

T.C.

**KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**



**MARAŞ OTU KULLANAN GENÇ ERİŞKİNLERDE SOL
ATRİYUM FONKSİYONLARININ VE ATRİYAL
ELEKTROMEKANİK GECİKMENİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

TEZ YÖNETİCİSİ

Doç. Dr. AHMET AKÇAY

Dr.MUHAMMET NACİ AYDIN

UZMANLIK TEZİ

KAHRAMANMARAŞ -2013

T.C.

**KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**



**MARAŞ OTU KULLANAN GENÇ ERİŞKİNLERDE SOL
ATRİYUM FONKSİYONLARININ VE ATRİYAL
ELEKTROMEKANİK GECİKMENİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

TEZ YÖNETİCİSİ

Doç. Dr. AHMET AKÇAY

Dr.MUHAMMET NACİ AYDIN

UZMANLIK TEZİ

KAHRAMANMARAŞ-2013

TEZ ONAY

ÖNSÖZ

Asistanlık sürem boyunca eğitimimde emeği olan Anabilim Dalı başkanımız Sayın Prof. Dr. Cemal Tuncer'e, tez danışman hocam Sayın Doç. Dr. Ahmet Akçay'a, Doç. Dr. Gülizar Sökmen'e, Yrd. Doç. Dr. Abdullah Sökmen'e, Doç. Dr. Gürkan Acar'a ve Yrd. Doç. Dr. İdris Ardiç'a sonsuz teşekkür ederim. Dahiliye ve Göğüs hastalıkları rotasyonum süresince bana emeği geçen hocaların da hepsine teşekkür ederim. Daha önce çalışma fırsatı bulduğum, ilk günlerimden itibaren her şeyi danışabildiğim sevgili büyüklerim Dr. Sedat Köroğlu, Dr. Hakan Kaya, Dr. Alper Buğra Nacar ve Dr. Sıla Yalçıntaş'a ayrıca teşekkür ederim. Çalışma arkadaşlarım Dr. D. Eren Cabioğlu, Dr. Mehmet Akgüngür, Dr. Murat Akkoyun, Dr. İmran Dırnak, Dr. Mehmet Çelebi ve Dr. Hüseyin Nacar'a, benim için çok kıymetli olan dostlarım Dr. Can Cangür, Dr. Ömer F. Akgül, Dr. Serkan Yavuz, Dr. Hasan S. Sağlıker, Dr. Hanife Bolat, Dr. Salih Serin, Dr. H. İbrahim Yıldırım Demir ve Dr. Safa Ganidağlı'ya teşekkür eder, bundan sonrası için başarılar dilerim. Çalışma sürem boyunca bana yardımcı olan Kardiyoloji Servisi hemşire ve personeline, sekreterimiz Yurdanur Kasap'a teşekkür ederim. Tüm hayatım boyunca desteklerini benden esirgemeyen ve bugüne gelirken yaşadığım her stresi benimle yaşayan aileme sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR	v
ŞEKİL DİZİNİ	vi
TABLolar DİZİNİ	vii
ÖZET	viii
İNGİLİZCE ÖZET	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Sol Atriyum	3
2.1.1. Sol Atriyumun Embriyolojisi ve Anatomisi	3
2.1.2. Sol Atriyumun Fizyolojisi	5
2.1.3. Sol Atriyumun Ekokardiyografik Değerlendirmesi	5
2.2. Doku Doppler Görüntüleme Yöntemi	8
2.2.1. Normal Pulsed Wave Doku Doppler Paterni	10
2.2.2. Klinik Kullanım Alanları	12
2.3.1. Sigara Hakkında Genel Bilgi	17
2.3.2. Tütünün Kullanım Şekilleri	18
2.3.3. Sigaranın İçeriği	18
2.3.3. Sigaranın Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri	20
2.3.5. Sigaranın Vasküler Yapılar Üzerine Etkileri	21
2.4. Maraş Otu	22
2.4.1. Maraş Otunun Kullanım Şekli ve İçeriği	23
2.4.2. Maraş Otunun Kardiyovasküler Hastalıklar Üzerine Etkisi	23
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	25
3.1. Hastalar ve çalışma dizaynı	25
3.2. Biyokimyasal analiz	25
3.3. Genel ölçümler	26

3.4. Ekokardiyografik inceleme	26
3.5. Sol Atriyum Volümlerinin Hesaplanması	27
3.6. Atriyal Elektromekanik Çiftleşme Zamanının Ölçülmesi	28
3.7. İstatistiki yöntemler	29
4. BULGULAR	30
4.1. Sol Atriyum Mekanik Fonksiyonları	31
4.2. Atriyal Elektromekanik İletim Sürleri	32
5. TARTIŞMA	33
6. KAYNAKLAR	37

SİMGELER VE KISALTMALAR

AF: Atriyal Fibrilasyon

BKİ: Beden kitle indeksi

CO: Karbonmonoksit

DKB: Diyastolik kan basıncı

HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein

İVK: İzovolümetrik Kontraksiyon

İVR: İzovolümetrik Relaksasyon

KAH: Koroner arter hastalığı

LA: Sol Atriyum

LAAEF: LA aktif boşalma fraksiyonu

LAAEV: LA aktif boşalma volümü

LAPEF: LA pasif boşalma fraksiyonu

LAPEV: LA pasif boşalma volümü

LATEF: LA total boşalma fraksiyonu

LATEV: LA total boşalma volümü

LDL: Düşük dansiteli lipoprotein

LV: Sol Ventrikül

NO: Nitrik oksit

SKB: Sistolik kan basıncı

ŒEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

ŒEKİLLER

Œekil 1 (Nikotina Rustika L ve MaraŒ otu paketlenmiŒ görüntüsü)	10
Œekil 2 (Apikal 4 boŒluk görüntüleme ile sol atriyum volümlerinin llmesi)	27
Œekil 3 (Apikal dört boŒluk görüntülemede renkli akım Doppler ile atriyal elektromekanik ileti süresinin llmesi)	28

TABLolar DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1 (Sigara dumanındaki bazı maddeler)	20
Tablo 2 (Çalışmaya alınan grupların demografik, klinik ve ekokardiyografi parametreleri)	30
Tablo 3 (Grupların sol atriyum volüm parametreleri ve karşılaştırmaları)	30
Tablo 4 (Doku Doppler ile elde edilen atriyal elektromekanik çiftleşme süreleri)	32

ÖZET

Dumansız tütün; çiğnenebilen veya burun ve ağız mukozasından emilebilen preparatlar halinde bulunmaktadır. Türkiye’de dumansız tütünün bir türü olarak bilien Maraş otu Güneydoğu Anadolu bölgesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu çalışmanın amacı Maraş otunun atriyumlar içi ve atriyumlar arası ileti gecikmesi ve sol atriyum (LA) mekanik fonksiyonlarına sigara kadar zarar verip vermediğini araştırmak.

Çalışmaya Maraş otu kullanan (50 erkek, 32.5±5.4 yaş), sigara kullanan (50 erkek, 32.1±6.0 yaş) ve kontrol grubu olarak (50 erkek, 30.1±5.8 yaş) toplam 150 kişi dahil edildi. LA volümleri ‘biplane area-length’ metodu kullanılarak ekokardiyografik olarak ölçüldü. Atriyal elektromekanik çiftleşme doku doppler görüntüleme ile ölçüldü. LA mekanik fonksiyon parametreleri hesaplandı.

Maraş otu grubunda LA boşalma oranı önemli ölçüde azalmış ve LA aktif boşalma hacmi (LAAEV) önemli ölçüde artmıştı ($p=0.012$ ve $p=0.024$) ve sigara grubunda LA aktif boşalma oranı (LAAEF) önemli oranda artmıştı ($p=0.003$). Maraş otu kullanım süresi, sigara içiciliği (paket yıl) ile LAAEV ve LAAEF arasında pozitif korelasyon vardı ($r=0.26$, $p=0.009$, $r=0.25$, $p=0.013$). PA lateral Maraş otu kullanan kişilerde anlamlı ölçüde yüksek iken PA septum sigara kullanan bireylerde anlamlı ölçüde yüksek bulundu.

Maraş otu ve sigara kullananlarda atriyal elektromekanik çiftleşme sürelerinin uzadığını ve LA mekanik fonksiyonlarının bozulduğunu gösterdik, bunun dışında Maraş otu ve sigara kullanımı arasında anlamlı bir farklılık tespit edemedik. Bu bulgular subklinik kardiyak tutulumun ve atriyal fibrilasyona (AF) eğilimin göstergeleri olabilir.

Anahtar Kelimeler: Dumansız tütün, atriyal elektromekanik çiftleşme, sol atriyal mekanik fonksiyon

ABSTRACT

Smokeless tobacco can be found in preparations for chewing or for being absorbed by nasal and oral mucosae. In Turkey a type of smokeless tobacco called Maras Powder (MP) is widely used in the southeastern region. The purpose of this study was to investigate whether MP damages intra- and interatrial conduction delay and left atrial (LA) mechanical functions as much as cigarette smoking.

A total of 150 chronic MP users (50 male, 32.5±5.4 years), smokers (50 male, 32.1±6.0 years) and controls (50 male, 30.1±5.8 years) were included in the study. LA volumes were measured echocardiographically according to biplane area-length method. Atrial electromechanical coupling was measured with Doppler tissue imaging. LA mechanical function parameters were calculated.

LA passive emptying fraction was significantly decreased and LA active emptying volume (LAAEV) was significantly increased in MP groups ($p=0.012$ and $p=0.024$, respectively) and LA active emptying fraction (LAAEF) was significantly increased in smokers ($p=0.003$). There were the positive correlation between the amount of MP and smoking (pack years) with LAAEV and LAAEF ($r=0.26$, $p=0.009$, $r=0.25$, $p=0.013$, respectively). PA lateral was significantly higher in subjects with MP users and PA septum was statistically higher in subjects with smokers ($p=0.04$ and $p=0.05$, respectively).

We suggest that the atrial electromechanical coupling intervals were prolonged and LA mechanical function was impaired in MP users and smokers, whereas there was no significant difference between the MP users and smokers. These findings may be markers of subclinical cardiac involvement and tendency towards AF.

Key words: Smokeless tobacco, atrial electromechanical coupling, left atrial mechanical function

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tütün kullanımı sigara ya da dumansız tütün gibi farklı yollarla olabilmektedir. Dumansız tütün çiğneyerek veya burun ve ağız mukozasından emilerek alınmaktadır. Ülkemizde Güney Doğu Anadolu Bölgesi'nde *Nicotiana rustica* L.(deli tütün) bitkisinden elde edilen dumansız tütün formu olan Maraş otu yaygın olarak kullanılmaktadır. Halk arasında Maraş otunun sigaraya göre daha az zararlı olduğu inancı vardır. Hatta Maraş otu özellikle sigarayı bırakmada yardımcı olarak kullanılmaktadır. Ancak Maraş otu da en az sigara kadar kalp damar hastalığı üzerine zararlı etkileri vardır. Maraş otu üretmek için kullanılan tütündeki nikotin konsantrasyonu sigara üretmek için kullanılanlardan sekiz veya on kat daha yüksektir (1). Maraş otunun kardiyovasküler sistem üzerindeki negatif etkileri birçok kez araştırılmıştır. Güven ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, sigaranın ve Maraş otunun kardiyovasküler parametreler üzerine etkileri araştırılmıştır. Araştırma sonucunda benzer oranlarda kardiyovasküler zararlı etkilerinin olduğu görülmüştür. Maraş otu tüketilmesi bir şekilde oksidatif stres artışına neden olmakta ve sonuç olarak da aterosklerotik süreci hızlandırmaktadır (2,3).

Sigara önemli ancak modifiye edilebilir risk faktörüdür. Sigaranın kardiyovasküler sistem üzerine olumsuz etkileri uzun yıllardır araştırılan ve popülaritesini kaybetmemiş konulardandır. Sigara dumanı nikotin ve karbonmonoksit (CO), polisiklik aromatik hidrokarbonlar gibi birçok toksik madde içerir (4). Bu maddelerin solunması farklı aterosklerotik sendromlara neden olabilmektedir (5,6) ve ayrıca kardiyak aritmilere yatkınlık oluşturmaktadır (7,8). Aslında sigaranın indüklediği kardiyak aritminin patofizyolojik mekanizması karmaşık olmakla birlikte bir yaklaşıma göre nikotin ile miyokard dokusu üzerinde fibrozis etkisi gösterebilen katekolaminlere duyarlılık artmaktadır. Ayrıca CO gibi sigaranın diğer bazı bileşenlerinin oksidatif stres ile aritmi üretimine neden olması muhtemeldir. Bunun yanısıra sigaranın kardiyak otonomik disfonksiyona neden olduğu bilinmektedir (9) ve sağlıklı bireylerde QT süresinin uzamasına sebep olmaktadır (10). Sigaranın proaritmik etkileri nikotinin kandaki konsantrasyonu ile ilişkilidir (7,11). Kanda artan nikotin düzeyleri ile atriyal ve ventriküler aritmi riski yükselmektedir (9,12).

Atriyum içi ve atriyumlar arası elektromekanik surenin artması ve sinzsal uyarıların homojen olmayan Şekilde uzaması atriyal fibrilasyona eğilimi artırmaktadır (13). Sol atriyum (LA) hacimleri ve LA mekanik fonksiyonları son zamanlarda kardiyak hastalıkların ve aritmilerin potansiyel bir göstergesi olarak değerlendirilmiştir (14,15). Atriyal elektromekanik surenin uzaması ve LA mekanik fonksiyonlarının bozulması atriyal fibrilasyon, inme, diyastolik disfonksiyon ve sol ventrikül yetmezliği gibi klinik olaylarla ilişkili bulunmuştur (16,17).

Maraş otu ve sigara kullananlarda daha önce LA mekanik fonksiyonları ve atriyal ileti anormallikleri araŐtırılmamıŐtır. Bu nedenle alıŐmamızda Maraş otunun atriyum içi ve atriyumlar arası ileti süreleri ve LA mekanik fonksiyonlarına etkisini incelemeyi ve sigara kullanan grupta ve kontrol grubundaki değerlerle karŐılaŐtırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Sol Atriyum

2.1.1. Sol Atriyumun Embriyolojisi ve Anatomisi

Gebeliğin üçüncü haftasında primitif sağ atriyum sağ sinüs boynuzunun katılımıyla genişlerken, benzer şekilde primitif sol atriyumda genişler. Başlangıçta, septum primumun hemen solundan sol atriyumun arka duvarından dışarıya doğru tek bir embriyonik pulmoner ven gelişir. Bu ven, gelişmekte olan akciğer tomurcuklarının venleriyle ilişki kurar.

Daha ileri dönemde, pulmoner ven ve dalları sol atriyuma katılarak, erişkin atriyumunun büyük düzgün duvarlı kısmını oluşturur. Başlangıçta sol atriyuma sadece tek bir ven girerken, genişleyen atriyum duvarına dallarında katılmasıyla sonuçta atriyuma giren pulmoner venlerin sayısı dörde çıkar (18, 19).

Gelişimini tamamlamış kalpte, düzgün yüzeyli sol atriyum kısmı pulmoner venden köken alırken, orijinal embriyonik sol atriyum trabeküle atriyal apendiksle temsil edilir. Sağ tarafta ise sinüs venarum denilen düzgün yüzeyli kısım sağ sinüs boynuzundan köken alırken, orijinal embriyonik sağ atriyum pektinat kasları içeren trabeküle sağ atriyal apendikse dönüşür (20).

Sol atriyum sağ atriyumdan daha küçük olmasına rağmen duvar kalınlığı daha fazladır. Sol atriyum kalp tabanının büyük bölümünü oluşturur. Sol atriyum sağ atriyumun arkasında, aortun altında, oval şekilli, ince duvarlı bir bölmedir. Alttan mitral anulus, iç yandan interatriyal septum tarafından sınırlandırılmıştır. Arka, üst ve dış yandan kalbin diğer bölmeleri ile temasta değildir. Sağ pulmoner arter ve pulmoner venler sol atriyumun üst kenarı boyunca uzanır. Sol atriyumun arka duvarı özefagus, ön duvarı ise aort ile komşudur. Sol atriyumun sağında ve önünde sağ atriyum, sol ön kısmında ve altında sol ventrikül bulunur. Sol atriyumun altı duvarlı bir yapısı vardır (21).

Sol atriyum, esas olarak sol atriyum kavitesi ve sol atriyal appendiks (auricula sinistra) olmak üzere iki bölümden oluşur. Bu iki boşluk dışarıdan sol atriyal koroner ven ve Marshall ligamenti, içeriden ise apendiks ostiumu ile birbirinden ayrılır. Sol atriyumun arka duvarı düzgün, geniş ve oldukça konkavdır. Bu bölgede dört adet pulmoner ven orifisi bulunur. Sağ ve sol pulmoner venlerin orifisi sol atriyal boşluğun posterolateral (sol pulmoner venler) ve posteromedial (sağ pulmoner venler) tarafında bulunur. Sol ve sağ üst pulmoner venler anterosüperiora doğru yönelirken, alt pulmoner venler posterior atriyal duvara dik bir açıyla sol atriyuma girerler. Sol atriyumda ve pulmoner venlerin girişinde gerçek kapaklar bulunmaz fakat sol atriyal kas kitlesi pulmoner venlerin içine doğru bir miktar uzanır. Sonuçta ortaya çıkan kas kelepçesi atriyal sistolde sfinkter gibi davranır ve atriyal sistol ve mitral regürjitasyonu esnasında reflüyü azaltan bir yapı oluşturur fakat bu kas demeti fokal atriyal fibrilasyon kaynağı olabilir. Sol atriyumun üst ve alt duvarları dar olup önemli bir yapı içermez. İç yan duvar aynı zamanda interatriyal septumun sol yüzünü oluşturur. İnteratriyal septumun alt kısmında açıklığı yukarı ve öne bakan foramen ovalenin kalıntısı falks septi atriorum bulunur. Konkavitesi yukarıya doğru yönelmiş bu çukurun kenarları yarım ay şeklinde görülür. Sol atriyumun ön tarafında mitral kapak bulunur. Dış yan ve sol duvar yapısı oldukça düzdür. Bu duvarın ön-üst sol atriyal apendiks çıkmazına ulaşılır. Sol atriyum boşluğunun iç yüzeyi düz olmasına rağmen sol atriyal apendiks iç yüzeyi pektinat kaslara bağlı olarak kaba bir duvar yapısına sahiptir (22,23,24).

Koroner sinüs sol atriyumun posterior duvarı boyunca sol atriyovenriküler olukta uzanır. Sol süperior vena kavanın olduğu hastalarda, sol vena kava sıklıkla genişlemiş olan koroner sinüse dökülür. Sol taraflı kava, sol atriyal apendiks ile sol üst pulmoner ven arasında yol alır. Bu venöz yapı, inen torasik aorta kitle, ya da patolojik bir kavite gibi yanlış şekilde değerlendirilebilir.

Özefagus ve inen torasik aorta sol atriyumun posterior duvarına temas eder. Dolayısıyla özefagus karsinomları sol atriyuma yayılabilir, sol atriyuma bası yapabilir ya da sol atriyumu yırtabilir. İnen torasik aortanın anevrizmaları bu odacığa baskı yapabilir. Büyük bir hiatal herni sol atriyumun yakın komşuluğunda bulunup, kitle görüntüsü verebilir (25).

Sol atriyum, sol ventrikül sistolü esnasında kanın dolduğu ve pulmoner venlerden gelen oksijenden zengin kanın sol ventrikülün erken diyastolü esnasında bu bölüme ileildiği bir rezervuar görevi yaptığı gibi, sol ventrikülün diyastol sonunda doluşunu arttıran kontraktıl bir özelliğe de sahiptir. Ventrikül sistolü esnasında atrioventriküler ring apekse doğru hareket eder böylece sol atriyumun hacmi artar ve kan pulmoner venlerden bu bölmeye gelir. Sol ventrikül diyastolünün erken döneminde mitral ringi hızla yukarıya doğru hareket eder ve sol atriyumun volümü azalırken doluşu bir an durur.

2.1.2. Sol Atriyumun Fizyolojisi

Sol atriyumun dolması ve boşalması dört faz ile karakterizedir. Birinci faz mitral kapağın kapanmasından başlayan açılmasına kadar süren rezervuar fonksiyonu gördüğu fazdır. Bu fazda sol atriyumun volümü ve basıncı devamlı artar. İkinci faz mitral kapağın açılmasıyla başlar, bu fazda atriyal volümün hızla azalmasıyla birlikte basınç düşer (pasif atriyal boşalma). İkinci faz sol atriyumun volüm ve basıncındaki azalmanın durmasına kadar devam eder. Üçüncü faz atriyal diyastazis fazıdır, bu fazda sol atriyum volümü nisbeten sabit kalır fakat sol ventrikül kompliyansından dolayı pulmoner venlerden sol atriyuma kan gelmeye devam eder ve basınç yükselir. Dördüncü faz atriyal kontraksiyon fazıdır, bu fazda atriyal volüm azalır ve mitral kapak kapanmadan hemen önce minimuma ulaşır (aktif atriyal boşalma). Pik atriyal sistolik basınç bu fazda elde edilir. Pasif atriyal boşalma ve diyastazis esnasında kan pulmoner venlerden sol atriyuma direkt olarak akar. Aktif atriyal boşalma esnasında kanın bir kısmı pulmoner venlere geri gidebilir. Normal şahıslarda sol atriyumdaki volümetrik değişikliğin sol ventrikül stroke volümüne oranı kabaca yüzde ellidir. Sol atriyumda Frank-Starling prensibine uygun olarak çalışır (26).

2.1.3. Sol Atriyumun Ekokardiyografik Değerlendirmesi

Sol atriyum genellikle parasternal uzun ve kısa eksen, apikal dört boşluk yaklaşımlar ile incelenir. Küresel veya oval şekli nedeniyle doğal bir uzun veya kısa ekseni yoktur, bundan dolayı komşu yapılara göre eksen belirleme gereği ortaya çıkar. Aynı düzlemde sol atriyumun ekokardiyografik uzun ekseni aort ve sol ventrikülün

uzun eksenine paraleldir. Sol atriyumun en uzun çapı parasternal uzun eksen görüntüde olmayabilir.

Parasternal uzun ekseninde biri antero-posteriyor diğeri süperiyor-inferiyor olmak üzere iki çap elde edilir. Aort kapağı hizasında aort kökünün arka kenarı ile sol atriyumun arka kenarı arasındaki mesafe antero-posteriyor çaptır ve süperiyor-inferiyor çapa diktir. Sol atriyumun üst kenarından mitral annulusuna kadar olan ve antero-posteriyor çapı kabaca ikiye bölen yerden geçirilerek ölçülen mesafe süperiyor-inferiyor çaptır. Bu çapı ölçerken, sistol ve diyastol esnasında nisbeten sabit kalması nedeniyle mitral annulusu referans nokta olarak kullanılır. Parasternal uzun ekseninde sol atriyumun üst kenarını her zaman görüntülemek mümkün olmadığından süperiyor-inferiyor çapın ölçülmesi için bu eksen ideal değildir.

Parasternal kısa ekseninde sol atriyumun antero-posteriyor ve mediyo-lateral çapları ölçülebilir. Bu ekseninde aort kökünün orta noktası ile sol atriyumun arka duvarı arasındaki mesafe antero-posteriyor çap, ve bunun ortasından dik olarak kesen çizgi ise mediyo-lateral çaptır.

Apikal dört boşluk yaklaşımıyla sol atriyumun süperiyor-inferiyor ve mediyo-lateral çapları ölçülür. Bu yaklaşımda, mitral annulusunun ortasından sol atriyumun üst duvarının ortasına çekilen çizgi süperiyor-inferiyor çapa, interatriyal septumun ortasından süperiyor-inferiyor çapı dik kesecek şekilde sol atriyum lateral duvarına çekilen çizgi ise mediyo-lateral çapa uyar (27,28).

Farklı yaklaşımlarla benzer çapların uzunlukları değişik bulunabileceğinden yapılan çeşitli çalışmalar sonucunda her çapın gerçeğe yakın ölçümü için ideal olan yaklaşımlar belirlenmiştir. Antero-posteriyor çapın ölçümü için en uygun olanı parasternal uzun eksen yaklaşımıdır. Sol atriyumun lateral duvarı net olarak görüntülediği takdirde mediyo-lateral çapın ölçümünde en ideal yaklaşım parasternal kısa eksenidir, bu yaklaşımla lateral duvarın görüntülenmesinde güçlük çekiliyorsa bu çapın ölçümü için en uygun yaklaşım apikal dört boşluktur. Süperiyor-inferiyor çapın ölçümü için ise en uygun yaklaşım mitral annulusunun daha iyi görüntülediği apikal dört boşluktur.

Sol atriyumun büyüklüğü kardiyak siklusla değişir. Sol atriyumdaki en fazla volüm artışı sol ventrikül sistolü esnasında olur. Bu dönemde anteroposteriyor ve süperiyor-inferiyor çaplar aort kökünün yükselmesi ve mitral annulusunun aşağıya hareket etmesi ile artar. Lateral duvar aort kökü ile aynı yöne doğru yer değiştireceğinden mediyo-lateral çapta belirgin bir değişiklik gözlenmez. Bütün bu değişikliklerden dolayı sol atriyum sistol sonunda diyastol sonuna oranla küreseldir. Atriyal çaplar genellikle mitral kapaklar açılmadan hemen önce ventrikül sistolü sonunda ölçülür, çünkü bu esnada atriyal volüm en fazladır. Yeni doğanda sol atriyumun volümü erişkindekinin yarısı kadardır, 12-18 aylar arasında % 65'ine, 5 yıl sonra %75'ine, ve sonra daha yavaş büyüyerek pubertede %90'nına ulaşır.

Sol atriyum ventrikül sistolü sırasında kan rezervuarı olarak, erken ventrikül diyastolü sırasında kan akımı için bir yol olarak, ve geç ventrikül diyastolü sırasında kasılan bir oda olarak görev yapar. Sol atriyum kontraksiyonu hem intrinsik sol atriyum kasılabilirliğine ve sol atriyum yüklenme koşullarına sol atriyum ön yükü (atriyum kontraksiyonu hacim ve basıncı) (29) ve art yükü (atriyum kontraksiyonu sırasında belirlenen SV basıncı ve sol atriyum duvar stresini etkileyen sol atriyum büyüklüğü ile belirlenir) bağlıdır. Bugüne kadar sol atriyum kontraktıl (sistolik) fonksiyonu çok az klinik çalışmanın hedefi olarak alınmıştır (30) Verilerdeki bu yetersizlik kısmen sol atriyum fonksiyonunu belirlemek için kullanılan çeşitli metodların doğasından kaynaklanan kısıtlılıklara bağlıdır.

İnvaziv olarak, sol atriyum sistolik fonksiyonu sol atriyum basıncının maksimum zamanının türevi (dp/dt) (29) ve eşzamanlı olarak sol atriyum basıncının ölçümleri ve farklı yüklenme koşullarındaki boyutları (31) ve inotropik durumlarla (32) pratik klinik uygulamada kullanımı açıkça zor olan kompleks ölçümler ile karakterizedir.

Ekokardiyografik olarak sol atriyum fonksiyonunu belirlemek için çeşitli değişkenler kullanılmıştır:

1- Kardiyak siklus sırasındaki sol atriyum hacim değişikliklerinin çevrimdışı hesapları:
a-) Sol atriyum boşalmasının tüm hacmi (pasif ve aktif sol atriyum boşalmasını da içeren maksimum ve minimum sol atriyum hacimleri arasındaki fark)

b-) Sol atriyum boşalma hacminin aktif atriyum kontraksiyonu sırasında ölçümü (33, 34)

2- Otomatik sınır tespiti ile sol atriyum alanının fazik değişikliklerinin çevrimiçi ölçümü (32, 35)

3- Pulsed wave Doppler ölçümleri:

a-) Atriyum kontraksiyonu sırasında transmitral hızları (ardışık olarak hastalarda ölçüldüğünde klinik önemi olan (36) fakat hastalar arasında karşılaştırmak için değeri şüpheli olan mitral A hızları)

b-) Pulmoner venöz atriyum geri dönüş hızları

4- İnvaziv sol atriyum kontraksiyon (dP/dT) (37) ölçümleri ile korele atriyum kontraksiyon sırasında mitral annulus hızlarının doku Doppler ölçümleri

5- Dolaylı olarak elde edilen sol atriyum değişkenleri:

a-) Sol atriyum ejeksiyon gücü,(34,38)

b-) Sol atriyum kinetik enerjisi,(33,34)

c-) Tahmini sol atriyum dP/dt (transmitral ve pulmoner venöz akım hızlarının Doppler ölçümlerine dayanan) ölçümleridir (29).

2.2. Doku Doppler Görüntüleme Yöntemi

Ekokardiyografi, kalbin çoğu yapısal ve fonksiyonel özelliğini değerlendirmeye yarayan noninvazif, kolay uygulanabilen ve nispeten ucuz bir yöntemdir. Son zamanlarda diğer tüm tıp alanlarında olduğu gibi ekokardiyografide de önemli ilerlemeler kaydedilmiş, yeni teknikler geliştirilmiştir.

Doku Doppler ekokardiyografi de son zamanlarda kullanıma giren, oldukça yeni ve popüler bir ekokardiyografik tekniktir. Rutin klinik uygulamada henüz fazlaca kullanılmasa da ventriküllerin global veya bölgesel, sistolik ve diyastolik

fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılabilecek bir tekniktir. Doku Doppler görüntüleme tekniği, konvansiyonel pulsed Doppler'in modifiye şeklidir ve miyokardiyal hızları analiz ederek kardiyak fonksiyonların araştırılmasını sağlar. İlk olarak 1989'da tarif edilmiştir (39).

Konvansiyonel Doppler tekniğinde, kalp içerisinde yüksek hız ve düşük amplitüd ile hareket eden kanın akım hızı elde edilirken, düşük hız ve yüksek amplitüdü olan duvar hareketleri filtre edilmektedir. Doku Doppler görüntüleme tekniğinde bu filtrasyon en alt düzeye indirilerek ve kazanç ayarı kan akım sinyalleri kaybolana kadar düşürülerek, miyokarda ait olan yüksek amplitüd ve düşük hızlı hareketler görüntülenmektedir (40). Temelde aynı prensip olmasına rağmen doku doppler görüntüleme tekniği iki ayrı kategoride incelenir:

1. Renkli doku Doppler (RDD): İki boyutlu RDD ve renkli M-mod doku Doppler olmak üzere iki farklı şekilde kullanılmaktadır. Bu tekniklerde duvar hareketleri hız ve yönlerine göre farklı renklerle kodlanırlar. Transdusere doğru hareket eden kardiyak dokular kırmızı, transduserden uzaklaşan dokular ise mavi renkle kodlanır. Elde edilen görüntünün kaydı yapılarak daha sonra post-processing tekniği ile doku hızları kantitatif olarak değerlendirilir (41). Renkli M-mod doku Doppler özellikle endokardiyal ve epikardiyal hızların farklılıklarını ortaya koymada kullanım alanı bulmuştur (42).

2. Pulsed wave doku Doppler (PWDD): Sample volüm miyokarda incelenecek segment üzerine yerleştirilerek kayıt yapılır. Sistolde ve diyastolde miyokardın hareket yönüne göre pozitif veya negatif Doppler dalgaları elde edilir. Yüksek temporal rezolüsyon elde etmek için sample volüm genişliği 2 ile 5 mm aralığına ayarlanmalıdır. Miyokardiyal hızlar düşük olduğundan dolayı Nyquist limitleri -20 cm/sn ile $+20$ cm/sn aralığına ayarlanmalıdır. Monitör hızının 50-100 mm/sn olması, hızların spektral ayrışımının optimal olmasını sağlayacaktır. Elde edilen veriler sadece sample volümün yerleştirildiği bölgeye ait olduğu için miyokardın sistolik ve diyastolik fonksiyonları her segment için ayrı ayrı değerlendirilebilir. Doppler dalgalarının ölçümü yapılarak miyokardın hareketi kantitatif olarak değerlendirilebilir.

2.2.1. Normal Pulsed Wave Doku Doppler Paterni

Pulsed wave doku Doppler tekniği ile miyokarda ait sistolik ve diyastolik dalgalar elde edilir. Pulsed wave doku Doppler tekniği de konvansiyonel Doppler tekniğinde olduğu gibi açı bağımlıdır. Bu sebeple kalbin tüm planlardaki hareketlerinin aynı anda değerlendirilmesi mümkün olmamaktadır. İncelemenin yapıldığı pencereye göre PWDD ile kalbin uzun eksen veya kısa eksen boyunca olan hareketi değerlendirilir. Parasternal pencereden yapılan incelemede sadece anteriyor septum ve posteriyor duvarın kısa eksen boyunca olan hareketleri Doppler dalgalarına paraleldir. O sebeple parasternal pencereden PWDD ile sadece bu iki duvarın kısa eksen üzerindeki hareketleri değerlendirilebilir. Uzun eksen boyunca olan hareketlerin değerlendirilmesi için uygun olan ise apikal penceredir. Çünkü apikal incelemede kalbin uzun eksen boyunca olan hareketleri Doppler dalgalarına paraleldir. Apikal 4 boşluk, 2 boşluk ve uzun eksen görüntülemelerde, tüm sol ventrikül duvarlarının ve mitral annulusun uzun eksen boyunca olan hareketleri değerlendirilebilir. Bu değerlendirmeler bazal ve mid segmentlerde yapılabilir. Ancak kardiyak siklus boyunca sol ventrikül apeksinin pozisyonu rölatif olarak sabit olduğu için, apikal segmentlere ait hareket hızlarının elde edilmesi çoğu kez mümkün olmamaktadır (43).

Pulsed wave doku Doppler ile sistolde ardışık iki dalga elde edilir.

Bunlar izovolümik kontraksiyon fazında ve ejeksiyon fazında oluşan dalgalardır;

1- İzovolümik kontraksiyon (İVK) fazında düşük hızlı, çok kısa süreli, unifazik veya bifazik bir dalga görüntülenir. Bu dalga kalbin rotasyonel hareketi ile izah edilmektedir. Çünkü izovolümik kontraksiyon sırasında ventrikül volümü sabit olup, miyokard uzun eksen veya kısa eksen boyunca hareket etmemektedir. Bu fazda ventrikül içi basınç artarken kalp rotasyonel hareket eder (44). İzovolümik kontraksiyon PWDD ile bölgesel olarak değerlendirildiği için “Bölgesel İVK” olarak ifade edilir.

2- Ejeksiyon fazında apikal incelemede pozitif bir dalga kaydedilir. Bu sistolik dalga (S') semilüner kapakların açılmasıyla başlar ve ikinci kalp sesinden önce, yani semilüner kapakların kapanmasından önce sonlanır.

Diyastolde ise PWDD ile üç dalga kaydedilir;

1- İzovolümik relaksasyon (İVR) sırasında düşük hızlı, kısa süreli, unifazik veya bifazik bir dalga elde edilir. Bu dalga da kalbin rotasyonel hareketine bağlıdır. PWDD ile her segment için ayrı ölçüldüğünden dolayı “Bölgesel İVR” olarak isimlendirilir. Bölgesel İVR zamanı (İVRZ), mitral akımdan ölçülen global İVRZ’den daha kısadır (45). Çünkü erken diyastolde sol ventrikül doluşu pasif olmayıp aktif miyokardiyal relaksasyon sayesinde başlatılır. İzovolümik relaksasyonu takiben, sol ventrikül doluşunu başlatan erken diyastolik miyokardiyal relaksasyon hareketi, transmitral erken akımdan daha önce başladığı ndan dolayı bölgesel İVRZ global İVRZ’den daha kısadır. Sağlıklı kişilerde bölgesel İVRZ farklı miyokard segmentlerinde farklı bulunmuştur. Bu da sol ventrikülde erken diyastolik asenkroni varlığını göstermektedir (46).

2- Erken diyastolik doluşla birlikte izlenen dalga (E’) apikal incelemede negatiftir. İzovolümik relaksasyonu takiben başlar. Başlama zamanı elektrokardiyografide T dalgasından kısa bir süre sonraya isabet eder. E’’ dalgası, erken diyastolik doluş fazında kalbin hızla genişlemesiyle meydana gelen hareketin oluşturduğu dalgadır. Burada oluşan E’ dalgası direkt olarak miyokardiyal relaksasyona bağlı olup önyükten kısmen bağımsızdır (46-47). Sağlıklı kalpte, erken diyastolde aktif sol ventrikül miyokardiyal relaksasyonundan dolayı sol ventrikül basıncı, sol atriyum basıncının altına iner. Bunun sonucu olarak mitral kapağın açılması ile transmitral erken akım oluşur. Yani miyokardiyal relaksasyon ile oluşan hareket, transmitral akımdan daha önce başlar. Bu sebeple sağlıklı kalplerde PWDD ile kaydedilen E’ dalgası, transmitral erken diyastolik E dalgasından daha önce başlar. Erken diyastolik doluş sonrasında ventriküler doluşun durduğu veya oldukça yavaşladığı diyastaz fazında ise miyokarda herhangi bir hareket oluşmadığı için PWDD ile herhangi bir dalga elde edilemez.

3- Geç diyastolde, elektrokardiyografideki P dalgasından sonra başlayıp birinci kalp sesinden önce sonlanan ve apikal incelemede negatif olan bir dalga (A’) oluşur. Bu, atriyal kontraksiyonla atılan kanın ventrikülde yaptığı genişleme hareketinin oluşturduğu dalgadır (43). A’ dalgası, pasif olarak meydana gelir ve miyokardın relaksasyonu ile direkt ilişkili değildir. Çünkü atriyal sistolde ventrikül genişlemesi

pasiftir. Bu sebeple PWDD ile elde edilen A' dalgası, transmitral akımdan kaydedilen A dalgasından daha sonra başlar. Miyokardiyal hızlar sağlıklı insanlarda segmentler arası farklılık gösterirler. Birçok çalışmanın verilerinin değerlendirilmesi ile elde edilen S hızının bazal seviyede normal değerleri; lateral duvarda 10.6 ± 2.3 cm/sn ile en yüksek, anteriyor duvarda 9.2 ± 1.8 cm/sn ile en düşük bulunmuştur. Genel olarak S' değerlerinin 9 cm/sn'den büyük olması normal olduğunu gösterir. E' hızı ise bazal segmentlerde 14.3 ± 3.6 cm/sn ile posteriyorda en yüksek ve 11.5 ± 2.6 cm/sn ile septumda en düşük bulunmuştur. A' hızı bazal segmentlerde 11.6 ± 2.6 cm/sn ile yine posteriyorda en yüksek ve 9.5 ± 2.4 cm/sn ile septumda en düşüktür. Mid seviyeden elde edilen değerler bazal seviyeye göre daha düşük, apeksden elde edilenler ise en düşüktür (42).

2.2.2. Klinik Kullanım Alanları

Yaşlanmayla birlikte diyastolik fonksiyon bozukluğu geliştiği bilinmektedir. Pulsed wave doku Doppler ile elde edilen sol ventrikül miyokardiyal hareket hızları da transmitral akım hızları gibi artan yaşla birlikte değişir. Yaşlanmaya bağlı sol ventrikül diyastolik fonksiyon azalması, aktif miyokardiyal relaksasyon bozukluğuna bağlı olduğu gibi, sol ventrikül miyokardiyal katılığındaki artışa da bağlıdır. Yaşlanmayla birlikte PWDD ile elde edilen E' ve E'/A'nın küçüldüğü, bölgesel İVRZ'nin uzadığı gösterilmiştir (48).

Diyastolik fonksiyonların incelenmesi, sol ventrikül relaksasyonunu, katılığını ve doluş basıncını değerlendirmek amacıyla yapılır. Bu parametreler sadece tanı amaçlı değil, prognozu tahmin etmek ve tedavinin etkilerini değerlendirmek için de kullanılır. Ancak transmitral akımla yapılan diyastolik fonksiyon değerlendirmelerinde kullanılan E hızının ve E/A oranının belirleyicileri, sadece sol ventrikül relaksasyonunun hızı değil, aynı zamanda önyük, sistol sonu volüm ve sol ventrikül diyastol sonu minimal basıncıdır. Bu sebeple E ve E/A değerlerindeki değişiklikler sadece sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarındaki değişikliklere bağlı değildir.

Relaksasyon bozukluğu bulunan ventriküllerde E ve E/A değerleri relaksasyon bozukluğunun artan şiddeti ile birlikte giderek küçülmesi gerekirken, relaksasyon bozukluğunun ileri aşamalarında sol atriyum basıncının yükselmesi, doluş paterninin

yalancı normalizasyonu ile sonuçlanır. E hızı ve E/A oranı, sol atriyum basıncının artmış olduğu yalancı normal ve restriktif doluş paternlerinde tekrar yükselir. Bu da teşhis, tedavi ve prognostik tahminde kıymetli rolü olan diyastolik fonksiyonların, transmitral akım incelemesi ile belirlenmesinde önemli kısıtlamalar getirir (49,50). Pulsed wave doku Doppler ekokardiyografinin bu kısıtlamaları yoktur ve başlıca kullanım alanlarından biri yalancı normal ve restriktif doluş paternlerinin, normal doluş paterninden ayrılmasıdır.

Diyastolik fonksiyon bozukluğu olan hastalarda E' normalden önemli ölçüde daha düşüktür. E'hızı, transmitral akımdan farklı olarak, yalancı normal ve restriktif paternlerde tekrar yükselmeyip, diyastolik disfonksiyonun artan derecesi ile giderek daha da küçülür (51). E'/A' oranı da sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarındaki bozulma ile birlikte progressif olarak küçülür.

Pulsed wave doku Doppler yöntemi ile hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı, aort darlığı, hipertrofik kardiyomiyopati ve miyokardiyal tutulum gösteren çeşitli hastalıklarda meydana gelen diyastolik fonksiyon bozukluğu tespit edilebilir. İskemik kalp hastalığında sol ventrikül diyastolik fonksiyonları sistolik fonksiyonlardan önce bozulur ve bu fonksiyon bozukluğu globalden ziyade bölgeseldir. Garcia ve ark. (52) yaptıkları çalışmada, koroner arter hastalarında sistolik fonksiyonlar ve transmitral akım paterni bozulmadan önce PWDD ile iskemik segmentlerde diyastolik fonksiyonların bozulduğunu göstermişlerdir. İskemik segmentlerde E' hızı ve E'/A' oranı küçülmüş, bölgesel İVRZ uzamış olarak bulunmuştur.

Miyokardiyal iskemi veya canlılığın belirlenmesi amacı ile yapılan stres ekokardiyografinin değerlendirilmesinde de PWDD tekniğinden yararlanılmıştır. Dobutamin infüzyonu ile S, E' ve A' hızlarında elde edilen artışın, iskemik segmentlerde iskemisi olmayan segmentlere göre daha az olduğu görülmüştür. Canlılığını kaybetmiş segmentlerde ise miyokardiyal hızlardaki artış çok daha düşük olmuştur. Sonuç olarak, stres ekokardiyografi sonuçlarının sağlıklı bir şekilde yorumlanmasına PWDD'nin katkısı olduğu gösterilmiştir (53).

Koroner arter hastalarında balon anjiyoplasti öncesi ve sonrasında PWDD ile miyokardiyal hızlar değerlendirilmiştir. Balonun şişirilmesi sırasında önemli ölçüde azalan sistolik ve diyastolik miyokardiyal hızlar ve ters dönen E'/A' oranı, revaskülarizasyon sonrası tekrar normal değerlere dönmüştür. Buradan revaskülarizasyonun sonuçlarının değerlendirilmesinden de PWDD'den yararlanılabileceği sonucu çıkarılmıştır (54).

E' hızının, erken diyastolde sol ventrikül basıncı azalma hızı ile doğrusal ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu da E' hızının direkt olarak sol ventrikül relaksasyonu ile ilişkili olduğu anlamına gelmektedir (55). E' hızı, atriyal fibrilasyon varlığında dahi sol ventrikülün diyastolik fonksiyon bozukluğunun tespit edilmesinde değerli bulunmuştur (56).

Miyokardiyal segmentlerden elde edilen S' değerleri, segmenter sistolik fonksiyon değerlendirilmesinde kullanılan bir parametredir. İskemik kalp hastalıklarında bölgesel sistolik fonksiyon bozukluğu PWDD ile belirlenebilir. S' hızı infarkt alanlarında daha düşük bulunmuştur (57). İnfarkt oluşmayan iskemik segmentlerde de S' değerleri kontrollere göre daha düşük bulunmuştur. Dilate kardiyomiopati, hipertrofik kardiyomiopati, valvüler kalp hastalığı veya hipertansif kalp hastalığı bulunan hastalarda da S' değerleri düşük bulunmuştur. Sol ventrikül hipertrofisinde diyastolik disfonksiyon geliştiği, klasik yöntemlerle daha önceden yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Ancak, PWDD ile elde edilen diyastolik fonksiyon parametreleri, sol ventrikül kitle indeksi ile daha kuvvetli korelasyon göstermiştir (58). Bu sonuç, sol ventrikül hipertrofisine bağlı diyastolik fonksiyon bozukluğunun tespitinde PWDD'nin klasik yöntemlere karşı daha üstün olduğunu ortaya koymuştur.

Hipertrofik kardiyomiopatide diyastolik fonksiyonların ve daha az derecede olmak üzere sistolik fonksiyonların bozulduğu bilinmektedir. Hipertrofik kardiyomiopatisi olan hastalarda PWDD ile yapılan değerlendirmelerde diyastolik disfonksiyonla birlikte sistolik disfonksiyon varlığı da gösterilmiştir. Bu sistolik disfonksiyon hem hipertrofik, hem de hipertrofik olmayan segmentlerde tespit edilmiştir. Global sol ventrikül disfonksiyonunun sadece hipertrofik segmentlerden

değil aynı zamanda hipertrofik olmayan segmentlerden de kaynaklandığı PWDD ile gösterilmiştir (59).

Pulsed wave doku Doppler'inin klinik kullanım alanlarından birini de valvüler kalp hastalıkları oluşturmaktadır. Mitral kapak prolapsusu olan hastaların çoğunda, posteriyor ve lateral duvarlardan PWDD ile elde edilen sistolik dalga üzerinde spike varlığı tespit edilmiş, bunun da hastalığın teşhisine katkıda bulunabileceği belirtilmiştir (60). Aort yetersizliğinde, kalbin uzun eksen boyunca olan diyastolik hareketinde bir azalma gösterilmiş, ve diyastolik fonksiyonun esas olarak kısa eksen boyunca olan genişleme ile yerine getirildiği tespit edilmiştir (61). Aort darlığında da diyastolik fonksiyon bozukluğu olduğu ve sol ventrikülün global sistolik fonksiyonları normal olmasına rağmen mitral annulusun sistolik hızında bir azalma olduğu PWDD ile gösterilmiştir. Sistolik hızdaki bu azalma, miyokardiyal kısalmada sol ventrikül hipertrofisine bağlı olarak meydana gelen azalmaya bağlanmıştır (62). Lateral mitral annulusun longitudinal hareketinin PWDD ile değerlendirilmesi, sol ventrikül global sistolik ve diyastolik fonksiyonları hakkında bilgi verir. Sistolik mitral annuler hız, sol ventrikül global sistolik fonksiyonu ile iyi korelasyon gösteren bir parametredir. Radyonüklid ejeksiyon fraksiyonu ile diğer ekokardiyografik parametrelere göre daha iyi korelasyon göstermektedir (48,63).

Ejeksiyon fraksiyonu normal olsa dahi sol ventrikül sistolik fonksiyonundaki çok erken anormallikler, sol ventrikül longitudinal kısalmasının değerlendirilmesi ile tespit edilebilir (31). Mitral annulustan PWDD ile elde edilen diyastolik hızlar da global sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (46).

Restriktif kardiyomiyopati ile restriktif perikarditin ayırıcı tanısında PWDD oldukça faydalı bulunmuştur. Transmitral akım örneği, her iki hastalıkta da var olan diyastolik fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak benzer değişiklikler gösterir. Ancak restriktif kardiyomiyopatide diyastolik fonksiyon bozukluğu miyokardiyal relaksasyon bozukluğuna bağlı olduğu için PWDD ile elde edilen miyokardiyal E' hızı küçülmüş ve E'/A' oranı 1'in altına inmiştir.

Konstriktif perikarditte ise diyastolik fonksiyon bozukluğu, sıkı perikarda bağlı olup miyokardiyal relaksasyon bozulmamıştır. Bu nedenle miyokardiyal E' hızı konstriktif perikarditte normal, hatta artmış olarak bulunur (64).

Pulsed wave doku Doppler tekniği, transmitral akım incelemesi ile birlikte değerlendirilerek sol ventrikül diyastol sonu basıncı hesaplanabilmektedir. Mitral akım erken diyastolik hızının, mitral annulustan PWDD ile elde edilen erken diyastolik hıza oranı (E/E'), invazif olarak ölçölen sol ventrikül diyastol sonu basıncı ile korele bulunmuşur. E/E' oranı 10'dan fazla ise sol ventrikül diyastol sonu basıncı %85 duyarlılık ve %77 özgülökle 15 mmHg'dan büyük bulunmuştur (65).

Kalp transplant alıcılarının rejeksiyon ačíından takibinde de PWDD yönteminden yararlanılmıştır. Orta dereceli rejeksiyonda mitral annuler hız, özellekle diyastolde olmak üzere sistolde de etkilenmiştir. Akut rejeksiyonda diyastolik relaksasyon zamanlarında önemli oranda uzama olmuştur. E hızı önemli oranda azalmış olarak bulunmuştur (66).

Pulsed wave doku Doppler ekokardiyografi, sağ ventrikül fonksiyonlarının değerlendirilmesinde de oldukça popöler bir yöntem olarak yerini almıştır. Pulsed wave doku Doppler ile triküspit annulusundan elde edilen sistolik ve diyastolik hızlar, sağ ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonlarını değerlendirmede kullanılan yeni parametrelerdir (67,68).

Kronik obströktif akciğer hastalığı ve pulmoner hipertansiyonu olan hastalarda, sağ ventrikül diyastolik fonksiyonlarındaki azalma, bu yöntemle tespit edilmiştir (69). Sağ ventrikül infarktüsüne bağlı olarak gelişen sağ ventrikölün sistolik ve diyastolik fonksiyon bozukluğunun belirlenmesinde de PWDD kullanılabilir bir yöntemdir (70).

Pulsed wave doku Doppler'nin geniş kullanım alanları yanında bazı kısıtlamaları da bulunmaktadır. Başlıca kısıtlaması, hedef miyokardiyal segmentin hızının, komşu miyokardiyal segmentin hareketinden ve kalbin rotasyonel hareketinden de etkilenmesidir. Bu kısıtlama, strain ve strain rate gibi yeni yöntemlerle giderilmeye

çalışılmaktadır (71). Bir diğer kısıtlaması, kalbin apeksinin kısmen sabit olmasından dolayı PWDD ile yeterli kalitede incelenememesidir.

Ayrıca, tüm Doppler yöntemlerinde olduğu gibi PWDD yöntemi de açı bağımlıdır. Ultrason dalgalarının miyokardiyal harekete paralel ayarlanması gereği, bazen yöntemi zorlaştırmaktadır. Yine yöntemin açı bağımlı olması nedeni ile, kalbin uzun eksen ve kısa eksen boyunca olan hareketlerinin birlikte değerlendirilmesi de mümkün olmamaktadır.

Sonuç olarak; PWDD tekniği, bazı kısıtlamaları olmasına rağmen geniş kullanım alanları olan yeni bir ekokardiyografik tekniktir. Özellikle miyokardın bölgesel olarak kantitatif incelenebilmesi bu tekniğin en önemli üstünlüğü olmuştur. Bu özelliği, başta iskemik kalp hastalıkları olmak üzere, birçok hastalık grubunda PWDD tekniğini oldukça popüler kılmıştır. Pulsed wave doku Doppler tekniği, daha farklı hasta gruplarında veya daha farklı amaçlara yönelik olarak kullanılabilir, ufku açık olan bir ekokardiyografik tekniktir.

2.3.1. Sigara Hakkında Genel Bilgi

Tütün (*Nicotiana tabacum*) bitkisinden elde edilen ve yaygın olarak tüketilen sigaranın dumanında toksik veya kanserojen özelliğe sahip 4700'den fazla zararlı madde tespit edilmiştir. Bunlar arasında nikotin, kotin, karbon monoksit, hidrojen siyanür, nitrik oksit, kadmiyum, çinko, katran, çeşitli oksidanlar ve peroksidanlar sayılabilir (72). Sigara dumanı katran (partikül) fazı ve gaz fazı olmak üzere ikiye ayrılır. Sigaranın gaz ve katran fazı büyük oranda serbest radikaller içermektedir. Serbest radikaller lipid peroksidasyonu yapar ve birçok hastalığın oluşumuna sebep olmaktadır (73).

Sigara içimi erken ölümlerin ve önlenebilir hastalıkların en önemli sebeplerinden biridir. Tüm dünyada koroner kalp hastalıkları ve kanserden ölümlerin %80'i sigara içimine bağlıdır. Sigara iskemik kalp hastalıkları, kronik akciğer hastalıkları, ateroskleroz ve kanser gibi bir hastalık grubunun oluşumundan sorumlu

tutulan önemli bir risk faktörüdür (74,75). Sigara içilen ortamlarda bulunan kişilerde de aynı risk faktörleri söz konusudur.

2.3.2. Tütünün Kullanım Şekilleri

Tütün, insanlar tarafından tanınmasından günümüze kadar geçen zaman içinde çeşitli şekillerde kullanılmıştır (76).

1- Tütünün doğrudan doğruya dumansız olarak kullanım şekilleri: Çiğneme, enfiye, nikotin preparatları halinde (nikotin suyu, sakızı, lolipopu, bandı, tableti, granülleri, spreyi, elektronik sigara) kullanımı.

2- Tütünün yanmasından oluşan dumanın kullanım şekilleri: Tütsü, sigara, puro, pipo, nargile şeklinde kullanımı

3- Tütünün başka amaçlarla sanayide kullanımı: Tohumundan yağ çıkarılır. Gübre olarak kullanılır. Selüloz sanayinde kağıt elde etmek için kullanılır. Böcek ilacı olarak kullanılır. Yapraklarından nikotin çıkarılır. Çiçekleri esans ve kolonya üretiminde kullanılır. Külünden potasyum karbonat elde edilir.

Tütün çeşitli şekillerde kullanılmasına rağmen dünyada en çok keyif verici olarak kullanılmakta ve ekonomide bu özelliği ile yer almaktadır. Günümüz dünyasında tütün denince akla sigara gelmektedir (76).

2.3.3. Sigaranın İçeriği

Sigara dumanı içinde farmakolojik olarak aktif, antijenik, sitotoksik, mutajenik ve karsinojenik olan 4000'den fazla madde içerir (Tablo 1) (77). Sigara içen ve içmeyen kişiler üzerinde yapılan uzun epidemiyolojik çalışmalar sonucunda DSÖ'ye bağlı Uluslar arası Kanser Araştırma Örgütü (International Agency for Research on Cancer (IARC))'in 2003 yılında yayınladığı raporda sigara dumanı Grup 1 karsinojen olarak sınıflanmıştır (78). Sigara dumanı iki faza ayrılmaktadır; partikül ve gaz fazı. Cambridge glass-fiber filtresi kullanılarak sigara dumanının her iki fazı tanımlanmıştır. Partikül fazı cam fiber filtreden sigara dumanı geçerken içine hapsolan kısmından, gaz fazı ise bu filtreden geçen materyalden oluşmaktadır. Katran, partikül fazının nem ve

nikotin ayrıldıktan sonra geride kalan kahverengi yapışkan bir maddedir. Katran karsinojenik olan aromatik hidrokarbonlar içermektedir (79).

Aktif sigara içen kişinin ağızından çektiği dumana ana duman (mainstream), sigaranın yanan ucundan gelen dumana ise yan duman (sidestream) adı verilmektedir. Ana akım dumanının %92-95'i gaz fazındadır ve 1 mL'de 0,3-3,3 milyar parçacık içerir. Sigaranın çevresel etkisinin çoğu (%85) yan dumanından, çok az bir bölümü ise ana dumandan oluşmaktadır. Yan duman ana duman ile karşılaştırıldığında çok yüksek seviyede toksik gaz komponenti içermektedir (80). Partikül fazının her gramında 10-17'den, gaz fazında ise 10-15'ten fazla serbest radikal bulunmaktadır (80).

Sigaradaki hangi maddenin hangi hastalıkla ilişkili olduğu kesin olarak bilinmemekle birlikte sigara komponentlerinin farmokolojik özelliklerine dayanarak elde edilmiş veriler mevcuttur. Kardiyovasküler hastalıklar ile karbonmonoksit (CO), nikotin ve serbest yağ asitleri ilişkili bulunmuştur. CO hipoksiye neden olarak miyokardı doğrudan hasara uğratmaktadır (77). Nikotin fizyolojik dozlarda nabız artışına, periferik ve koroner vazokonstriksiyona yol açması ve pıhtılaşma üzerine etkili olması nedeni ile iskemik kalp hastalığı patogeneğinde önemli yer tutmaktadır (81). Neoplastik hastalıkların oluşumunda nikotin ve CO'den çok çoğu bilinmeyen karsinojenik maddeler sorumlu tutulmaktadır. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) oluşmasında partikül ve gaz fazındaki birçok ürünün etkisi ile proteolitik enzimlerin aktive olması, immün mekanizmaların bozulması ve mukosilyer klirensin inhibisyonu etkilidir (82). Sigara dumanında bulunan benzopirenler, oksidan moleküllerin kontrolünde görev alan enzimlerden biri olan mikrozomal epoksit hidrolazı artırarak oksidanların yeterince uzaklaştırılmaması sonucu hasara katkıda bulunmaktadır. Mukosilyer fonksiyon üzerine toksik etkili olan inhibisyona neden olan sigara komponentleri; aqakrolein, asetaldehit, formaldehit, hidrojen siyanid ve fenoldür. Nikotin mukosilyer klirens üzerine düşük dozda stimulan ve yüksek dozda depresan etki yapmaktadır (82).

Tablo 1. Sigara dumanındaki bazı maddeler

Partikül Fazı	Başlıca etki	Gaz fazı	Başlıca etki
Fenol	İrritan, mutajenik/karsinojenik	Hidrosiyanik asit	İrritan, proinflamatuvar, silyotoksik
Kresol	İrritan, mutajenik/karsinojenik	Akrolein	İrritan, proinflamatuvar, silyotoksik
b-Naftilamin	Mutajenik/karsinojenik	Amonyak	İrritan, proinflamatuvar, silyotoksik
Benzo(a)piren	Mutajenik/karsinojenik	Nitrosaminler	Mutajenik/karsinojenik
Katekol	Mutajenik/karsinojenik	Hidrazin	Mutajenik/karsinojenik
İndol	Tümör hızlanması	Vinil klorid	Mutajenik/karsinojenik
Karbazol	Tümör hızlanması		
Tar (katran)	Mutajenik/karsinojenik	Karbonmonoksit	Oksijenin hemoglobine bağlanmasını bozar
Nikotin	Doza bağımlı uyarıcı veya parasempatik N-kolinerjik reseptörler üzerine depresör	Nitrojen Oksitler	İrritan, proinflamatuvar, silyotoksik
Aromatik hidrokarbonlar	Mutajenik/karsinojenik	Aldehitler	İrritan, proinflamatuvar, silyotoksik

2.3.4 Sigaranın Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri

Sigara içimi aterosklerotik hastalıkların major nedenlerinden biridir ve yüksek kan basıncı, dislipidemi ile birlikte koroner arter hastalıklarının en önemli üç nedenini oluşturur. Kardiyovasküler hastalıklar aterosklerozun major komplikasyonları olan koroner kalp hastalıkları, serebrovasküler hastalıklar, abdominal aort anevrizması ve periferik vasküler hastalıklar gibi hastalıkları kapsar.

Sigara içimi ve kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişki açıkça tespit edilmiştir (83,84). Sigara kullanımının aterosklerotik olayları kötüleştiren ve kardiyovasküler hastalıklara bağlı mortalite ve morbiditeyi artıran fizyolojik, patolojik ve metabolik faktörlerle ilişkili olduğunu gösteren birçok dökümanite edilmiş kanıt mevcuttur. Yapılan bir çalışmada ABD’de sigaraya bağlı 23,281’i beyin damar hastalığından toplam 179,820 ölüm bildirilmiştir (85). Britanyalı erkek doktorlar

çalışmasında, günde 25 ve daha fazla sigara içenlerde, içmeyenlere göre koroner kalp hastalığına bağlı mortalite 2-3 misli fazla bulunmuştur (86).

Daha da fazlası sigarayı bırakma, azalmış mortalite ve morbidite ile bağlantılıdır. Sigarayı bırakan erkeklerde bırakmayanlara göre akım aracılı dilatasyon fonksiyonunun daha iyi olduğu ve endotel fonksiyonunun düzeldiği gösterilmiştir (87).

2.3.5. Sigaranın Vasküler Yapılar Üzerine Etkileri

Sigara dumanında bulunan 4000'den fazla olduğu tahmin edilen kimyasal etkenlerin birçok kardiyovasküler etkileri mevcuttur (84). Bu maddelerin kardiyovasküler hastalıklarda semptomları ağırlaştırılan ateroskleroz gelişimini ve progresyonunu sağladığı tanımlanmıştır. Sigara içmenin vasküler endotele zarar verdiği ve endotelial hasarında aterosklerozun gelişmesine sebep olduğu gösterilmiştir (88).

Ateroskleroz arterlerin mekanik olarak daralması ile sonlanan patolojik bir süreçtir. Bu süreç endotelial hücre hasarlanması, endotelial düz kas hücre proliferasyonu, makrofaj aktivitesi, köpük hücre gelişimi, plak gelişimi ve plak kalsifikasyonunu kapsar. Lezyonların progresyonu, metabolik ve fizyolojik süreçleri ve bunlara ek olarak patolojik değişiklikleri kapsar (89). Regresyon ve reversibilite kardiyak risk faktörlerinin değiştirilmesi ile birlikte bazı hayvan modellerinde ve yeni olarak insan koroner arterlerinin anjiyografik çalışmalarında gösterilmiştir (90).

Sigara dumanının inhalasyonu ve nikotin maruziyetinin açıkça tespit edilmiş hemodinamik etkileri mevcuttur. Akut fizyolojik etkiler son inhalasyondan sonra yaklaşık 15 dakika içerisinde başlar. Major fizyolojik cevaplar sempatik sinir sistemi aktivasyonu ile ilişkili olarak kalp hızı, kan basıncı, kardiyak outputta artış ve bunların sonucu olarak artmış miyokardiyal oksijen ihtiyacını kapsar. Sigara kullananların vazospastik anjina riski kullanmayanlara göre 20 kat artmıştır (84).

Daha önceden açıklanan fizyolojik değişikliklerin primer stimulanın nikotin olduğu düşünülmektedir (84). Nikotin adrenal organ ve diğer kromofin dokulardan epinefrin, hipotalamus ve adrenarjik sinapslardanda nörepinefrin salımını uyarır (84).

Sonuç olarak periferik direnç ve arteryel basınç artar. Kalp hızı katekolamin salınımı ve direk kronotropik etkiler ile artar (91).

Sigara içimi akut olarak periferik direnci, kan basıncını ve muhtemelen koroner kan akımı artırarak miyokardiyal oksijen ihtiyacını artırır. Koroner kan akımı hakkındaki çalışmalar net değildir. Hayvan deneyleri koroner kan akımında değişiklik ya da azalma yapmadığını göstermiştir (84).

Karbonmonoksit sigara dumanının %3-6'sını teşkil eder (84). Karbon monoksit hemoglobine yüksek afinite ile bağlanır ve karboksihemoglobinin seviyelerini artırır. Böylece kanın oksijen taşıma kapasitesini azaltır. Yapılan çalışmalar düşük seviyelerde bile karbonmonoksit maruziyetinin miyokardiyal iskemiye kötüleştirdiğini göstermiştir (91).

Sigara ile inme arasında güçlü bir ilişki vardır ve bu sigara miktarı ile doğru orantılı olarak artmaktadır. Sigara içenlerde, içmeyenlere göre 1,5-3 misli daha fazla SVO görülmektedir (92,93) .

2.4. Maraş Otu

Dumansız tütün çoğunlukla erkekler arasında yaygın olarak kullanılmaktadır. Son zamanlarda yapılan çalışmalar dumansız tütün kullanımının gençler arasında yaygınlaştığını, on beş yaş ve altı dumansız tütün kullanımının %20'lere kadar artmış olduğunu göstermektedir. Genel adıyla dumansız tütün; çiğnenen tütün ve enfiye olarak iki kısma ayrılır. Dumansız tütün çeşitleri ve kullanım şekilleri ülkelere göre değişmektedir. Bazı bölgelerde sigaranın yanı sıra zevk verici madde olarak da kullanılmaktadır (94).

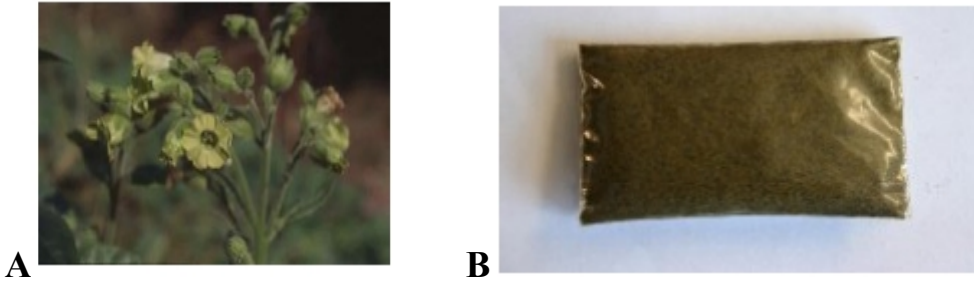
Yurdumuzda ise; Güney Doğu Anadolu Bölgesi'nde özellikle Kahramanmaraş, Gaziantep ve Adıyaman illerinde *Nicotiana rustica* L.(deli tütün) bitkisinden elde edilen dumansız tütün formu olan Maraş otu yaygın olarak kullanılmaktadır.

Halk arasında Maraş otunun sigaraya göre daha az zararlı olduğu inancı vardır. Hatta Maraş otu özellikle sigarayı bırakmada yardımcı olarak kullanılmaktadır. Ancak

Maraş otu da en az sigara kadar kalp damar hastalığı üzerine zararlı etkileri vardır. Güven ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada sigaranın ve Maraş otunun kardiyovasküler parametreler üzerine etkileri araştırılmıştır. Araştırma sonucunda benzer oranlarda kardiyovasküler zararlı etkilerinin olduğu görülmüştür (95).

2.4.1. Maraş Otu'nun Kullanım Şekli ve İçeriği

Maraş otu, *Nicotiana Rustica L.* bitkisinin yapraklarının kurutularak meşe, ceviz veya asma çubuğundan elde edilen kül ile karıştırılarak hazırlanmaktadır. Kül kullanılmasının nedeni ortamı alkali yaparak karışımın ağız mukazasından emilimini kolaylaştırmasıdır. Bu karışım ortalama bir tatlı kaşığı avuca alınıp alt dudak ile çene arasına konmaktadır. Ağızda 5-10 dakika tutulduktan sonra tütün-tükrük karışımı ağızdan dışarı atılır. Bu işlem gün boyunca tekrarlanmakta hatta bazı kişiler dudakları arasına yerleştirdikleri bu toz ile uyumaktadır (95,96).



Şekil 1: A: Nikotina Rustika L. B: Maraş Otu'nun paketlenmiş görüntüsü

Alkaloid kompozisyonları bakımından *Nicotiana Rustica L.* ile *Nicotiana Tobaccum* arasında belirgin bir farklılık olmadığı saptanmıştır. *Nicotiana tobaccum*'da bulunan nitrozonornikotin (NNN), nitrozanabasin (NAS), nitrozanabatin (NAT) ve nitrözamin (TSNA) gibi alkaloidlerin benzer oranlarda *Nicotiana Rustica L.* Bitkisinde de bulunduğu, ancak *Nicotiana Rustica L.*'nin nikotin içeriğinin *Nicotiana Tobaccum*'dan 6-10 kat daha yüksek olduğu belirtilmiştir (96).

2.4.2. Maraş Otu'nun Kardiyovasküler Hastalıklar Üzerine Etkisi

Birçok yapılan çalışmada sigaradakine benzer şekilde Maraş otunun oksidatif stres aracılığıyla ve NO yapımını azaltıcı etkisi olması nedeniyle kardiyovasküler hastalık riskini artırdığı gösterilmiştir.

Güven ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada Maraş otunun kardiyak parametrelere etkisini araştırmışlardır; Maraş otu kullanan 45, sigara içen 32 kişi ve kontrol grubu olarak da 30 sağlıklı kişinin dahil edildiği çalışmada, Maraş otunun en az sigara kadar zararlı olduğu ve kardiyovasküler sistem üzerine olumsuz etkileri olduğu sonucuna varmışlardır (97).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Hastalar ve çalışma dizaynı

Bu çalışma prospektif olarak planlanmıştır. Çalışmaya KSÜ Tıp Fakültesi Hastanesi kardiyoloji polikliniğine herhangi bir şikayet ile başvuran, 18-40 yaş arası, Maraş otu veya sigara kullanan, ek risk faktörleri olmayan erkek hastalar alınmıştır. Çalışmaya toplam 150 hasta alınmıştır. Hastalar kontrol, sigara kullananlar ve Maraş otu kullananlar olmak üzere 50 kişiden oluşan 3 gruba ayrılmıştır. Hastaların detaylı fizik muayenesi yapılmış ve tıbbi özgeçmişleri ayrıntılı olarak alınmıştır. Maraş otu kullanım süresi ve sıklığı, sigara kullanım süresi ve günlük kullanım miktarı kaydedilmiştir. Çalışmaya katılan bireylerin demografik özellikleri, biyokimyasal parametreleri, lipid değerleri ve 12 derivasyonlu elektrokardiyografileri (EKG) değerlendirilmiştir.

Çalışmaya orta veya ileri kapak darlığı, orta veya ileri kapak yetmezliği, kardiyomiyopati, atriyal fibrilasyon, taşiaritmi veya bradikardiler, elektrokardiyografik dal bloğu, atriyoventriküler ileti anomalileri, koroner arter hastalığı, konjenital kalp hastalığı, kalp yetersizliği (ejeksiyon fraksiyonu (EF) < %50), sol ventrikül duvar hareket bozukluğu, arteriyel hipertansiyon, hiperkolesterolemi, diyabetes mellitus, böbrek yetmezliği ve diğer sistemik hastalıklar olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Tüm hastalar sinüs ritmindeydi ve hiçbir antiaritmik, antihistaminik, trisiklik antidepressan ve antipsikotik ilaç kullanmamaktaydı. Çalışmaya dahil edilen her birey bilgilendirilerek onayı alındı ve insanlar üzerindeki biyomedikal araştırmalara düzen getiren Helsinki Deklarasyonu'na uyuldu.

3.2. Biyokimyasal Analiz

Tüm olguların yaklaşık 10 saatlik açlıktan sonra biyokimyasal tetkikler için venöz kan örnekleri alındı. Kan parametrelerinden açlık glukozu, kreatin, LDL, HDL, trigliserit ve total kolesterol'e bakıldı. Alınan parametrelerinin ölçümü KSÜ Tıp Fakültesi Merkez Biyokimya Laboratuvarı'nda Advia 1800 Chemistry System cihazı kullanılarak yapıldı.

3.3. Genel Ölçümler

Hastaların yaşı, boy ve kiloları, beden kitle indeksleri, alışkanlıkları, kullandıkları ilaçlar, hipertansiyon ve diğer hastalıkları kaydedildi. Tüm hastaların sistolik kan basıncı (SKB) ve diyastolik kan basıncı (DKB) muayene öncesi oturur pozisyonda en az 5 dakika dinlendikten sonra sağ brakiyal arterden havalı manometre kullanılarak, vücut ağırlığı ise üzerinde hafif giyeceklerle, ayakkabısız 0,1 kg hassasiyetle ayarlanmış tartı aleti ile ölçüldü. Boy ölçümleri; ayakta durmakta iken 0,01 m hassasiyetle ayakkabısız olarak yapıldı. Beden kitle indeksi (BKI); vücut ağırlığı metre olarak boyun karesine bölünerek (kg/m^2) hesaplandı.

3.4. Ekokardiyografik İnceleme

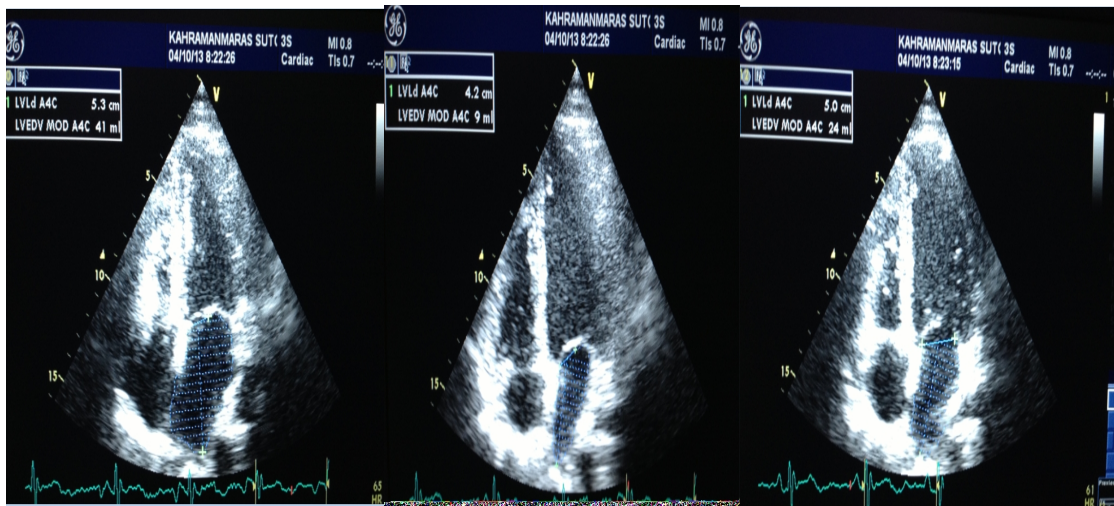
Tüm hastaların M-mod ve 2-D imajlar ve spektral renkli akım dopler kayıtları, değişik frekansda düzenlenen (2,5-3,5 MHz) transdüserle GE Vingmed Vivid 7 ekokardiyografi cihazı kullanılarak alındı. Doku Doppler görüntüleri (TDI) 3,5-4,0 MHz frekansında transdüserle elde edildi. Doku Doppler değerlendirme aynı cihazda, spektral pulsed Doppler sinyal filtresi 15-20 cm/sn Nyquist limitte, optimal kazanım kullanılarak gerçekleştirildi. Monitör akış hızı, miyokard hızlarının görüntüsünü optimize etmek için 50-100 mm/sn olarak ayarlandı. İki boyutlu, M-mod, 'pulsed wave' ve renkli akım Doppler ekokardiyografik değerlendirmeleri hastaların klinik özelliklerini bilmeyen bir kardiyolog tarafından yapıldı. Ekokardiyografi sırasında tek derivasyonlu elektrokardiyografi (EKG) kayıtları alındı. LA volümleri sol lateral dekübit pozisyonda; parasternal uzun eksen, apikal dört ve iki boşluk görüntüleme yöntemleri ile alındı. M-mod ve konvansiyonel Doppler ölçümleri değerlendirilirken Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti kılavuzu dikkate alınarak yapıldı (98). Tüm ölçümlerde üç kardiyak siklusun ortalamaları alındı. LA boyutu, sol ventrikül (LV) diyastol ve sistol sonu boyutları, diyastolik ventriküler septal kalınlık ve diyastolik arka duvar kalınlığı parasternal uzun eksen görüntüleme ile elde edildi. LV ejeksiyon fraksiyonu (EF) Simpson kuralına göre hesaplandı. LA volümleri 'biplane area-length' metodu kullanılarak ölçüldü.

3.5. Sol Atriyum Volümlerinin Hesaplanması

Sol atriyal volümler ‘biplane area-length’ metodu kullanılarak apikal iki ve dört boşluk görüntülerden ölçüldü ve ortalamaları alındı. Sol atriyal maksimal volüm (LAVmax) mitral kapağın tam açıldığı anda, sol atriyal minimal volüm (LAVmin) mitral kapağın tam kapandığı anda ve sol atriyal sistol öncesi volüm elektrokardiyografide p dalgası başında (LAVp) ölçüldü. Tüm volümler vücut yüzey alanına göre düzeltildi ve aşağıdaki sol atriyal fonksiyon parametreleri hesaplandı.

- 1) LA pasif boşalma volümü (LAPEV)=LAVmax-LAVp,
- 2) LA pasif boşalma fraksiyonu (LAPEF)=LAPEV/LAVmax,
- 3) LA aktif boşalma volümü (LAAEV)=LAVp-LAVmin,
- 4) LA aktif boşalma fraksiyonu (LAAEF)=LAAEV/LAVp,
- 5) LA total boşalma volümü (LATEV)=LAVmax-LAVmin,
- 6) LA total boşalma fraksiyonu (LATEF)=LATEV/LAVmax (99).

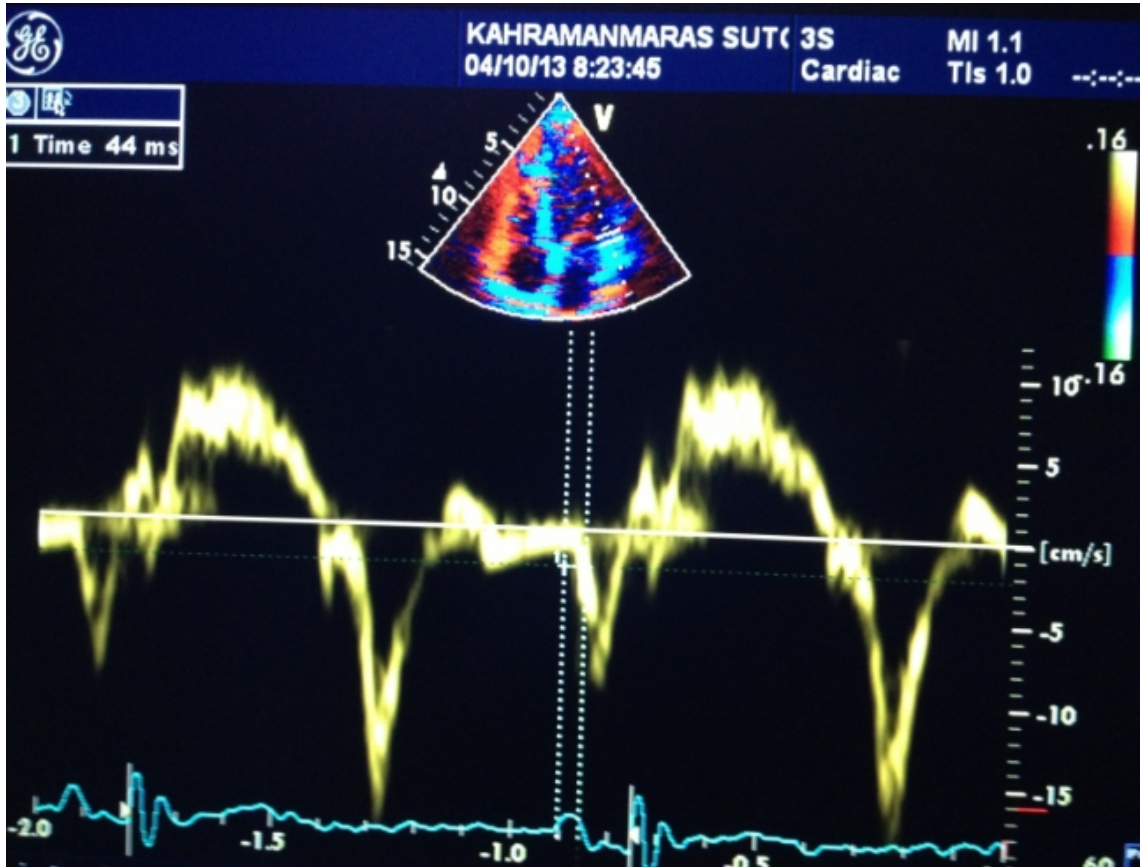
Tüm ekokardiyografik kayıtları ve ölçümleri aynı kardiyolog tarafından yapıldı. Tüm ölçümler ardışık üç kalp atımı esnasında tekrarlanarak ortalamaları alındı.



Şekil 2: Apikal 4 boşluk görüntüleme ile sol atriyum volümlerinin ölçülmesi (Sırası ile LAVmax, LAVmin, LAVp)

3.6. Atriyal Elektromekanik Çiftleşme Zamanının Ölçülmesi

Atriyal elektromekanik ileti süreleri apikal dört boşluk görüntülemeye renkli akım Doppler ile LV lateral mitral, LV septal mitral ve sağ ventriküler (RV) triküspit anuluslarından elde edildi. Yüzeysel EKG'deki P dalga başlangıcı ile doku Doppler geç diyastolik dalga (A dalgası) başlangıcı arasındaki süre PA (atriyal elektromekanik ileti süresi) olarak isimlendirildi ve ölçümler lateral mitral (lateral PA), septal mitral (septal PA) ve RV triküspit (triküspit PA) anulusundan alındı. Lateral ve triküspit PA arasındaki fark (lateral PA-triküspit PA) atriyumlar arası elektromekanik gecikme, septal PA ve triküspit PA arasındaki fark (septal PA-triküspit PA) atriyum içi elektromekanik gecikme olarak tanımlandı (100).



Şekil 3: Apikal dört boşluk görüntülemeye renkli akım Doppler ile atriyal elektromekanik ileti süresinin ölçülmesi (lateral PA)

3.7. İstatistiki Yöntemler

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Sciences) Inc., Chicago, IL 15.0 paket programı kullanıldı. Değişkenler ortalama, standart sapma ile öztlenmiştir. Normal dağılım gösteren dğişkenler arasında anlamlı bir fark olup-olmadığı 'one-way ANOVA' testi ile değerlendirilmiştir. One-way ANOVA istatistiğinde farkın anlamlı görüldüğü yerlerde Tukey testi kullanılarak farka neden olan gruplar tespit edildi. Parametreler arası ilişkiler Pearson korelasyon analizi, katagorik değişkenler ki-kare testi ile değerlendirildi. İstatistiksel analizler yapılırken $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya Sigara, Maraş otu ve Kontrol grubundan oluşan 50'şer kişilik 18-40 yaş arası hastalar alındı. Kontrol grubunda yaş ortalaması 30.1 ± 5.8 , sigara grubunda yaş ortalaması 32.1 ± 6 ve Maraş otu grubunda yaş ortalaması 32.5 ± 5.4 idi. Tablo 2'de çalışmaya alınan grupların demografik ve klinik parametreleri özetlenmektedir.

Tablo 2. Çalışmaya alınan grupların demografik, klinik ve ekokardiyografi parametreleri

	Grup 1 (Kontrol) n=50	Grup 2 (Sigara) n=50	Grup 3 (Maraş otu) n=50	P
Yaş (yıl)	30.1 \pm 5,8	32.1 \pm 6	32.5 \pm 5,4	>0,05
VKİ (kg/m ²)	26.3 \pm 3.7	25.9 \pm 3.5	26.9 \pm 3.9	>0,05
VYA (m ²)	1.96 \pm 0.14	1.95 \pm 0.15	1.92 \pm 0.16	>0,05
Kullanım Süresi (yıl)	-	13.6 \pm 6.2	10.9 \pm 6.6	>0,05
Glukoz (mg/dl)	92.7 \pm 15.7	92.8 \pm 16.6	93.7 \pm 19.8	>0,05
Kre	0,96 \pm 0,055	0,97 \pm 0,052	0,91 \pm 0,055	>0,05
T.Kol (mg/dl)	184.5 \pm 41.4	180.5 \pm 46.8	174.0 \pm 35	>0,05
LDL (mg/dl)	110.2 \pm 34.6	106.9 \pm 36.5	100 \pm 27.7	>0,05
HDL (mg/dl)	42,8 \pm 8.7	39.2 \pm 9.1	39.8 \pm 8.8	>0,05
TG (mg/dl)	151 \pm 88.2	173.7 \pm 112.4	186.6 \pm 130	>0,05
Sistolik KB(mm/Hg)	125.3 \pm 7.4	121.2 \pm 6.4	120.7 \pm 8.3	>0,05
Diyastolik KB(mm/Hg)	79.5 \pm 6.3	78.5 \pm 5.4	77.9 \pm 5.8	>0,05
Kalp Hızı (atım/dk)	72.2 \pm 10.4	74.6 \pm 9.6	74.5 \pm 10.1	>0,05
LV EDD (mm)	48.7 \pm 3.1	47.7 \pm 2.5	48.6 \pm 3.4	>0,05
IVS	9.5 \pm 0.8	9.9 \pm 0.8	9.8 \pm 0.8	>0,05
PW	8.7 \pm 0.7	8.9 \pm 0.8	9.1 \pm 0.7	>0,05
LV EF	69.8 \pm 2.6	68.4 \pm 3.2	68.0 \pm 3.4	>0,05
LA çapı	33.2 \pm 3.1	32.9 \pm 2.7	34.3 \pm 3.1	>0,05

VKİ=Vücut Kitle İndeksi, VYA=Vücut Yüzey Alanı, Kre=Kreatinin, Glu=Glukoz, LDL=Düşük Dansiteli lipoprotein, HDL=Yüksek Dansiteli Lipoprotein, TG: trigliseride, SKB=Sistolik Kan Basıncı, DKB=Diyastolik Kan Basıncı

Tablo-2'e bakıldığında kontrol grubu, sigara grubu ve Maraş otu grubu arasında yaş, vücut kitle indeksi, vücut yüzey alanı, sigara ve Maraş otu kullanım süresi, sistolik ve diyastolik kan basıncı ve kalp hızı bakımından anlamlı bir farklılık saptanmadı. Ayrıca açlık glu, kre, total kolesterol, LDL, HDL, TG ve LV diyastol sonu çapları, interventriküler septum ve arka duvar kalınlıkları, LV ejeksiyon fraksiyonu ve La çapları da 3 grup arasında benzer bulundu.

4.1.Sol Atriyum Mekanik Fonksiyonları

Her üç grupta da Vmax, Vmin, Vp, LAPEV, LATEV ve LATEF benzer bulundu ($p>0.05$). Ancak Maraş otu kullanan grupta LAPEF anlamlı ölçüde düşük ($p=0.012$) ve LAAEV anlamlı ölçüde yüksek ($p=0.024$) bulunurken; sigara içen grupta LAAEF anlamlı ölçüde yüksek ($p=0.003$) bulundu (Tablo 3).

Tablo 3. Grupların sol atriyum (LA) volüm parametreleri ve karşılaştırmaları

	Grup 1 (kontrol) n=50	Grup 2 (sigara) n=50	Grup3 (Maraş otu) n=50
Sol atriyal maksimal volüm (cm ³ /m ²)	22.9 ± 5.3	21.7 ± 6.2	23.3 ± 5.5
Sol atriyal minimal volüm (cm ³ /m ²)	8.9 ± 3.4	7.8 ± 2.8	9.2 ± 3.2
Sol atriyal sistol öncesi volüm (cm ³ /m ²)	14.7 ± 4.7	14.5 ± 4.8	16.4 ± 4.3
Sol atriyal pasif boşalma volümü (cm ³ /m ²)	8.2 ± 3.2	7.1 ± 3.4	6.9 ± 4.3
Sol atriyal pasif boşalma fraksiyonu (%)	0.36 ± 0.11	0.32 ± 0.12	0.28 ± 0.14 *
Sol atriyal aktif boşalma volümü (cm ³ /m ²)	5.8 ± 2.2	6.8 ± 3.0	7.2 ± 2.5 #
Sol atriyal aktif boşalma fraksiyonu (%)	0.39 ± 0.10	0.46 ± 0.10 ¥	0.43 ± 0.11
Sol atriyal total boşalma volümü (cm ³ /m ²)	14.0 ± 3.3	13.9 ± 4.6	14.1 ± 4.2
Sol atriyal total boşalma fraksiyonu (%)	0.61 ± 0.9	0.63 ± 0.9	0.61 ± 1.0

* : $p = 0.012$ (group I ile kıyaslandığında)

: $p = 0.024$ (group I ile kıyaslandığında)

¥ : $p = 0.003$ (group I ile kıyaslandığında)

4.2.Atriyal Elektromekanik İleti Süreleri

Atriyal elektromekanik çiftleşme sürelerinin doku Doppler ile üç ayrı yerden alınan değerleri tablo 4’de verilmiştir. PA lateral Maraş otu kullanan grupta kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde yüksek bulunurken ($p=0.04$), PA septum sigara grubunda istatistiksel olarak yüksek bulunmuştur ($p=0.005$). Atriyum içi ve atriyumlar arası elektromekanik gecikme süreleri Maraş otu ve sigara kullananlarda uzamıştı fakat bu istatistiksel olarak anlamlı değildi. Atriyal elektromekanik çiftleşme süreleri Maraş otu ve sigara kullanan gruplarda benzerdi.

Tablo 4. Doku Doppler ile elde edilen atriyal elektromekanik çiftleşme süreleri

	Grup 1 (kontrol) n=50	Grup 2 (sigara) n=50	Grup3 (Maraş otu) n=50
Lateral PA (ms)	48.3 ± 9.8	53.9 ± 12.9	54.1 ± 14.1 §
Septal PA (ms)	40.1 ± 8.7	46.3 ± 13.3 #	45.8 ± 15.2
RV PA (ms)	34.1 ± 8.4	38.4 ± 9.9	37.5 ± 12.7
Lateral PA- Septal PA (ms)	8.1 ± 3.5	7.9 ± 4.3	8.2 ± 3.9
Lateral PA-RV PA (ms) *	14.2 ± 8.9	15.5 ± 10.1	16.5 ± 8.4
Septal PA-RV PA (ms) **	6.0 ± 5.9	7.9 ± 8.8	8.2 ± 7.7

#: $p=0.04$ (group I ile kıyaslandığında)

§: $p=0.05$ (group I ile kıyaslandığında)

PA: Yüzeysel EKG’indeki P dalga başlangıcı ile doku Doppler geç diyastolik dalga (A dalgası) başlangıcı arasındaki süre PA, * atriyum içi ve **atriyumlar arası ileti süreleri

5. TARTIŞMA VE SONUÇLAR

Bu çalışmada, dumansız bir tütün olan Maraş otu ve sigaranın 40 yaş altı sağlıklı erkeklerde sol atriyum mekanik fonksiyonları, atriyum içi ve atriyumlar arası ileti süreleri üzerindeki etkileri transtorasik ekokardiyografi kullanılarak noninvazif olarak değerlendirilmiş; sigara ve Maraş otu kullananlarda kontrol grubuna göre sol atriyum mekanik fonksiyonlarının bozulmuş olduğu ve atriyal elektromekanik çiftleşme sürelerinin uzadığı görülmüştür. Maraş otu ve sigara kullanım süreleri sol atriyum aktif boşalma volümü (LAAEV) ve fraksiyonu (LAAEF) ile korele edilmiştir. Maraş otu ve sigara kullananlarda daha önce buna benzer bir çalışma yapılmamıştır.

Sigaranın en önemli kardiyovasküler risk faktörlerinden biri olduğu uzun yıllardır bilinmektedir. Sigara kullanımının aterosklerotik olayları kötüleştiren ve kardiyovasküler hastalıklara bağlı mortalite ve morbiditeyi artıran fizyolojik, patolojik ve metabolik faktörlerle ilişkili olduğunu gösteren birçok dökümanite edilmiş kanıt mevcuttur (83,84).

Sigara kullanımı tüm dünyada yaygındır ve özellikle nikotin gibi 4000'den fazla toksik madde içermektedir. Çeşitli klinik ve patolojik araştırmalar göstermiştir ki; sigara kullanımı aterosklerotik kalp hastalıkları, miyokard enfarktüsü ve kalp yetmezliğine neden olmaktadır (4) ve ayrıca solunum yolları, endokrin, ürogenital ve immün sistem hastalıkları ile ilişkilidir ve bu yüzden de mortalite ve morbidite artışına sebep olmaktadır (101). Buna ek olarak nikotin bağımlılığının kardiyak aritmi oluşumu ile ilişkili olduğunu gösteren pek çok çalışma vardır (9,12). Sigaranın proaritmik etkileri kandaki nikotin seviyesine bağımlıdır (9). Yüksek nikotin seviyeleri atriyal ve ventriküler fibrilasyona eğilimi artırır (9,12). Bu etkilerin hücre içi iyon kanallarında meydana gelen inhibisyon ve elektriksel iletinin yavaşlaması ile ilişkili olma olasılığı yüksektir. Olası bir başka sebepte intertisyel kollajen miktarındaki artışın kalp dokusundaki elektriksel iletinin yayılmasını önemli derecede azaltmasıdır. Nikotinin uzun süre alınmasının hücre içi potasyum kaybına ve kardiyak nekroza sebep olduğu bulunmuştur (22). Deneysel olarak nikotin dozu ile atriyal kollajen üretimi arasında doğrusal bir ilişki tespit edilmiştir ve bu durum genç yaştan itibaren semptomatik atriyal fibrozise sebep olmaktadır (23). Acar G ve ark. ve Sokmen A ve ark. yaptığı iki ayrı

çalışmada; atriyal ileti süresinin LA genişlemesinden bağımsız olarak uzadığı görülmüştür (100,104). Bizde aynı şekilde Maraş otu ve sigara kullananlarda LA genişlemesi olmadan atriyal ileti sürelerinin uzadığını tespit ettik. Bu durum nikotinin kalp yapısı ve fonksiyonları üzerindeki negatif etkisi olarak açıklanabilir. Böylece interstisyel fibrozis gelişimi kalp boşluklarının şeklini ve kalbin mekanik performansını etkiler ve atriyal fibrilasyon gibi kardiyak aritmilerin gelişme olasılığını artırır. Chamberlain ve ark. yaptığı prospektif bir çalışmada sigara kullanımının AF insidansı ile ilişkili olduğu görülmüş ve sigara kullanımının AF gelişme riskini iki kat artırdığı tespit edilmiştir (105). Bu çalışmada normal popülasyondan bireyler seçilmiş ve 16 yıl boyunca takip edilmişler (105). AF insidansındaki artış sigara kullanım süresi (paket/yıl) ile ilişkili bulunmuş ve risk sigara kullanmaya devam edenlerde sigarayı bırakmış olup geçmişte benzer süre sigara kullananlara göre bir miktar daha fazla bulunmuş (105).

Dumansız tütün çoğunlukla erkekler arasında yaygın olarak kullanılmaktadır. Son zamanlarda yapılan çalışmalar dumansız tütün kullanımının gençler arasında yaygınlaştığını, on beş yaş ve altı dumansız tütün kullanımının %20'lere kadar artmış olduğunu göstermektedir (94). Yurdumuzda ise; Güney Doğu Anadolu Bölgesi'nde özellikle Kahramanmaraş, Gaziantep ve Adıyaman illerinde *Nicotiana rustica* L.(deli tütün) bitkisinden elde edilen dumansız tütün formu olan Maraş otu yaygın olarak kullanılmaktadır (94). Tütünün hazırlanması esnasında karıştırılan külün, ortamı alkali yaparak ağız mukozasından emilimi kolaylaştırdığı düşünülmektedir (106). Ağız yolu ile alınan tütündeki nikotin miktarı tek bir sigara ile alınandan ortalama 15 kat fazla olmaktadır (107) ve bu nedenle daha fazla bağımlılık yaptığı düşünülmektedir. Maraş otunun insan idrarındaki nikotin belirleyicisi olan kotinin düzeyi üzerine olan etkisi araştırılmıştır. Toplam 56 birey üzerinde yapılan çalışma sonuçlarına göre maraş otu kullananların idrarlarındaki kotinin düzeyinin, sigara kullananlara oranla üç kat daha fazla olduğu saptanmıştır (108). Maraş otunun kardiyovasküler parametreler üzerine etkilerini araştıran çalışmalarda, Maraş otunun sigaraya benzer şekilde kardiyovasküler sistem üzerinde zararlı etkilerinin olduğu gösterilmiştir (95,97). Maraş otunun plazma NO seviyesini azalttığı ve bu nedenle endotel disfonksiyona neden olduğu düşünülmektedir (3). Ayrıca Maraş otunun hücrel hasarın en iyi göstergeleri olan oksidatif stresi artırdığı ve lipid peroksidasyon düzeylerini yükselttiği görülmüştür (109).

Sigaranın kardiyovasküler sistem üzerine olan zararlı etkileri kandaki nikotin seviyesi ile ilişkilidir ve dumansız tütün kullanımı kandaki nikotin seviyesini daha fazla artırmaktadır, bu nedenle dumansız tütün kullanımı ile kardiyovasküler hastalık riski artmaktadır (110). Kandaki nikotin seviyesinin yüksek olması nedeni ile Maraş otu kullananlarda kardiyak ileti sistemimdeki anormallikler ve kardiyak aritmi oluşumu daha fazla olabilir. Ayrıca miyokard iskemisi, sistemik inflamasyon, oksidatif stres ve artmış sempatik aktivitenin AF patogenezinde rol oynadığı iyi bilinmektedir. Sogut O ve ark. yaptığı bir çalışmada Maraş otu kullanımının paroksizmal atriyal fibrilasyona neden olabileceği gösterildi (111).

Atriyal elektromekanik gecikme invaziv ya da noninvaziv tekniklerle ölçülebilmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda atriyal elektromekanik gecikme noninvaziv bir yöntem olan doku Doppler ekokardiyografi ile değerlendirilmiştir (112,113). Daha önceki çalışmalarda doku Doppler ile ölçülen atriyal ileti süresinin yeni başlayan ya da tekrarlayan AF 'nin bağımsız bir belirleyicisi olduğu belirtilmiştir (13,112).

LA fonksiyonları kardiyak siklusun farklı evrelerinde görülen depo, pasif boşalma ve aktif boşalma fonksiyonlarından oluşur. Sinüs ritmindeki bir kalpte sol ventrikül soluşu sol atriyumun ventriküler sistol esnasındaki depo fonksiyonu, erken diyastoldeki pasif boşalma fonksiyonu ve geç diyastoldeki aktif boşalma fonksiyonu ile düzenlenir. (114). Sol atriyal mekanik boşalma fonksiyonları sol ventrikül disfonksiyonu gelişen, ventriküler genişleyebilirliğin azaldığı hastalarda daha da önem kazanır (114). Sol ventrikül disfonksiyonunda atriyal depo, pasif boşalma ve aktif boşalma fonksiyonlarında tekrar düzenleme oluşmasıyla yeterli kardiyak debiyi idame ettirir. Çalışmamızda LA mekanik fonksiyonlarının Maraş otu ve sigara kullanan gruplarda bozulduğunu fakat bununla birlikte her iki grup arasında anlamlı bir fark olmadığını tespit ettik. Maraş otu grubunda LAPEF anlamlı ölçüde azalmış ve LAAEV anlamlı ölçüde artmıştı. Sigara grubunda ise LAAEF anlamlı ölçüde artmıştı. LAPEF artmış sol ventrikül diyastol sonu basıncı ile ilişkiliyken LAAEV'deki artış LA kontraksiyonu ile oluşan kompensatuvar mekanizma ile ilişkilidir. Maraş otu ve sigara kullanım süreleri ile LAAEV ve LAAEF arasında pozitif bir korelasyon vardı. Bu

bulgular nikotinin atriyum dokusu üzerindeki etkilerinin ilerleyen zamanlarda daha da artacağına indirek bir göstergesi olabilir. Buna ek olarak kronik sigara kullanımının sağlıklı genç bireylerde her iki ventrikülde sistolik ve diyastolik fonksiyonlarda değişikliklere neden olduğu kanıtlanmıştır (115). Bizim çalışmamızda da sağlıklı genç bireyler çalışmaya alınmıştır. Sigara ve Maraş otu kullananlarda muhtemelen nikotinin olumsuz etkilerine bağlı olarak aşikar kardiyovasküler hastalık olmaksızın LA elektromekanik ve mekanik fonksiyonları bozulmuştur.

Çalışmamızın kesitsel bir çalışma olması ve hastaların takibe alınmaması en önemli kısıtlayıcı tarafı idi. Bireylerin aritmi epizodları takip edilmedi. Bu nedenle Maraş otu ve sigara kullananlarda; kardiyak aritmi ve kalp yetmezliği gelişiminde uzamış atriyal elektromekanik gecikme sürelerinin ve bozulmuş LA mekanik fonksiyonlarının etkisinin olup olmadığını bilmiyoruz. Sonuç olarak uzamış atriyal elektromekanik gecikme sürelerinin ve bozulmuş LA mekanik fonksiyonlarının bu popülasyondaki bireylerde prediktif değerlerini tespit etmek için uzun süreli takip ve büyük ölçekli prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Diyastolik fonksiyon parametrelerinin değerlendirilmemesi ve kan nikotin seviyesine bakılmaması çalışmamızın diğer potansiyel kısıtlayıcı taraflarıdır.

Sonuç olarak Maraş otu ve sigara kullananlarda atriyal elektromekanik çiftleşme sürelerinin uzadığını ve LA mekanik fonksiyonlarının bozulduğunu buna karşın ikisi arasında anlamlı bir fark olmadığını düşünüyoruz. Ayrıca Maraş otu ve sigara kullanım süreleri ile LAAEV ve LAAEF arasında pozitif bir korelasyon vardı. Bu bulgular subklinik kardiyak tutulumun ve AF gelişme eğiliminin göstergeleri olabilir.

6. KAYNAKLAR

1. Saitoh F, Noma M, Kawashima: The Alkaloid Contents of Sixty Nicotiana Species. *Phytochemistry* 1985;24:477-480.
2. Kilinc M, Okur E, Kurutas EB, et al: The effects of Maras powder (smokeless tobacco) on oxidative stres in users. *Cell Biochem Funct* 2004;22:233-236.
3. Guven A, Tolun F: Effects of smokeless tobacco “Maras Powder” use on nitric oxide and cardiovascular risk parameters. *Int J Med Sci* 2012;9:786-792.
4. Benowitz NL, Gourlay SG: Cardiovascular toxicity of nicotine: implications for nicotine replacement therapy. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:1422–1431.
5. McBride PE: The health consequences of smoking. Cardiovascular diseases. *Med Clin North Am* 1992;76:333-338
6. Qiao Q, Tervahauta M, Nissinen A, et al: Mortality from all cause and from coronary heart disease related to smoking and changes in smoking during a 35-year follow-up of middle-aged Finnish men. *Eur Heart J* 2000;21:1570-1571.
7. Mehta MC, Jain AC, Mehta A, et al: Cardiac arrhythmias following intravenous nicotine: experimental study in dogs. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 1997;2:291–298.
8. Yashima M, Ohara T, Cao JM, et al: Nicotine increases ventricular vulnerability to fibrillation in hearts with healed myocardial infarction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000;278:2124–2133.
9. Niedermaier ON, Smith ML, Beightol LA, et al: “Influence of cigarette smoking on human autonomic function,” *Circulation* 1993,88:562–571.
10. Ileri M, Yetkin E, Tandoğan I, et al: “Effect of habitual smoking on QT interval duration and dispersion,” *American Journal of Cardiology* 2001;88:322–325.
11. Jolma CD, Samson RA, Klewer SE, et al. Acute cardiac effects of nicotine in healthy young adults. *Echocardiography* 2002;19:443-448.
12. Hayashi H, Omichi C, Miyauchi Y, et al: Age-related sensitivity to nicotine for inducible atrial tachycardia and atrial fibrillation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003;285:2091–2098.
13. Deniz A, Yavuz B, Aytemir K, et al: Intra-left atrialmechanical delay detected by tissue Doppler echocardiography can be a useful marker for paroxysmal atrial fibrillation. *Echocardiography* 2009;26:779–784.

14. Hof I, Chilukuri K, Arbab-Zadeh A, et al: Does left atrial volume and pulmonary venous anatomy predict the outcome of catheter ablation of atrial fibrillation? *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009;20:1005–1010.
15. Acar G, Sayarlioğlu M, Akçay A et al: Evaluation of atrial electromechanical delay and left atrial mechanical functions in patients with rheumatoid arthritis. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2009;37:447-453.
16. Modena MG, Muia N, Sgura FA, et al: Left atrial size is the major predictor of cardiac death and overall clinical outcome in patients with dilated cardiomyopathy: a longterm follow up study. *Clin Cardiol* 1997;20:553–560.
17. Simek CL, Feldman MD, Haber HL, et al: Relationship between left ventricular wall thickness and left atrial size: comparison with other measures of diastolic function. *J Am Soc Echocardiogr* 1995;8:37–47.
18. Moore KM., Persaud TVN. İnsan embriyolojisi.1th. 2002:350-370
19. Erdoğan G, Koptagel E. Embriyoloji atlası. 166-168.
20. Ozan H. Ozan anatomi. 2004:192-194.
21. Ozan H Ozan anatomi. 2004:182-185
22. Fahri D. Anatomi atlası ve ders kitabı cilt 2. 5th. 774-784.
23. Snell RS. Clinical anatomy for medikal students 6th. 2004:95-100
24. Gökmen FG. Sistemantik anatomi. 2003:244-246.
- 25 . Hurst.s The Heart. 11th. 72-75.
26. Braunwald Zipes Libby. Heart Disease 6th. 464-466
27. The Echo Manual 2th. 30-31.
28. Textbook of clinical Echocardiography. 2th. 62-77.
29. Nakatani S, Garcia MJ, Firstenberg MS, Rodriguez L, Grimm RA, Greenberg NL, et al. Noninvasive assessment of left atrial maximum dP/dt by a combination of transmitral and pulmonary venous flow. *J Am Coll 38 Cardiol* 1999;34:795-801.
30. Lip GY. The left atrium in hypertension, an appendage often forgotten. *J Hum Hypertens* 1997;11:145-7.
31. Hoit BD, Shao Y, Gabel M, Walsh RA. In vivo assessment of left atrial contractile performance in normal and pathological conditions using a time-varying elastance model. *Circulation* 1994;89:1829-38.
32. Stefanadis C, Dernellis J, Stratos C, Tsiamis E, Tsioufis C, Toutouzas K, et al. Assessment of left atrial pressure-area relation in humans by means of retrograde left

atrial catheterization and echocardiographic automatic boundary detection: effects of dobutamine. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:426-36.

33. Stefanadis C, Dernellis J, Lambrou S, Toutouzas P. Left atrial energy in normal subjects, in patients with symptomatic mitral stenosis, and in patients with advanced heart failure. *Am J Cardiol* 1998;82:1220-3.

34. Nagueh SF, Lakkis NM, Middleton KJ, Killip D, Zoghbi WA, Quinones MA, et al. Changes in left ventricular filling and left atrial function six months after nonsurgical septal reduction therapy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1123-8.

35. Waggoner AD, Barzilai B, Miller JG, Perez JE. Online assessment of left atrial area and function by echocardiographic automatic boundary detection. *Circulation* 1993;88:1142-9.

36. Manning WJ, Leeman DE, Gotch PJ, Come PC. Pulsed Doppler evaluation of atrial mechanical function after electrical cardioversion of atrial 39 fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1989;13:617-23.

37. Nagueh SF, Sun H, Kopelen HA, Middleton KJ, Khoury DS. Hemodynamic determinants of the mitral annulus diastolic velocities by tissue Doppler. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:278-85.

38. Manning WJ, Silverman DI, Katz SE, Douglas PS. Atrial ejection force: a noninvasive assessment of atrial systolic function. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:221-5

39. Isaaz K, Thompson A, Ethevenot G, Cloez JL, Brembilla B, Pernot C. Doppler echocardiographic measurement of low velocity motion of the left ventricular posterior wall. *Am J Cardiol* 1989; 64: 66-75.

40. Sutherland GR, Stewart MJ, Groundstroem KW, et al. Color Doppler myocardial imaging: a new technique for the assessment of myocardial function. *J Am Soc Echocardiogr* 1994; 7: 441-58.

41. McDicken WN, Sutherland GR, Moran CM, Gordon LN. Color Doppler velocity imaging of the myocardium. *Ultrasound Med Biol* 1992; 18: 651-4.

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

43. Galiuto L, Ignone G, DeMaria AN. Contraction and relaxation velocities of the normal left ventricle using pulsed-wave tissue Doppler echocardiography. *Am J Cardiol* 1998; 81: 609-14
44. Trambaiolo P, Tonti G, Salustri A, Fedele F, Sutherland G. New insights into regional systolic and diastolic left ventricular function with tissue Doppler echocardiography: from qualitative analysis to a quantitative approach. *J Am Soc Echocardiogr* 2001; 14: 85-96.
45. Fedele F, Trambaiolo P, Magni G, De Castro S, Cacciotti L. New modalities of regional and global left ventricular functional analysis: state of the art. *Am J Cardiol* 1998; 81 (Suppl): 49G-57G.
46. Sohn DW, Chai IH, Lee DJ, et al. Assessment of mitral annulus velocity by Doppler tissue imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 474-80.
47. Yalcin F, Kaftan A, Muderrisoglu H, et al. Is Doppler tissue velocity during early left ventricular filling preload independent? *Heart* 2002; 87: 336-9.
48. Alam M, Wardell J, Andersson E, Samad BA, Nordlander R. Characteristics of mitral and tricuspid annular velocities determined by pulsed wave Doppler tissue imaging in healthy subjects. *J Am Soc Echocardiogr* 1999; 12: 618-28.
49. Choong CY, Abascal VM, Thomas JD, Guerrero JL, McGlew S, Weyman AE. Combined influence of ventricular loading and relaxation on the transmitral flow velocity profile in dogs measured by Doppler echocardiography. *Circulation* 1998; 78: 672-83.
50. Thomas JD, Weyman AE. Echocardiographic Doppler evaluation of left ventricular diastolic function. Physics and physiology. *Circulation* 1991; 84: 977-99.
51. Farias C, Rodriguez L, Garcia M, Sun JP, Klein AL, Thomas JD. Assessment of diastolic function by tissue Doppler echocardiography: Comparison with Standard transmitral and pulmonary venous flow. *J Am Soc Echocardiogr* 1999; 12: 609-17.
52. Garcia-Fernandez MA, Azevedo J, Moreno M, et al. Regional diastolic function in ischaemic heart disease using pulsed wave Doppler tissue imaging. *Eur Heart J* 1999; 20: 496-505.
53. Yamada E, Garcia M, Thomas JD, Marwick TH. Myocardial Doppler velocity imaging: a quantitative technique for interpretation of Dobutamine echocardiography. *Am J Cardiol* 1998; 82: 806-9.

54. Bach DS, Armstrong WF, Donovan CL, Muller DW. Quantitative Doppler tissue imaging for assessment of regional myocardial velocities during transient ischemia and reperfusion. *Am Heart J* 1996; 132: 721-5.
55. Oki T, Tabata T, Yamada H, et al. Clinical application of pulsed Doppler tissue imaging for assessing abnormal left ventricular relaxation. *Am J Cardiol* 1997; 79: 921-8.
56. Sohn DW, Song JM, Zo JH, et al. Mitral annulus velocity in the evaluation of left ventricular diastolic function in atrial fibrillation. *J Am Soc Echocardiogr* 1999; 12: 927-31.
57. Fukuda K, Oki T, Tabata T, Iuchi A, Ito S. Regional left ventricular wall motion abnormalities in myocardial infarction and mitral annular descent velocities studied with pulsed tissue Doppler imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 1998; 11: 841-8.
58. Dağdelen S, Eren N, Karabulut H, ve ark. Sol ventrikül hipertrofisi ile diyastolik fonksiyonları arasındaki ilişkinin yeni ekokardiyografik yaklaşımlarla değerlendirilmesi. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2001; 29: 173-80.
59. Mishiro Y, Oki T, Yamada H, et al. Use of angiotensin II stress pulsed tissue Doppler imaging to evaluate regional left ventricular contractility in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr* 2000; 13: 1065-73.
60. Dagdeviren B, Bolca O, Eren M, et al. An unusual pulsed-wave tissue Doppler pattern in mitral valve prolapse: spikes on systolic velocities. *Echocardiography* 2002; 19: 367-72.
61. Abe M, Oki T, Tabata T, Iuchi A, Ito S. Difference in the diastolic left ventricular wall motion velocities between aortic and mitral regurgitation by pulsed tissue Doppler imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 1999; 12: 15-21.
62. Özdemir K, Düzenli A, Sökmen A, ve ark. Aort darlığında sistolik ve diyastolik miyokardiyal hızlar. XVIII.Ulusal Kardiyoloji Kongresi Bildiri Özetleri. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2002; 30: SB 66.
63. Gulati VK, Katz WE, Follansbee WP, Gorcsan J 3rd. Mitral annular descent velocity by tissue Doppler echocardiography as an index of global left ventricular function. *Am J Cardiol* 1996; 77: 979-84.
64. Bolognesi R, Tsiatas D, Barilli AL, et al. Detection of early abnormalities of left ventricular function by hemodynamic, echo-tissue Doppler imaging, and mitral Doppler

flow techniques in patients with coronary artery disease and normal ejection fraction. *J Am Soc Echocardiogr* 2001; 14: 764-72.

65. Oğuzhan A, Abacı A, Eryol NK, ve ark. Doku Doppler görüntülemesi: sol ventrikül diyastol sonu basıncının tahmininde noninvazif bir teknik. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2000; 28: 82-7.

66. Stengel SM, Allemann Y, Zimmerli M, et al. Doppler tissue imaging for assessing left ventricular diastolic dysfunction in heart transplant rejection. *Heart* 2001; 86: 432-7.

67. Dağdeviren B, Eren M, Görgülü fi, ve ark. Sağ ventrikül sistolik fonksiyonunun belirlenmesinde doku Doppler yönteminin değeri. *Anadolu Kardiyol Derg* 2001; 1: 859.

68. Moustapha A, Lim M, Saikia S, Kaushik V, Kang SH, Barasch E. Interrogation of the tricuspid annulus by Doppler tissue imaging in patients with chronic pulmonary hypertension: implications for the assessment of right-ventricular systolic and diastolic function. *Cardiology* 2001; 95: 101-4.

69. Caso P, Galderisi M, Cicala S, et al. 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: 970-7.

70. Alam M, Wardell J, Andersson E, Samad BA, Nordlander R. Right ventricular function in patients with first inferior myocardial infarction: assessment by tricuspid annular motion and tricuspid annular velocity. *Am Heart J* 2000; 139: 710-5.

71. Urheim S, Edvardsen T, Torp H, Angelsen B, Smiseth OA. Myocardial strain by Doppler echocardiography validation of a new method to quantify regional myocardial World health report. Geneva: World Health Organization, 2007

72. Pryor, W.A, Stone K, Latha MS, Vijayammal PL, Kurup PA. Oxidants in cigarette smoke radicals, hydrogen peroxide, peroxinitrate and peroxinitrite. *Ann. NYAc.Sci* 1996; 686: 12-27.

73. Witztam J.I, Moore M, Falsom AR, Barnes RW, Eckfeldt JH. The oxidation hypothesis of atherosclerosis. *Lancet Pres* 1994;344:793-95.

74. Lakier J.B.Smoking and cardiovascular disease. *Am. J.Med.*1992; 93(1A):8-12.

75. Deanfield J.E, Shea, M.J, Wilson R.A, Harlock P, Landsheere C.M. and Selwyn A.P. Direct effects of smoking on the heart: Silent ischemic disturbances of coronary flow. *Am J Cardiol* 1986;57:1005-09.

76. Gür M.Genel Tütüncülük Ders Notları. İstanbul Üniversitesi Tütün Ekspertleri Yüksek Okulu Yayınları, 1979:2-5.
77. Zevin S, Saunders S, Gourlay SG, Jacob P, Benowitz NL. Cardiovascular Effects of Carbon Monoxide and Cigarette Smoking. *J Am Coll Cardiol* 20;38:1633-8.
78. International Agency for Research on Cancer. Tobacco Smoke and Involuntary Smoking Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, 2003;Vol 88, Lyon, France.
79. Pryor WA, Stone K. Oxidants in cigarette smoke; radicals, hydrogen peroxide, peroxynitrate. *Ann NY Acad Sci* 1993;686:12-28.
80. Ambrose JA, Barua RS. The Pathophysiology of Cigarette Smoking and Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1731-7.
81. Ridker PM, Genest J, Libby P. Risk Factors Atherosclerotic Disease. In: Braunwald E, Zipes D, Libby P. *Heart Disease* 6 th ed. Philadelphia: WB Saunders. 2001;1010-40.
82. Shapiro SD. The macrophage in COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:29-32.
83. Carstensen Jm, Perhagen G, Eklund G. Mortality in relation to cigarette and pipe smoking: 16 years observation of 25,000 Swedish men. *J Epidemiol Commun Health* 1987;41:16-72.
84. US Department of Education and Welfare: The Health Consequences of Smoking: A Report of the Surgeon General. Cardiovascular Disease. Rocville, MD, U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service Office of Smoking and Health. DHHS 1983, Publication No(PHS 84-50204).
85. Milikan R, Logothetis C. Cigarette smoking-attributable mortality and years of potential life lost United States. 1990. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1993;42:645-9.
86. Doll R, Peto R, Wheatley K, Gray R. Mortality in relation to smoking: 20 years observations on male British doctors. *BMJ* 1976;2:1525-36.
87. Celermajer DS, Sorensen KE, Georgakopoulos D, Bull O, Thomas J, Robinson JE. Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. *Circulation* 1993;88:2149-55.
88. Krupski WC. The peripheral vascular consequences of smoking. *Ann Vasc Surg* 1991;5:291-304.
89. US Department of Health, education, and Welfare: The Health Benefits of Smoking Cessation: A Report of the Surgeon General. US Department of Health and Human

Services, Public Health Service, Centers for Disease Control, Center for Chronic Disease Prevention and Promotion, Office on Smoking and Health. DHHS Publication No (CDC) 1990;90-8416.

90. Blankenhorn DH, Nesim SA, Johnson RI, Sanmarco ME, Azen SP, Cashin-Hemphill L. Beneficial effects to combined colestipol-niacin therapy on coronary atherosclerosis and coronary venous bypass grafts. *JAMA* 1987;257:3233-40.

91. Allred EN, Bleeker ER, Chaitman BR, Dahms T.E, Gottlieb S.O, Hackney JD. Short-term effects of carbon monoxide exposure on the exercise performance of subjects with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1989;321:1426-32.

92. Klein LW, Knopp R.H, Zhu X, Bonet B. Cigarette smoking, atherosclerosis and the coronary hemodynamic response. *J Am Coll Cardiol* 1984;4:972-97.

93. The health benefits of smoking cessation: a report of the Surgeon General Rockville, Md: Department of Health and Human Services. 1990. (DHHS publication no(CDC) 90-8416).

94. Erenmemişoğlu ve arkadaşları. The Use of a Smokeless in Our Country 'Maras Powder'. *Doga-Turkish Journal of Medical Science* 1992;16:567-76.

95. Erenmemişoğlu ve arkadaşları. Turkish Smokeless Tobacco 'Maras powder'. *Preventive Medicine* 1999;28:616-7.

96. Güven A, Köksal N, Büyükmeşe A, Çetinkaya A, Sökmen G, Aksu E. Effects of Using a Different Kind of Smokeless Tobacco on Cardiac Parameters 'Maras powder'. *Anadolu Kardiyoloji Dergisi* 2003;3:230-5.

97. Güven A, Tolun F. Effects of smokeless tobacco 'Maras powder' use on Nitric Oxide and cardiovascular risk parameters. *J Medical Sciences* 2012; 9(9):786-92.

98. Quiñones MA, Otto CM, Stoddard M, et al: Recommendations for quantification of Doppler echocardiography: a report from the Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2002;15:167-184.

99. Toutouzas K, Trikas A, Pitsavos C, et al: Echocardiographic features of left atrium in elite male athletes. *Am J Cardiol* 1996;78:1314– 1317.

100. Acar G, Akcay A, Sokmen A, et al: Assessment of atrial electromechanical delay, diastolic functions, and left atrial mechanical functions in patients with type 1 diabetes mellitus. *J Am Soc Echocardiogr* 2009;22:732-738.

101. Benowitz N: Pharmacologic aspects of cigarette smoking and nicotine addiction. *N*

Engl J Med 1988;319:1318-1328.

102. Wenzel DG, Stark LG. Effect of nicotine on cardiac necrosis induced by isoproterenol. *American Heart Journal* 1966;71:368–370.
103. Goette A, Lendeckel U, Kuchenbecker A, et al: Cigarette smoking induces atrial fibrosis in humans via nicotine. *Heart* 2007;93:1056–1063.
104. Sokmen A, Acar G, Sokmen G, et al: Evaluation of Atrial Electromechanical Delay and Diastolic Functions in Patients with Hyperthyroidism. *Echocardiography* 2013; doi: 10.1111/echo.12277.
105. Chamberlain AM, Agarwal SK, Folsom AR et al. Smoking and incidence of atrial fibrillation: results from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Heart Rhythm*. 2011;8:1160-1166.
106. Erenmemisoglu A, Tekol Y, Kartal M, et al: The use of a smokeless tobacco in our country “Maras Powder”. *Turk J Med Sci* 1992;16:567-576.
107. Westman EC. Does smokeless tobacco cause hypertension? *South Med J* 1995;88:716-720.
108. Cok I, Ozturk R: Urinary cotinine levels of smokeless tobacco (Maras powder) users. *Human Exp Toxicol* 2000;19:650-655.
109. Kilinc M, Okur E, Kurutas EB, et al: The effects of Maras powder (smokeless tobacco) on oxidative stress in users. *Cell Biochem Funct* 2004;22:233–236.
110. Russell MA, Jarvis MJ, Devitt G, et al: Nicotine intake by snuff users. *Br. Med. J.* 1981;283:814-817.
111. Sogut O, Sayhan MB, Ustundag M, et al: Paroxysmal atrial fibrillation after smokeless tobacco (Maras powder) use. *J Chin Med Assoc* 2009;72:265-267.
112. De Vos CB, Weijs B, Crijns HJ, et al: Atrial tissue Doppler imaging for prediction of new-onset atrial fibrillation. *Heart* 2009;95:835–840..
113. Karaca M, Kinay O, Nazli C, et al: The time interval from the initiation of the P wave to the start of left atrial appendage ejection flow: Does it reflect interatrial conduction time? *Echocardiography* 2007;24:810–815.
114. Antonini L, Ficili S, Pasceri V, et al: A new echo-Doppler method to measure interatrial conduction time. Validation and clinical usefulness. *Minerva Cardioangiol* 2011;59:9–15.

115. Eroglu E, Aydin S, Yalniz F, et al: Chronic cigarette smoking affects left and right ventricular long-axis function in healthy young subjects: a Doppler myocardial imaging study. *Echocardiography* 2009;26:1019-1025