçta kardiyak debiyi ayarlamak için adaptif bir mekanizma olsa da, uzun dönem etkileri kötüdür. Mekanizmalar tablo 2 de gösterilmiştir.

##### **Miyosit biyolojisindeki değişiklikler**

Eksitasyon kontraksiyon eşleşmesi  
Miyozin ağır zincir gen ekspresyonu  
Beta adrenerjik desensitizasyon  
Hipertrofi  
Miyositolisis  
Sitoskeletal proteinler

##### **Miyokardiyal değişiklikler**

Miyosit kaybı  
Nekroz  
Apoptoz  
Otofaji



**Sol ventrikül geometrisinde değişiklik**

Sol ventrikül dilatasyonu  
Sol ventrikül sferisitesinde artış  
Sol ventrikül duvar incelmesi  
Mitral kapakta yetersizlik

**TABLO:2.** Ventriküler yeniden şekillenme tipleri**2.1.6. Semptom ve Bulgular****2.1.6.1. Kalp yetersizliğinde klinik semptomlar**

**Nefes darlığı (Dispne):** Dispne nefes almanın rahatsız edici bir şekilde farkında olmaktır (55). Sol KY'nin en sık görülen konjestif semptomudur. Önceleri eforla, zaman içinde istirahatte hissedilecek şekilde progresif bir artış söz konusudur. LV disfonksiyonu sonucunda ventrikül diyastol basıncı ve sol atriyal basınç artar. Bu da pulmoner vasküler basıncı arttırıp, diğer alanlara sıvı geçişini kolaylaştırır. Akciğer kompliyansı azalır ve akciğer sertleşir. Ayrıca akciğer intersitisyel volümündeki artış akciğerlerdeki jukstakapiller reseptörleri aktifleştirerek taşipneye neden olur. Hafiften şiddetliye doğru dispne sınıflaması: efor dispnesi, ortopne, paroksismal noktürnal dispne, istirahat dispnesi, pulmoner alveoler ödem şeklindedir.

**Ortopne:** Sırt üstü yatma ile gelişen, başın yükseltilmesini ya da oturma konumuna geçilmesini takiben kısa sürede gerileyen dispnedir. Başka bir ifade ile dispne nedeniyle sırt üstü yatamamadır. Ayakta iken yer çekimi sebebiyle alt ekstremitelerde ve abdomende biriken kan sırt üstü yatınca toraksa doğru yer değiştirir. Yetersizlik içindeki sol kalp bu artmış venöz dönüşü akciğerlerden periferine yeterince pompalayamaz. Pulmoner venöz ve kapiller basınçlar artar. İntersitisyel ödem olur, pulmoner kompliyans azalır, hava yolu direnci artar, dispne oluşur.Paroksismal noktürnal dispneden farkı ani oluşmasıdır. Trepopne, ortopnenin lateral dekübitis pozisyonuyla sınırlı nadir bir formudur ve bu pozisyon esnasında büyük damarlarda gelişen distorsiyon sonucu oluştuğu düşünölmektedir.

**Paroksizmal Noktürnal Dispne:** Yattıktan iki-beş saat sonra boğulma duygusu ile uyandıran, sıklıkla öksürük, wheezing, terlemenin eşlik ettiği, oturunca yaklaşık yarım saatte geçen dispne nöbetidir. Rahatlamak için oturup veya kalkıp ve hatta pencereyi açıp hava açıklığını gidermesi gerekir. Sırtüstü yatınca intersitisyel sıvı reabsorpsiyonu artar ve torasik kan volümü artar. Bunun yanında diyafragma elevasyonu da olur. Ayrıca uykuda LV'nin adrenerjik desteği kalkar ve solunum merkezi gece uykuda deprese olur.

**Egzersiz İntoleransı:** Egzersiz kapasitesindeki azalmanın temel nedeni, kalbin egzersiz sırasında kas dokusuna yeterli miktar kanı sağlamasındaki yetersizliği ve pulmoner vasküler konjesyona bağlı dispne gelişimidir. Azalan periferik vasküler yanıt, anormal iskelet kası metabolizması, iskelet ve solunum kaslarının kondüsyonunun bozulması ve anemi egzersiz intoleransına katkıda bulunur.

**Periferik Ödem:** Genelde bacak ve ayak bileği şişliği şeklinde ifade edilir. Periferik konjesyona bağlı olarak intersitisyel alana sıvı transüstasyonu sonucu olur. İlerleyen dönemlerde kardiyak siroza bağlı gelişen hipoalbuminemi de olaya katkıda bulunur.

**Kuru Öksürük:** Kuru öksürük sol KY'nin ilk ve tek bulgusu olabilir. Sol KY'de pulmoner venöz hipertansiyon, pulmoner intersitisyel ve alveolar ödem sonucunda trakeal bronşiyal solunum yollarında gelişen ödem ve sekresyon öksürüğe neden olur. Öksürük yatar pozisyonda oluşur ya da artış gösterir, oturmakla hafifler veya kaybolur. Böyle bir tablo geliştiğinde, kardiyak astım terimini kullanmak yanlış olmayacaktır, yatarken olan öksürük ise ortopedik eşdeğeri olarak kabul edilir.

**Noktüri:** Noktüri 24 saatlik toplam idrar hacminin üçte birinden fazlasının gece çıkarılmasıdır. Hasta gündüz ayakta iken idrar oluşumu gün boyu baskılanır, gece sırt üstü yattığında renal vazokonstriksiyon azalır. Kalp debisi ve böbrek kan akımı artar. Ayrıca yatar pozisyonda sol atriyum basıncının artması ile oluşan natriüretik peptid salınımı da noktüriye katkıda bulunur.

**Serebral Semptomlar:** İleri evre KY olan yaşlı hastalarda, özellikle altta yatan serebrovasküler hastalığı bulunanlarda konfüzyon, bellek kaybı, anksiyete, baş ağrısı, uykusuzluk, karabasanlar ve nadiren de dezoriyantasyon, deliryum ve hatta halüsinasyonlarla birlikte psikoz görülebilir.

**Sağ kalp yetersizliği semptomları:** Konjestif hepatomegali, sağ üst kadranda veya epigastriyumda, genellikle künt bir ağrı veya ağırlık olarak tanımlanan rahatsızlık yaratabilir. Anoreksi, bulantı, şişkinlik, yemeklerden sonra dolgunluk hissi ve konstipasyon gibi diğer gastrointestinal semptomlar, karaciğerin veya diğer gastrointestinal sistemin konjesyonuna bağlıdır.

### **2.1.6.2. KY’de Fizik Bulgular**

**Genel Görünüm:** Hafif veya orta derece KY olan hastalar, muayene odasına gelmeden önce dinlenmemişlerse dispneik görünümde olurlar. Adrenerjik aktivasyon sonucu taşikardik ve periferik vazokonstriksiyon nedeni ile de ekstremiteler soğuk, soluk ve parmaklar siyanoze olabilir. Uzun süreli ciddi KY, anoreksiye yol açarak kaşeksi oluşmasına katkıda bulunur. Bağırsaklardaki konjesyona bağlı oluşan yağ emilim bozukluğu ve protein kaybettiren enteropati, TNF gibi sitokinlerin serumdaki seviyelerinin artışı da kardiyak kaşeksi denilen bu olaya katkıda bulunur.

**Boyun ve Akciğer Muayenesi:** İleri KY olgularında anemi ve düşük debi nedeniyle yüz ve konjunktivalar soluktur. Aşırı nörohümorale aktivasyona bağlı olarak göz kapaklarında retraksiyon izlenir. Hastada semptomların şiddetine göre burun kanatlarının solunuma katılımı ve perioral siyanoz izlenebilir. Hastada sistemik venöz hipertansiyona ait bulgular juguler venlerin muayenesi ile saptanabilir. Juguler ven vurusu sağ atriyum kontraksiyonu ile oluşur ve sağ atriyum basıncını yansıtır. Böylece juguler ven vurusu inspeksiyonu ile özellikle sağ kalbin yapısal ve fonksiyonel durumu hakkında bilgi verir. Hastanın belden üstü, yer ile 45 derece açı yaparken sternal açıdan itibaren 4 cm’den fazla boyun ven dolgunluğu olması, artmış sağ atriyal ve santral venöz basıncı, dolayısıyla sistemik venöz hipertansiyonu işaret eder. Normalde juguler basınç, nefes verme ile düşer. KY’de veya konstriktif perikarditte aksine artar. Buna Kussmaul Bulgusu denir. Alveollere ve hava yollarına sıvı geçişi sonucu akciğerlerde raller duyulabilir. Yetersizliğin şiddeti ile orantılı

olarak apekten bazale kadar yayılabilir. Plevral venler sistemik ve pulmoner venöz yataklara boşaldıkları için, KY sonucu bu yataklarda gelişen basınç yükselmesi plevral efüzyona yol açabilir. Efüzyon genellikle bilateraldir. Tek taraflı ise her zaman sağ taraftadır (56). Efüzyon bölgelerinde solunum sesleri azalmıştır. Sıvı miktarı 200-250 ml'yi aştığında perküsyonda matite alınır.

**Kardiyak Muayene:** Kardiyomegali, akut gelişen KY'de görülmez. Kronik KY'de sık görülür. Yetersizlik için spesifik bir bulgu değildir. Muayenede palpasyonla kalp tepe sola ve aşağı doğru yer değiştirir. Taşikardi, kompensasyon mekanizması sebebiyle 90-100/dk civarında sinüzal taşikardi izlenir. Genellikle LV'den kaynaklanan, S2'den 130-160 msn sonra prodiyastolik galo (S3 galo) duyulabilir. S3 çocuklarda ve genç erişkinlerde fizyolojik olarak duyulabilirken, kırk yaş üzeri sağlıklı bireylerde nadiren duyulur. Pulsus alternans, sinüs ritmindeki olgularda her iki nabız vurusundan birinin diğerine göre daha büyük genlikte olmasıdır (57). Ayrıca pulmoner arter basıncının artmasıyla P2 belirginleşir ve daha geniş alana yayılır (58).

**Karın Muayenesi:** Hepatomegali, asit, palpasyonda hassasiyet ve hepatojuguler reflü tesbit edilebilir.

### 2.1.7. Laboratuvar Tetkikleri

**Hematolojik ve biyokimyasal tetkikler:** KY'li hastaların tanısal amaçlı rutin kan testleri içerisinde; tam kan sayımı, serum elektrolitleri, serum kreatinini, serum glukozu, serum karaciğer enzimleri ve idrar tahlili bulunmaktadır. Klinik bulgulara göre, tiroid stimule edici hormon, serum üre ve ürik asit seviyesine bakılabilir. Akut alevlenmeler sırasında, kardiyak enzim ölçümleri ile Mİ dışlanır (59).

**Natriüretik peptidler:** BNP ve NT-proBNP KY tanısına yardımcı olur. Yeni tanı aşamasındaki KY'de (özellikle acil koşullarındaki kardiyak dispnenin ayırt edilmesinde), KY'nin prognoz tayininde ve tedavinin yönlendirilmesinde yardımcı olur. Natriüretik peptidlerin, negatif prediktif

değerleri daha anlamlıdır (%90'dan daha fazla). Bu nedenle dispne yakınmasıyla başvuran hastaların kardiyak sebepli olup olmadığının dışlanmasında çok daha değerlidir (2, 39, 40).

**Elektrokardiyografi (EKG):** On iki derivasyonlu standart EKG, etiyoloji ve ayırıcı tanı için gereklidir.

Ayrıca başlangıç EKG'si hastalık seyri esnasında gelişebilecek patolojileri ayırt etme imkânı sağlar.

Tablo 3 de KY'de görülen EKG bulguları özetlenmiştir

**Göğüs Röntgeni:** Rutin olarak değerlendirilmesi gereken bir tanı aracı olan göğüs röntgeninde özellikle kardiyomegali veya geniş bir perikardiyal effüzyona işaret eden kardiyotorasik oran artışı gözlenir. Bunun yanında pulmoner venöz konjesyonun derecesine bağlı olarak interlober fissürlerin kalınlaşması interstisyel ödem, plevral effüzyon, interlober fissürlerde lokalize sıvı (Fantom tümörü), pulmoner ödemin kelebek kanadı manzarası ve budanmış ağaç görünümü gözlenebilir. Tablo 4'de KY'de sık görülen telekardiyografi bulguları özetlenmiştir.

### KALP YETERSİZLİĞİNDE YAYGIN EKG ANORMALLİKLERİ

Anormallik	Nedenler	Klinik anlam
Sinüs taşikardisi	Dekompanse KY,anemi,ateş Hipertroidi	Klinik değerlendirme Lab inceleme
Sinüs bradikardisi	Beta blokör,digoksin,antiaritmik Hipotiroidi,hasta sinüs sendrom	İlaç tedavisine kontrol Lab inceleme
Atrial taşikardi/flutter/fibrilasyon	Hipertroidi, enfeksiyon Enfarktüs	AV iletim yavaşlatan, cvd ablasyon, antikoagülasyon
Ventriküler aritmiler	İskemi, kardiyomiyopati, miyokardit Digoksin intx, hipokalemi hipomagnezemi	Lab incelemesi,egzersiz, koroner anjiyografi,ICD
İskemi/enfarktüs	Koroner arter hastalığı	Ekokardiyografi,troponin, koroner anjiyografi
Q dalgaları	Enfarktüs,sol dal bloğu Hipertrofik kardiyomiyopati,pre-eksitasyon	Ekokardiyografi
Sol ventrikül hipertorfisi	Hipertansiyon,aort kapak Hastalıkları, Hipertrofik kardiyomiyopati	Ekokardiyografi

Atrio-ventriküler blok	Enfarktüs,ilaç toksisitesi Miyokardit,sarkoidoz Lyme hastalığı	İlaç tedavisini kontrol pacemaker,sistemik hastalık öyküsü
Mikrovoltaj	obezite,amfizem Amiloidoz	ekokardiyografi toraks grafi

**Tablo. 3:** KY’de sık görülen EKG bulguları

### KALP YETERSİZLİĞİNDE YAYGIN TELEKARDİYOĞRAFI ANORMALLİKLERİ

Anormallik	Nedenler	Klinik anlam
Kardiyomegali	Ventriküllerde,atriyumlarda dilatasyon	Ekokardiyografi
Ventriküler hipertrofi	Hipertansiyon,aort kapak hastalıkları,hkmp	Ekokardiyografi
Normal pulmoner bulgular	Pulmoner konjesyon olasılık düşük	Ciddi pulmoner hastalık olasılığı düşük
Pulmoner venöz konjesyon	sol ventrikül dolum basıncı	sol kalp yetersizliğini doğrulanır
İnterstisyel ödem	sol ventrikül dolum basıncı	sol kalp yetersizliği doğrulanır
Plevral efüzyon	Dolum basıncı artışları bilateral ise KY olasılığı yüksek,pulmoner Enfeksiyon ,cerrahi girişim veya malign efüzyon	tanı ve tedavi merkezi düşün
Kerley B çizgileri	Lenfatik basınç artışı	Mitral stenoz veya Kronik KY

**Tablo. 4:** Kalp yetmezliğinde sık görülen telekardiyografi bulguları

**Ekokardiyografi:** İki boyutlu, M-mod ve Doppler ekokardiyografi en önemli tanı ve takip aracıdır. Sistolik ve diyastolik fonksiyonlar, kalp boşluğu boyutları, hipertrofi, kasılma bozuklukları, kapak hastalıkları, perikardiyal ve plevral effüzyonlar değerlendirilir. Dobutamin stres ekokardiyografi, hibernasyon ve bozulmuş LV sistolik fonksiyonunun eşlik ettiği aort darlığının tanısında ve tedavi planlanmasında faydalı bir tetkiktir.

**Diğer Non-invazif Tetkikler:** Dinlenme sırasında uygulanan ekokardiyografinin yeterince bilgi vermediği hastalarda ve KAH olanlarda uygulanabilecek diğer invazif olmayan yöntemler arasında

sintigrafik yöntemler, kardiyak manyetik rezonans ve bilgisayarlı tomografi görüntüleme yöntemleri sayılabilir.

**Kalp Kateterizasyonu:** Swann-Ganz kateteri ile sağ kalp kateterizasyonu rutinde tanı veya prognoz için kullanılmaz. Yoğun bakım şartlarında kötüleşen hastalarda intravenöz tedaviye cevabı izlemek amacıyla kullanılabilir. Koroner anjiyografi, angina pektorisli ve/veya miyokard iskemisinin başka kanıtı olan ve uygun anti-iskemik tedaviye yanıt vermeyen hastalara yapılır. Ayrıca etiyojisi bilinmeyen, refrakter KY olan hastalarda ve ağır mitral yetersizliği ve aort kapak hastalığı olan hastalarda da koroner anjiyografi endikasyonu vardır.

### 2.1.8. Tanı ve Evrelemeler

KY tanısı için klinik bulguların daha ön planda dikkate alındığı Framingham Kriterleri kullanılabilir (60). Framingham KY tanı kriterleri Tablo 5 'de gösterilmiştir. Bu kriterlere göre 2 majör veya 1 majör ve 2 minör kriter tanı için yeterlidir. KY hastalarını sınıflandırmak, hem hastanın klinik durumunu anlamaya hem de tedavi şeklini belirlemeye yardımcı olur.

<b>Major kriterler</b>	<b>Minör kriterleri</b>
Paroksizmal nokturnal dispne	Pretibial ödem
Boyunda venöz dolgunluk	Efoela gelen nefes darlığı
Raller	Hepatomegali
Radyolojik olarak kardiyomegali	Plevral mayi
Akut akciğer ödemi	Kalp hızı > 120 sdk
S3 galo	Vital kapasitede azalma
Hepatojuguler reflü	
Otopside pulmoner konjesyon veya kardiyomegali	
KY tanısıyla 5 günde 4.5 kg ve üzerinde kayıp	
Dolaşım zamanı > 25 saniye	
Santral venöz basınç > 16 mmhg	

**Tablo.5:** Framingham kalp yetmezliği kriterleri

## **New York Kalp Cemiyetinin (NYHA) kullandığı fonksiyonel sınıflama;**

**Sınıf I:** Yapısal kalp hastalığı olan hastanın fiziksel aktivitesinde hiç bir kısıtlama ve semptom oluşmaması

**Sınıf II:** Fiziksel aktivitenin hafif kısıtlandığı, aktivite sırasında yorgunluk, çarpıntı, nefes darlığı ve anjinal ağrının gelişmesi

**Sınıf III:** Olağan fizik aktiviteden daha hafif aktivitede bile yorgunluk, çarpıntı, nefes darlığı ve anjinal ağrının gelişmesi

**Sınıf IV:** Semptomsuz hiçbir fizik aktivitenin yapılamaması, istirahatte bile semptomların devam etmesi.

### **2.1.9.Kalp Yetersizliğinde Tedavi**

Tedavinin amacı mortaliteyi, hospitalizasyonu,natriüretik peptid seviyesini azaltma ve LV remodelingi döndürmektir. Efektif farmakolojik tedavi ve CRT, semptomlarda düzelme, yaşam kalitesinde ve fonksiyonel kapasitede artma sağlamaktadır. ACE-İ ve BB'ler tanı konduğunda hastaya en kısa zamanda başlanmalıdır. ACE-İ remodelingi önleme etkisi ve BB'lerin LVEF'de artış, anti-iskemik özellikten dolayı ani kardiyak ölüm riskinde azalma yapması en önemli patolojik etkileridir.

### **Anjiotensin Konverting Enzim İnhibitörleri Mortalite Çalışmaları**

Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS) ve Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD-Treatment) çalışmalarında 2800 hastaya enalapril, digoksin, diüretik ve %10'dan az hastaya BB verilmiştir. CONSENSUS çalışmasında % 53'üne spirinolakton ve ACE-i tedavisi ile mortalite ve hastaneye yatış azaltmıştır (165, 166). Egzersiz toleransı ve yaşam kalitesinde artma sağlanmıştır. ATLAS çalışmasında (Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival) esas olarak orta şiddette ve şiddetli KY bulunan 3164 hastaya randomize düşük doz ve yüksek doz lisinopril verilmiştir ve yüksek doz lisinopril verilen grupta %15 oranında ölüm ve hospitalizasyonda azalma sağlamıştır (167). Kaptoprille yapılan SAVE (The Survival and Ventricular Enlargement), ramiprille yapılan AİRE (Acute Infarction Ramipril Efficacy), trandolaprille yapılan TRACE (The TRAndolapril Cardiac Evaluation)



çalışmalarında ölümlerde % 29 RRA (rölatif risk azalması) ve hastaneye yatışlarda % 26 RRA sağlanmıştır.

### **Anjiotensin Konverting Enzim İnhibitörleri Kontraendikasyonları**

Anjiyoödem öyküsü, bilateral böbrek arter stenozu, serum K>5.0 mmol/L, serum kreatinin >220mol/l (2,5mg/dl), şiddetli aort stenozu sayılabilir.

### **Anjiotensin Konverting Enzim İnhibitörleri İle Tedavide Takip**

Başlangıçta ve ilk doz başlandıktan 1-2 hafta sonra böbrek fonksiyon testi ve serum elektrolit kontrolü yapılmalıdır. 2-4 hafta sonra doz yükseltme, sonrasında böbrek fonksiyon testi, elektrolitlerin kontrolü önerilmektedir. Böbrek fonksiyon testi elektrolit kontrolü idame dozdan sonra 1-3-6. aylarda rutin yapılması önerilmektedir. Kreatinin seviyesinde % 50'ye kadar artış normal kabul edilmektedir. Kreatinin 3-3,5 mg/dl arasına gelirse doz yarıya düşülmelidir. Kreatinin 3,5 mg/dl üzerine çıkarsa ilaç kesilmelidir. Yine potasyum seviyesi dikkatli takip edilmelidir. Potasyum seviyesi 5,5 mg/dl üzerine çıkarsa doz yarıya düşülmelidir. 6 mg/dl üzerine çıkarsa ilaç kesilmelidir. Öksürük varsa ARB'ye geçiş önerilmektedir.

### **Beta Bloker Çalışmaları**

3 ana çalışmada 9000 semptomatik hasta alınmıştır. CIBIS II (The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II), COPERNICUS (Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Trial), MERIT-HF (The Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Chronic Heart Failure) çalışmalarda mortalite azalması RRA % 34, hospitalizasyonda RRA % 28 saptandı. SENIORS (Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors with Heart Failure) çalışmasında LVEF'si düşük 2128 hasta üzerinde mortalite ve hospitalizasyonda % 14 RRA azalması olmuştur. BEST (The incomplete Bucindolol Evaluation in Acute myocardial infarction Trial) çalışmasında parsiyel agonist busindolol ile mortalitede azalma sağlanmamıştır. COMET ( Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in heart failure in the carvedilol or metoprolol European Trial) çalışmasında carvedilol ile metoprolol tartarat karşılaştırılmasında carvedilol ile sağkalım artışı daha fazla bulunmuştur.

### **Minerakortikoid/Aldosterone Reseptör Antagonistleri**

RALES (The Randomized Aldactone Evaluation Study) çalışmasında LVEF < % 35 NYHA class II-IV'de olan 1663 hastanın tedavisine spironolakton eklenmiş ve %30 mortalite ve %35 oranında hospitalizasyonda azalma sağlanmıştır. EPHESUS (eplerenone in patients with heart failure due to systolic dysfunction complicating acute myocardial infarction) 6663 hastaya (LVEF<40 altında olan) akut miyokard infarktüsünden 14 gün sonra tedaviye 25-50 mg eplerenon tedavisi eklenmiş %15 RRA azması sağlanmıştır. EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Survival Study in Heart Failure) 2737 hastaya (LVEF<30, QRS > 130 ms) eplerenone verilmiştir. %37 sağ kalımda artma sağlanmıştır.

### **Anjiotensin Reseptör Blokörleri**

Val-HEFT (The Valsartan Heart Failure Trial) ve CHARM-Added (Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity) çalışmalarında 7600 hasta randomize edilmiştir (168,169). CHARM-Added mortalitede %16, KY ağırlaşmasına bağlı hastanede yatışlarında %24 oranında azalma bulunmuştur.

### **Digoksin ve Diğer Dijital Glikozidleri**

DIG (Digoxin Investigation Group) çalışmasında 6800 hasta üzerinde yapıldı ve digoksin tedavisi ile mortalitede azalma sağlanmamıştır. KY kötüleşmesine bağlı hastaneye başvuruda %28 oranında azalma sağlanmıştır.

### **Diüretikler**

Dispne ve ödem gibi semptomlar için kullanılmaktadır. KY hastalarında mortalite ve morbidite üzerine anlamlı etkileri yoktur. Loop diüretikleri tiazidlere göre daha güçlüdür. Böbrek fonksiyonu kötü hastalarda tiazidlerin etkisi azdır. LVEF düşük hastalarda loop diüretikleri tiazidlere tercih edilir. Dirençli ödem için beraber kullanımları önerilmektedir. Hipotansiyon ve renal disfonksiyondan kaçınmak için doz ayarlaması gereklidir.

## **2.2.Sağ Ventrikül Fonksiyonu Ve Yetersizliği**

RV'in sağlıklı bireylerdeki ve hastalıklar esnasındaki rolü hakkındaki bilgilerimiz, LV'ye kıyasla daha azdır. RV kas kütesinin daha az olması ve sadece bir organa kan pompalamak gibi sınırlı görev yapması ve miyokard iskemisi, kardiyomiyopati veya valvulopati gibi hastalıklardan daha nadir etkilenmesi nedeniyle; kardiyovasküler sistemi etkileyen patolojik olaylardan etkilenen bir kurban olarak görülmektedir. Şekline ve volüm bağımlılığına bağlı olarak RV'nin tam olarak ve tekrarlanabilir bir şekilde ölçümünü göstermek zordur (61). Bu sebeple RV ölçümü için değişik tekniklere başvurulmuştur. Bugüne kadar RV fonksiyonlarını kardiyak USG ile değerlendirmek adına çok az girişim olmuştur. Bu RV'nin kompleks üç boyutlu yapısı ve nonkansantrik kasılma paternine bağlı olabilir. Bu sorunlar global ve bölgesel RV fonksiyonlarının değerlendirilmesini zorlaştırmaktadır. RV konusundaki bilgilerimiz sınırlı olsa da, birçok hastalıkta RV fonksiyonunun bozulduğu düşünüldüğünde ve bu fonksiyon bozukluğunun hastalıkların klinik seyri ve sonuçları üzerinde oluşturduğu etkiler göz önüne alındığında, RV'nin hastalıklarda önemli bir bileşen olduğu ve bu konu hakkında edineceğimiz bilgilerin büyük önem taşıyacağı öngörülebilir. Bunlar içinde belki de en önemlisi, çeşitli akciğer hastalıklarının seyrinde ortaya çıkan veya pulmoner vasküler hastalık sonucu gelişen pulmoner hipertansiyondur. Diğer hastalıklar RV'yi değişik yollarla etkilemektedir. Bunlar arasında LV veya RV'ye özgü kardiyomiyopatiler, RV iskemisi veya infarktüsü, pulmoner kapak veya triküspit kapak hastalığı ve soldan sağa şantlar bulunur.

### **2.2.1. Normal fonksiyonlu sağ ventrikül**

RV, LV ile aynı atım hacmini pompalamaktadır fakat pulmoner damar yatağındaki direncin daha düşük olması nedeniyle, LV'nin taşıdığı atım yükünün %25' ini gerçekleştirir. Bu yüzden, (Laplace kanununa göre) RV daha ince duvarlıdır ve daha esnektir (kompliyansı daha fazladır). Kalbin bu boşluğunun geometrisi karmaşıktır. RV sternumun hemen arkasında en ön yerleşimli kalp boşluğudur. Triküspid ve pulmoner kapaklarla sınırlandırılmıştır. Goor ve Lillehi tarafından önerildiği gibi 3 kısımda incelenir. İnlet (Sinüs); triküspid kapak, kordalar ve papiller kasları içerir. Trabeküllü apikal kısım İnfundibulum (Konus, Outlet); RV pulmoner dolaşım direncinin düşük

olması nedeniyle sol ventrikülün iş gücünün ancak %25'ini kullanarak aynı kan atım hacmine sahiptir. Bu nedenle sola göre duvarları daha ince ve daha esnektir. Atım hacmi büyük oranda uzunlamasına kısalma ile sağlanır. RV serbest duvarı kanlanmasını başlıca sağ koroner arterden alır. Sistol ve diastolde değişmez. RV, LV ile birçok açıdan bağlantılıdır. Örneğin; ortak bir duvarları (septum) vardır, etrafları aynı epikard lifleriyle sarılmaktadır, RV serbest duvarı anterior ve posterior septumla bağlantılıdır ve perikard boşluğunu beraber paylaşmaktadırlar. Septum ve serbest duvar, RV fonksiyonuna neredeyse eşit oranda katılmaktadır. RV serbest duvarının kanlanması esas olarak sağ koroner arterden sağlanmaktadır ve hem sistolde hem de diastolde eşit kan akımı olmaktadır. Sol anterior inen koroner arter septumun anterior 2/3' ünü, posterior inen koroner arter ise septumun inferoposterior 1/3' ünü beslemektedir.

#### **Sol Tarafı Kardiyak Patolojilerde Sağ Ventrikül**

Sol kalp dilatasyonunun, RV fonksiyonlarını etkileyebileceği hipotezi 1910' larda ortaya atıldı (61). Buna rağmen, konjestif kalp yetersizliğinde RV'in rolü son zamanlarda önem kazanmaya başlar (62), çünkü daha önce bunun pasif bir etkilenme olduğu düşünülmüştür (63). Pulmoner hipertansiyonun en sık nedeninin, LV yetersizliği ile ilişkili olduğu anlaşılmıştır. Reeves ve Groves çalışmalarında koroner anjiyografi ve RV kateterizasyonu sırasında koroner arter hastalığı saptananların %44' ünde pulmoner hipertansiyon bulunduğunu bildirmiştir (64). LV'ye bağlı RV disfonksiyonu, birçok mekanizma ile oluşabilmektedir:

- 1- LV yetersizliği, kısmen pulmoner ödeme karşı koruma mekanizması olarak, pulmoner venöz basıncı ve dolayısıyla pulmoner arter basıncını yükseltmekte ve böylece ardyükü arttırmaktadır (65).
- 2- Perikard kompartmanı gibi kısıtlı bir alanda gelişen LV dilatasyonu, RV diastolik fonksiyonunu sınırlayabilir.
- 3- LV disfonksiyonu, RV'de koroner perfüzyonu sağlayan sistolik basıncı düşürebilmektedir. Bu perfüzyon, RV fonksiyonunun en güçlü belirleyicilerinden biri olabilir (66).
- 4- Miyokard iskemisi her iki ventrikülü etkileyebilir.

5- Septum disfonksiyonu nedeniyle ventriküllerin birbirine bağımlı hale gelmesi (interdependence) muhtemeldir.

6- Aynı patofizyolojik süreç eş zamanlı olarak RV'yi de etkiliyor olabilir.

Bütün çalışmaların sonucu RV disfonksiyonunun kötü klinik sonlanışın habercisi olduğudur. İskemik kardiyomiyopati saptanan ve LVEF düşük olan hastalardan, iki sene içerisinde ölümcül seyredecek olanların RV ejeksiyon fraksiyonlarının, sağ kalacak hastalardakine kıyasla daha kötü olduğu gösterilmiştir (67). Akut MI geçiren hastalar arasında radyonüklid ventrikülografi ile ölçülen RV ejeksiyon fraksiyonu değeri düşük bulunan ( $< 0.38$ ) ve buna ek olarak LVEF azalmış olanların ( $< 0.30$ ) bir yıllık mortalite oranları, sadece LV fonksiyonu bozuk olanlara kıyasla üç kat artmıştır (68). RV fonksiyonu azalmış olan hastalar, başka bir deyişle RV eğimi (RV apikal endokardı ile triküspit anulusundan geçen dikey çizginin sistol ve diyastoldeki mesafe farkı) azalmış hastalar, RV fonksiyonu normal olanlara göre daha yüksek ölüm veya transplantasyon riski taşırlar. RV disfonksiyonu olumsuz klinik sonlanımın en güçlü öngörücüsüdür (69). KMP'li hastaların termodilüsyon teknikleri ile ölçülen RV ejeksiyon fraksiyonları, ekokardiyografik LVEF ile lineer korelasyon göstermektedir ve birçok parametrenin çok değişkenli analizi sonucunda, sadece RV ejeksiyon fraksiyonu ve LV ejeksiyon fraksiyonunun sağkalımı öngörmeyi sağladığı bulundu (70). KMP'li hastalarda RV boşluğundaki artış, ekokardiyografi ile ölçülerek saptanabilir; LV'den orantısız olarak genişlemiş RV olan hastalarda prognoz son derece kötüdür (71). İlerlemiş konjestif KY gelişen hastalarda gerçekleştirilen analizler sonucunda, RV kısalmasının (LVEF, kardiyak indeks ve pulmoner direnç gibi diğer parametrelerle karşılaştırıldığında) sağkalımın tek bağımsız öngördürücüsü olduğu bulunmuştur. RV kısalması  $< 1.25$  cm olan hastaların iki yıllık sağkalım oranları kötüdür (72).

### **Sağ Ventrikül Fonksiyonunun Mekaniği**

Araştırmalara rağmen LV yetersizliğinin nasıl RV yetmezliği yaptığı aydınlatılamamıştır. Konjestif KY akciğer mekaniğini ve gaz değişimini olumsuz etkilemektedir (73). Hastalığın seyrinde görülen

pulmoner fonksiyon bozuklukları arasında akciğer kompliyansında ve hacminde azalma yer alır. Restriktif akciğer fizyolojisini düzeltmek kalp transplantasyonu veya diürez ile sağlanabilmektedir. Fakat alveolar kapiller membran difüzyon kapasitesindeki azalma geriye döndürülememektedir; bu da akciğerdeki yapısal değişikliklerinin klinik önemini gösterir (74). Hayvan modellerinde geliştirilen kalp yetmezlikli akciğerlerde ve bunun yanı sıra pulmoner venöz hipertansiyonlu insanların akciğerlerinde, miyofibroblast proliferasyonu ve interstisyel matriks birikimi nedeniyle ortaya çıkan septal kalınlaşma izlenmektedir (75). Bunların RV yetersizliği gelişmesindeki rolleri hala aydınlatılamamıştır ve yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

### **2.2.2.Sağ Ventrikül Fonksiyonunun Ölçülmesi**

RV fonksiyonunun ölçümü birçok nedenle zordur, intrinsek miyokard performansı ile RV yüklenme durumları arasındaki etkilenmelerde bunda rol oynar. RV fonksiyonlarını yüklenmeden bağımsız olarak gösterebilecek belirteçleri bulmak, önem kazanmış ve üzerine araştırmalar yapılması gerekmektedir. KY veya pulmoner hipertansiyonda klinik bozulma ve mortaliteye etkisi olan RV disfonksiyonu belirteçleri aşağıda belirtilmiştir:

- 1- RV ejeksiyon fraksiyonu (eko, radyonüklid ventrikülografi veya termodilüsyon)
- 2- LV dilatasyonu ile karşılaştırılmış RV dilatasyonu derecesi
- 3- Radyonüklid anjiyografik, invaziv anjiyografik veya eko/ kateterizasyon basınç-hacim veya basınç-alan eğrileri (82)
- 4- Kalp hızı değişkenliği (81)
- 5- RV miyokard performans indeksi (77)
- 6- Triküspit yetersizliği (78)
- 7- Sağ atriyal boyut (78)
- 8- Doppler eko derive RV dokusunun yer değiştirmesi ve direnci (79)
- 9- Doppler tahmini dp/dt (80)
- 10- Sağ ventrikül dilatasyonu (76)
- 11- Triküspit kapak hızı ve hareketi veya eko RV desenti (kısılma)

RV fonksiyonlarını değerlendirmek için birçok ve önemli çalışma yürütülmektedir. Fonksiyon tanımlanırken geometri parametreleri, ejeksiyon hacmi, hipertrofi, dilatasyon, kontraksiyon ve ventrikül duvarının oksijenlenmesi kavramlarını içeren bir tanım yapılması daha tutarlı olacaktır. Bu parametrelerin daha ayrıntılı açıklanması, bunlardan hangilerinin erken dönemde gelişen RV yetersizliği için major prediktör olduğunu belirlemeye yardımcı olacaktır (RV duvar kalınlığı, kas perfüzyonu veya metabolik aktivite gibi). nemli olan sağ kalp fonksiyonunu değerlendirirken görüntüleme tekniklerinin (Doppler eko, bilgisayarlı tomografi, magnetik rezonans görüntüleme, pozitron emisyon tomografisi gibi), sürekli monitörizasyon cihazlarının ve elektrofizyolojik yaklaşımların birlikte kullanılmasının klinik pratiğe aktarılması ve üzerine çalışılmasıdır.

### **Ekokardiyografi ile Sağ Ventriküler Fonksiyonların Kantitatif Olarak Değerlendirilmesi**

RV fonksiyonlarının ölçülmesi kardiyak transplantasyon, konjenital kalp hastalıkları, LV disfonksiyonu ve aritmojenik RV displazisi gibi çeşitli hastalıklarda, mortalite öngörücüsü olduğu için kullanımı daha fazlaşmıştır. Pulmoner hipertansiyonda da sağ kalımın önemli parametresi olarak RV fonksiyonlarının değerlendirilmesi önem taşır. RV'nin LV' saracak, yarımay şeklinde olan kompleks geometrik yapısı ölçümlerde zorluğun en önemli nedenidir. İkincisi, ana kuvvet üreten inflow kısmından ayrı bir infundibulumu ve belirgin trabekülasyonu olmasıdır (83). Bu zellikleri, RV'nin herhangi bir geometrik modele oturtulamaması ve hacim hesaplarının sorunsuz yapılamamasına yol açmaktadır. Son olarak, RV duvarı ince olması, RV'in yk bağımlı olması, perikardiyal etkilere ve sağ taraflı hacim ve basınç yüküne maruz kalabilmesini kolaylaştırmakta ve bu da geometrik şekilin stabil kalmasını zorlaştırmaktadır (84). Manyetik görüntüleme, radyonüklid ventrikülografi gibi RV ejeksiyon fraksiyonunun (RVEF) kantitatif olarak hesaplanmasında kullanılan teknikler invaziv, görece olarak pahalı, zaman alıcı, ulaşılması zor ve RV'nin kompleks geometrisinden etkilenen tekniklerdir (85, 86). Hem yapılan çalışmaların azlığı hem de bu nedenlerle, klinik pratikte çok fazla uygulanamamaktadır. Diğer taraftan ekokardiyografi, kısa sürede yapılabilen, görece ucuz, girişimsel olmayan ve kısa sürede yorumlanabilen hasta için daha

rahat bir teknik olarak RV fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılabilir. Ekokardiyografik olarak birçok parametre RV fonksiyonları için geliştirilmiştir. Bunlar, biplane Simpson analizi (87, 88), triküspit anüler düzlem sistolik hareketi (TAPSE) (89) ve RV fraksiyonel alan değişimidir (RVFAC) (90). İki Boyutlu ekokardiyografi ile biplan Simpson RV hacim analizinin, in vitro su replasmanı ile ölçülen kalıp hacimleri, in vivo akımmetre veya invaziv kateterizasyon ile ölçülen atım hacmi (stroke volume) ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Yine aynı RV'in yapısı, anatomik trabekülasyonlar ve papiller kaslar tarafından deplase edilen RV hacimlerinin hesaba katılmaması ve konveks interventriküler septum nedeniyle hacimler yaklaşık % 40 gereğinden fazla ölçülebilmektedir (91). Radyonüklid RVEF ile biplan alan-uzunluk ve Simpson analizi ile ölçülen 2 boyutlu ekokardiyografik RVEF arasında iyi bir korelasyon bulunmuştur (92). Ancak, endokardiyal yüzeyin zor tanımlanıp ayırt edilememesi, ortak uzun aksı olan 2 ortogonal pencerenin kullanılma gerekliliği ve infundibulumun analize katılmasındaki zorluk nedeniyle biplan kantitatif analiz zor olmaktadır (93). Bundan dolayı hata payı düşük ve uygulaması daha kolay teknikler üzerine araştırmalar yapılmaktadır. RV fraksiyonel alan değişimi (RVFAC) apikal dört boşluktan ölçülen bir parametre olup RV alan değişimi ve dolaylı yoldan sistolik fonksiyonlar hakkında bilgi verir. RV fraksiyonel alan değişiminin RV sistolik fonksiyonlarının belirlenmesinde güvenilir olduğu bildirilmiştir (94, 95). Manyetik rezonans görüntüleme ve radyonüklid ventrikülografi ile ölçülen RV ejeksiyon fraksiyonu ile oldukça iyi ilişkili olduğu bildirilmiştir (90, 95). Ancak, ölçümünde iki ayrı RV alanı kullanılması, RV endokardının çok iyi takip edilmesi zorunluluğu gibi nedenlerle, biplan Simpson metodu ile ölçülen RVEF kadar olmasa da, hatalara açık ve sabır ve dikkat isteyen bir yöntemdir. RV fonksiyonları hakkında kantitatif bilgi veren TAPSE (tricuspid annular plane systolic excursion-triküspit anüler düzlem sistolik yer değiştirmesi) standart RV ölçümlerinden birisidir. RV hareketinin büyük kısmının, ince RV duvarında longitudinal olarak yerleşen subendokardiyal miyokardiyal lifler vasıtasıyla olduğu ve bu nedenle uzun eksenle anüler düzlem apeks arasında meydana gelen triküspit anülüs hareketinin global RV fonksiyonları hakkında bilgi verdiği düşüncesine dayanan bu ölçümün RV sistolik fonksiyonları hakkında doğrudan bilgi verdiği



ve RVEF ile korelasyonunun iyi olduğu gösterilmiştir (93, 96). Uygulanması kolay, hızlı, hataya açık olmayan bu parametre, RV sistolik fonksiyonlar açısından diğer iki boyutlu parametrelere göre daha çok tercih edilmektedir.

### **2.2.3. Sağ Ventrikül Fonksiyonlarının Değerlendirilmesinin Klinik Önemi**

RV sistolik disfonksiyon yapan durumları basınç yüklenmesi, hacim yüklenmesi ve miyokard fonksiyon bozukluğu olmak üzere üç grup altında toplayabiliriz (97).

#### **Sağ Ventrikülde Basınç Yüklenmesi**

Akut ve kronik olarak ikiye ayrılabilir. RV çıkış yolu darlıkları, akciğer hastalıkları, tekrarlayan pulmoner emboliler, sol kalp patolojileri ve primer pulmoner hipertansiyon (PPH) kronik basınç yüklenmesi nedeniyle oluşan RV disfonksiyon nedenleridir (98, 99). RV sistolik disfonksiyonu ve kontraktilesinde bozulma olmadan önce kompensatuar olarak, RV hipertrofisi meydana gelir. Daha sonra sırasıyla önce RV sistolik fonksiyonu bozulur bunu, RV dilatasyonu, triküspit yetmezliği ve RA genişlemesi takip eder (98). Ani başlangıçlı artmış pulmoner vasküler direnç, akut basınç yüklenmesinin bir sonucudur (akut pulmoner emboli gibi). Bu da RV fonksiyonlarında bozulma ile sonuçlanır. RV disfonksiyonu ekokardiyografik olarak karşımıza şu bulgularla gelir; RV'de dilatasyon, hipokinezi, İVS'de paradoksik hareket, TY ve pulmoner hipertansiyon (100, 98, 101).

RV basınç yüklenmesi oluşturan bazı klinik durumlar:

a) RV çıkış yolu darlıkları

- Konjenital kalp hastalıkları ( Pulmoner kapak darlığı, fallot tetralojisi v.b.)
- Edinilmiş kalp hastalıkları ( Karsinoid kalp hastalığı v.b.) (102).

b) Primer ve sekonder nedenlere bağlı pulmoner vasküler direnç artışı

- PPH

- Akut ve kronik pulmoner emboliler

- Kronik akciğer hastalıkları: Bu hasta grubunda kronik olarak devam eden hipoksinin indüklediği vazokonstriksiyon, arteriol duvarlarında oluşan histolojik değişiklikler, polisitemi nedeniyle artan kan viskozitesi pulmoner arter basıncının artmasına neden olur. Sonuç olarak pulmoner hipertansiyonla birlikte RV'de hipertrofi ve fonksiyon bozukluğu başlar (100, 103).

c) LV hastalıkları

- LV diyastol sonu basıncının yükseldiği patolojiler (Aort darlığı, hipertansiyon, aort yetersizliği, iskemik kalp hastalığı v.b.):

- Konjesif kalp yetersizliğinde RV performansı ve pulmoner hipertansiyon prognozu etkileyen faktörlerdir (104, 105). Pulmoner kapiller kama basıncı artışı RV diyastolik fonksiyonun da bozulmaya neden olur, bunun nedeni LV diyastol sonu basıncında meydana gelen artışlardır. LV diyastol sonu basınç artışı İVS hareketini bozar bu durum RV diyastol sonu basıncını artırarak diyastolik fonksiyonlarını bozabilir (106).

- Sol atriyum basıncını artıran patolojiler (Mitral darlık v.b.)

RV hipertrofisinin nedeni, genel olarak RV de basınç yükü artışına neden olan hemen hemen her durumda söylenebilir. RV hipertrofisini belirten en iyi ekokardiyografi kriteri subkostal pencereden ölçülen sağ ventrikül duvarıdır. RV duvarı 5 mm'yi geçerse RV hipertrofisinden bahsedilebilir (97, 98). RV genişlemesi, TY, İVS hareketinde bozulma, miyokardiyal hipokinezi RV basınç yüklenmesinin oluşan diğer ekokardiyografik bulgularıdır (97, 99).

### **Sağ Ventrikülde Hacim Yüklenmesi**

RV'de hacim yüklenmesine neden olan durumlar:

- a) Kalp içi sol-sağ şanlı hastalıklar (Atrial septal defekt vb.)
- b) Sistemik arteriyovenöz şantlar
- c) Sağ kalp kapak hastalıkları (Triküspit ve pulmoner yetersizlikler)
- d) Sistemik hacim yüklenmesi

Ventrikülün boyutunu ve şekli, RV hacim yüklenmesi ile değişir. RV genişlemesi en anlamlı RV hacim yüklenme bulgusudur. İVS'nin diyastolde sola doğru hareketi bir başka ekokardiyografik bulgudur (97).

### **Sağ Ventriküler Miyokardiyal Fonksiyon Bozukluğu**

**Sağ Ventrikülde Miyokard İnfarktüsü:** RV MI, inferior miyokard infarktüsü ile sıkça birlikte görülmektedir. RV sistolik disfonksiyonu LV'ye gerekli ön yükü sağlayamaz ve kardiyak output düşer, sonuç olarak hipotansiyon görülür (107, 108). RV MI'nın ekokardiyografik bulguları RV'de hipokinezi, akinezi, dilatasyon, EF'de azalma, İVS'de paradoks harekettir (97, 98, 108, 109).

**Aritmojenik Sağ Ventrikül Kardiyomiyopatisi:** Aritmojenik RV kardiyomiyopatisi (ARVK) özellikle RV serbest duvarını tutan, miyokardın fibro-lipomatöz infiltrasyonu ve sol dal blok paternli tekrarlayıcı ventriküler taşikardi ile karakterize bir hastalıktır. Klinik belirtiler RV yapısal, fonksiyonel anormallikleri ve ani ölüme kadar yol açabilen aritmilerden kaynaklanır. En sık ölüm nedeni ventriküler taşikardilerdir. Genç ani ölüm olgularının tekrar incelenmesi, ailelerinin taranmasıyla geniş bir klinik ve patolojik spektruma sahip olduğu ve ani ölüm etiolojisinde daha önemli bir yer aldığı saptanmıştır. Hastalığın elektrokardiyografik, ekokardiyografik, magnetik rezonans görüntüleme, sağ kalp kateterizasyonu, histo-patolojik özellikleri ve tanı kriterleri oldukça açık bir şekilde tanımlanmıştır. ARVK'nin progresif bir hastalık olması ve medikal, cerrahi ve ablasyon tedavileri ile yüksek tekrarlama oranı nedeni ile ICD uygulaması ventriküler taşikardi ve ani ölümleri önlemede gelecekte daha önemli rol oynayacaktır (98, 110).

### **Kardiyopulmoner Transplantasyon**

Pulmoner vasküler direnç artışı RV genişlemesine neden olur. TY transplantasyondan sonra sık olarak karşımıza çıkar. RV fonksiyonlarının akciğer transplantasyonu sonrası ölçülmesi tedavinin etkilerini değerlendirmede önemlidir (100, 108).

#### **2.2.4.Sağ Ventrikül Fonksiyonlarının Radyolojik Değerlendirilmesi**

##### **Radyonüklid Teknikler:**

RV hacmi ve EF'yi değerlendirmede kullanılan nükleer teknikler; equilibrium ve first pass radyonüklid yöntemleridir (108, 111).

**Multiple Gated Equilibrium Radionuclide Angiography (MUGA):** Equilibrium radyonüklid çalışmasında veriler hastanın EKG'sindeki R dalgasıyla senkronize bir bilgisayar sistemine kaydedilir. En yaygın olarak Tc-99m ile eritrositler işaretlenir. İstirahatta ya da egzersiz ile uygulanabilir bir yöntemdir. Bu teknik ile RV ve LV'nin genel ve bölgesel sistolik ve diyastolik fonksiyonları, kardiyak hacimler, regürjitan hacimler ve faz amplitüd analizleri incelenir. Anevrizma ya da diskinezi varlığında MUGA'nın doğruluk oranı çok yüksektir (108, 112).

**First Pass Radionuclide Angiography:** First pass çalışmasında bolus olarak verilen radyoaktif maddenin önce sağ kalp daha sonra da sol kalpten ilk geçişi kaydedilerek kantitatif olarak analiz edilir. Bu şekilde ayrı ayrı RV ve LV'nin fonksiyonları, intrakardiyak sağ ve sol şantlar değerlendirilir. Bu teknikle RVEF Equilibrium tekniğine göre daha kolay hesaplanır (108, 112).

##### **Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)**

MRG kardiyovasküler hastalıkların tanısında çok önemli bir yeri olan non-invaziv ve non-iyonizan bir tekniktir (108, 113). MRG MI, miyokard canlılığı, koroner arterler, sağ ve sol kalp kardiyomiyopatileri, perikard hastalıkları, kapak hastalıkları, kardiyak kitleler, konjenital kalp hastalıkları ve aorta hastalıklarının değerlendirilmesinde kullanılır (108). MRG, RV sistol sonu ve diyastol sonu hacimlerinin ölçülmesinde ve EF'nin hesaplanmasında kullanılabilir bir radyolojik tekniktir (114, 115). Kardiyak MRG erişkinlerde RV değerlendirilmesinde altın standart olarak kabul edilir (100, 116).

## **Kalp Kateterizasyonu**

Sağ kalp kateterizasyonu RV hacimlerinin, basınçlarının, RV sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının ve pulmoner arter basıncının değerlendirilmesinde kullanılan invaziv bir yöntemdir (98). Bu yöntem klinik olarak diğer tanı teknikleriyle ölçülemeyen hemodinamik parametreleri değerlendirmede ve ASD, pulmoner darlık gibi yapısal anomalilerin kateter aracılı tedavisinde kullanılır (111).

### **2.2.5.Sağ Ventrikül Ölçümünde Ekokardiyografi**

RV'in sistolik disfonksiyonu ve dilatasyonu, RV duvar kalınlığında artış, RV kavitesi içinde spontan eko kontrast, interventrikuler septum biçim ve işlev anormallikleri, interatriyal septumun sola deviyasyonu (sağ atriyum basıncındaki yüksekliğe bağlı), LV kavitesinin küçülmesi, doppler incelemede ventrikül dolumu için atriyal sistole belirgin bağımlılık, ana pulmoner arter ve vena kava inferiyorda dilatasyon pulmoner hipertansiyon ile birlikte RV disfonksiyonunu düşündüren bulgulardır. Ekokardiyografide genellikle normal ya da küçük bir LV, genişlemiş sağ atriyum , RV ve triküspit yetersizliği saptanır. RV boyutları, RV fonksiyonu ve hemodinamisiyle ilgili parametreler LV disfonksiyonlu hastaların yaşam beklentisinin önemli belirleyicileridir ve ölçümleri büyük dikkat gerektirmektedir.

RV yetersizliğinin belirti ve bulgularının saptanması ölüm riskinin önemli ölçüde arttığının göstergesidir. RV kalp morfoloji ve fonksiyonları değerlendirilirken; RV çapları ve duvar kalınlıkları, RV ve sağ atriyum alanları, LV eksantrisite indeksi, fraksiyonel kısalması, miyokard performans indeksi (Tei indeksi), ve pulmoner akım incelenmelidir.

**Sağ ventrikül boyutu ve duvar kalınlığı:** RV, düşük olan pulmoner vasküler dirence karşı çalıştığı için ince duvarlı, düşük basınçlı ve kompliyansı yüksek bir yapıdır. Normal koşullarda RV boyutları bazal seviye 2.0-2.8 cm, apikal 4 boşluk görüntüde orta seviyede 2.7-3.3 cm'dir. RV ardyükünün akut olarak artması RV dilatasyonuna; kronik artışı ise RV konsantrik hipertrofisine sebep olur. RV büyüklüğünü değerlendirmenin en kolay yolu RV ve LV boyutlarının karşılaştırılmasıdır. RV/LV diyastolik minör eksen boyutları ve apikal 4 boşluk görüntülerde RV'nin diyastolik alanının LV'nin diyastolik alanından daha büyük olması, kardiyak apekse RV'nin de katılması RV'nin dilate

olduğunu gösterir. RV çapı bazal seviyede 2.9-3.3 cm ve orta seviyede 3.4-3.7 cm ise hafif; bazal seviyede  $\geq 3.8$  cm ve orta seviyede  $\geq 4.2$  cm ise ileri derecede RV dilatasyonu olduğu söylenebilir. RV duvar kalınlığı normalde 5mm'den daha incedir; 5mm' den kalın olması hipertrofi olarak kabul edilir. RV duvar kalınlığı için subkostal pencereden triküspit kapak korda düzeyinden, EKG'de R dalgasının tepe noktasındayken yapılan ölçümlerin daha tutarlı ve RV pik sistolik basıncı ile daha iyi uyum sağladığı gösterilmiştir. Sağ atriyum: Sağ atriyum en sık apikal 4 boşluk görüntülerden, uzun aks boyutu ve buna dik interatriyal septum ile lateral duvar arasında uzanan küçük aks boyutu ölçülerek değerlendirilir. Sağ atriyum küçük boyutu normalde 2.9-4.5 cm arasındadır; küçük boyutu 4.6-4.9 cm arasında iken hafif, 5.0-5.4 cm arasında dilatasyondan bahsedilir. Sağ atriyum hacim indeksinin normal değeri ise  $\leq 21 \text{ cm}^3/\text{m}^2$ ' dir. RV yetersizliği, artmış RV diyastolik basıncı ve fonksiyonel triküspit yetersizliğine bağlı olarak sağ atriyum dilate olur ve artmış sağ atriyal boyut kötü prognoz belirteçlerindedir.

**Sağ ventrikül sistolik fonksiyonu:** RV karmaşık geometrik yapısı ve endokardiyal sınırların her zaman iyi değerlendirilememesi nedeni ile RV sistolik fonksiyonu sıklıkla kalitatif olarak değerlendirilir. Apikal 4 boşluk görüntülerde RV diyastol ve sistol sonu alanlarının farkının diyastol sonu alanına oranı ile RV fraksiyone alan değişimi hesaplanabilir; ancak RV fonksiyonu ardyük ve transseptal basınç farkından oldukça etkilendiği için alan değişimi rutin olarak kullanılmaz. Ekokardiyografide ölçülen RV fraksiyone alan değişiminin manyetik rezonans görüntüleme ve radyonüklid incelemede ölçülen RV ejeksiyon fraksiyonu ile uyumlu bulunmuştur. PAH hastalarında RV fraksiyone alan değişimi normal kontrollere göre belirgin düşük bulunmuştur (117). RV fraksiyonel alan değişiminin normal değerleri %32-60' tır; %25-31 arasındaki değerler hafif,  $\leq 17$  olan değerler ağır derecede RV sistolik disfonksiyonu olarak kabul edilir. RV diyastolik fonksiyonu: RV diyastolik fonksiyonlarını değerlendirirken triküspit kapak Doppler incelemesi ve triküspit anulusun doku Doppler incelemesi kullanılmaktadır. Ekspiryum sonunda yapılan triküspit kapak Doppler inflow incelemesinde E/A  $< 1$  ve erken diyastolik deselerasyon zamanının uzamış olması ( $> 160 \text{ ms}$ ) RV diyastolik disfonksiyonu göstermektedir. Triküspit anulusten yapılan doku

Doppler incelemesinde ise sistolik (Sa) ve erken diyastolik (Ea) velositeler azalmıştır; Ea/Aa <1 ve izovolümetrik relaksasyon zamanının 10 msn'den büyük olması RV diyastolik disfonksiyonu tanısı koyulmasına yardımcıdır.

**TAPSE (triküspit annular plane sistolic excursion):** Triküspit anüler hareket; M-mod ekokardiyografi ile bakılan TAPSE ve doku Doppler ile triküspit anüler pik sistolik akım hızı (Sm) ile değerlendirilir. TAPSE, RV fonksiyonlarını farklı şekilde değerlendiren bir ölçümdür. TAPSE, RV'ün sistolü esnasında triküspit kapak anulus lateralinin apikal dört boşluktan apekse doğru hareketini ölçerek RV sistolik fonksiyonu hakkında bilgi verir (161). Ayrıca, RV'nin kasılması sırasında giriş bölgesindeki kaslar ve diğer yapıların yerleşim biçimi nedeni ile RV'de meridional planda hareket olur. Miyokard hücreleri RV giriş bölgesinde longitudinal yerleşimlidir, dolayısıyla meridional gerilime daha duyarlıdır (164). TAPSE'nin normal değeri 15-20 mm olup TAPSE <15mm ve Sta <11.5cm/sn olması RV sistolik disfonksiyonunu gösterir. LV sistolik disfonksiyonlu hastalarda triküspit anulusun sistolde apikale yer değiştirmesinin kateter ile karşılaştırıldığında RV sistolik fonksiyonu ile uyumlu olduğu ve prognostik önemi olduğu gösterilmiştir (118). Yapılan bir çalışmada TAPSE'nin RV sistolik fonksiyonunu değerlendirmede kullanılabileceği gösterilmiş ve RVEF ile korele bulunmuştur (5mm-%20 RVEF, 10mm-%30 RVEF, 15mm-%40 RVEF VE 20mm-%50 RVEF) (161). Ghio ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada termodilüsyon yöntemi ile RVEF bazal alınarak yapılan M mod ekokardiyografi ile TAPSE'nin RV sistolik fonksiyonlarının fizyolojik bir göstergesi olabileceği bildirilmektedir (162). Ueti ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada TAPSE ve Sm değerinin radyonükleid RVEF ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğu ve RV fonksiyonları normal olanlar ile RV fonksiyonları bozulmuş olanların ayırımında iyi bir gösterge olduğu gösterilmiştir (163). TAPSE ve Sm radionükleid teknik ile karşılaştırıldığında kullanımı kolay, tekrarlanabilir ve ucuz olduğu, ayrıca sensitivite (%80) ve spesifite (%85) değerinin klinik kullanım için önerilebilir olduğu gösterilmiştir (163). Triküspit anüler bölgenin sistolik yer değiştirmesi RV'ün kompleks yapısı ve asimetric şeklinden etkilenmemesi önemli bir özelliğidir (163).

**Sağ ventrikül miyokardiyal performans indeksi (Tei indeksi):**

Global ventrikül performansını yansıtan miyokardiyal performans indeksi, IVRT ve izovolümetrik kontraksiyon zamanının (ICT) toplamının pulmoner ejeksiyon zamanına (PET) bölünmesi ile hesaplanır [ $\text{Tei indeksi} = (\text{ICT} + \text{IVRT}) / \text{PET}$ ]. Apikal 4 boşluk görüntüde triküspit yetersizlik akımı süresinden (veya transtrikuspit Doppler trasesinde diyastolik akımın bitiminden bir sonraki diyastolik akım başlangıcına kadar geçen süreden) parasternal kısa aks görüntüden “pulsed wave” Doppler ile RV çıkış yolu akım örneğinden elde edilen ejeksiyon süresi çıkarılıp kalan değer in ejeksiyon süresine bölünmesi ile bulunur. Ayrıca triküspit anulus doku Doppler trasesinden yararlanılarak da RV miyokardiyal performans indeksi hesaplanabilir. RV miyokardiyal performans indeksinin normal değeri  $0.28 \pm 0.04$  tur. Sistolik disfonksiyonda izovolümetrik kontraksiyon süresinde uzama ve ejeksiyon süresinde kısalmaya bağlı; diyastolik disfonksiyonda ise izovolümetrik relaksasyon zamanında uzamaya bağlı olarak miyokard performans indeksi artar. RV’deki sistolik ve diyastolik fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak, RV miyokard performans indeksinde artış saptanır ve bu artışın kötü prognoz ve olumsuz olayları öngörmeye yararlı bir prediktör olduğu bildirilmiştir (119).

**Sağ ventrikül dP/dT:** İzovolümetrik kontraksiyon periyodunda RV içindeki basınç değişimini yansıtan dP/dT, RV periyodunda sürekli dalga (continuous wave) Doppler ile alınan triküspit yetersizliği velositesindeki değişim dP/dT’yi yansıtır. Triküspit yetersizliği velositesinin 2m/s ile 1m/s düzeyindeki gradiyent farkı (4x22- 4x12) saniye değerinden zamana elde edilir;  $\text{RV dP/dT} = 12 \text{mmHg} / \text{zaman (saniye)}$ . LV eksantrisite indeksi: Ciddi pulmoner hipertansiyon ve RV hipertrofisi varlığında LV normal ya da küçük olabilir. Normalde parasternal kısa eksen görüntülerde interventrikuler septum RV’ye doğru hafif bombe yapmaktadır, çembersel bir görüntü elde edilmektedir. RV disfonksiyonunda parasternal kısa aks görüntülerde interventrikuler septumun düzleştiği izlenir. RV’de yalnız volüm yükü olan durumlarda septum diyastolde düzleşmişken, basınç yükü söz konusu olduğunda hem diyastol hem de sistolde düzleşir (120). LV eksantrisite indeksi artmış RV basıncı nedeniyle septumun yer değiştirmesinin bir göstergesidir.



Parasternal kısa aks görüntülerde kordal düzeyde LV'nin interventrikuler septuma paralel olan aksının yanı sıra görüntüde septuma dik olan aksına oranı şeklinde hesaplanır. İnterventrikuler septum ile LV lateral duvar arasındaki mesafe D1 ve LV ön duvar ile arka duvar arasındaki mesafe D2 olarak kabul edilirse D2/D1 oranı yaklaşık 1'dir. RV basınç yükü interventrikuler septumun biçim ve hareketinde bozulmaya neden olur. RV basıncı arttığında normal septal kurvatur değişir, düzleşir ve LV'ye doğru yer değiştirir. RV sistolik basıncındaki artış ile septumun LV kavitesine doğru yer değiştirmesi koreledir. İdiyopatik PAH' ı olan 59 hastada yapılan bir çalışmada, LV eksantrite indeksinin  $\geq 1,7$  ve TAPSE' nin  $\leq 15$  mm olmasının kötü prognoz göstergesi oldukları gösterilmiştir (121).

**İnferiyor vena kava ve hepatik venler:** İnferyor vena kava sağ yetmezlikli hastalarda triküspit yetersizliği ve artmış RV basınçlarına bağlı olarak genişler. İnferyor vena kavanın çapı ve inspiryumda kollabe olma derecesine göre sağ atriyum basıncı tahmin edilir. Hepatik ven akım örneği subkostal alandan Doppler kursoru akıma paralel olacak şekilde ayarlanarak değerlendirilir. Normal akım örneği sistolde ve diyastolde öne doğru S ve D dalgaları ile tersine A dalgasını içerir. Sağ yetmezlik hastalarında RV kompliyansında azalma ve diyastolik basınç artışı nedeniyle ters A dalgası belirginleşir ve solunumla çok değişiklik göstermez.

**Perikardiyal sıvı:** Sıklıkla hemodinamik önemi bulunmamakla birlikte prognostik değere sahiptir. Perikard sıvısının miktarı sağ atriyum basıncı ile ilgilidir ve olasılıkla venöz ve lenfatik drenajın bozulmasına bağlıdır (122). Benzer şekilde koroner sinüs dilatasyonu da sıklıkla görülebilir, sağ atriyum basınç ve boyutuyla ilişkilidir (123).

**Pulmoner arter ve pulmoner kapak:** Pulmoner arterin çapı kapak altı seviyede 1.5 - 2.1 cm' dir; pulmoner arter çapı 2.2 - 2.5 cm ise hafif,  $\geq 3.0$  cm ise ileri dilate demektir. Pulmoner hipertansiyonda pulmoner kapağın M mod incelemesinde sistolde karakteristik W şeklinde açılım görülür (124). Pulmoner kapak sistolde hızlı açılır, sistol ortasında yarı kapanır ve geç sistolde kısmen yeniden açılır. Pulmoner kapağın sistolde bu şekilde hareket etmesi olasılıkla pulmoner

vasküler rezistans artışına ve proksimal pulmoner arter içinde sistolik basınç dalgasının erken yansımaya bağlıdır. Diyastol boyunca pulmoner arter ile RV arasındaki basınç farkının büyük olması nedeniyle atriyal kontraksiyon ile pulmoner kapak parsiyel olarak bile olsa açılmaz. Bu da normalde atriyal kontraksiyona bağlı görülen presistolik “a” dalgasının kaybolmasına yol açar. RV preejeksiyon süresinin RV ejeksiyon süresine oranı uzar (125).

**Triküspit yetersizliği:** RV yetmezlikli hastalarda değişik derecelerde triküspit yetersizliği bulunabilir Triküspit yetersizliği anulus dilatasyonu, RV geometrisinde değişiklik ve triküspit kordasında gerilmeye bağlı olabilir (126, 127). Triküspit yetersizliğinin derecesi ile pulmoner hipertansiyonun ciddiyeti ve PAB değerleri her zaman uyumlu değildir. Ancak pulmoner tromboendarrektomi sonrasında PAB’ da belirgin düşüş sağlanmasının, triküspit anulusu dilate olsa da fonksiyonel ağır triküspit yetersizliğinde azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (128).

**Pulmoner arter basıncı:** Pulmoner darlık veya RV çıkış yolunda darlık bulunmadığı durumlarda sistolik PAB’nın RV basıncına eşit olduğu kabul edilir. Triküspit yetersizliği jetinin Doppler ekokardiyografik inceleme ile kaydedilmesi ilk defa 1984 yılında Yock ve Popp tarafından klinik olarak sağ kalp yetersizliği bulunan 62 hastalık bir seride gösterilmiştir (129). Sadeleştirilmiş Bernoulli denkleminde triküspit yetersizlik jetinin maksimum hızını kullanarak transtrikuspit gradiyent hesaplamışlar ve transtrikuspit gradiyente ortalama sağ atriyal basıncı eklendiklerinde kateterizasyon ile elde edilene çok yakın RV sistolik basınç değerleri elde etmişlerdir. Sistolik PAB hesaplanırken Doppler kursorunun yetersizlik akımına paralel düşülmesi önemlidir. Sistolik PAB Bernoulli denklemi kullanılarak, apikal 4 boşluk veya RV giriş yolu pencerelerinden elde edilen trikuspit yetersizlik akımının tepe hızının karesinin 4 katına sağ atriyum basıncının eklenmesi ile bulunur. Sistolik PAB=  $[4 \times (\text{trikuspit yetersizlik akımı hızı})^2] + \text{sağ atriyal basınç}$ , Sağ atriyal basınç subkostal görüntüden inferiyor vena kavanın çapı ve venin solunum sırasındaki değişkenliğine (inspiratuvar kollapsı) göre tahmin edilir. İnferyor vena kava çapı normalde 1.2 - 2.3 cm’ dir ve inspiriyumda %50’den fazla küçülür. Çoğu zaman sabit bir değer olarak 5 ya da 10

mmHg esas alınsa da inferiyor vena kava genişse ya da inspiyumda kollabe olmuyorsa 10-15 mmHg, geniş ve inspiyumda hiç kollabe olmuyorsa en az 20 mmHg olarak kabul edilmelidir (129). Triküspit yetersizlik jeti hastaların %39-86'ında analiz edilebilir (130, 131). Doruk triküspit yetersizlik hızını ölçmenin güç olduğu olgularda (önemsiz/hafif trikuspit kaçağı), ajite serum ile kontrast ekokardiyografi kullanılması Doppler sinyallerini anlamlı ölçüde arttırarak triküspit yetersizlik akım trasesinin daha doğru değerlendirilmesine olanak vermektedir. Triküspit yetersizliği jeti üzerinden hesaplanan sistolik PAB'nın sensitivitesi %79-100, spesifisitesi ise %60-98 olarak gösterilmiş ve Doppler ekokardiyografide ölçülen PAB'nın invazif yöntemle doğrudan ölçülen basınçla korele olduğu belirtilmiştir (132). Triküspit yetersizlik jet hızı temelinde hesaplanan sistolik PAB'nın prognostik değeri yoktur (133). Triküspit yetersizlik hızı ile trikuspit yetersizliği basınç gradiyenti arasında güçlü bir korelasyon olmasına karşın, tek tek hastalarda Doppler kökenli basınç hesapları yanlış sonuç verebilmektedir. Ayrıca yanlış yorumlara engel olmak için PAB'nın fizyolojik aralığının yaş, cinsiyet ve vücut kitle indeksiyle değiştiği göz önüne alınmalıdır. Yaşlılarda ve şişman kişilerde sistolik PAB 40 mmHg'ye kadar normal olarak kabul edilebilir (134). Egzersizle sistolik PAB artabilir; hatta atletlerde egzersizle akım ve sol atriyum basıncı artacağı için sistolik PAB 60mmHg' ye ulaşabilir (135). Pulmoner yetersizlik akımı üzerinden pik velositesi veya diyastol sonu akım hızı Bernoulli denklemi kullanılarak ortalama veya diyastolik PAB' ı ölçülebilir. Ortalama PAB=  $[4 \times (\text{pulmoner yetersizlik pik hızı})^2] + \text{sağ atriyal basınç}$ , Diyastolik PAB=  $[4 \times (\text{pulmoner yetersizlik diyastol sonu akım hızı})^2] + \text{sağ atriyal basınç}$ , ortalama PAB değeri, sistolik PAB değerinden  $(0.61 \times \text{sistolik PAB}) + 2 \text{ mmHg}$  formülü kullanılarak da hesaplanabilir (136). Ayrıca pulmoner hız akselerasyon zamanı (pulmoner kapaktan geçen akımın başlangıcından tepe noktasına kadar geçen süre) kullanılarak da  $79 - (0.45 \times \text{pulmoner hız akselerasyon zamanı})$  formülü ile de tahmin edilebilir. Pulmoner velosite akselerasyon zamanının normal değeri  $>130 \text{ msn}$  olup kalp hızı ve kardiyak debiden etkilenebilir. Ekokardiyografik PAH tanısında triküspit yetersizlik akım hızının sağlıklı genel nüfusta bildirilen değerlerle karşılaştırılması bir başka yaklaşımdır. İdeal olarak, yaş, cinsiyet ve vücut kitle

indeksinin etkisi göz önünde tutulmalıdır (134). Bu yöntemde kümülâtif hatadan kaçınılmaktadır. Ancak bu yaklaşımın, ortalama PAB değerini  $\geq 25$  mmHg olarak kabul eden hemodinamik pulmoner hipertansiyon tanımıyla bağlantısı daha dolaylıdır. LV kateterizasyonunun referans olarak tarama çalışmasında değerlendirilmiştir. Skleroderma hastalarında triküspit yetersizlik akım hızının semptomatik hastalarda  $>2.5$  m/saniye, semptomlardan bağımsız olarak  $>3.0$  m/s olması temelinde ileriye yönelik tarama yapılmasının güvenilirliğinin değerlendirildiği bir çalışmada, ekokardiyografik PAH tanılarının %45' inde sonucun yalancı pozitif olduğu belirlenmiştir (137). HIV enfeksiyonlu semptomatik hastalarda PAH ölçütü olarak triküspit yetersizlik akım hızının  $>2.5$  ve  $2.8$  m/s olmasının temel alınması durumunda sonuçların, sırasıyla %72 ve %29'unun yalancı pozitif olduğu bulunmuştur (138). Sistemik skleroz hastalarında PAH tanısı için sınır değer olarak triküspit yetersizlik akım hızının  $>3.2$  m/saniye olarak alındığı bir başka çalışmada, LV kateterizasyonu uygulanan 32 hastanın hepsinde Doppler tanısı doğrulanmıştır (139). Bu nedenle triküspit yetersizlik akım hızına ek olarak, pulmoner kapak yetersizlik akım hızında artış ve RV'den pulmoner artere kan akışında hızlanma zamanının kısa olması gibi diğer Doppler bulguları, sağ kalp boyutlarında genişleme, RV hipertrofisi veya ana pulmoner arterde dilatasyon varlığı ile pulmoner hipertansiyon tanısı desteklenmelidir.

**Pulmoner vasküler direnç:** İnvaziv olarak transpulmoner basınç gradiyentinin transpulmoner akıma bölünmesi ile bulunur. Ancak RV preeksiyon ve ejeksiyon zamanı, RV çıkış yolu velositesinin akselerasyon zamanı ve akım yayılım hızı kullanılarak noninvazif olarak ekokardiyografik ile pulmoner vasküler direnç tahmini yapılmaya çalışılmıştır. Pulmoner vasküler direnç, triküspit yetersizlik velositesi (TRV) ve RV çıkış yolu hız zaman integrali (TVI rvot) kullanıldığı formülle hesaplanabilir (140). Pulmoner vasküler direnç (Wood unite)=  $10 \times (\text{TRV (m/sn)} / \text{TVI rvot (cm)} + 0.16$  formülüyle hesaplanır. Sonuç olarak, sağ kalp yetmezliğinde şüphelenilen her hastada Doppler ekokardiyografi noninvazif tarama testi olarak kullanılmalıdır (132). Pulmoner arter basıncının tahmin edilmesi dışında sağ kalp boşluklarında genişleme,

perikardiyal sıvı varlığı gibi eşlik eden anormallikleri, etiyojolojiye yönelik sol KY, kapak hastalıkları veya intrakardiyak şantları değerlendirmede ve prognoz tahmininde faydalıdır.

### **2.3.Kalp Hızı Değişkenliği**

HRV, zaman içinde kalp hızında ortaya çıkan değişiklikleri veya kalp ritminde ortaya çıkan periyodik farklılıkları tanımlamak için kullanılan bir terimdir. Fiziksel aktivite, postural değişiklikler ve emosyonel uyarıların yokluğunda HRV, sinüs düğümü hızında otonom sistem tarafından kontrol edilen sürekli değişiklikleri gösterir. HRV analizinde değişik ölçümler kullanılır. Bu ölçümler iki ana başlık altında incelenebilir: Zaman alanı (time domain) ölçümleri ve frekans alanı (frequency domain) ölçümleridir. Zaman alanı terimi HRV değerlendirilirken kullanılan çoğunun zaman birimi (örnek olarak milisaniye) ile ifade edildiğini gösterir. HRV'nin frekans alanı analizi ise kardiyovasküler fonksiyonların otonom kontrolünü değerlendirmek için kullanılan birkaç non-invazif metodu içerir. Bu teknik için en temel varsayım RR intervali gibi her periyodik sinyalin değişik frekans ve amplitüde salınımlı bileşenlere ayrılabilmesidir. Zaman alanı HRV ölçümü için birçok indeks geliştirilmiştir. Basit zaman alanı değişkenleri ortalama NN aralığı, ortalama kalp hızı ve en uzun ile en kısa NN intervali arasındaki farkı içerir. Normal-normal (NN) aralıkları arasındaki farklardan hesaplanan indeksler (RMSSD, pNN50) kısa süreli ölçümler olup kalp hızındaki yüksek frekanslı varyasyonları gösterirler. Bunlar kalp hızındaki diüurnal ve başka etkilerden kaynaklanan etkilerden tamamen bağımsız olup vagal yoldan düzenlenen otonom tonüsdeki değişiklikleri yansıtırlar (141). NN aralığından doğrudan hesaplanabilen değişkenlerde (SDNN, SDANN, SDNN indeksi) diüurnal etkileşim söz konusudur ve kalp hızında solunuma bağlı oluşan kısa süreli değişikliklerin katkısı azdır (141). Bu ölçümler istatistikî metodlar kullanılarak elde edilir. Geometrik yöntemler kullanılarak elde edilenlerden en sık kullanılan parametre triangular indekstir. Bu parametre genel olarak HRV'yi yansıtır ancak düşük frekanslı ve uzun süreli bileşenlerden daha çok etkilenir. HRV ölçümleri üzerinde farklı araştırmacılar tarafından çok sayıda değişik zaman birimleri incelendiğinden bu karmaşayı gidermek amacıyla Avrupa Kardiyoloji Derneği ve Kuzey Amerika Elektrofizyoloji Derneği tarafından 1996 yılında HRV

kılavuzu yayınlanmıştır (4). Bu kılavuzda önerilen standardizasyona göre zaman ölçümlerinden 4 tanesinin rutinde kullanımı önerilmiştir. Bunlar, genel HRV 'yi yansıtan SDNN ve triangular indeks, uzun dönem komponentleri belirten SDANN ve kısa dönem bileşenleri belirten RMSSD'dir. Ancak diğer zaman bağımlı HRV parametrelerinden SDNN indeks ve pNN50 de pratikte sık olarak kullanılmaktadır. Bu parametrelerin kısaltmalarının açılımı aşağıda gösterilmiştir:

**SDNN:** İnceleme boyunca bütün NN intervallerinin farkının standart sapması

**SDANN:** 5 dakikalık kayıtlarda ortalama NN intervallerinin standart sapması

**Triangular indeks:** Tüm NN interval sayısının mod uzunluğundaki NN intervali sayısına bölümü

**NN50 sayısı:** Tüm kayıt boyunca aralarında 50 ms'den fazla fark olan komşu NN intervali sayısı

**pNN50:** NN50 sayısının toplamının tüm NN sayısına bölümü

**RMSSD:** 24 saatlik kayıta ortalama NN aralıklarının farklılıklarının karelerinin toplamının karekökü

**SDNNi:** 5 dakikalık kayıtlarda bütün NN intervallerinin standart sapmalarının ortalaması

Zaman bağımlı HRV parametrelerinde azalma sempatetik sistemde aktivasyona veya parasempatetik aktivitede depresyona işaret eder. Bu parametrelerin azalmasının MI sonrası (142, 143, 144) ve KY'de (145) prognostik önemi mevcuttur. Hipertansif hastalarda da bu parametrelerin azaldığı gösterilmiştir (145, 146), ancak prognostik önemini gösteren herhangi bir çalışma yoktur. Ylitalo ve arkadaşları (147) antihipertansif tedavi sonrası HRV'de düzelme olduğunu göstermişlerdir. Frekans alanı spektral HRV parametreleri değişik frekans aralıklarındaki 3 majör bileşenden oluşur (141, 148): **(1)** Solunumla ilişkili yüksek frekans (HF) bileşeni (0.15-0.40 Hz arası), fizyolojik solunumsal sinüs aritmilerinin bir ölçümü olarak düşünülebilir. **(2)** Düşük frekans (LF) bileşeni (0.04-0.15 Hz arası) deneysel sempatetik aktivasyon durumlarındaki sistolik kan basıncındaki düşük frekanslı ritmikliğe işaret eder. 24 saatlik kayıtlardan elde edilen spektrumun yaklaşık %90'ını VLF bileşeni oluştururken ancak geri kalan %10'luk kısmı LF ve HF bileşeni oluşturur. Frekans alanındaki göreceli değişiklikleri değerlendirmek için ise normalize HF gücü ( $HF_{nu} = 100 \times HF \text{ gücü} / \text{totalgüç}$ ), normalize LF gücü ( $LF_{nu} = 100 \times LF \text{ gücü} / \text{total gücü}$ ) ve

düşük/yüksek frekans güç oranı (LF/HF oranı = LF gücü / HF gücü) hesaplanır. 24 saatlik kayıtlarda, MI sonrası tüm spektral bileşenlerde düşüş gözlenir. LF ve HF' de gözlenen fizyolojik sirkadyan değişiklikler MI sonrası kontrol popülasyon ile karşılaştırıldığında bozulur (40). LF'nin HF üzerine olan baskınlığı sadece gündüz saatlerinde görülmez ayrıca gece saatlerinde de fizyolojik noktürnal azalma ortaya çıkmaz. Sonuç olarak LF/HF oranı sürekli 2'nin üzerinde kalır. KY'de ise karmaşık ve açıklanması zor paradoks bir durum izlenir (141, 149, 150). Öncelikle NYHA sınıf 1-2 kalp yetersizliği olan hastalarda MI sonrası hastalara benzer sonuçlar elde edilir. Ancak hastalığın ileri dönemlerinde total güçte belirgin bir azalma saptanırken spektrumda çok küçük bir LF bileşeni ve hafif azalmış HF bileşeni izlenir, LF/HF 2'nin altındadır, bu nedenle bu hasta grubunda istirahat taşikardisi veya artmış plazma katekolamin seviyeleri ile ispatlanmış nörohumoral sempatetik aktivasyon spektral HRV analizi ile gösterilemez.

### **2.3.1.Kardiyovasküler Hastalıklar ve Kalp Hızı Değişkenliği**

Kalp hızında yüksek bir değişkenlik, iyi çalışan otonom sinir sistemli sağlıklı bir bireye işaret eder. Düşük HRV ise anormal otonom sinir sistemini gösterir. HRV'nin kardiyovasküler hastalıklardaki prognostik önemi sıkça rapor edilmiştir. MI geçiren, iskemik ve idiyopatik KY olan hastalarda azalmış HRV, mortalite artışı ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca anormal HRV, kalp hastalıklarından başka diyabetes mellitus, kronik karaciğer hastalığı, hipoksik akciğer hastalığı, metabolik sendrom, son dönem böbrek hastalığı, HIV enfeksiyonu gibi birçok hastalıkta rapor edilmiştir. Geniş epidemiyolojik çalışmalar, genel toplumda azalmış HRV ile KAH, ölüm ve kardiyak mortalite artışı arasında ilişki olduğunu göstermiştir. Böylelikle HRV, SCD için önemli bir risk faktörü olarak görülmektedir ve HRV'yi iyileştirmek için yapılan bazı girişimler ani ölüm riskini azaltabilir (151,152).

**Miyokard İnfaktüsü:** MI sonrası HRV'de baskılanma, vagal aktivitedeki azalmayı, sempatik aktivitedeki baskınlığı ve elektriksel insitabilyiteyi yansıtır. HRV'deki bu azalmanın mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte kardiyak orjinli nöral aktivitedeki düzensizliğe bağlı olduğu düşünülmektedir. HRV'nin MI geçiren hastalarda yapılan spektral analizlerinde her bir bileşenin

gücünde azalma tespit edilir. Ancak LF ve HF'nin normalize edilmiş gücü hesaplandığında istirahat durumunda bu hastalarda LF'nin arttığı HF'nin azaldığı görülmüştür. Bu değişiklik sempatovagal dengede sempatik aktivite lehine bozulmanın göstergesidir (153).

**Kalp yetersizliği:** Teşhis ve tedavideki son gelişmelere rağmen, KY'li hastalarda mortalite ve morbidite yüksek kalmaya devam etmektedir. KY, parasempatik baskılanma ve sempatik aktivasyon üzerine kurulu otonom disfonksiyon ile karakterizedir. MI geçiren hastalarla karşılaştırıldığı zaman KY'li hastaların HRV ile ilişkisini açıklayacak fazla miktarda bilgi yoktur (154). Günümüzde KY progresyonunda SSS'in miyokard üzerine direkt toksik etki, miyokardiyal remodeling ve hayatı tehdit eden aritmiler üzerinden çok önemli rol oynadığı biliniyor. LV disfonksiyon derecesi ile HRV'deki değişimin arasındaki ilişki karmaşıktır. Kalp yetersizlikli hastalarda sistolik disfonksiyonun erken evrelerinde, asemptomatik dönemde bile HRV'de azalma gösterilmiştir. Time domain ölçümlerindeki azalma ile hastalığın ciddiyeti arasında paralellik mevcuttur. Ancak spektral bileşenler ile ventriküler disfonksiyon arasındaki ilişki daha komplekstir. KY'nin başlangıç fazında sempatik aktivitede artış ve parasempatik tondaki azalmadan dolayı LF'de yükselme, HF'de ise düşme olmaktadır. KY'nin erken evrelerinde yeterli ve sağlam sempatik aktivasyon LF bileşenini arttırır ve aritmogenezise ve ani ölüme katkıda bulunur. Hastalığın ileri evrelerinde HF ve LF bantlarının ritmi bozulur. LF'nin sempatik aktivasyonla bağlantılı olduğu düşünülse de KY'li hastalarda normal kontrollere zıt olarak, yüksek sempatik aktivasyonunun olmasına rağmen LF bileşeni çok azalır veya tespit edilemez. Bunun nedeni KY'nin ileri evrelerinde, santral otonomik regülasyonunda anormallik veya  $\beta$ -adrenerjik reseptör duyarlılığındaki bozukluk gibi sempatik aktivasyonun bütünlüğünde meydana gelen kusur sonucu olabilir (153, 155, 156). HRV parametreleri içinde SDNN, KY'li hastalarda total mortaliteyi bağımsız öngördürücü olarak en tutarlı ölçü olarak görünmektedir (144,157). KY otonomik disfonksiyonla karakterizedir ve otonomik disfonksiyon KY hastalarında kardiyak ölüm patofizyolojisinde önemli rol oynayabilmektedir (144). HRV otonomik disfonksiyonu ölçen kolay ve non-invaziv bir yöntemdir. Kalp yetersizliğinde düşük HRV, SCD'yi de içine alan artmış



mortalite ile ilişkilidir. BB tedavisi, KY hastalarında otonomik disfonksiyonu düzeltir ve HRV'yi arttırır.

### **3.MATERYAL VE YÖNTEM**

#### **Çalışmanın amacı**

RV fonksiyonlarının mortalite ve morbiditenin en önemli belirleyicilerinden biri olduğu bilinmektedir. Her iki ventrikülün bazı bölgelerinin aynı koroner arterden beslenmesi, ortak bir septuma sahip olmaları ve her ikisinin de perikardla örtülmesi birbirlerinin fonksiyonlarını etkilemelerine yol açar. Ayrıca daha önce yapılan çalışmalarda LV sistolik fonksiyonu düşük olan hastalarda RV fonksiyon bozukluğu, mortalitenin bağımsız bir belirleyicisi olduğu gösterilmiştir. Konjestif KY'de RV performansı ve pulmoner hipertansiyon prognozu etkileyen faktörlerdir. LV diyastol sonu basıncında oluşan artış, pulmoner kapiller kama basıncını artırarak RV diyastolik fonksiyonunda bozulmaya yol açabilir.

Literatürde LV sistolik disfonksiyonu olan bireylerde, ekokardiyografik olarak RV fonksiyon parametreleri ile kalp hızı değişkenliği arasındaki ilişkiyi gösteren çalışma göze çarpmamaktadır. Çalışmamızda normal sağlıklı bireyler ile LV sistolik disfonksiyonu olan bireylerde ekokardiyografik olarak bakılacak RV fonksiyonlarının HRV üzerine olan etkileri araştırılacaktır.

#### **HASTA SEÇİMİ**

Çalışmaya, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Kliniğinde takipte olan, KY tanısı konmuş, ESC kılavuzuna göre optimal medikal tedavi altındaki, NHYA Sınıf II-III LV sistolik disfonksiyonlu (LVEF < % 40), 20-75 yaş aralığında 60 hasta alındı (42 erkek, 18 kadın). Kontrol grubuna ise kalp yetmezliği olmayan 30 sağlıklı olgu alındı (16 erkek,14 kadın). Bu iki grup RV ekokardiyografik parametreleri ve HRV yönünden karşılaştırıldı. Çalışmaya katılan tüm olgulara gönüllü olur formu imzalatılıp onay alındı. Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Yerel Etik Kurulu tarafından onaylandı (Ek-1).

## **Çalışma dışı bırakma kriterleri**

- 1) Ekokardiyografi yapılması uygun olmayan (ortopedik nedenlerden dolayı veya başka nedenle sırt üstü yatamayan) ,görüntü kalitesi kötü (kronik obstrüktif akciğer hastalığı, obezite gibi) olan olgular,
- 2) KY sınıfı NYHA IV olan olgular,
- 3) İzole RV yetmezliği olan (LV sistolik disfonksiyonu olmadan izole RVEF'si düşük, olgular,
- 4) Pacemaker (AAI, AAIR, VVI, VVIR, DDD, DDDR, VDD, VDDR, ICD, CRT-P, CRT-D implante edilen hastalar,
- 5) Antiaritmik (Vaughan Williams sınıflamasına göre sınıf I, III ve sınıf IV antiaritmik) tedavisi altında olan hastalar
- 6) QT süresini uzatan ilaç kullanan hastalar (Amiodoron, satolol, eritromisin, kloritromisin, haloperidol, tamoksifen, takrolimus, ketanserin, imipramin, astemizol, terbinafin vb.)
- 7) Son 6 ayda akut koroner sendrom ile hospitalize edilmiş hastalar,
- 8) Bazal EKG sinde aritmisi (atrial fibrilasyon, ventriküler taşikardi, çok sayıda ventriküler ve atrial erken vuru vb.) bulunan olgular,

## **Kan basıncı ölçümü**

Kan basıncı Arteriyel Hipertansiyon Tedavisi 2007 Kılavuzu Avrupa Hipertansiyon Derneği (ESH) ve Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) Arteriyel Hipertansiyon Tedavisi Görev Grubu'nun hazırladığı kılavuza göre ölçülmüştür. Hastaların kan basıncı, 5 dakika dinlendikten sonra oturur pozisyonda sağ koldan en az 3 dakika arayla Erka marka tansiyon ölçüm cihazıyla 2 ölçüm yapılarak ortalaması alındı.

### **Bel ve kalça çevresi, kilo, boy ölçümleri**

Boy ölçümü ayakkabısız olarak metre ile ölçüldü. Bel çevresi katılımcı ayakta iken ve iç çamaşırı üzerinden hafif ekspirasyon sonrası alt kaburga ile iliyağ krista arasındaki mesafenin ortasından, kalça çevresi major torakanter üzerinden ölçüldü.

### **Beden kitle indeksi ( BKİ ) ( $BKİ = \frac{BEĞEN AĞIRLIĞI(KİLOGRAM)}{BOY(METRE)^2}$ )**

BKİ, kilo ve boy ölçümü yapıldı.

### **Ekokardiyografik incelemeler**

Hastalardan ve kontrol grubundan transtorasik ekokardiyografik kayıtlar alındı. Ekokardiyografik inceleme, sol lateral dekübitis pozisyonunda GE-Vingmed Vivid 7 system (GE-Vingmed Ultrasound AS, Horten, Norway) cihaz kullanılarak, parasternal uzun eksen, parasternal kısa eksen, apikal dört boşluk görüntülerden yapıldı. Hastalara sırasıyla M-mod ekokardiyografide TAPSE, iki boyutlu ekokardiyografik, PW, CW Doppler, renkli Doppler, PW ve renkli doku Doppler ekokardiyografik değerlendirilmeler yapıldı. Kalp boşluklarına ve büyük damarlara ait çap ölçümü ve duvar kalınlığı ölçümleri Amerikan Ekokardiyografi Derneği'nin ve Amerikan Ekokardiyografi Birliği, Avrupa Ekokardiyografi Birliği, Amerikan Kalp Birliği ve Amerikan Kardiyoloji Koleği Ekokardiyografi Komitesi'nin ortak hazırladığı boşluk kantifikasyonu (chamber quantification) kılavuzuna göre yapıldı (14). Konvansiyonel Doppler ölçümleri Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti Doppler ekokardiyografi kılavuzuna göre yapıldı (49).

### **İki Boyutlu Ekokardiyografik Ölçümler**

#### **Sol kalp ölçümleri**

Parasternal uzun pencereden LV, sol atriyum ve aortanın birlikte görüldüğü ve aortik kapağın net olarak izlendiği görüntüde ile LV diyastol sonu çapı, LV sistol sonu çapı, interventriküler septum kalınlığı, arka duvar kalınlığı, sol atriyum ön-arka çapı kaydedildi. LVEF, apikal dört boşluk pencerede modifiye Simpson kuralı ile hesaplandı. LV volümleri vücut yüzey alanıyla düzeltildi ve 3 ölçümün ortalaması kullanıldı.

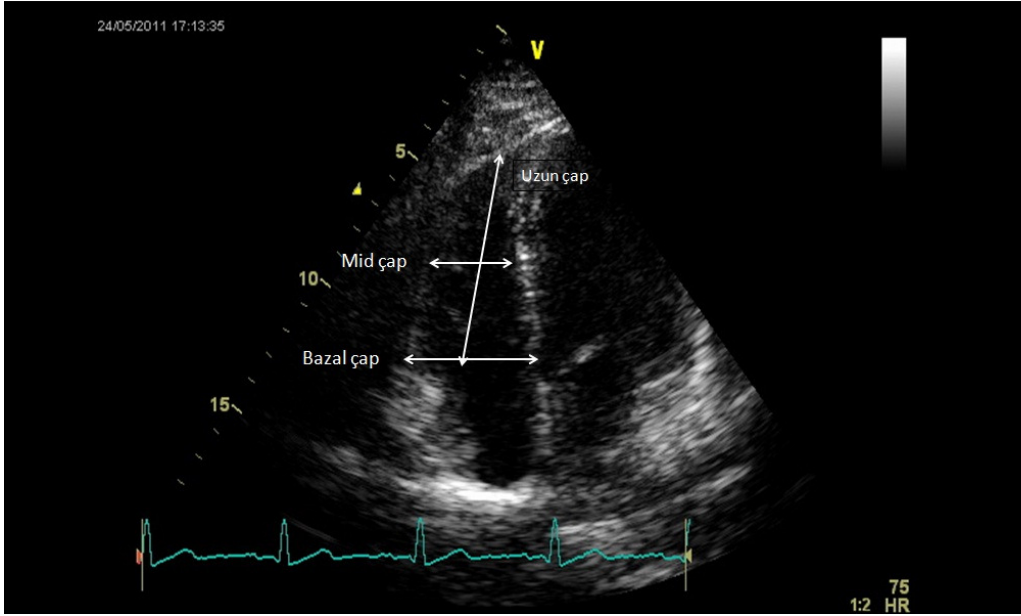
## Sağ Ventrikül Ölçümleri

American Society of Echocardiography' nin yayınladığı erişkenlerde sağ kalp değerlendirilmesi kılavuzu temel alınarak RV ölçümleri yapılmıştır (170).

## Sağ Ventrikül Kavite Çaplarının, Sağ Ventrikül Duvar Kalınlığının ve Pulmoner Arter

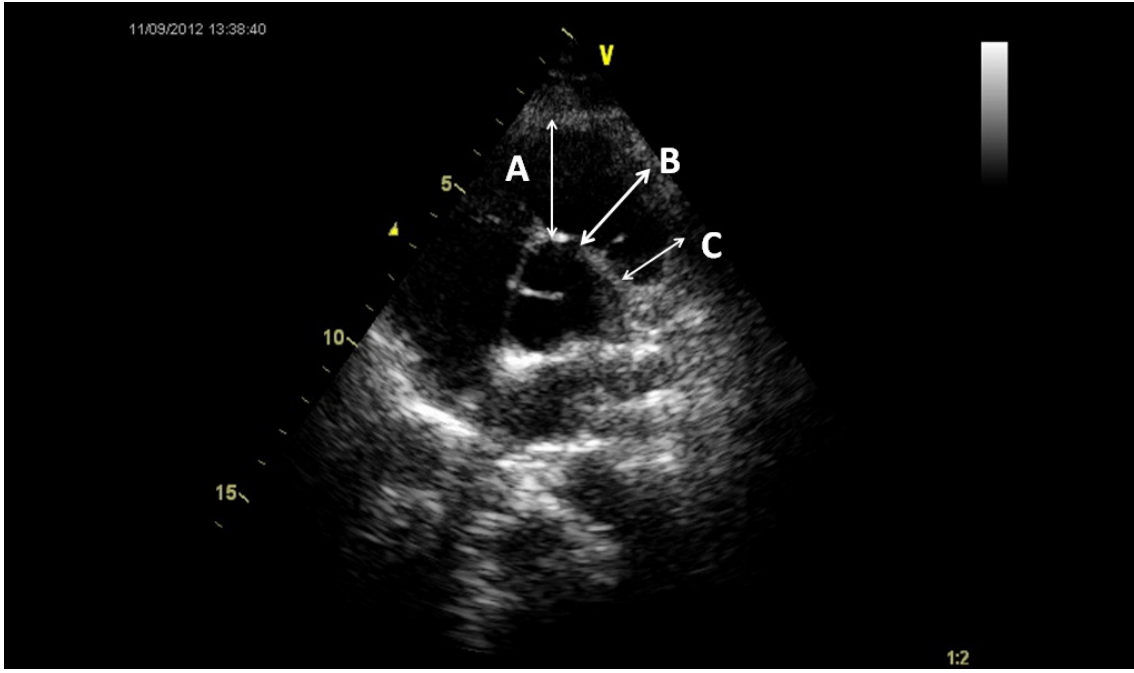
### Çapının Ölçümü

Apikal dört boşlukta diyastol sonunda triküspit anülüs hizasında mediyal triküspit anülüsten lateral triküspit anülüse kadar olan bazal çap, RV bazali ile apeksi arasındaki mesafenin tam yarısından yapılan mid kaviter çap ölçümü, anülüsten apekse kadar olan uzun eksen çap ölçümü ile üç adet kantitatif RV çapı elde edildi.(Şekil 1)



**Şekil.1:** Apikal 4 Bosluktan Sağ Ventrikül Çaplarının Ölçümü

Parasternal kısa eksen görüntüde kalbin bazal seviyesinde subaortik bölgeden RV çıkım yolu çapı 1 (RVOT 1), pulmoner kapak anülüsü hizasında RV çıkım yolu çapı 2 (RVOT 2) ve anülüsten 2 cm aşağıda pulmoner arter çapı (PA) ölçüldü.(Şekil 2)



**Sekil.2:** RV çıkımıyolu ve pulmoner arter çaplarının ölçümü; a: subaortik bölgede RV çıkım yolu çapı (RVOT 1), b: Pulmoner kapak anülüs hizasında RV çıkım yolu çapı (RVOT 2) , c: Pulmoner kapaktan 2 cm distalde pulmoner arter çapı

Subkostal pencerede, triküspit korda tendineaları hizasında RV duvar kalınlığı ölçüldü.(Şekil 3)



**Şekil.3:** RV Duvar Kalınlığının Ölçülmesi

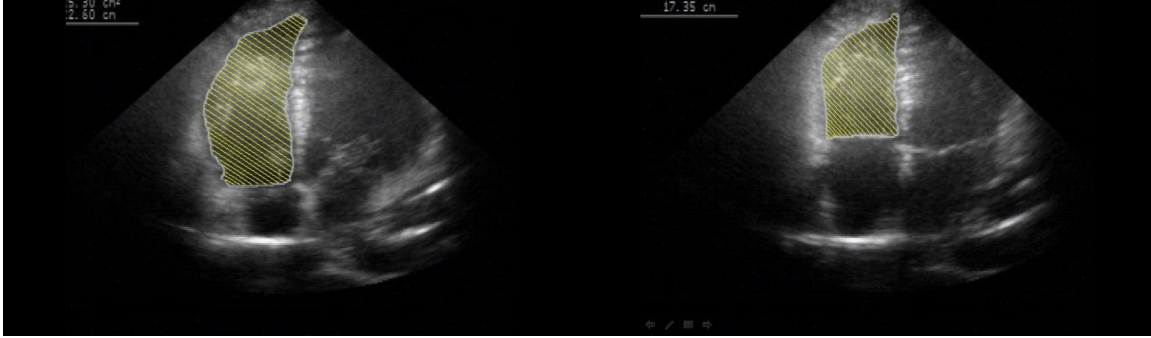
### **Sağ Ventrikül Diyastol Ve Sistol Sonu Alanlarının ve Fraksiyonel Alan Değiminin Ölçülmesi**

Apikal dört boşluk pencerede, RV boşluk boyutunun en fazla olduğu diyastol sonunda RV diyastol sonu (RVEDA) ve boşluk boyutunun en küçük olduğu sistol sonunda sistol sonu alanı (RVESA) ölçüldü (Şekil 4) ve aşağıdaki formülle fraksiyonel alan değisimi (RVFAC) hesaplandı (23):

$$RVFAC = [ (RVEDA-RVESA) / RVEDA ] * 100$$

A

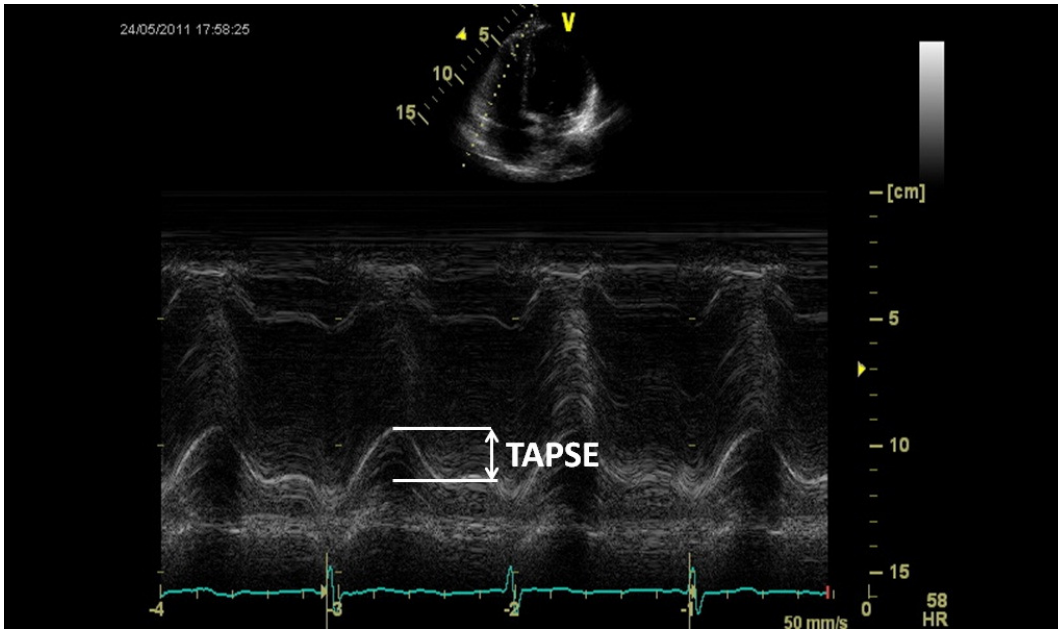
B



**Şekil.4:** Sağ Ventrikül Diyastol ve Sistol Sonu Alanlarının Ölçümü. A. Diyastol sonu alanının ölçümü. B. Sistol sonu alanının ölçümü

#### **Triküspit Anüler Düzlem Sistolik Hareketinin Ölçülmesi (TAPSE)**

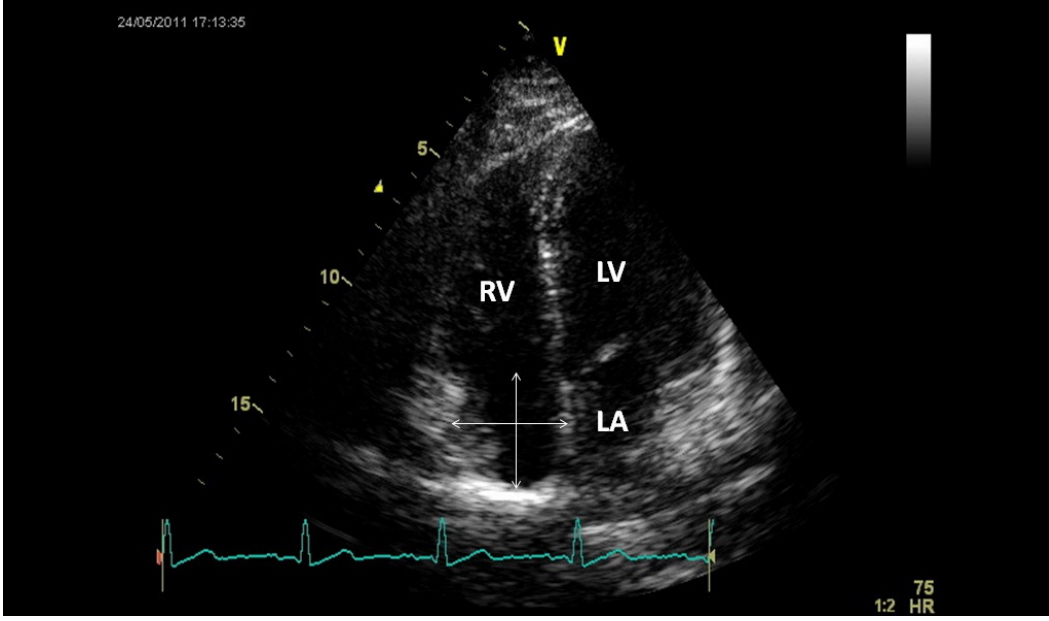
Triküspit anüler düzlem sistolik hareketi (TAPSE), apikal dört boşluk pencerede triküspit lateral anülüsün M-Mod ekokardiyografik görüntülenmesi ile ölçüldü. RV lateral triküspit anülüsün RV sistoli sırasında diyastolik pozisyonundan apekse doğru katettiği en fazla mesafe TAPSE değeri olarak kaydedildi (Şekil.5).



**Şekil.5:** Triküspit Anüler Düzlem Sistolik Hareketinin (TAPSE) Ölçümü

## Sağ Atriyum Ölçümleri

Apikal dört boşluk pencerede sağ atriya ait iki ortogonal çap olan mid kaviter ve uzun eksen çaplar, sağ atriyum kavitesi en geniş iken ölçüldü (Şekil.6).



Şekil.6: Sağ atriyum çaplarının ölçümü

## Sağ Atriyal Basıncın Tahmin Edilmesi

Sağ atriyal basınç, Amerikan Ekokardiyografi Birliği, Avrupa Ekokardiyografi Birliği, Amerikan Kalp Birliği ve Amerikan Kardiyoloji Koleji Ekokardiyografi Komitesi'nin ortak hazırladığı boşluk kantifikasyonu (chamber quantification) kılavuzuna göre (14) non-invaziv olarak 2 boyutlu ekokardiyografik yöntemle inferior vena kava çapı ve solunumla çapının değişme yüzdesi (kollabe olma indeksi) kullanılarak tahmin edildi. Buna göre, hasta normal solurken subkostal pencere uzun eksen görüntüde inferior vena kava ve sağ atriyumun birleşme noktasına 2.0 cm mesafede inferior vena kava uzun eksenine dik olacak şekilde ekspiryum sonunda inferior vena kava çapı ölçüldü. Daha sonra hastaya kısa ve derin bir nefes ("sniff"- iç çekme) alması istenerek inferior vena kava inspiryum çapı ölçüldü. Normal inferior vena kava çapı < 1.7 cm'dir. Sağ atriyal basınç normale (0-5 mmHg) çapta % 50 azalma veya tam kollaps meydana gelir. Dilate inferior vena kava ile birlikte çapta normal inspiratuar azalma ( % 50) meydana geliyorsa hafif artmış sağ atriyal

basınçtan (6-10 mmHg) söz edilir. Eğer inspiratuar kollaps < % 50 ise sağ atriyum basıncı genellikle 10-15 mmHg'dir. Son olarak, eğer inferior vena kava dilate ise ve kollaps bulgusu yoksa belirgin olarak artmış sağ atriyal basınç (> 15 mmHg) mevcuttur.

### **Triküspit Yetersizliğinin Kantitatif Değerlendirilmesi**

Triküspit yetersizliği jeti, renkli Doppler ekokardiyografi ile vena kontrakta çapı ölçülerek kantitatif olarak derecelendirildi. Vena kontrakta çapı için apikal dört boşluk pencere kullanıldı. Nyquist limit (aliasing velositesi 50-60 cm/s) ve renkli Doppler ayarları, sinyalin akım alanının dışına taşmamasını sağlayacak şekilde optimize edildi. Vena kontrakta çapı online olarak yetersizlik jetinin, akım konverjans bölgesinin hemen distalindeki en dar noktasında midsistolde ölçüldü.

### **Holter EKG:**

Tüm hastalara, HRV'yi değerlendirmek amacıyla "Universal Resting 12-lead ekg Holter DMS 300-44A" ekg Holter cihazı ile 24 saatlik Holter kaydı yapıldı. İlk önce, alınan kayıtların artefaktlarının değerlendirme dışı bırakmak için kayıtlar manuel olarak incelendi. En az 18 saatlik ve yeterli kalitede olan kayıtlar analize alındı. Eğer bu kriterlere ulaşamadıysa kayıtlar tekrarlandı. Ardından otomatik olarak time domain ve frekans domain ölçümleri yapıldı. Çalışmada time domain analizlerinden SDNN (NN aralıklarının standart sapması), SDANN (kayıttaki 5 dakikalık segmentlerin ortalama NN aralıklarının standart sapması), rMSSD (komşu NN aralıklarının arasındaki farkların karelerinin toplamı alındıktan sonraki ortalamanın karekökü); Frekans domain analizlerinden düşük frekans(LF) bileşeni (0,04-0,15), yüksek frekans (HF) bileşeni (0,15-0,4) ve LF / HF parametreleri kullanıldı. Bütün KHD ölçümleri Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti ve Kuzey Amerika Pacing ve Elektrofizyoloji Cemiyeti'nin önerileri doğrultusunda yapıldı.



## İstatistiksel değerlendirme

Çalışma verileri değerlendirilirken, tanımlayıcı istatistiksel metotlar (Ortalama, Standart sapma) kullanıldı. Verilerin gruplar içinde normal dağılıma uygunlukları Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Niceliksel verilerin karşılaştırılmasında, normal dağılım gösteren parametrelerin iki grup arasındaki karşılaştırmalarında Student t testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup arasındaki karşılaştırmalarında ise MannWhitney U testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi ve Fisher Exact Ki-Kare testi kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık  $p<0.05$  düzeyinde değerlendirildi. Tüm hesaplamalar, SPSS 15.0 istatistik programı kullanılarak yapıldı.

## 4.BULGULAR

Çalışmaya, KY tanısı konmuş, ESC kılavuzuna göre optimal medikal tedavi altındaki, NHYA Sınıf II-III LV sistolik disfonksiyonlu (LVEF < % 40), 60 hasta alındı. Her iki grubun klinik özelliklerinin (diyabetes mellitus, hipertansiyon, sigara kullanımı, hiperlipidemi, aile öyküsü, akut koroner sendrom öyküsü, invaziv girişim öyküsü, baypass cerrahisi öyküsü) karşılaştırılması tablo 6'de özetlenmiştir.

Klinik özellikleri	KY grubu (n=59)	Kontrol grubu (n=29)
DİYABET	26(%44)	12(%42)
HİPERTANSİYON	42(%72)	16(%55)
SİGARA	30(%51)	13(%45)
HİPERLİPİDEMİ	23(%40)	12(%41)
AİLEDE KAH ÖYKÜSÜ	12(%20)	5(%17)
MİYOKARD İNFARKTÜS ÖYKÜSÜ	34(%57)	-
PERKUTAN KORONER GİRİŞİM	15(%26)	-
BAYPASS CERRAHİSİ	12(%21)	-

**Tablo. 6:** KY grubu ve kontrol grubunun klinik özelliklerinin karşılaştırılması

Demografik veriler	KY grubu (n=59)	Kontrol grubu (n=29)	p değeri
CİNSİYET (K/E)	20/39	19/20	0,51
YAŞ (yıl)	62,6±10,6	57,9±11,9	0,11
BOY (cm)	168,7±6,8	169,4±8,3	0,04
KİLO (kg)	71,9±12,1	75,7±10,4	0,11
BKİ (kg/m )	25,2±3,5	26,3±3,5	0,29
SİSTOLİK TA (mmHg)	131,7±18,9	128,6±18,4	0,18
DİYASTOLİK TA (mmHg)	78,5±10,7	77,9±9,3	0,11

**Tablo 7:**KY grubu ve kontrol grubunun demografik verileri (p < 0,05 anlamlı olarak kabul edildi.) Kontrol grubuna ise KY olmayan 30 sağlıklı olgu alındı Olgulara ait demografik veriler Tablo 6 da özetlenmiştir. KY olgularla kontrol grubunun demografik verileri karşılaştırıldığında cinsiyet, yaş, kilo, BKİ, sistolik ve diyastolik arter basınçları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p>0,05). Demografik verilerden boy istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde farklıydı (p< 0,05).

\*BKİ: Beden kitle indeksi

KULLANILAN İLAÇLAR	KY GRUBU
COUMADİN	8(%15)
ASA	53(%90)
NİTRAT	33(%56)
DİÜRETİK	56(%95)
STATİN	27(%47)
ACEİ	42(%72)
ARB	16(%28)
CCB	7(%12)
BB	59(%100)
KLOPİDOGREL	13(%22)
METFORMİN	13(%22)

**Tablo. 8:** KY grubunun almakta olduğu medikal tedaviler

**Kısaltmalar:** **ARB:** anjiotensin reseptör blokörü, **ACE-İ:** anjiotensin konverting enzim inhibitörü, **BB:** beta blokör, **CCB:** kalsiyum kanal blokörü, **OAD:** oral antidiyabetik, **ASA:** asetil salisilik asit

<b>RV ÖLÇÜMLERİ</b>	<b>KY grubu (n=59)</b>	<b>Kontrol grubu (n=29)</b>	<b>p değeri</b>
RV BAZAL (mm)	40±7,75	32,2±4,9	0,02
RV SUBKOSTAL (mm)	5±1,1	4±1,2	0,01
RVOT DİSTAL (mm)	24,5±3,93	22,8±4,41	0,02
RVOT PROXİMAL (mm)	32,3±6,14	29,7±4,76	0,04
RA MAJOR (mm)	50,6±9,96	40,3±6,1	0,03
RA MİNÖR (mm)	41,1±8,2	32,3±5,6	0,02
RA END SİSTOL (mm)	16,7±5,1	12,4±2,03	0,03
TAPSE (mm)	18,8±1,18	24,1±0,4	0,02
FAC (%)	36,3±12,4	47,8±10,1	0,04
S VELOCITY (cm/s)	13,5±5,2	15,1±3,3	0,02

**TABLO.9:** KY ve kontrol gruplarındaki olguların RV çaplarının ekokardiyografik ölçümleri yer almaktadır.

**Kısaltmalar:** **RV:** sağ ventrikül, **RA:** sağ atrium, **TAPSE:** triküspid annular plane sistolic excursion, **FAC:** fraksiyonel alan değişimi, **RVOT:**RV çıkım yolu çapı

<b>LV ÖLÇÜMLERİ</b>	<b>KKY grubu (n=59)</b>	<b>Kontrol grubu (n=29)</b>	<b>P değeri</b>
LA (mm)	44,1±7,3	33,5±3,9	0,03
LVED (mm)	58,7±8	44±3,8	0,02
LVES (mm)	46,4±8,1	28,4±3,6	0,01
IVS (mm)	10,8±1,8	10,1±1,1	0,01
PW (mm)	10,6±1,7	10,1±1,1	0,02
LVEF (%)	29,6±8,7	58,7±4,1	0,05

**Tablo.10:** KKY ve kontrol gruplarındaki olguların sol ventrikül çaplarının ekokardiyografik ölçümleri yer almaktadır

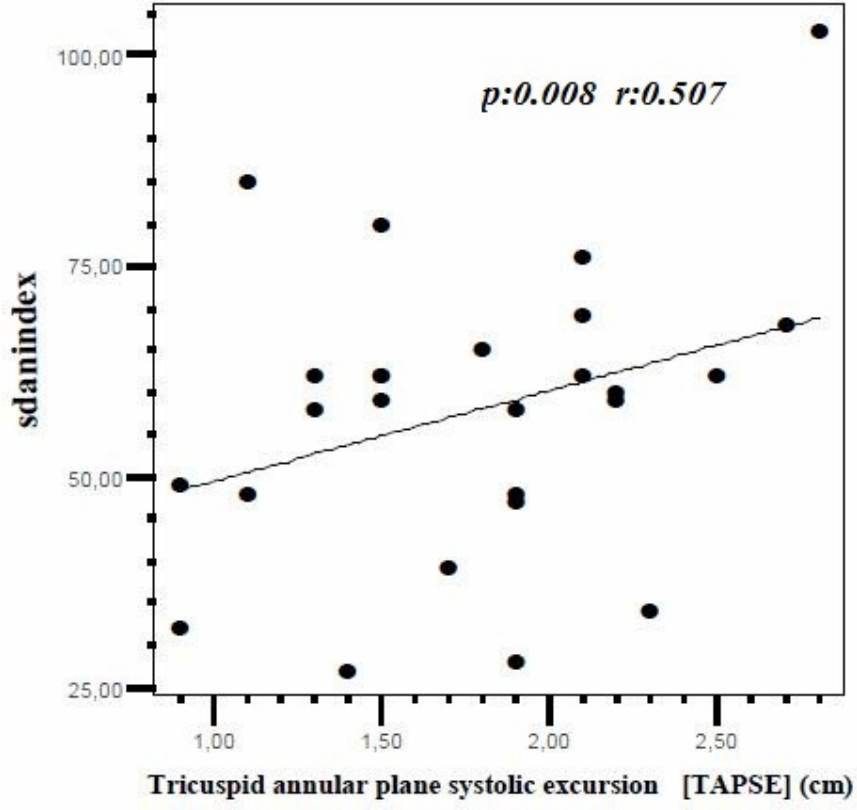
**Kısaltmalar:** LA: sol atrium, LVED: sol ventrikül enddiastol çapı, LVES: sol ventrikül endsistol çapı, IVS: interventriküler septum, LVEF: sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, PW:posterior duvar

HOLTER VERİLERİ	KY grubu (n=59)	Kontrol grubu (n=29)	P değeri
SDNN24 (ms)	109,9±47,2	159,3±59,4	0,11
SDANINDEX (ms)	95,8±52,3	147,4±61,5	0,11
SDNNINDEX (ms)	51,4±18,1	63,1±16,2	0,31
RMSSD (ms)	41,6±23,2	40,6±15,4	0,28
PNN50 (%)	16,9±13,5	14,2±11,2	0,21
HF (ms <sup>2</sup> )	187,07±159,5	255,2±211,6	0,41
ORTALAMA KALP HIZI (dk)	83,6±16,3	87,2±19,1	0,35

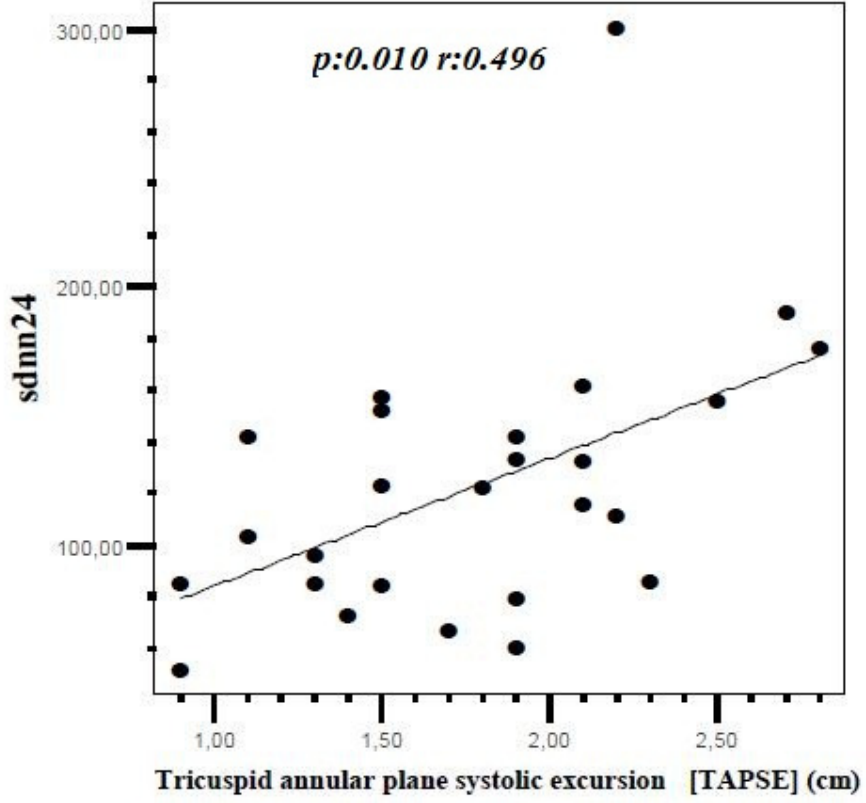
**Tablo.11:** KY ve kontrol grubu hastalarının EKG holterde hesaplanan HRV parametreleri yer almaktadır. İki grup arasında HRV açısından anlamlı fark saptanmadı.

KY grubunda SDANINDEX ve SDNN24 ortalama değerleri ile RV fonksiyonları arasındaki ilişki incelendiğinde anlamlı bir ilişki saptanmadı. Ancak KY grubunda diyabeti olan hastaların SDANINDEX ve SDNN24 ortalama değerleri ile TAPSE değerleri arasında orta derecede pozitif korelasyon saptandı (sırasıyla p:0.008, r:0.507 ve p:0.010, r:0.496). (Grafik 1-2)

**Grafik.1:** TAPSE ve SDANNINDEX değerleri arasındaki korelasyonu gösteren grafik



**Grafik 2:** TAPSE ve SDNN24 aralarındaki ilişkiye ait korelasyon grafiği



## 5.TARTIŞMA

Medikal tedavilerdeki gelişmeler, revaskülarizasyondaki ilerlemeler ve KY patofizyolojisinin daha iyi anlaşılmasına rağmen mortalite oldukça yüksektir ve çoğunlukla da ani ölüm şeklinde gelişir. KY, parasempatik baskılanma ve sempatik aktivasyon üzerine kurulu otonom disfonksiyon ile karakterizedir ve otonomik disfonksiyon esas olarak elektriksel instabilite ile KY'li hastalarda kardiyak ölüm patofizyolojisinde önemli rol oynayabilmektedir (27, 144, 158). Azalmış HRV, KY hastalarında kardiyak mortalite, ani ölüm ve aritmik olayların güçlü bir belirleyicisidir. Boveda ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, BB tedavi almayan, EF < %45 ve NYHA II, III, IV olan 190 hasta incelenmiştir (159). Ortalama 22±18 ay takipte hastaların 21'i ani kardiyak ölüm nedeni olmak üzere toplam 55 tanesi ölmüştür. Çalışmanın Holter time domain kayıtları incelendiğinde ölen hastalarda SDNN ve SDANN değerleri, hayatta kalanlara göre daha düşük iken, parasempatik aktiviteyi gösteren rMSSD değeri her iki grupta benzer bulunmuştur. Bu çalışmada SDNN, SDANN ve rMSSD değerleri tüm nedenli ölümlerle ilişkili bulunmuştur. Bu çalışmadan SDNN'nin KY'de bağımsız bir prognostik faktör olduğu ve SDNN düşüklüğünün KY'de tüm nedenlere bağlı mortalite için artmış riski gösterdiği sonucuna varılmıştır. Optimal kalp yetmezliği tedavisinin, KY hastalarında HRV'yi arttırdığı gösterilmiştir. KY hastalarında HRV ile ilgili en büyük çalışma olan UK-HEART çalışmasında NYHA I-II-III, ortalama EF'si %41±0,1 ve ortalama yaşı 62±9,6 olan 433 hasta, 482±161 gün takip edilmiştir (144). M-mode EKO'da LV kavite ölçümü (p=0,005), kardiyotorasik oran (p=0,0006), SDNN (p=0,005) ve serum sodyumu tüm nedenlere bağlı mortalitenin bağımsız prediktörleri olarak bulunmuştur. Otonom aktivitenin kolay ve basit ölçümü olan SDNN değeri, tüm nedenlere bağlı mortalitenin bağımsız prediktörü olarak bulunmuş, başka bir çalışmada ise (160) iskemik veya idiyopatik 52 KY hastası (ortalama EF %31±12) incelenmiş ve bu çalışmada HRV'nin time ve frekans domain parametreleri; sağ kalanlarla kalmayanlar arasında benzer rapor edilmiştir. Sadece azalmış HF ile artmış ani ölüm ilişkili olarak bulunmuştur. Yukarıda sözü edilen çalışmaların sonucu olarak özellikle SDNN olmak üzere HRV analizi KY hastalarında prognoz (total mortalite ve/veya SCD) üzerine değerli bilgiler sağlar. Kataoka ve arkadaşlarının 3089 diyabetik ve

5828 non-diyabetik hastada yapmış olduğu çalışmada 5.2 yıllık takip sonrası diyabetik grupta ani kardiyak ölümün non-diyabetik gruba göre daha sık olduğu tespit edilmiş ve ani kardiyak ölümün azalmış KHD ile korele olduğu saptanmıştır(172). Pagani ve arkadaşları diyabetik nöropati bulguları henüz gelişmemiş hastalarda bile LF ve HF değerlerinin daha düşük olduğunu belirtmişlerdir. (173). Bundan dolayı KHD'nin, erken dönemde diyabetik nöropati gelişecek ve prognozu kötü olan hastaları tespit etmek için kullanılabilmesi kabul edilmektedir (174). RV'nin değerlendirilmesinde ekokardiyografi non-invaziv, kolay ulaşılabilir, tekrarlanabilir ve ucuz olması nedeni ile sık kullanılan bir yöntemdir. Ancak RV'nin ekokardiyografik olarak değerlendirilmesinde, RV'nin anatomik konumu, karmaşık geometrik şekli, pürüzlü endokardiyal yüzeyi ve sahip olduğu kompleks kasılma mekanizmasından kaynaklanan çeşitli zorluklar vardır. RV sistolik fonksiyonunu değerlendirmede triküspit kapak anüler planın apekse doğru sistolik hareketi (TAPSE) ve triküspit anulusun longitudinal hızı (Sta) kullanılacak parametrelerdir. TAPSE'nin normal değeri 15-20 mm ve Sta'nın normal değeri  $15.5 \pm 2.6$  cm/sn olup TAPSE <15 mm ve Sta <11.5 cm/sn olması RV sistolik disfonksiyonunu gösterir. RV disfonksiyonu olan hastalarda triküspit anulusun sistolde apikale yer değiştirmesinin kateter ile karşılaştırıldığında RV sistolik fonksiyonu ile uyumlu olduğu ve prognostik önemi olduğu gösterilmiştir. Kaul ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada TAPSE'nin RV sistolik fonksiyonunu de evrelendirmede kullanabileceği gösterilmiştir (161). Ghio ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada termodülasyon yöntemi ile RV, EF baz alınarak yapılan M mod ekokardiyografi ile TAPSE'nin RV sistolik fonksiyonlarının fizyolojik bir göstergesi olabileceği bildirilmektedir (162). Ueti OM ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada triküspid anüler motion (TAPSE ve triküspid anüler Sm) radyonükleid RVEF ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğu ve RV fonksiyonları normal olanlar ile RV fonksiyonları bozulmuş olanların ayırımında iyi bir gösterge olduğu gösterilmiştir (163). Kaul ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada TAPSE'nin nükleotid anjiyografi ile karşılaştırılmasında, gözlemciler arasında minimal değişkenlik olmakla birlikte güçlü korelasyon izlenmiştir(175).



Bu çalışmada LV sistolik disfonksiyonu olan olgularda HRV ve RV fonksiyonları arasındaki ilişki bakıldı. HRV'nin KY hastalarıyla olan ilişkisi hakkında oldukça çok çalışma yapılmıştır. KY hastalarında HRV ve sağ kalp fonksiyonları arasındaki ilişki ile ilgili çalışma pek göze çarpmamaktadır. Sadece Lucreziotti ve arkadaşlarının yaptığı ciddi son dönem KY hastalarında 5 dakikalık HRV ve sağ kalp fonksiyonlarının prognoza etkisi ile ilgili çalışma göze çarpmaktadır (171). Bu çalışmada kalp hızı değişkenliği 24 saatlik EKG holter yerine 5 dakikalık EKG kayıtlarından hesaplanmıştır. Çalışma sonucunda 75 son dönem KY hastasının HRV değerinin düşüklüğü ile RV disfonksiyonu arasında ilişki saptanmıştır. Yani HRV'si düşük olan hastaların RV fonksiyonlarında da düşüklük saptanmıştır. Biz çalışmamızda farklı olarak RV fonksiyonlarını ölçerken tekrarlanabilir ve pratik olması nedeniyle ekokardiyografik olarak ölçülen TAPSE'yi esas aldık. Ekokardiyografik olarak ölçülen TAPSE değerinin RV fonksiyonlarını göstermede güvenilir olup olmadığını gösterebilmek için birçok diğer yöntemlerle karşılaştırılmalı çalışmalar yapılmıştır. 5 dk EKG analizleri yerine 24 saatlik 12 derivasyon EKG holter ile HRV, SDANN, SDNN indexlerini analiz ettik. Bizim sonuçlarımız bu bulguları destekler nitelikte çıkmamıştır. TAPSE'si düşük olan (TAPSE<17mm) KY hastalarının HRV'si ile kontrol grubunun HRV'si arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Fakat KY grubunda diyabeti olan hastaların SDANINDEX ve SDNN24 ortalama değerleri ile TAPSE değerleri arasında orta derecede pozitif korelasyon saptandı. TAPSE'si düşük diyabetik KY hastaların kontrol grubu ile karşılaştırınca SDANN ve SDNN24 değerleride düşük bulunmuştur. Literatürde böyle bir çalışma göze çarpmamaktadır.

Olgu sayısının az olması bu çalışmanın en büyük kısıtlılığıdır. Ayrıca aritmik olayların belirlenip karşılaştırılmaması çalışmanın diğer bir eksikliğidir.

Sonuç olarak kardiyoloji polikliniğine başvuran sistolik disfonksiyonlu hastalara 24 saatlik EKG Holter takılarak kalp hızı değişim parametreleri incelendi. Aynı hasta grubu ekokardiyografi ile incelenerek RV fonksiyonları ölçüldü. TAPSE'si düşük bulunan olguların SDANN değerleri kontrol grubu ile karşılaştırılınca anlamlı fark saptanmadı. Sadece diyabetik KY hasta gurubunda TAPSE değeri düşük olanların SDANN ve SDNN24 değerleri, kontrol grubuna göre düşük izlendi. Bu çalışmayla

ejeksiyon fraksiyonu düşük diyabetik hastaların, sağ ventrikül fonksiyonları TAPSE ile ölçölüp, kalp hızı değişkenliği tahmin edilebilir ve hastalığın prognozu hakkında fikir edinilebilir (159,162).Bununla beraber LV sistolik disfonksiyonu olan hastaların RV fonksiyonlarının HRV üzerine etkisini araştırmak için daha uzun süreli ve geniş katılımlı prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

## **6.ÖZET**

### **AMAÇ**

Kalp hızı değişkenliği, kardiyak otonomik aktiviteyi ölçen önemli bir belirteçtir ve kalp yetersizliğinde dahil olmak üzere bir çok klinik durumda prognoz hakkında bilgi veren bağımsız bir öngördürücüdür. Sağ ventrikül fonksiyonlarının mortalite ve morbiditenin en önemli belirleyicilerinden biri olduğu bilinmektedir. Daha önce yapılan çalışmalarda sol ventrikül sistolik fonksiyonu düşük olan hastalarda sağ ventrikül fonksiyon bozukluğu mortalitenin bağımsız bir belirleyicisi olduğu gösterilmiştir. Litaretürde sol ventrikül sistolik disfonksiyonu olan bireylerde, ekokardiyografik olarak sağ ventrikül fonksiyonlarını gösteren parametreler ile kalp hızı değişkenliği arasındaki ilişkiyi gösteren çalışma göze çarpmamaktadır. Çalışmamızda bu amaçla normal sağlıklı bireyler ile sol ventrikül sistolik disfonksiyonu olan bireylerde ekokardiyografik olarak bakılacak sağ ventrikül fonksiyonlarının kalp hızı değişkenliği üzerine olan etkileri araştırılacaktır.

### **MATERYEL-METOD**

Çalışmaya, Çanakkale 18 Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Kliniğinde takipte olan, Kalp yetersizliği tanısı konmuş, ESC kılavuzuna göre optimal medikal tedavi altındaki, NHYA Sınıf II-III sol ventrikül sistolik disfonksiyonlu (LVEF < % 40), 20-75 yaş aralığında 60 hasta alındı (42 erkek, 18 kadın). Kontrol grubuna ise kalp yetmezliği olmayan 30 sağlıklı olgu alındı (16 erkek,14 kadın). Bu iki grup sağ ventrikül ekokardiyografik parametreleri ve kalp hızı değişkenliği yönünden karşılaştırıldı.

### **BULGULAR**

TAPSE değeri düşük olan hastaların kalp hızı değişikliği ile kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmadı,

### **SONUÇ**

Diyabeti bulunan kalp yetmezliği olgularının sađ kalp fonksiyonları ile kalp hızı değişikliği parametreleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Bu çalışmayla ejeksiyon fraksiyonu dūřuk diyabetik hastaların, sađ ventrikul fonksiyonları TAPSE ile olulup, kalp hızı değişkenliği tahmin edilebilir ve hastalığın prognozu hakkında fikir edinilebilir

## **7. SUMMARY**

### **BACKGROUND**

Heart rate variability, a marker of cardiac autonomic activity and an important measure in many conditions, including heart failure, which is an independent predictor of prognosis information. Right ventricular function is known to be one of the most important determinants of mortality and morbidity. In the previous studies in patients with low left ventricular systolic function, right ventricular dysfunction was shown to be an independent predictor of mortality. There is no study in world literature showing the relationship between heart rate variability and echocardiographically observed right ventricular function in patients with left systolic dysfunction. Purpose of our study is to compare patients with left ventricular systolic dysfunction with normal healthy individuals, and to investigate the effects of right ventricular function on heart rate variability.

### **MATERIAL-METHODS**

The study followed in 60 patients were between 20-75 years of age (42 male,18 female) with diagnosed heart failure, under optimal medical therapy according to the ESC manual NYHA Class II-III, left ventricular systolic dysfunction (LVEF <40%) in Çanakkale 18 Mart University, Faculty of Medicine, Department of Cardiology. The control group of 30 healthy subjects were included in the non-heart failure (16 male, 14 female). These two groups were compared in terms of the right ventricular echocardiographic parameters and heart rate variability.

### **RESULTS**

There is no statistical difference between control group and lower TAPSE value group in the change of heart rate.

### **CONCLUSION**

Right heart function in patients with heart failure, diabetes, and heart rate were positively correlated with parameters of change. With this study, measurement of right ventricular function with TAPSE

in diabetic patients with low ejection fraction, will help to predict heart rate variability and the disease prognosis.

## 8.KAYNAKLAR

1. 2009 focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation*.2009 Apr 14;119(14):e391-479.
2. Hasenfuss G, Pieske B.Calcium cycling in congestive heart failure. *J Mol Cell Cardiol*.2002 Aug;34(8):951-69.
3. Purcell IF, Poole-Wilson PA. Pathophysiology of Heart Failure. In Rosendorff. C (Ed):*Clinical Cardiology. Principles and Practice*.1 st Ed Philadelphia. WB Saunders, 2001;345-64.
4. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: Update 2005. *European Heart Journal* 2005; 26:1115-1140.
5. Mosterd A,Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart*. 2007;93:1137-46
- 6.Ntusi NB, Mayosi BM. Epidemiology of heart failure in sub-Saharan Africa. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2009;7:1937-402
- 7.Levy D,Kenchaiah S,Larson MG, Benjamin Ej, Kupka Mj, Ho KK, Murabito JM, Vasani RS. Long term trends in the incidence of and survival with heart failure. *N Engl J Med*. 2002;347:1397-402
- 8.Capewell S, O'Flaherty M Trends in cardiovascular disease: are we winning the war? *CMAJ*.2009;180:1256-6.
- 9.Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, Giampaoli S, Hense HW, Joffres M, Kastelein M, Poulter N, Primatesta P, Rodriguez-Artalejo F, Stegmayr B, Tham M, Toulmielehto J, Vanuzzo D, Vescio F. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries Canada and the United States. *JAMA* 2003; 289:2393-2369.
- 10.American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics -2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2009;119:480-6.
- 11.ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008:*Eur J Heart Fail*.2008;10:933-89.
12. Givertz MM, Colucci WS, Braunwald E. Clinical aspects of heart failure, pulmonary edema, high-output failure. In Braunwald, Zipes, Libby. 7th Edition *Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. Philadelphia W.B. Saunders Co; 2005, pp. 539-68.
- 13.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;355:251-9.
- 14.Redfield MM. Heart failure with normal ejection fraction. In Braunwald E, Libby P, Bonow RO. 8th Edition *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 2008, pp. 641-64.

15. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine. *Eur J Heart Fail.* 2008;10(10):933-89.
16. Givertz MM, Colucci WS, Braunwald E. Clinical aspects of heart failure, pulmonary edema, high-output failure. In Braunwald, Zipes, Libby. 7th Edition *Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. Philadelphia W.B. Saunders Co; 2005, pp. 539–68.
17. Douglas LM. Management of heart failure patients with reduced ejection fraction. In Braunwald E, Libby P, Bonow RO. 8th Edition *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 2008, pp. 611-640.
18. Hunt SA, William TA, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult. *Circulation* 2005; 112; 154-235.
19. Redfield MM. Heart failure with normal ejection fraction. In Braunwald E, Libby P, Bonow RO. 8th Edition *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 2008, pp. 641-64.
20. Bhatia RS, Tu JV, Lee DS, Austin PC, Fang J, Haouzi A, et al: Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *N Engl J Med* 2006; 355:260.
21. Working Group Report. How to diagnose diastolic heart failure? European Study Group on Diastolic Heart Failure. *Eur Heart J* 1998;19:990–1003
22. Caruana L, Petrie MC, Davie AP, McMurray JJ. Do patients with suspected heart failure and preserved left ventricular systolic function suffer from “diastolic heart failure” or from misdiagnosis? A prospective descriptive study. *BMJ* 2000;321:215–218.
23. Owan TE, Redfield MM: Epidemiology of diastolic heart failure. *Prog Cardiovasc Dis* 2005; 47:320.
24. Mann DL: Mechanisms and models in heart failure: A combinatorial approach. *Circulation* 100:99, 1999.
25. Schwinger RH, Böhm M, Koch A, Schmidh U, Morano I, Eissner HJ, Uberfuhr P, Reickhart B, Erdmann E. The falling human heart is unable to use the Frank-Starling mechanism. *Circ Res.* 1994 May;74(5):559-69
26. *Heart failure: A practical approach to treatment*. William T. Abraham, Henry Krum McGraw-hill Medical Companies 2007:p43-53
27. Packer M. The neurohormonal hypothesis: a theory to explain the mechanism of disease progression in heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1992 Jul;20(1):248-54.
28. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of cardiovascular Medicine*. 8th ed. Philadelphia, PA: Saunders: 2008:541-561.



29. Katz AM. Heart failure: a hemodynamic disorder complicated by maladaptive proliferative responses. *J Cell Mol Med.* 2003 Jan-mar;7(1)-10.
30. Anversa P, Olivetti G, Capasso JM. Cellular basis of ventricular remodelling after myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1991 Nov 18;68(14):7D-16D.
31. Person PB. Renin: origin, secretion and synthesis. *J Physiol.* 2003 Nov 1;552(Pt 3):667-671.
32. Carey RM, Siragy HM. Newly recognized components of the renin-angiotensin system: potential roles in cardiovascular and renal regulation. *Endocr Rev.* 2003 Jun ;24(3):261-271.
33. Cruden NL, Fox KA, Ludlam CA, Johnston NR, Newby DE. Neutral endopeptidase inhibition augments vascular actions of bradykinin in patients treated with angiotensin-converting enzyme inhibition. *Hypertension.* 2004 Dec;44(6):913-918.
34. Ferrario CM, Strawn WB. Role of the renin-angiotensin-aldosterone system and proinflammatory mediators in cardiovascular disease. *Am J Cardiol.* 2006 Jul 1;98(1):121-128.
35. de Gasparo M, Catt KJ, Inagami T, Wright JW, Unger T. International union of pharmacology. The angiotensin II receptors. *Pharmacol Rev* 2000 Sep;52(3):415-472.
36. Span JM, Masom DT, Zelis R. "Recent advances in understanding of congestive heart failure" II. *Modern Concepts of Cardiovascular Disease* 1970; 39: 79-84.
37. Ferrara R, Mastroianni F, Pasanisi G. Neurohormonal modulation in chronic heart failure. *Eur Heart J* 2002;4:3-11.
38. Boland DG, Abraham WT. Natriuretic peptides in heart failure. *Congestive Heart Fail* 1998; 4: 23-33.
39. Ruskoaho H. Cardiac hormones as diagnostic tools in heart failure *Endocr Rev.* 2003 Jun; 24(3):341-356.
40. Suttner SW, Boldt J. Natriuretic peptide system: physiology and clinical utility. *Curr Opin Crit Care.* 2004 Oct ;10(5):336-341.
41. Kalra PR, Clague JR, Bolger AP, Anker SD, Poole Wilson PA, Struthers AD, Coats AJ. Myocardial production of C-type natriuretic peptide in chronic heart failure. *Circulation* 2003 Feb 4;107(4):571-573.
42. Lisy O, Lainchbury JG, Leskinen H, Burnett JC Jr. Therapeutic actions of a new synthetic vasoactive and natriuretic peptide, dendroaspis natriuretic peptide, in experimental severe congestive heart failure. *Hypertension.* 2001 Apr;37(4):1089-1094.
43. Gagelmann M, Hock D, Forsmann WG. Urodilatin is not biologically inactivated by a peptidase from dog kidney cortex membranes in contrast to atrial natriuretic peptide/cardiomedullin. *FEBS Lett* 1988 Jun 20;233(2):249-254.
44. Yasue H, Yoshimura M, Sumida H, Kikuta K, Kugiyama K, Jougasaki M, et al. Localization and mechanism of secretion of B-type natriuretic peptide in comparison with those of A-type natriuretic peptide in normal subjects and heart failure. *Circulation* 1994; 90: 195-203.

45. Niskimi T, Maeda G, Matsuoka H. The role of natriuretic peptides in cardioprotection. *Cardiovascular Res.* 2006 Feb 1;69(2):318-28.
46. Betowski J, Wójcicka G. Regulation renal tubular sodium transport by cardiac natriuretic peptides: two decades of research. *Med Sci Monit.* 2002 Feb;8(2):RA39-62.
47. Hess OM, Carroll JD. Clinical Assessment of Heart failure. In Braunwald E, Libby P, Bonow RO. 8th Edition Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 2008, pp. 561-581.
48. Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22:6-13.
49. Abraham WT, Lowers BD, Ferguson DA, Odom J, Kim JK, Robertson AD, et al. Systemic hemodynamic, neurohormonal, and renal effects of a steady-state infusion of human brain natriuretic peptide in patients with hemodynamically decompensated heart failure. *J Card Fail* 1998; 4: 37-44.
50. The criteria Committee of the New York Heart Association: Nomenclature and criteria for diagnosis of disease of the heart and great vessels 9th ed. Boston, Little, Brown 1994.
51. Mann DL: Activation of cytokine systems in heart failure. In Mann DL(ed):Heart Failure: A Companion to Braunwald's Heart Disease: A textbook of Cardiovascular Medicine. Philadelphia, Elsevier.2004,pp 159-180.
52. Torre-Amione G, Kapadia S, Lee J, Durand JB, Bies RD, Young JB, Mann DL. Tumor necrosis factor- $\alpha$  and tumor necrosis factor receptors in the failing human heart. *Circulation* 1996 Feb 15;93(4):704-11.
53. Yokoyama T, Nakano M, Bednarczyk JL, McIntyre BW, Entman M, Mann DL. Tumor necrosis factor- $\alpha$  provokes a hypertrophic growth response in adult cardiac myocytes. *Circulation* 1997 Mar 4;95(5):1247-52.
54. Colucci WS, Braunwald E. Pathophysiology of Heart Failure: In Braunwald, Zipes, Libby. 7th Edition Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine. Philadelphia W.B. Saunders Co; 2005, pp. 509–38.
55. Scano G, Ambrosino N: Pathophysiology of dyspnea. *Lung.* 2002;180:131.
56. Johnson JL. Pleural effusions in cardiovascular disease. Pearls for correlating the evidence with the cause. *Postgrad Med.* 2000;107:95.
57. Kodama M, Kato K, Hirono S, Okura Y, Hanawa H, Ito M, Fuse K, Shiono T, Watanabe K, Aizawa Y. Mechanical alternans in patients with chronic heart failure. *J Card Fail.* 2001;7:138-45.
58. Givertz MM, Colucci WS, Braunwald E. Clinical aspects of heart failure, pulmonary edema, high-output failure. In Braunwald, Zipes, Libby. 7th Edition Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. Philadelphia W.B. Saunders Co; 2005, pp. 539–68.
59. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: Update 2005. *European Heart Journal* 2005; 26:1115-1140.

60. Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22:6-13.
61. Tulevski II, Romkes H, Dodge-Khatami A, et al: Quantitative assessment of the pressure and volume overloaded right ventricle: Imaging is a real challenge. *Int J Cardiovasc Imaging* 2002;18:41–51.
62. Bernheim D. De l'asystole veineuse dans l'hypertrophie du coeur gauche par stenoseconcomitante du ventricule droit. *Rev Med (Paris)*. 1910; 30: 785.
63. Rigolin VH, Robiolo PA, Wilson JS, Harrison JK, Bashore TM. The forgotten chamber: the importance of the right ventricle. *Cath CV Diag*. 1995; 35: 18-28.
64. Star I, Jeffers WA, Meade RH. The absence of conspicuous increments of venous pressure after severe damage to the right ventricle of the dog, with discussion of the relation between clinical congestive heart failure and heart disease. *Am Heart J*. 1943; 26: 291-301.
65. Reeves JT, Groves BM. Approach to the patient with pulmonary hypertension. In: Weir EK, Reeves JT, eds. *Pulmonary Hypertension*. Mt Kisco, New York: Futura Publishing Company Inc; 1984: 1-44.
66. Setaro JF, Cleman MW, Remetz MS. The right ventricle in disorders causing pulmonary venous hypertension. *Cardiol Clin*. 1992; 10: 165-183.
67. Klima UP, Guerrero JL, Vlahakes GJ. Myocardial perfusion and right ventricular function. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 1999; 5: 74-80.
68. Shah PK, Maddahi J, Staniloff HM, et al. Variable spectrum and prognostic implications of left and right ventricular ejection fractions in patients with and without clinical heart failure after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1986; 58: 387-393.
69. Mendes LA, Dec GW, Picard MH, et al. Right ventricular dysfunction: an independent predictor of adverse outcome in patients with myocarditis. *Am Heart J*. 1994; 128: 301-307.
70. Juilliere Y, Barbier G, Feldmann L, et al. Additional predictive value of both left and right ventricular ejection fractions on long- term survival in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 1997; 18: 276-280.
71. Lewis JF, Webber JD, Sutton LL, et al. Discordance in degree of right and left ventricular dilation in patients with dilated cardiomyopathy: recognition and clinical implications. *J Am Coll Cardiol*. 1993; 21: 649-654.
72. Karatasakis GT, Karagounis LA, Kalyvas PA, et al. Prognostic significance of echocardiographically estimated right ventricular shortening in advanced heart failure. *Am J Cardiol*. 1998; 82: 329-334.
73. Gehlbach BK, Geppert E. The pulmonary manifestations of left heart failure. *Chest*. 2004; 125: 669-682.
74. Bussieres LM, Pflugfelder PW, Ahmad D, et al. Evolution of resting lung function in the first year after cardiac transplantation. *Eur Respir J*. 1995; 8: 959-962.

75. Kapanci Y, Burgan S, Pietra GG, Conne B, Gabbiani G. Modulation of actin isoform expression in alveolar myofibroblasts (contractile interstitial cells) during pulmonary hypertension. *Am J Pathol.* 1990; 136: 881-889.
76. Sun JP, James KB, Yang XS, et al. Comparison of mortality rates and progression of left ventricular dysfunction in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy and dilated versus nondilated right ventricular cavities. *Am J Cardiol.* 1997; 80: 1583- 1587.
77. Meluzin J, Spinarova L, Hude P, et al. Prognostic importance of various echocardiographic right ventricular functional parameters in patients with symptomatic heart failure. *J Am Soc Echocardiogr.* 2005; 18: 435-444.
78. Bustamante- Labarta M, Perrone S, De La Fuente RL, et al. Right atrial size and tricuspid regurgitation severity predict mortality or transplantation in primary pulmonary hypertension. *J Am Soc Echocardiogr.* 2002; 15: 1160-1164.
79. Urheim S, Cauduro S, Frantz R, et al. Relation of tissue displacement and strain to invasively determined right ventricular stroke volume. *Am J Cardiol.* 2005; 96: 1173-1178.
80. Pai RG, Bansal RC, Shah PM. Determinants of the rate of right ventricular pressure rise by Doppler echocardiography: potential value in the assessment of right ventricular function. *J Heart Valve Dis.* 1994; 3: 179-184.
81. Lucreziotti S, Gavazzi A, Scelsi L, et al. Five- minute recording of heart variability in severe chronic heart failure: correlates with right ventricular function and prognostic implications. *Am Heart J.* 2000; 139: 1088-1095.
82. Greyson C, Xu Y, Lu L, Schwartz GG. Right ventricular pressure and dilation during pressure overload determines dysfunction after pressure overload. *Am J Physiol.* 2000; 278: H1414- H1420.
83. Barnard D, Alpert JS. Right ventricular function in health and disease. *Curr Probl Cardiol* 1987;12:417-449 ve Armour JA, Randall WC. Structural basis for cardiac function. *Am J Physiol* 1970;218:1517-1523.
84. Ryan T, Pterovic O, Dillon JC, et al. An echocardiographic index for separation of right ventricular volume and pressure overload. *J Am Coll Cardiol* 1985;5:918-927
85. Helbing WA, Bosch HG, Maliepaard C, et al. Comparison of echocardiographic methods with magnetic resonance imaging for assessment of right ventricular function in children. *Am J Cardiol* 1995;76:589-594.
86. Maddahi J, Berman DS, Matsuoka DT, et al. A new technique for assessing right ventricular ejection fraction using rapid multi-gated equilibrium cardiac blood pool scintigraphy: description, validation, and findings in chronic coronary artery disease. *Circulation* 1979;60:581-589
87. Ninomiya K, Duncan WJ, Cook DH, et al. Right ventricular ejection fraction and volumes after mustard repair: correlation of two-dimensional echocardiograms and cineangiograms. *Am J Cardiol* 1981;48:317-324.
88. Hiraishi S, DiSessa TG, Jarmakani Jm, et al. Two-dimensional echocardiographic assessment of right ventricular volume in children with congenital heart disease. *Am J Cardiol* 1982;50:1368-1375.

89. Alam M, Samad BA. Detection of exercise-induced reversible right ventricular wall motion abnormalities using echocardiographically determined tricuspid annular motion. *Am J Cardiol* 1999;83:103-105.
90. Anavekar NS, Gerson D, Skali H, et al. Two-dimensional assessment of right ventricular function: An echocardiographic-MRI correlative study. *Echocardiography* 2007;24:452-456.
91. Jiang L, Levine RA, Weyman AE. Echocardiographic assessment of right ventricular volume and function. *Echocardiography* 1997;14:189-206.
92. Panidis IP, Ren JF, Kotler MN, et al. Two-dimensional echocardiographic estimation of right ventricular ejection fraction in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1983;2:911-918.
- 93 Miller D, Farah MG, Liner A, et al. The relation between quantitative right ventricular ejection fraction and indices of tricuspid annular motion and myocardial performance. *J Am Soc Echocardiogr* 2004;17:443-447.
- 94.Zornoff LA, Skali H, Pfeffer MA, et al. Right ventricular dysfunction and risk of heart failure and mortality after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1450-1455.
95. Maslow AD, Regan MM, Panzica P, et al. Precardiopulmonary bypass right ventricular function is associated with poor outcome after coronary artery bypass grafting in patients with severe left ventricular systolic dysfunction, *Anesth Analg* 2002;95:1507-1518.
96. Rushmer RF, Crystal DK, Wagner C. The functional anatomy of ventricular contraction. *Circ Res* 1953;1(2):162-70.
97. Weyman AE, Jiang L, Wiggers S. Right Ventricle. Weyman AE (ed). *Principles and Practice of Echocardiography* (second edition). Lea & Febiger Philadelphia 1994; 28: 901-919.
98. Otto M. Echocardiographic Findings in Acute and Chronic Pulmonary Disease. Otto M. (ed). *The Practice of Clinical Echocardiography* (second edition). WB Saunders Com. Philadelphia 2002; 33: 739-757.
- 99.Koçak G, Atalay S, Tutar HE, Gümüç H, Ğmamoğlu A. Pulmoner hipertansiyonda sağ ventrikül diyastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesi. *Ankara Üniv. Tıp Fak. Mec.* 2000; 53: 3.
100. Burgess MI, Bright-Thomas RJ, Ray SG. Echocardiographic evaluation of right ventricular function. *Eur J Echocardiogr* 2002; 3: 252-262.
101. Piazza G, Goldhaber SZ. Acute pulmonary embolism: part I: epidemiology and diagnosis. *Circulation* 2006; 114: 28-32.
102. Connolly HM. Carcinoid heart disease: medical and surgical considerations. *Cancer Control* 2001; 8: 454-460.
103. Caso P, Galderisi M, Cicala S, Cioppa C, D'Andrea A, Lagioia G, Liccardo B, Martiniello AR, Mininni N. Association between myocardial right ventricular relaxation time and pulmonary arterial pressure in chronic obstructive lung disease: analysis by pulsed Doppler tissue imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2001; 14: 970-977.

104. Ghio S, Gavazzi A, Campana C, Inserra C, Klersy C, Sebastiani R, Arbustini E, Recusani F, Tavazzi L. Independent and additive prognostic value of right ventricular systolic function and pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 183-188.
105. Karatasakis GT, Karagounis LA, Kalyvas PA, Manginas A, Athanassopoulos GD, Aggelakas SA, Cokkinos DV. Prognostic significance of echocardiographically estimated right ventricular shortening in advanced heart failure. *Am J Cardiol* 1998; 82: 329-334.
106. Yılmaz Ö, Nevruz Z, Camcı C, Özet G, Pürsünlerli G. Akut miyokard infarktüsünde sağ ventrikül fonksiyonlarının pulsed-doppler ekokardiyografi ile değerlendirilmesi. *Türkiye Klin Kardiyoloji* 1993; 1: 22-26.
107. Hochman JS, Gersh BJ. Acute myocardial infarction: Complications. In Topol EJ (ed). *Textbook of Cardiovascular Medicine*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2002: 440-443.
108. Ertağ FS, Oral D. Akut Miyokard infarktüsü Komplikasyonları. Candan Ğ, Oral D (yazarlar). *Kardiyoloji*. Ankara: Antip A.ğ. 2002: 734-737.
109. Feigenbaum H, Armstrong WF, Ryan T (eds). *Feigenbaum's Echocardiography*, Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2005: 202-210.
110. Lindström L, Wilkenshoff UM, Larsson H, Wranne B. Echocardiographic assessment of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Heart*. 2001; 86: 31-38.
111. Redington AN. Right ventricular function. *Cardiology Clin* 2002; 20: 341-349.
112. Wackers FJTH, Soufer R, Zaret BL. Nuclear Cardiology. In Braunwald E, Zipes DP, Libby P (ed). *Heart Disease A Textbook Of Cardiovascular Medicine*. Philadelphia: W.B.Saunders Company, 2001: 298-302.
113. Møgelvang J, Stubgaard M, Thomsen C, Henriksen O. Evaluation of right ventricular volumes measured by magnetic resonance imaging. *Eur Heart J* 1988; 9: 529-533.
114. Vogel M, Schmidt MR, Kristiansen SB, Cheung M, White PA, Sorensen K, Redington AN. Validation of myocardial acceleration during isovolumic contraction as a novel noninvasive index of right ventricular contractility: comparison with ventricular pressure-volume relations in an animal model. *Circulation* 2002; 105: 1693-1699.
115. Kjaergaard J, Petersen CL, Kjaer A, Schaadt BK, Oh JK, Hassager C. Evaluation of right ventricular volume and function by 2D and 3D echocardiography compared to MRI. *Eur J Echocardiogr* 2006; 7: 430-438.
116. Niemann PS, Pinho L, Balbach T, Galuschky C, Blankenhagen M, Silberbach M, Broberg C, Jerosch-Herold M, Sahn DJ. Anatomically oriented right ventricular volume measurements with dynamic three-dimensional echocardiography validated by 3-Tesla magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 1668-1676.
117. Hinderliter AL, Willis PW 4th, Barst RJ, Rich S, Rubin LJ, Badesch DB, et al. Effects of long-term infusion of prostacyclin (epoprostenol) on echocardiographic measures of right ventricular structure and function in primary pulmonary hypertension. Primary Pulmonary Hypertension Study Group. *Circulation* 1997; 95: 1479-86.

118. Forfia PR, Fisher MR, Mathai SC, Houston-Harris T, Hemnes AR, Borlaug BA, et al. Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 1034-41.
119. Yeo TC, Dujardin KS, Tei C, Mahoney DW, McGoon MD, Seward JB. Value of a Doppler-derived index combining systolic and diastolic time intervals in predicting outcome in primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 1998; 81: 1157-61.
120. Ryan T, Petrovic O, Dillon JC, Feigenbaum H, Conley MJ, Armstrong WF. An volume and pressure overload. *J Am Coll Cardiol* 1985; 5: 918-27.
121. Ghio S, Klersy C, Magrini G, D'Armini AM, Scelsi L, Raineri C, et al. Prognostic relevance of the echocardiographic assessment of right ventricular function in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol* 2010; 140: 272-8.
122. Hinderliter AL, Willis PW 4th, Long W, Clarke WR, Ralph D, Caldwell EJ, et al. Frequency and prognostic significance of pericardial effusion in primary pulmonary hypertension. PPH Study Group. Primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 1999; 84: 481-4.
123. Mahmud E, Raisinghani A, Keramati S, Auger W, Blanchard DG, DeMaria AN. Dilation of the coronary sinus on echocardiogram: prevalence and significance in patients with chronic pulmonary hypertension. *J Am Soc Echocardiogr* 2001; 14: 44-9.
124. Turkevich D, Groves BM, Micco A, Trapp JA, Reeves JT. Early partial systolic closure of the pulmonic valve relates to severity of pulmonary hypertension. *Am Heart J* 1988; 115: 409-14.
125. Kitabatake A, Inoue M, Asao M, Masuyama T, Tanouchi J, Morita T, et al. Noninvasive evaluation of pulmonary hypertension by apulsed Doppler technique. *Circulation* 1983; 68: 302-9.
126. Menzel T, Wagner S, Kramm T, Mohr-Kahaly S, Mayer E, Braeuninger S, et al. Pathophysiology of impaired right and left ventricular function in chronic embolic pulmonary hypertension: changes after pulmonary thromboendarterectomy. *Chest* 2000; 118: 897-903.
127. Hinderliter AL, Willis PW 4th, Long WA, Clarke WR, Ralph D, Caldwell EJ, et al. PPH Study Group. Frequency and severity of tricuspid regurgitation determined by Doppler echocardiography in primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 2003; 91: 1033-7.
128. Sadeghi HM, Kimura BJ, Raisinghani A, Blanchard DG, Mahmud E, Fedullo PF, et al. Does lowering pulmonary arterial pressure eliminate severe functional tricuspid regurgitation? Insights from pulmonary thromboendarterectomy. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 126-32.
129. Yock PG, Popp RL. Noninvasive estimation of right ventricular systolic pressure by Doppler ultrasound in patients with tricuspid regurgitation. *Circulation* 1984; 70: 657-62.
130. Murata I, Kihara H, Shinohara S, Ito K. Echocardiographic evaluation of pulmonary arterial hypertension in patients with progressive systemic sclerosis and related syndromes. *Jpn Circ J* 1992; 56: 983-91.
131. Borgeson DD, Seward JB, Miller FA Jr, Oh JK, Tajik AJ. Frequency of Doppler measurable pulmonary artery pressures. *J Am Soc Echocardiogr* 1996; 9: 832-7.

132. McGoon M, Gutterman D, Steen V, Barst R, McCrory DC, Fortin TA, et al. American College of Chest Physicians. Screening, early detection, and diagnosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidencebasedclinical practice guidelines. *Chest* 2004; 126: 14S-34S.
133. Raymond RJ, Hinderliter AL, Willis PW, Ralph D, Caldwell EJ, Williams W, et al. Echocardiographic predictors of adverse outcomes in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1214-9.
134. McQuillan BM, Picard MH, Leavitt M, Weyman AE. Clinical correlates and reference intervals for pulmonary artery systolic pressure among echocardiographically normal subjects. *Circulation*
135. Bossone E, Rubenfire M, Bach DS, Ricciardi M, Armstrong WF. Range of tricuspid regurgitation velocity at rest and during exercise in normal adult men: implications for the diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1662-6.
136. Fisher MR, Forfia PR, Chamera E, Houston-Harris T, Champion HC, Girgis RE, et al. Accuracy of Doppler echocardiography in the hemodynamic assessment of pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179: 615-21.
137. Hachulla E, Gressin V, Guillevin L, Carpentier P, Diot E, Sibilia J, et al. Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a French nationwide prospective multicenter study. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 3792-800.
138. Sitbon O, Lascoux-Combe C, Delfraissy JF, Yeni PG, Raffi F, DeZuttere D, et al. Prevalence of HIV-related pulmonary arterial hypertension in the current antiretroviral therapy era. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 108-13.
139. Launay D, Mouthon L, Hachulla E, Pagnoux C, de Groote P, Remy-Jardin M, et al. Prevalence and characteristics of moderate to severe pulmonary hypertension in systemic sclerosis with and without interstitial lung disease. *J Rheumatol* 2007; 34: 1005-11.
140. Abbas AE, Fortuin FD, Schiller NB, Appleton CP, Moreno CA, Lester SJ. A simple method for noninvasive estimation of pulmonary vascular resistance. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1021-7.
141. Kleiger RE, Stein PK, Bosner MS, Rottman JN. Time domain measurements of heart rate variability. *Cardiol Clin* 1992; 10: 487-98.
142. Lanza GA, Guido V, Galeazzi MM, Mustilli M, Natali R, Ierardi C, Milici C, Burzotta F, Pasceri V, Tomassini F, Lupi A, Maseri A. Prognostic role of heart rate variability in patients with a recent acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1998; 82: 1323-8.
143. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, Moss AJ. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1987; 59: 256-62.
144. Nolan J, Batin PD, Andrews R, Lindsay SJ, Brooksby P, Mullen M, Baig W, Flapan AD, Cowley A, Prescott RJ, Neilson JM, Fox KA. Prospective study of heart rate variability and mortality in chronic heart failure: results of the United Kingdom heart failure evaluation and assessment of risk trial (UK-heart). *Circulation*. 1998; 98: 1510-6.
145. Aono T, Sato T, Nishinaga M, Kawamoto A, Ozawa T. Power spectral analysis of spontaneous blood pressure and heart rate variability in elderly hypertensives. *Hypertens Res*. 1996; 19: 9-16.



146. Huikuri HV, Ylitalo A, Pikkujamsa SM, Ikaheimo MJ, Airaksinen KE, Rantala AO, Lilja M, Kesaniemi YA. Heart rate variability in systemic hypertension. *Am J Cardiol.* 1996;77:1073-7.
147. Ylitalo A, Airaksinen KE, Sellin L, Huikuri HV. Effects of combination antihypertensive therapy on baroreflex sensitivity and heart rate variability in systemic hypertension. *Am J Cardiol.* 1999;83:885-9.
148. Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Berger AC, Cohen RJ. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science.* 1981;213:220-2.
149. Lombardi F, Mortara A. Heart rate variability and cardiac failure. *Heart* 1998;80:213-4.
150. Guzzetti S, Cogliati C, Turiel M, Crema C, Lombardi F, Malliani A. Sympathetic predominance followed by functional denervation in the progression of chronic heart failure. *Eur Heart J.* 1995;16:1100-7.
151. Lahiri MK, Kannankeril PJ, Goldberger JJ. Assessment of Autonomic function in cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1725-33.
152. Pumpşla J, Howorka K, Groves D, Chester M, Nolan J. Functional assessment of heart rate variability: physiological basis and practical applications. *Int J Cardiol* 2002;84:1–14.
153. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation* 1996;93:1043-65.
154. Chattipakorn N, Incharoen T, Kanlop N. Review: Heart rate variability in myocardial infarction and heart failure. *International Journal of Cardiology* 120 (2007) 289–296.
155. Brunner-La-Rocca HP, Esler MD, Jennings GL, Kaye DM. Effect of cardiac sympathetic nervous activity on mode of death in congestive heart failure. *Eur Heart J* 2001;22:1136–43.
156. Mortara A, La Rovere MT, Signorini M, Pantaleo P, Pinna G, Martinelli L, et al. Can power spectral analysis of heart rate variability identify a high risk subgroup of congestive heart failure patients with excessive sympathetic activation? A pilot study before and after heart transplantation. *Br Heart J* 1994;71:422–30.
157. Bilchick KC, Fetis B, Djoukeng R, Fisher SG, Fletcher RD, Singh SN, et al. Prognostic value of heart rate variability in chronic congestive heart failure (Veterans Affairs' Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure). *Am J Cardiol* 2002;90:24–8.
158. Tuininga YS, Veldhuisen DJ, Brouwer J, Haaksma J, Crijns HJ, Man in't Veld AJ et al. Heart rate variability in left ventricular dysfunction and heart failure: effects implications of drug treatment. *Br Heart J* 1994;72:509-13
159. Boveda S, Galiniera M, Pathaka A, Fourcade J, Dongay B, Benchendikh D, et al. Prognostic Value of Heart Rate Variability in Time Domain Analysis in Congestive Heart Failure. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology* 5, 181-187, 2001

160. Anastasiou-Nana MI, Terrovitis JV, Athanasoulis T, Karaloizos L, Geramoutsos A, Pappa L, et al. Prognostic value of iodine-123 metaiodobenzylguanidine myocardial uptake and heart rate variability in chronic congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2005;96:427–31.
161. Kaul S, Tei C, Hopkins JM, et al. Assessment of right ventricular function using twodimensionalechocardiography. *Am Heart J* 1984;107:526 31.
162. Ghio S, Recusani F, Klersy C, et al. Prognostic usefulness of the tricuspid annular plane systolic excursion in patients with congestive heart failure secondary to idiopathic or ischemic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2000;85:837 42.
163. O M Ueti, E E Camargo, A de A Ueti, E C de Lima-Filho, E A Nogueira Assessment of right ventricular function with Doppler echocardiographic indices derived from tricuspid annular motion: comparison with radionuclide angiography: *Heart* 2002;88:244 248
164. Squara P, Journois D, Estagnasié P, et al. Elastic energy an index of right ventricular filling. *Chest* 1997;111:351-8.
165. The CONSENSUS Investigators. Effect of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study. *N Engl Jmed* 1987;316:1429-35.
166. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fraction and congestive heart failure. *N Engl Jmed* 1991;325:293-302.
167. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, Cleland JG, Horowitz JD, Massie BM, Ryden L, Thygesen K, Uretsky BF. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group. *Circulation* 1999;100:2312–2318.
168. Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;345:1667–1675.
169. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, Granger CB, Held P, Michelson EL, Olofsson B, Yusuf S, Pfeffer MA. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet* 2003;362:767–771.
170. 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. Lawrence G. Rudski, MD, FASE, Chair, Wyman W. Lai, MD, MPH, FASE, Jonathan Afilalo, MD, Msc, Lanqi Hua, RDCS, FASE, Mark D. Handschumacher, BSc, Krishnaswamy Chandrasekaran, MD, FASE, Scott D. Solomon, MD, Eric K. Louie, MD, and Nelson B. Schiller, MD, Montreal, Quebec, Canada; New York, New York; Boston, Massachusetts; Phoenix, Arizona; London, United Kingdom; San Francisco, California.
171. Five-minute recording of heart rate variability in severe chronic heart failure: correlates with right ventricular function and prognostic implications. Lucreziotti S, Gavazzi A, ScelsL, Inserra C, Klersy C, Campana C, Ghio S, Vanoli E, Tavazzi L. Dipartimento di

Cardiologia, Direzione Scientifica, Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico, Policlinico San Matteo, Pavia, Italy.

172. Kataoka M, Ito C, Sasaki H, Yamane K, Kohno N. Low heart rate variability is a risk factor for sudden cardiac death in type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2004;64:51–8.

173. Pagani M, Malfatto G, Pierini S, Casati R, Masu AM, Poli M et al. Spectral analysis of heart rate variability in assessment of autonomic diabetic neuropathy. *J Auton Nevr Syst* 1988; 23(2):143-53.

174. Page MM, Watkins PJ. Cardiorespiratory arrest diabetic autonomic neuropathy. *Lancet* 1978;1:14-6.

175. Kaul S, Tei C, Hopkins JM, Shah PM. Assessment of right ventricular function using two-dimensional echocardiography. *Am Heart J* 1984;107:526-31.

## 9.TEŞEKKÜRLER

Bilgi, deneyim ve özverili çalışmalarıyla kendilerini bilime ve insanlığa adayan birlikte çalışmaktan onur duyduğum tüm değerli hocalarıma teşekkürü bir borç bilirim.

Tez hazırlamamda desteğini sonuna kadar hissettiğim, kapısının bana sonuna kadar açık olduğunu bildiğim, kardiyojji mesleğini bana öğreten ve sevdiren genç yaşına rağmen gerek bilgisiyle gerek tecrübesiyle kendime örnek aldığım hocam Yrd.Doç.Dr. Bahadır KIRILMAZ' a teşekkürlerimi bildiririm.

Hayatım boyunca bana her türlü desteği veren annem, babam ve ihtisas süresi boyunca birlikte çalıştığım asistan, hemşire ve personellere teşekkür ederim.

# **EKLER**



T.C.  
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ  
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

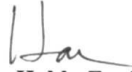
Sayı : KLİ.ARŞ.ETİK.KURUL.BŞK./050.99 – 94  
Konu : Başvuru İncelemesi

18.12.2012

**Sayın Araş. Gör. Dr. Hüseyin DOĞAN**

“Sol Ventrikül Sistolik Disfonksiyonu Olan Bireylerde Kalp Hizi Değişkenliği İle Sağ Ventrikül Fonksiyonları Arasındaki İlişki.” başlıklı çalışmanızda Klinik Araştırmalar Etik Kurulu, etik kurallara aykırı bir husus bulunmadığına karar vermiştir.

Bilgilerinize rica ederim.

  
**Prof. Dr. Hakkı Engin AKSULU**  
Klinik Araştırmalar  
Etik Kurul Başkanı