

T.C.
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ve YOĞUN BAKIM ANABİLİM DALI



SİGARANIN KARDİYAK FONKSİYONLAR ÜZERİNDEKİ
ETKİLERİNİN SPECKLE TRACKİNG EKOKARDİYOĞRAFI
YÖNTEMİ İLE İNCELENMESİ

DR. ÖZGE CAN BOSTAN
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN: PROF. DR. EMEL ERYÜKSEL

İSTANBUL, 2019

T.C.
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ve YOĞUN BAKIM ANABİLİM DALI



SİGARANIN KARDİYAK FONKSİYONLAR ÜZERİNDEKİ
ETKİLERİNİN SPECKLE TRACKİNG EKOKARDİYOĞRAFI
YÖNTEMİ İLE İNCELENMESİ

DR. ÖZGE CAN BOSTAN
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN: PROF. DR. EMEL ERYÜKSEL

İSTANBUL, 2019

ÖNSÖZ

Tez çalışmamın planlanması ve gerçekleşmesinde değerli bilgi ve katkılarını benimle paylaşan, her zaman bana yol gösterici olan tez danışman hocam Prof. Dr. Semiha Emel Eryüksel'e, çalışmanın yürütülmesi sırasında hiçbir zaman desteğini esirgemeyen, çalışma azmine hayran olduğum hocam Prof. Dr. Beste Özben Sadıç'a;

Uzmanlık eğitimi boyunca her zaman değerli bilgi ve tecrübeleriyle bize yol gösteren, eğitimimde çok büyük emeği olan değerli hocalarım Prof. Dr. Turgay Çelikel, Prof. Dr. Berrin Ceyhan, Prof. Dr. Sait Karakurt, Prof. Dr. Yüksel Peker, Doç. Dr. Şehnaz Olgun Yıldızeli ve asistanlık sürecinde beraber çalıştığım tüm İç hastalıkları Anabilim Dalı ve Kardiyoloji Anabilim Dalı hocalarıma teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, bilgi ve tecrübelerini aktarmanın yanı sıra her zaman bir dost sıcaklığında yaklaşan Uzm. Dr. Derya Kocakaya ve Uzm. Dr. Baran Balcan ve Uzm. Dr. Hüseyin Arıkan'a;

Tez çalışma sürecimin her aşamasında desteği olan çalışma arkadaşım Dr. Tuba Bayram'a ve tüm kardiyoloji asistan arkadaşlarıma, çalışmanın yürütülmesinde büyük desteği olan göğüs hastalıkları hemşiremiz Hatice Şenol'a; asistanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığım Dr. Tuğçe Yakut, Dr. Zeynep Uslu, Dr. Caner Çınar, Dr. Zeynep Mercancı, Dr. Duygu Vezir, Dr. Zeynep Şahin ve henüz birlikte çalışma fırsatı bulamadığım tüm göğüs hastalıkları asistan arkadaşlarıma, bu zorlu süreci destekleriyle keyifli hale getiren Dr. Begüm Küver, Dr. Duygu Şahin, Dr. Gizem Sevik'e ve tüm asistanlık sürecini birlikte yaşadığımız tüm dahiliye asistan arkadaşlarıma,

Tüm hayatım boyunca sevgi ve destekleriyle yanımda olan, emeklerini ödeyemeyeceğim sevgili annem Gülten Can, babam Ahmet Can ve kardeşim Özgür Can'a ve varlığıyla hayatıma anlam katan sevgili eşim Dr. Hayri Bostan'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Özge CAN BOSTAN
Şubat 2019, İstanbul

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
TABLolar LİSTESİ	iv
ŞEKİLLER LİSTESİ	v
RESİMLER LİSTESİ	v
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	vi
ÖZET	1
ABSTRACT.....	3
1. GİRİŞ VE AMAÇ	4
2. GENEL BİLGİLER.....	5
2.1. Sigara ve İçeriği	5
2.2. Sigara Bağımlılığı	7
2.2.1 Sigaranın sistemik etkileri.....	8
2.2.2. Sigaranın kardiyovasküler sistem üzerine etkileri	8
2.2.3. Sigara maruziyetinin dozu ve süresi	10
2.2.4. Patogenez	11
2.2.5. Karbonmonoksitin rolü	13
2.3. Kalbin Yapı ve Fonksiyonları	14
2.3.1.Sağ ventrikül	14
2.3.2. Sağ atriyum	16

2.3.3. Sol ventrikül.....	17
2.3.4. Sol atriyum.....	18
2.4. Ekokardiyografik İnceleme.....	19
2.4.1. M-Mode ekokardiyografik inceleme	19
2.4.2. B-Mod; İki boyutlu ekokardiyografik inceleme	21
2.4.3. Doppler ve renkli akım doppler inceleme.....	21
2.4.4. Doku doppler değerlendirme	22
2.4.5. Strain ve strain rate değerlendirilmesi	24
2.4.6. Speckle Tracking yöntemi	24
3. ARAÇ VE YÖNTEM.....	30
3.1. Çalışmanın Tasarımı	30
3.2. Çalışmaya Dahil Edilme Ölçütleri	30
3.3. Çalışmaya Dahil Edilmeme Ölçütleri	31
3.4. Çalışma Protokolü.....	31
3.5. Ekokardiyografik Değerlendirme	31
3.6. İstatistiksel Analiz.....	36
4. BULGULAR.....	37
5. TARTIŞMA	51
6. KAYNAKLAR	57

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1: Sigara dumanındaki bazı maddeler

Tablo 2: Beyaz erkeklerde sigara içme yaşı ve süresine göre kalp hastalıkları oranları

Tablo 3: Sağ ventrikül boyut ve işlevini gösteren parametrelerin referans sınır değerleri

Tablo 4: Sigara içen ve içmeyen sağlıklı kişilerin demografik özellikleri ve biyokimyasal verileri

Tablo 5: Sigara içen ve içmeyen sağlıklı kişilerin konvansiyonel ve “speckle tracking” ekokardiyografi metodu ile ölçülen sol ventrikül parametreleri

Tablo 6: Sigara içen ve içmeyen sağlıklı kişilerin konvansiyonel ve “speckle tracking” ekokardiyografi metodu ile ölçülen sol atriyum parametreleri

Tablo 7: Sigara içen ve içmeyen sağlıklı kişilerinde konvansiyonel ekokardiyografi ile ölçülen pulmoner arter parametreleri

Tablo 8: Sigara içen ve içmeyen sağlıklı kişilerin konvansiyonel ve “speckle tracking” ekokardiyografi metodu ile ölçülen sağ ventrikül parametreleri

Tablo 9: Sigara içen ve içmeyen sağlıklı kişilerin konvansiyonel ve “speckle tracking” ekokardiyografi metodu ile ölçülen sağ atriyum parametreleri

Tablo 10: Sigara içen ve içmeyen sağlıklı kişilerin “speckle tracking” ekokardiyografi metodu ile ölçülen sağ ve sol ventrikül kasılma süreleri ile mekanik dispersiyon verileri

Tablo 11: Sigara miktarına göre çalışma gruplarının demografik özellikleri, konvansiyonel ve “speckle tracking” ekokardiyografi ile ölçülen verileri

Tablo 12: Sigara paket/yıl ile strain parametreleri arasında korelasyon

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Strain ve strain hızı ölçümleri

Şekil 2: Kalbin siklusu boyunca kalbin rotasyonu

Şekil 3: Sol ventrikül duvar strainlerinin farklı tipleri

Şekil 4: Akustik markerların hareketi

RESİMLER LİSTESİ

Resim 1: Apikal dört boşluk kesitlerinde M-mod yöntemi ile TAPSE ölçümü

Resim 2:“Speckle tracking” ekokardiyografi ile sol ventrikül global longitudinal strain değerlendirilmesi

Resim 3: Speckle tracking metodu ile ölçülen mekanik dispersiyon

Resim 4: Sağ ve sol ventrikül strain analizi

Resim 5: Speckle tracking metodu ile ölçülen mekanik dispersiyon (solda senkronize kasılan sağ ventrikül; sağda ise asenkronize kasılan sağ ventrikül).

Resim 6: Speckle tracking metodu ile sağ atriyum ve sol atriyum strain ölçümü

Resim 7: Sağ ve sol atriyumun hacim eğrileri

SİMGELER VE KISALTMALAR

A: Mitral geç doluş velositesi

ACTH: Adrenokortikotropik hormon

AEF: Aktif boşalma fraksiyonu

AF: Atriyal fibrilasyon

ASE/EACVI: Amerikan Ekokardiyografi Derneği ve Avrupa Kardiyovasküler Görüntüleme Derneği

ASV: Aktif stroke hacmi

BSA: Vücut yüzey alanı

CDC: Center for Disease Control

CF: Colour flow (renkli akım)

CRP: C-reaktif protein

CW: Continious wave (devamlı dalga)

DD: Doku Doppler

DDI: Doku Doppler İnceleme

DSA: Diyastol sonu alan

DT: Deselerasyon zamanı

E: Mitral erken doluş velositesi

E': Mitral anülüs doku Doppler erken diyastolik velosite

A': Mitral anülüs doku Doppler geç diyastolik velosite

EF: Ejeksiyon Fraksiyonu

EI: Ekspansiyon indeksi

FAD: Fraksiyonel alan değişimi

HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol

IARC: The International Agency for Research on Cancer (Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı)

IVS: Interventriküler septum kalınlığı

KAH: Koroner Arter Hastalığı

KKH: Koroner Kalp Hastalığı

KOAH: Kronik obstruktif akciğer hastalığı

KVH: Kardiyovasküler hastalık

LA: Sol atriyum

LAV: Sol atriyum hacmi

LAVi: Sol atriyum hacim indeksi

LDL: Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol

LV: Sol ventrikül

LVD: Sol ventrikül diyastol sonu çapı

LVEDV: Sol ventrikül diyastol sonu hacmi

LVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu

LVESV: Sol ventrikül diyastol sonu hacmi

LVGLS: Sol ventrikül global “longitudinal strain”

LVMi: Sol ventrikül kitle indeksi

LVS: Sol ventrikül sistol sonu çapı

LVSD6: Sol ventrikül mekanik dispersiyon

MI: Miyokard infarktüsü

MPI: Miyokard performans indeksi

NT-proBNP: N terminal pro-beyin natriüretik peptit

PA: Pulmoner arter

PEF: Pasif boşalma fraksiyonu

PLSS: Maksimum zirve negatif sistolik strain

PSV: Pasif stroke hacmi

PW: Arka duvar kalınlığı

RA FWS: Sağ atriyum serbest duvar zirve longitudinal strain

RA: Sağ atriyum

RAV: Sağ atriyum hacmi

RAVi: Sağ atriyum hacim indeksi

RV FWS: Sağ ventrikül serbest duvar zirve longitudinal strain

RV GLS: Sağ ventrikül zirve global longitudinal strain

RV MPI: Sağ ventrikül miyokard performans indeksi

RV s: Triküspit anuler sistolik velosite

RV: Sağ ventrikül

RVSD6: Sağ ventrikül mekanik dispersiyon

SBAP: Sistolik pulmoner arter basıncı

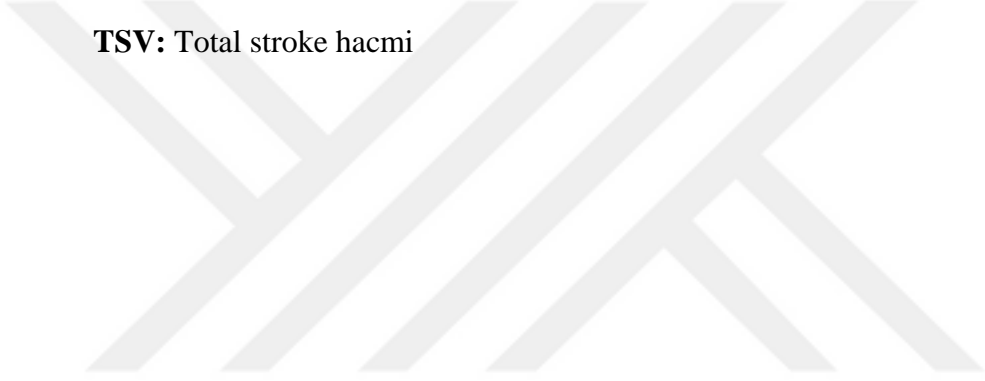
SSA: Sistol sonu alan

STE: Speckle tracking ekokardiyografi

TAPSE: Triküs pit anuler düzlemin sistolik hareketi

TEF: Total boşalma fraksiyonu

TSV: Total stroke hacmi



ÖZET

Amaç: Sigara, koroner kalp hastalıkları açısından bilinen bir risk faktörü olmasına rağmen, miyokard disfonksiyonu ve sigaranın ilişkisinin incelendiği çalışmalarda sonuçlar çelişkilidir. Rutin kullanımdaki konvansiyonel ekokardiyografi, kalpteki yapısal değişiklikleri erken ve subklinik olarak saptamada yetersiz olabilmektedir. Speckle tracking (benek izleme) ekokardiyografi (STE), standart ekokardiyografiden farklı olarak miyokard hareketlerini bir bütün olarak değil, benekler kümesi oluşturarak takip etmekte ve böylece miyokardiyal deformasyonun derecesini erken dönemde de saptayabilmektedir. Bu çalışmada amacımız, sigara kullanımının miyokardiyal fonksiyonlar üzerine etkisi olup olmadığını, konvansiyonel ekokardiyografi ve STE ile saptanması ve iki yöntem arasında, miyokard disfonksiyonunu saptamada fark olup olmadığını belirlemesidir.

Yöntem: Çalışmamıza 80 sigara içen sağlıklı kişi (≥ 5 paket/yıl) ve 70 hiç sigara içmemiş sağlıklı kontrol ardışık olarak dahil edilmiştir. Tüm hastaların ve kontrol grubunun sağ ve sol kalp fonksiyonları hem konvansiyonel ekokardiyografi hem de "Speckle tracking" ekokardiyografi yöntemi ile değerlendirilmiştir.

Bulgular: Hasta ve kontrol grubunun konvansiyonel ekokardiyografi ile belirlenen sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu benzer olmasına rağmen, STE yöntemi ile belirlenen sol ventrikül "global longitudinal strain" değeri sigara içicilerinde daha düşük bulunmuştur (Sigara içenlerde LVGLS:19,0 \pm 2,0, sigara içmeyenlerde LVGLS:21.2 \pm 1.9, $p < 0,001$). Benzer şekilde, sigara içenlerin sigara içmeyenlere göre sağ ventrikül "global longitudinal strain" değerleri anlamlı derecede düşük bulunmuştur. (Sigara içenlerde RVGLS:18,4 \pm 2,1, sigara içmeyenlerde RVGLS:21,8 \pm 2,2, $p < 0,001$). Sigara içenler 20 paket/yıl'dan az (orta dereceli içici) ve 20 paket/yıldan fazla (ağır içici) olarak ikiye ayrıldığında, orta ve ağır içicilerin STE yöntemi ile ölçülen atriyal ve ventriküler fonksiyonları hiç sigara içmemiş olanlarından anlamlı olarak düşük olmasına rağmen orta ve ağır içiciler kendi aralarında karşılaştırıldığında bu değerler birbirine benzer saptanmıştır.

Sonuç: Sigara kullanımı, vasküler planda aterosklerotik etkilerinin yanı sıra sağ ve sol kalp miyokardiyal fonksiyonlarını da direkt olarak etkilemektedir. Sigara içen fakat saptanan herhangi bir hastalığı olmaması nedeniyle sağlıklı kabul edilen grupta konvansiyonel ekokardiyografi parametreleri normal olmasına rağmen "Speckle tracking" ekokardiyografi yöntemi ile ön planda sağ kalp fonksiyonları olmak üzere sağ ve sol kalp fonksiyonlarının etkilendiği görülmüştür ve sigaranın kardiyak fonksiyonlar üzerindeki etkilerinin subklinik evrede de saptanabileceği öngörülmüştür.



ABSTRACT

Aim: Although smoking is a well-known risk factor for coronary heart disease, the results are contradictory in studies investigating the relationship between myocardial dysfunction and smoking. Conventional echocardiography in routine use may be inadequate to detect early and subclinical structural changes in the heart. Speckle tracking echocardiography (STE), unlike standard echocardiography, does not monitor myocardial movements as a whole, but rather a cluster of spots, thus detecting the degree of myocardial deformation at an early stage. In this study, our aim was to determine whether smoking had an effect on myocardial functions by conventional echocardiography and STE, and whether there was any difference between the two methods in detecting myocardial dysfunction.

Method: The study included 80 healthy smokers (≥ 5 packs / year) and 70 non-smoker healthy controls consecutively. Right and left heart functions of all patients and control groups were evaluated by both conventional echocardiography and Speckle tracking echocardiography.

Results: Although the left ventricular ejection fraction determined by conventional echocardiography in the patient and control groups was similar, the left ventricular global longitudinal strain value determined by the STE method was lower in smokers (LVGLS in smokers: 19.0 ± 2.0 , LVGLS in non-smokers: 21.2 ± 1.9 , $p < 0.001$). Similarly, smokers had significantly lower right ventricular global longitudinal strain than non-smokers (RVGLS in smokers: 18.4 ± 2.1 , RVGLS in non-smokers: 21.8 ± 2.2 , $p < 0.001$). When smokers are divided into two groups of less than 20 packs / year (moderate smokers) and more than 20 packs / year (heavy smokers), although the atrial and ventricular functions of middle and heavy smokers were significantly lower than those of non-smokers, these values were similar between middle and heavy smokers.

Conclusions: In addition to the atherosclerotic effects in the vascular plane, smoking directly affects the right and left heart myocardial functions. Smoking impairs atrial and ventricular functions even in apparently healthy young people with no other additional cardiovascular risk factors. Speckle tracking echocardiography is useful in detecting subclinical atrial and ventricular dysfunction in healthy smokers.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Günümüzde önlenabilir ölüm nedenleri arasında en önemlisi olan tütün, her yıl 7 milyondan fazla insanın ölümüne neden olmaktadır [1]. Sigara kullanımı, kardiyovasküler hastalıklar için iyi bilinen bir risk faktörü olmakla beraber hem koroner hem de periferik dolaşımı etkilemektedir. Sigara içenlerde akut miyokard enfarktüsü ve ani ölüm riskinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir [2]. Sigara, akut olarak plazma katekolaminlerini ve kardiyak norepinefrin salınımını artırır ve daha yüksek tansiyon, kalp atış hızı ve sempatik aktivasyona neden olur. Sigaranın arterioskleroz gelişimi üzerine etkileri ayrıntılı olarak araştırılmasına karşın, miyokard fonksiyonları üzerine olan etkilerini bildiren çok fazla çalışma yoktur.

Ekokardiyografi, miyokardiyal fonksiyonun değerlendirilmesi için kullanılan en yaygın non-invaziv araçtır. Sigara içicilerde konvansiyonel ekokardiyografi ile miyokard fonksiyonları üzerine yapılan çalışmalar çeşitli sonuçlar vermiştir fakat mevcut iki boyutlu ekokardiyografi teknikleri subjektif olup kantitatif veriler sağlamamaktadır, dolayısıyla bu ölçümler diastolik ve sistolik fonksiyon bozukluğunun dolaylı ölçümleridir. Bu kısıtlılıklar, miyokardın sistol ve diastol esnasındaki hareketlerini direkt inceleyen strain görüntüleme ile aşılabılır [3].

Speckle tracking ekokardiyografi (STE), miyokardiyal deformasyonun karakterizasyonu ve kantifikasyonu için yeni geliştirilen bir tekniktir. Miyokard deformasyonunun farklı bileşenlerini ölçmeye izin vererek, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) da dahil olmak üzere halen kullanılan, ekokardiyografi parametrelerinde bulunmayan bilgiler sağlar. Bu çalışmada speckle tracking (benek izleme) ekokardiyografi yöntemi ile ≥ 5 paket/yıl sigara öyküsü olan aktif içici hastaların miyokard fonksiyonları ve subklinik miyokardiyal deformasyonunun saptanması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Sigara ve İçeriği

Sigara dünyada ve ülkemizde önemli bir halk sağlığı sorunu olup yüksek oranda nikotin içermesi nedeniyle bağımlılık yapma potansiyeline sahiptir.

Bitkiler sistematğinde patlıcangiller familyasında (solanaceae) yer alan tütün (nicotiana) Güney Amerika yerlilerinin yüzyıllardan beri kullandıkları bir bitkidir, özellikle baş ağrısı tedavisi için kullanıldığı bilinmektedir. Dünyanın tütünle tanışması ise 1492 yılında Kristof Kolomb ve ekibinin Amerika kıtasını keşfinden sonra olmuştur. 1828 yılında tütün bitkisinden izole edilen alkaloid maddeye “nikotin” adı verilmiştir[4].

Nikotin doğal olarak tütünde bulunan, sigara dumanının içeriğinin en az %95 ini oluşturan alkaloiddir [5]. Alınan her nefes ile yaklaşık 50 µg nikotin absorbe edilir. Nikotinin lipofilik yapısı ve ufak molekülü olması mukozalardan ve deriden emilimini kolaylaştırır. Absorbe olan nikotin 30 dakika içinde plazmada maksimum seviyeye ulaşır ve yarılanma ömrü ortalama 2 saattir, % 5'i proteine bağlanır, plazma pik değeri içim sırasında yaklaşık 25-50 ng/ml dir[6].

Nikotinin yaklaşık %89-90 kadarı karaciğerde, az bir kısmı akciğer ve böbreklerde metabolize edilirken %10-20 kadarı değişmeden idrarla atılır. Nikotin karaciğerde CYP2A6 enzimi aracılığıyla hızla kotinine metabolize olur. Major metabolitlerinden olan kotininin yarı ömrü 16 saattir[6]. Kotininin farmakolojik etkinlikleri nikotinden daha düşüktür. Nikotinin bir diğer metaboliti ise N-oksittir. Nikotin ve oluşan metabolitlerinin vücuttan atılımı ise böbrek yolu ile olur.

Sigara dumanı içinde bazıları farmakolojik olarak aktif, antijenik, sitotoksik, mutajenik ve karsinojenik olan 4.000'den fazla madde bulunmaktadır. (Tablo 1)[7, 8].

Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı (IARC) tarafından sigara ana akım dumanında bulunan 81 bileşiğin karsinojen olduğu bildirilmiştir[9].

Tablo I. Sigara dumanındaki bazı maddeler [7, 8]

Partikül fazı	Başlıca etki	Gaz fazı	Başlıca etki
Tar (katran)	Mutajenik/ karsinojenik	Karbon monoksit	Oksijenin hemoglobine bağlanmasını bozar
Nikotin	Doza-bağımlı uyarıcı veya parasempatik N- kolinergik reseptörler üzerine depresör	Nitrojen oksidler	İrritan, proinflamatuar, siliotoksik
Aromatik hidrokarbonlar	Mutajenik/ karsinojenik	Aldehidler	İrritan, proinflamatuar, siliotoksik
Fenol	İrritan, Mutajenik/ karsinojenik	Hidrosiyanik asid	İrritan, proinflamatuar, siliotoksik
Kresol	İrritan, Mutajenik/ karsinojenik	Akrolein	İrritan, proinflamatuar, siliotoksik
b-Naftilamin	Mutajenik/ karsinojenik	Amonyak	İrritan, proinflamatuar, siliotoksik
Benzo(a)piren	Mutajenik/ karsinojenik	Nitrözaminler	Mutajenik/ karsinojenik
Katekol	Mutajenik/ karsinojenik	Hidrazin	Mutajenik/ karsinojenik
İndol	Tümör hızlanması	Vinil klorid	Mutajenik/ karsinojenik
Karbazol	Tümör hızlanması		

Nikotin etkilerini, hedef hücrelerdeki nikotinik tipteki kolinerjik reseptörler üzerinden gösterir. Nikotinik reseptörler periferde nöromusküler kavşakta, otonom ganglionlarda, adrenal medullanın kromafin hücrelerinde, duyuşal sinir uçlarında ve santral sinir sisteminde bulunur [6].

Nikotin, mezolimbik sistem dopaminerjik yolaklarındaki sinir uçlarında aksiyon potansiyelinden sorumlu sodyum akımını inaktive ederek ve potasyum akımını artırarak uyarılabilirliği azaltır. Ayrıca, nikotinik kolinerjik reseptörleri aktive ederek dopamin, norepinefrin, asetilkolin, serotonin gibi çok sayıda nörotransmitter salınımına da neden olur, aşırı uyarılabilirlikte azalma, kilo kaybı ile dikkat ve psikomotor fonksiyonlar üzerine olumlu etkileri olup bu olumlu etkilerin sigara bağımlılığını pekiştirdiği düşünölmektedir [6, 10].

Hipotalamohipofizer aksı uyararak da büyüme hormonu ve ACTH salınımını kolaylaştırır. Adrenal bezden adrenalın ve noradrenalin salınımını artırır. Diğer etkileri arasında iştah azalması, bulantı, kusma, tremor ve solunum merkezinin uyarılması yer alır.

2.2. Sigara Bağımlılığı

Tütün bağımlılığı tüm dünyada önlenebilir ölümlerin en büyük nedenidir. Tütün kullanımının her yıl 7 milyondan fazla insanın ölümüne sebep olduğu düşünölmektedir [1]. Tütün kullanımı, özellikle kardiyovasküler hastalıklar (KVH), kanser ve kronik respiratuar hastalıklar için önemli bir risk faktörü olup olumsuz sosyal, çevresel ve ekonomik sonuçlara sahiptir. 2016 yılında, dünya genelinde 15 yaş ve üzerindeki 1.1 milyardan fazla insanın tütün içtiği bildirilmiştir. (Bu yaş grubundaki erkeklerin % 34'ü ve kadınların % 6'sı) [11].

2.2.1 Sigaranın sistemik etkileri

Sigara, insan sağlığını etkileyen başlıca yaşamsal faktörlerden biridir. Dünyada en önde gelen 8 ölüm nedeninin 6'sı için risk faktörüdür. (1. İskemik kalp hastalığı, 2. Serebrovasküler hastalık, 3. Alt solunum yolu enfeksiyonu, 4. KOAH, 5. Tüberküloz, 6. Akciğer kanseri) [12]. Uzun süreli duman maruziyeti, lipit peroksidasyon ürünlerini artırıp, plazmada vitamin A ve C gibi antioksidanların seviyelerini azaltarak sistemik oksidan-antioksidan dengesizliğine neden olur. Birçok çalışmada, sigara içen hastalarda; c-reaktif protein (CRP) , fibrinojen, interlökin-6, beyaz küre sayılarında artış gibi düşük dereceli sistemik inflamatuvar yanıtın olduğu gösterilmektedir [2].

2.2.2. Sigaranın kardiyovasküler sistem üzerine etkileri

Sigara kardiyovasküler hastalıklar için majör risk faktörlerindedir [13]. Sigara içimi, her yıl KVH lar nedeniyle yaklaşık 140.000 erken ölümden sorumlu olmuştur [14]. Ezzati ve ark. yaptığı çalışmada kardiyovasküler hastalıklar nedeniyle olan her 10 ölümden 1 den fazlasının sigara ile ilişkili olduğu görülmüştür [15]. CDC (Center for Disease Control and Prevention) verilerinde Amerika Birleşik Devletleri'nde sigara kullanımı, 35 yaşından büyük kişilerde kardiyovasküler kalp hastalığından kaynaklanan tüm ölümlerin yüzde 33'ünü ve iskemik kalp hastalığından ölümlerin yüzde 20'sini oluşturmaktadır.

Sigara içinde 4 binden fazla toksik madde bulunmaktadır. Ancak bunlar içinde fiziksel ve davranışsal bağımlılıktan esas sorumlu olan madde nikotindir [13]. Tütün kullanımından gelen nikotin, koroner vazokonstriksiyon, artmış hiperkoagulabilite, dislipidemi ve endotelyal disfonksiyon dahil olmak üzere kardiyovasküler sistem üzerinde çeşitli zararlı etkilere yol açabilir. Sigara kullanımı, aterosklerotik damar hastalıkları, koroner kalp hastalığı, serebrovasküler hastalık, kalp yetmezliği ve tüm nedenlere bağlı mortalite için bağımsız bir majör risk faktörü olup doz bağımlı bir ilişkidir [16].

Sigara içimi ayrıca glikoz intoleransı ve düşük serum düzeyleri yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL) gibi diğer kardiyovasküler risk faktörlerini de etkiler. Bununla birlikte, çalışmalar sigara içmenin, diğer risk faktörlerinin KVVH lar üzerindeki olumsuz etkilerini artırdığını bildirmiştir. Başka bir deyişle, sigara içen ve sigara içmeyenler arasındaki farklar için diğer risk faktörlerinin seviyelerinde düzeltmeler yapılırsa bile sigaraya atfedilebilecek risk devam etmiştir [17-20]. Örneğin, bir çalışmada, sigara içiminin koroner kalp hastalığı (KKH) riski üzerindeki etkisi, düşük serum kolesterol düzeyleri olan kişilerde bile belirgin saptanmıştır [21]. Bağımsız bir risk faktörü olarak statüsünün ötesinde, sigara içmenin KVVH lar için yüksek serum lipit seviyeleri, tedavi edilmemiş hipertansiyon ve diabetes mellitus gibi diğer önemli risk faktörleri ile multiplikatif bir etkileşime sahip olduğu görülmektedir.

Kardiyovasküler hastalıklarda, sigara içiminin önemli bir rol oynadığını gösteren çeşitli çalışmalar mevcuttur;

Prescott ve ark. yaptığı çalışmada, miyokard enfarktüsü (MI) insidansı, sigara içmeyenler ile karşılaştırıldığında, günde en az 20 adet sigara içen kadınlarda 6 kat, erkeklerde 3 kat artmıştır [22]. Dünya çapında 52 ülkeden hastaların alındığı INTERHEART çalışmasında, sigara içmenin, ilk enfarktüsün popülasyona atfedilebilir riskinin yüzde 36'sını oluşturduğu gösterilmiştir [23].

Jackson Kalp Çalışmasında, kalp yetersizliği öyküsü olmayan 4129 siyahi katılımcıdan oluşan bir grupta, sekiz yıl boyunca takipte, kalp yetmezliği gelişme riski daha önce sigara içmeyenler ile karşılaştırıldığında, aktif sigara içenlerde (risk oranı [HR] 2,8, % 95 CI 1,7-4,6) ve 15 paket-yıl öyküsü olan eski içicilerde (HR 2,1,% 95 CI 1,3-3,3) daha yüksek olarak bulunmuştur [24].

2.2.3. Sigara maruziyetinin dozu ve süresi

Sigara içilmesine bağlı kardiyovasküler hastalık riski çok düşük dozlarda bile mevcuttur. Günde bir sigara içilmesi bile, yaklaşık yüzde 50 oranında artmış koroner kalp hastalığı riski ve yaklaşık yüzde 25 oranında inme riski ile ilişkilidir [25]. Günde içilen sigara sayısındaki artışla, bazı çalışmalarda artmış KVH riski gözlenmiştir[25-27].

Roggot ve Murray'in yaptığı 16 yıl boyunca izlenen veteran çalışmasında koroner arter hastalığı (KAH) gelişme rölatif riski günde <10 sigara içenlerde 1.24, 10 ile 20 sigara arasında içenlerde 1.56, 20 ile 40 sigara içenlerde 1.76 olarak bulunmuştur, en yüksek risk 1.94 ile günde >40 sigara içenlerde bulunmuştur[28].

1974-1996 yılları arasında kayıtlı olan, yaşları 8 ile 89 arasında değişen ve ortalama sekiz sene boyunca takip edilen 266,787 yetişkinin alındığı, sekiz ayrı çalışmadan elde edilen Diyet ve Koroner Kalp Hastalıkları Çalışma Projesi'nde, günde 15den daha fazla sigara içenlerde, sigara içmeyenlerle karşılaştırıldığında KVH riskinin yaklaşık 2,5 kat arttığı bulunmuştur. Günde 15 sigaradan az sigara içenler için, KVH riski sigara içmeyenlerin iki katı olarak izlenmiştir [26].

Burns ve ark. yaptığı çalışmada yaş ve günde içilen sigara sayısına göre yapılan analizde 70 yaşın altındaki kişilerde sigara içme süresinin artması ile koroner kalp hastalıkları mortalite hızlarında düzenli artışlar göstermiştir [29]. (Tablo 2)

Sigara içme süresi (yıl)								
Yaş (yıl)	20–24	25–29	30–34	35–39	40–44	45–49	50–54	55–59
40–44	1.95	2.47	4.23	NR	NR	NR	NR	NR
45–49	1.79	2.5	2.66	2.64	4.39	NR	NR	NR
50–54	2.06	2.25	2.22	2.74	2.82	3.4	NR	NR
55–59	1.71	1.66	2.13	2.03	2.43	2.99	2.17	NR
60–64	1.83	1.44	1.86	1.75	1.92	2.12	2.45	4.06
65–69	1.34	1.56	1.52	1.61	1.49	1.6	2.09	2.25
70–74	1.17	1.14	1.23	1.08	1.55	1.26	1.53	1.78
75–79	1.09	1.2	1.31	1.12	1.55	1.46	0.94	1.36

Tablo 2 : Beyaz erkeklerde sigara içme yaşı ve süresine göre koroner kalp hastalığı oranları[29]

2.2.4. Patogenez

Koroner kalp hastalığı ile sigara içme (pasif içicilik de dahil olmak üzere) arasındaki ilişki, net görünse de, ortaya çıktığı mekanizma tam olarak anlaşılammıştır [30] . Sigara içimi aterogeneze katkıda bulunabilecek çeşitli etkilere sahip olduğundan, çoklu faktörler söz konusu olabilir [31].

Sigara dumanı, solunduğunda daha yüksek seviyelerde karboksihemoglobine neden olan karbon monoksit içerir. Bunun doğrudan ateroskleroz veya

kardiyovasküler hastalıklara neden olduğu görünmemektedir, fakat mevcut kardiyovasküler hastalığı olan hastalar için yan etkileri olabileceği düşünülmektedir.

Sigara içmek, serum lipitleri (yüksek dansiteli lipoproteinleri azaltır, trigliseritler ve düşük yoğunluklu lipoproteinleri artırır) ve insülin direnci üzerine olumsuz bir etkiye sahiptir [32-34]. Ek olarak, sigara dumanındaki serbest radikaller lipitlere zarar verir ve proatherojenik oksitlenmiş parçacıkların oluşmasına, özellikle de düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterolün okside olmasına neden olur [35-37].

Sigara içimi sempatik sinir sistemini harekete geçirerek kalp atışı ve kan basıncında artış, kütanöz ve olası koroner vazokonstriksiyona neden olur [38-40].

Sigara içimi artmış inflamasyonla ilişkilidir (C reaktif protein ile ölçüldüğü gibi) ve endotelden doku plazminojen aktivatör salınımının inhibisyonu, kan fibrinojen konsantrasyonunda yükselme, artmış trombosit aktivitesi (muhtemelen artmış sempatik aktiviteye bağlı olarak), doku faktörünün ekspresyonunun artması ve ilerlemiş akciğer hastalığı olan hastalarda sekonder polisitemiye bağlı kan viskozitesinde artma ile protrombotik durumu artırır [41-45].

Sigara içmek vasküler duvara zarar verebilir, bozulmuş prostasiklin üretimine ve artmış trombosit-damar duvarı etkileşimlerine neden olabilir [46]. Bu, aortun elastik özelliklerini azaltarak duvarın sertleşmesine ve travmasına neden olabilir [47]. Sigara içmenin yanı sıra dumana pasif maruz kalma, normal koroner arterlerin endotel bağımlı vazodilatasyonunu bozar ve koroner akım rezervini azaltır [48-52]. Sigara içmek ayrıca hiperkolesterolemi tarafından indüklenen endotel disfonksiyonunu da arttırabilir [36, 50]. Endotel fonksiyonu üzerindeki etki, LDL'nin oksidasyonunun artması ve azalan nitrik oksit oluşumundan kaynaklanan oksidatif stresten kaynaklanmaktadır [43, 53-55].

Sigara içmek, epikardiyal koroner arterlerin lümenini ve daha geniş arteriollerini daraltmanın yanı sıra, çeşitli biyokimyasal, fizyolojik ve metabolik faktörler aracılığıyla mikrovasküler daralmaya neden olur [56]. Metabolik vazoregülasyondaki değişikliklere ek olarak endotelyal ve trombosit fonksiyonundaki değişiklikler ve adrenerjik sinir sistemi, koroner mikrodolaşımdaki sigarayla indüklenen

değişikliklere katkıda bulunabilir ve anjina ve / veya kardiyak disfonksiyona neden olabilir.

Sigara içimi, çoklu mekanizmalarla vasküler hasarı indüklediği düşünülen serum homosisteinde yükselmeler ile de korelasyon göstermiştir [44].

Sigara dumanındaki nikotin, kardiyak debi, kalp hızı ve tansiyondaki sigarayla ilişkili geçici artışlarda önemli bir rol oynar. Bununla birlikte, nikotinin ateroskleroz gelişiminde doğrudan rol oynadığını gösteren veriler yeterli değildir [57, 58].

2.2.5. Karbonmonoksitin rolü

Karbon monoksit sigara dumanında solunur. Hemoglobine oksijenden daha kolay ve güçlü bir şekilde bağlanır, oksijeni taşımak için kullanılacak mevcut hemoglobin miktarını azaltır ve hemoglobin tarafından oksijenin serbest kalmasını engeller. Bu etki, sigara içenlerde sigara içmeyenlere göre yüzde 5 ila 10 daha yüksek olan, karboksihemoglobin seviyelerini ölçerek klinik olarak saptanabilir [59].

Sağlıklı kişilerde, sigara içimine benzer koşullar altında karbonmonoksit uygulaması, kan basıncını, plazma katekolaminlerini, trombosit agregasyonunu veya serum C-reaktif proteinini etkilemez [60]. Bu parametreler sigara içimi ile değiştiğinden, gözlemler karbon monoksit dışındaki bazı faktörlerin sorumlu olduğunu göstermektedir. Karşılaştırıldığında, KVVH'lı hastalarda karbonmonoksit maruziyeti ciddi yan etkilere neden olur. Bunlar, daha düşük çalışma seviyesinde egzersize bağlı iskemi, ventriküler disfonksiyon ve artan sayı ve kompleks ventriküler aritmileri içerir [61, 62].

Bilinen koroner kalp hastalığı olmayan kişiler arasında sigara bırakma ile ilişkili kardiyak olay oranındaki azalma yüzde 7 ile 47 arasında değişmektedir [63-65]. Sigara içimi ile ilişkili kardiyak riskler, sigarayı bıraktıktan sonra nispeten kısa bir süre sonra azalır ve zamanla azalmaya devam eder [66].

Bu gerçeklere rağmen, dünyadaki yetişkin nüfusun önemli bir kısmı sigara içmeye devam etmektedir ve 1990'dan beri sigara içme prevalansında çok az değişiklik olmuştur [67]. Her iki cinsiyette de, sigara içme oranları, nüfusun daha az eğitimli ve daha yoksul kesimlerinde daha yüksektir. Sigara içenlerin yaklaşık yüzde 70'i sigarayı bırakmak istediklerini belirtmektedir [67].

2.3. Kalbin Yapı ve Fonksiyonları

2.3.1.Sağ ventrikül

Sağ kalp anatomi ve fizyoloji açısından soldan farklıdır. Sağ ventrikül (RV), gevşek bir piramidi andırır ve üç kısımdan oluşur: giriş, vücut ve çıkış yolu. Kontraksiyon, boyuna kısılma (bazalden apekse) ile sonuçlanan ‘uzunlamasına liflerin derin bir tabakasıyla’ ve içe doğru kalınlaşmaya neden olan ‘evresel liflerin yüzeysel bir tabakasıyla’ üretilir [68]. RV, sol ventrikülde görülen üçüncü bir spiral lif katmanından yoksundur.

Sağ atriyum triküspid kapaktan kanı sağ ventriküle (RV) iletir ve pompalar, daha sonra pulmoner kapaktan ve ana pulmoner artere doğru stroke hacmini çıkarır. şant yokluğunda, sağ kalbin stroke hacmi, sola eşittir.

RV diyastol sonu hacmi, sol ventriklnkinden biraz daha büyüktür ve sonuç olarak biraz daha düşük ejeksiyon fraksiyonuna sahiptir. RV ejeksiyonu, sol ventrikülün yaklaşık beşte biri kadar olan bir kitle ile gerçekleştirilir. Buna göre RV, bir hacim pompası olarak çok uygundur, ancak akut bir basıncı sorunuyla karşılaşıldığında başarısızlığa eğilimlidir.

RV disfonksiyonu; kronik sol kalp yetmezliği, akut miyokard enfarktüsü (RV tutulumu olan veya olmayan), pulmoner emboli, pulmoner arterial hipertansiyon, ve konjenital kalp hastalığı olan hastalarda morbidite ve mortalite ile ilişkilidir [69-71].

Bu anatomik ve fizyolojik özellikler, RV'nin daha az erişilebilir retrosternal pozisyonu ile birleştiğinde, RV boyutunun invaziv olmayan değerlendirilmesinde ve ekokardiyografik değerlendirmede birçok zorluk ile sonuçlanmıştır.

Sağ kalbin ekokardiyografik değerlendirmesini standartlaştırmak amacıyla, Amerikan Ekokardiyografi Derneği ve Avrupa Kardiyovasküler Görüntüleme Derneği (ASE / EACVI), RV patolojisini tanımlamak için ölçümler ve normal referans değerleri hakkında kılavuzlar yayınlamıştır [72].

Sağ ventrikül büyüklük ve sistolik işlevinin değerlendirilmesinde ideal yöntemin kalbin manyetik rezonans görüntülemesi ile elde edilen hacimler ve ejeksiyon fraksiyonu (EF) olduğu görüşü ağırlıklı olsa da, ekokardiyografik olarak sağ ventrikül sistolik işlevinin değerlendirilmesinde birçok parametre ortaya atılmıştır. Konvansiyonel ekokardiyografik parametrelerin dışında speckle tracking ekokardiyografi ile yapılan ölçümlerde ayrıntılı ve erken evrede saptanabilecek veriler sağlamaktadır. Bu parametrelerin birçoğunun birlikte değerlendirilmesi tanının doğruluk gücünü artıracaktır. Bunlar fraksiyonel alan değişimi (FAD), triküspit anülüs düzleminin sistolik hareketi (TAPSE), miyokart performans indeksi (MPI), iki ve üç boyutlu EF, doku Doppler ile saptanan triküspit yan anülüs sistolik hızı (S) ve uzunlamasına deformasyon (strain) ve deformasyon hızı (strain rate) analizleridir. Bunlar arasında birçok çalışmayla klinik önemi olduğu gösterilmiş olanlar, TAPSE, FAD, miyokart performans indeksi ve doku Doppler S hızıdır (Tablo3) [73].

Tablo 3. Sağ ventrikül boyut ve işlevini gösteren parametrelerin referans sınır değerleri [73]

Değişken	Normal dışı değerler
Sağ ventrikül bazal çap (cm)	>4.2
Sağ ventrikül subkostal duvar kalınlığı (cm)	>0.5
Sağ ventrikül çıkım yolu parasternal uzun aks proksimal çap (cm)	>3.3
Sağ ventrikül çıkım yolu parasternal kısa aks distal çap (cm)	>2.7
Triküspit anülüs düzleminin sistolik hareketi (cm)	>0.40
Doku Doppler miyokart performans indeksi	>0.55

2.3.2. Sağ atriyum

Sağ atriyum (RA), kalbin elektromekanik ve endokrin regülasyonunda önemli bir fonksiyona sahiptir [74]. Sağ atriyum (RA) kalbin anterosuperior tarafında yer alır, ve kalbin en arka odasını oluşturan sol atriyumun önünde uzanır. Fazik bir mekaniğe sahiptir. Ventriküler sistolde rezervuar, erken ventriküler diastol sırasında bir kanal ve geç ventriküler diastolünde bir hidrofor pompası gibi davranır. Vücudun kardiyovasküler ve fibröz dokularını düzenleyen hormonları salgılar [74].

Atriyal faz; rezervuar faz, kondüit faz ve kontraktıl fazı içerir.

Rezervuar faz

Bu atriyal dilatasyon fazı, ventriküler sistol sırasında ortaya çıkar. Superior ve inferior vena kavalardan ve koroner sinüsten kan RA ya girdiğinde, triküspit kapağın kapanmasından sonra başlar. Bu rezervuar fazının başlangıcı QRS kompleksine denk

gelir ve ventrikülün izovolümetrik kasılmasını, ventrikül sistolünü ve izovolümetrik gevşemesini kapsar [75, 76]. RA genişleyebilir bir haznedir ve bu nedenle triküspit kapaklar kapanmasına rağmen gelen kanı barındırmak için genişler[77-79]. Rezervuar fazının süresi ve dilatasyonun genliği, atriyumda depolanan potansiyel enerjiyi yansıtmaktadır. RA, Frank-Starling mekanizmasında, en uygun uzunlukta maksimum kasılma ile çalışır [80], RA'nın bu rezervuar fonksiyonu, atriyal vuruş için gerekli enerjiyi sağladığı için, kasılma fonksiyonundan daha önemlidir.

Konduit faz

Bu faz, ventriküler diastolün erken döneminde ortaya çıkan pasif doldurma aşamasıdır. Bu aşamada ventriküller, atriyum tarafından aktif enerji harcanmaksızın pasif olarak doldurulur. Triküspit kapakların açılmasıyla başlar ve elektrokardiyogramdaki P dalgasından sonra atriyumun aktif kasılmasından hemen önce biter. RV gevşeme özelliklerine bağlıdır [81].

Kontraktıl Faz

Atriyumun aktif pompalama fazı, RV'nin yaklaşık % 15 ila % 30'luk stroke hacmine katkıda bulunur. Bu pompalama aktivitesi AF gibi hastalıklarda kaybolur. Kontraktıl faz intrinsek kontraktiliteye bağlıdır ve RV kompliyansından etkilenir [82].

2.3.3. Sol ventrikül

Sol ventrikülün tüm fonksiyonları longitudinal ve sirkumferansiyel olarak düzenlenmiş miyokardiyal liflerinin kontraksiyonuna bağlıdır[83]. Sol ventrikülün "pulsed wave" doku Doppler paterni sistol ve diastolde fazik varyasyon gösterir [84]. Sistol 2 fazda incelenir; izovolümetrik kasılma zamanı ve sistolik kasılma fazı. Diastol ise 4 fazda incelenir; İzovolümetrik gevşeme zamanı, Erken hızlı doluş fazı, Diastazis fazı, Geç diastolik yavaş doluş fazı [85].

2.3.4. Sol atriyum

Sol atriyum çapı, sol atriyum ve LV fonksiyonları ile yakından ilişkili olup kardiyovasküler mortalite ve morbiditenin önemli göstergelerindedir. M-mod ve iki boyutlu (2B) görüntüler üzerinden ölçülen LA antero-posterior çapının, gerçek LA boyutunu tam olarak yansıtmadığı belirtilmektedir. Bu nedenle Amerika Ekokardiyografi Derneği ve Avrupa Ekokardiyografi Birliği LA hacimlerinin ekokardiyografik olarak elipsoid model üzerinden veya 2 ve 4 boşluk görüntülerde Simpson metoduna göre ölçülmesini önermektedirler.

Ekokardiyografik olarak LA pasif hacimleri ölçülebilir:

LA preatriyal kontraksiyon hacmi (V_{prea}); EKG' de p dalgasının başladığı noktada,

LA minimum hacmi (V_{min}); diyastol sonunda, mitral kapak tam kapandığı sırada,

LA maksimum hacmi (V_{maks}); sistol sonunda mitral kapak açılmadan hemen önce ölçülmektedir.

Ekokardiyografik olarak LA aktif hacimleri ise;

LA rezervuar hacmi: $V_{maks} - V_{min}$,

LA konduit hacmi: LV toplam atım hacmi-LA rezervuar hacmi,

LA kontraktıl hacmi: $V_{prea} - V_{min}$ hesaplamalarıyla ölçülebilir.

Kalp siklusunda, sol atriyum , sol ventrikül sistolü sırasında pulmoner venlerden gelen kanı alarak rezervuar fonksiyonunu; erken diyastolde sol ventriküle kanı transfer ederek konduit fonksiyonunu ve geç diyastolde kontraksiyon ile pompa fonksiyonunu gerçekleştirir.

2.4. Ekokardiyografik İnceleme

Ekokardiyografi, yüksek frekanslı ses dalgaları kullanılarak kardiyovasküler sistemin anatomik ve fizyolojik özelliklerinin incelenmesini sağlayan bir tanı yöntemidir.

3 temel ekokardiyografi uygulama şekli vardır;

1. M-Mode ekokardiyografi

2. B-Mode ekokardiyografi

- a) İki boyutlu ekokardiyografi
- b) Üç boyutlu ekokardiyografi

3. Doppler ekokardiyografi

- a) “continuous wave” (CW) Doppler
- b) “pulsed wave” (PW) Doppler
- c) “colour flow” (CF) (renkli) Doppler
- d) Doku Doppler incelemesi
- e) Çift yönlü tarama (duplex scanning)

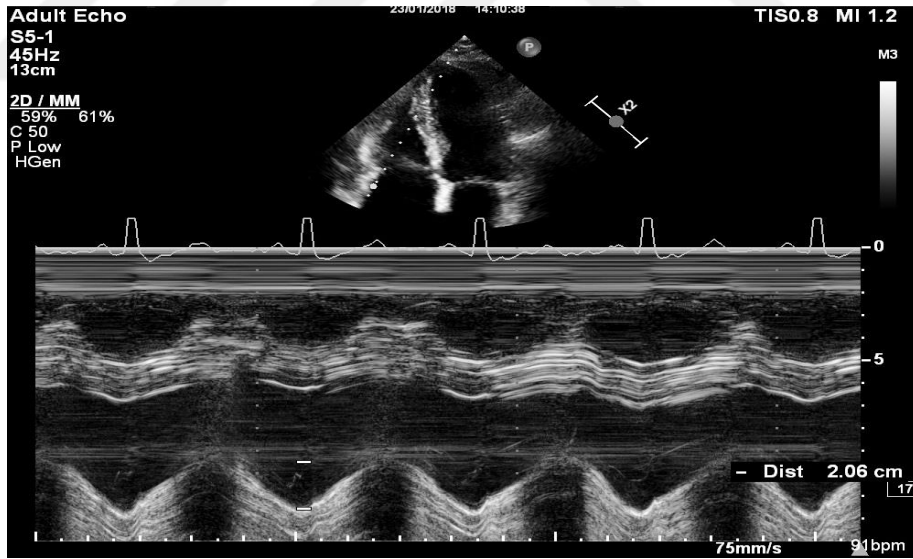
2.4.1. M-Mode ekokardiyografik inceleme

Ekokardiyografik incelemede ultrason dalgaları bir transduser (prob) aracılığıyla dokulara gönderilir ve daha sonra transdusere geri yansır. Yansıyan ultrason sinyalleri amplitüd modunda (A mode) veya parlaklık modunda (B-mode) görüntülenebilir. B-mod görüntülerinin zamana karşı yazdırılması halinde hareket görüntülenmiş olacaktır. "M-mode" terimi zamana karşı görüntülenen hareketi ifade etmektedir [86]. M-mode görüntüleme tekniği kullanılarak yapılan ölçümlerle, kalp

duvarının kalınlığı, kalp boşluklarının boyutları, perikard kalınlığı, kapak hareketleri hakkında daha net bilgiler elde edilebilir. Sağ ventrikülün sistolik fonksiyonu hakkında kantitatif bilgi veren triküspit anüler düzlem sistolik hareket (TAPSE) ölçümü de triküspit anülüs düzlemin M-mod görüntüleme esasına dayanır.

TAPSE ölçümü

Triküspit anülüs düzleminin sistolik hareketi, sağ ventrikülün uzunlamasına işlevini, yani anülüsün ne kadar apikale doğru hareket ettiğini gösteren ölçümü oldukça kolay bir parametredir. Apikal dört boşluk penceresinden triküspit yan anülüsü üzerine yerleştirilen M-mod ile elde edilir. (Resim 1) TAPSE nin <16 mm olması, sağ ventrikül işlev bozukluğu göstergesidir. Ancak bölgesel sistolik işlev bozukluğu varlığında, global sistolik işlevi doğru yansıtmayabilir[73].



Resim 1 : Apikal dört boşluk kesitlerinden M-mod yöntemi ile TAPSE ölçümü [73]

2.4.2. B-Mod; İki boyutlu ekokardiyografik inceleme

Transtorastik iki boyutlu ekokardiyografi, ekokardiyografinin esasıdır. Kardiyak yapıların anatomisi ve onların gerçek zamanlı hareketlerini görüntüleyerek kalbin morfolojisi ve fonksiyonu hakkında detaylı bilgi sağlar [87]. İki boyutlu ekokardiyografi ile doğuştan veya sonradan olan anatomik bozukluklar, sağ ve sol ventrikül duvar ve kapak hareketleri, kalp boşluklarının çaplarının ölçülmesi, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun (EF) hesaplanması, kalp içi kitlelerin araştırılması, anevrizma, diseksiyon gibi aort patolojilerinin saptanması ve perikardın incelemesi yapılabilir.

FAD (Fraksiyonel alan değişimi) hesaplanması

İki boyutlu FAD, sağ ventrikül sistolik işlevini değerlendirirken başvurulması gereken diğer bir parametredir. Apikal dört boşluk penceresinden sağ ventrikülün diyastol sonu alanı (DSA) ve sistol sonu alanının (SSA) hesaplanması ile elde edilir. $DSA-SSA/DSA \times 100$ formülüyle hesaplanır. Ortalama normal değeri %49 olarak bildirilmekle beraber, %35'in altında olması sistolik işlev bozukluğu göstergesidir [73].

2.4.3. Doppler ve renkli akım doppler inceleme

Doku doppler inceleme (DDİ), esas olarak hareket eden dokudan gelen bilgilerin kodlanmasını sağlayan bir yöntemdir. İlk kez 1989 yılında Iseaz ve ark. tarafından tanımlanan DDİ, 1992 yılında Mc. Dicken ve ark. tarafından klinik kullanıma sokulmuştur [88, 89].

İki boyutlu ekokardiyografinin çalışma prensibi, anatomik yapıları incelemek üzere yansıyan ultrason sinyallerinin analizine, Doppler tetkikleri ise yansıyan ultrason sinyallerinin frekans değişiminin analizine dayanmaktadır. Doppler

görüntüleme yöntemlerinde inceleme alanı; kan akımının hızı, yönü ve paterni olup ana inceleme hedefi eritrositlerdir. Doppler görüntüleme yöntemlerinde yalnız akım değil akım hızı kaydedilir. Ekokardiyografide, "pulsed wave" Doppler, "continuous wave" Doppler, renkli akım Doppler yöntemleri birbirini tamamlayan veriler sağlamaktadır. Bu yöntemler ile sistolik ve diyastolik fonksiyonları, kapak fonksiyonlarını değerlendirmek, basınç gradiyentlerini ölçmek ve intrakardiyak basınçları hesaplamak mümkün olmaktadır [90].

Renkli Doppler teknikte, duvar hareketleri hız ve yönlerine göre farklı renklerle kodlanmış olup kırmızı renk proba doğru olan kan akımını, mavi renk ise probtan uzaklaşan kan akımını temsil etmektedir. Rengin parlaklığı kan akım hızı ile ilişkilidir. Türbülans akımlar kırmızı, yeşil, sarı renklerle kodlanmıştır, bu renk akımına mozaiklenme denir. Kalp yetmezliği ve kapak darlıklarında türbülans akım olduğundan mozaiklenme olayı belirgindir.

2.4.4. Doku doppler değerlendirme

Doku Doppler (DD) görüntüleme, miyokard hareket hızının analiz esasına dayanan bir ekokardiyografik bir yöntemdir [91]. Miyokard hareketlerini kaydetmek, global sistolik ve diyastolik fonksiyonu değerlendirmek için kullanılır [92].

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 [93].

Pulsed wave doku Doppler'in geniş kullanım alanları yanında bazı kısıtlamaları da bulunmaktadır. Başlıca kısıtlaması, hedef miyokardiyal segmentin hızınının, komşu miyokardiyal segmentin hareketinden ve kalbin rotasyonel hareketinden de

etkilenmesidir. Bu kısıtlama, “strain” ve “strain rate” gibi yeni yöntemlerle giderilmeye çalışılmaktadır [94]. Bu yeni yöntemler miyokard kontraktilitesini doğrudan değerlendirmek amacıyla kullanılır.

Doku Doppler değerlendirme ile ölçülebilecek yöntemlerden bazıları miyokard performans indeksi hesaplaması, sağ ventrikül S dalgası ölçümü ve triküspit kapak e/a ve e/ e' oranlarıdır.

Miyokard Performans İndeksi (MPI) hesaplanması

Sağ ventrikülün global işlevini göstermede miyokard performans indeksi ölçümü önemli bir yöntemdir. İzovolemik gevşeme zamanı ile izovolemik kasılma zamanı toplamının ejeksiyon süresine bölünmesi ile ulaşılır. Triküspit kapak kesintili akım (pulse) Doppler yöntemi ile hesaplanabileceği gibi, triküspit yan anülüs seviyesinden elde edilen doku Doppler akım hızlarından da hesaplanabilir. Bu değer pulse Doppler ile >0.40 ve doku Doppler ile >0.55 olması sağ ventrikül işlev bozukluğunu gösterebilir. Ancak sağ atriyum basıncının yüksek olduğu durumlarda, izovolemik gevşeme zamanı kısılacığından, MPI yanlış olarak düşük bulunabilir[73].

Sağ ventrikül S dalgası ölçümü (RVS)

Doku Doppler yöntemiyle triküspit yan halkası seviyesinden elde edilen sistolik S dalgası, sağ ventrikül sistolik işlevi yönünden güvenilir bir parametredir. S dalga hızının $< 10\text{cm/sn}$ olması sistolik işlev bozukluğu göstergesidir.

Triküspit kapak e/a ve e/e' oranları

Sağ ventrikül diyastolik fonksiyonlarını değerlendirirken triküspit kapak Doppler incelemesi ve triküspit anülüsün doku Doppler incelemesi kullanılmaktadır.

Ekspiryum sonunda yapılan triküspit kapak Doppler inflow incelemesinde triküspid e/a oranı $<0,8$ ya da triküspid e/e' >6 iken triküspid e/a oranı 0,8-2,1 arasında olması RV bozulmuş relaksasyonu gösterir. Triküspid kapak deselerasyon zamanı <120 msn ve triküspid E/A oranı $>2,1$ olması restriktif doluşu gösterir.[95]

2.4.5. Strain ve strain rate değerlendirilmesi

Strain, kuvvetin materyalde oluşturduğu boyutsal deformasyonun kantitatif temsilidir. Strese yada uygulanan kuvvete bağlı olarak nesnelere temel boyutunda meydana gelen göreceli değişiklik olarak tanımlanır. 'Strain' nesnede meydana gelen boyutsal deformasyon yüzdesini, 'Strain Rate' ise deformasyonun hızını ifade eder.

Ekokardiyografide strain ve strain rate yöntemi, miyokardiyal segmentlerin aktif ve pasif hareketlerini ayırt etme yeteneği, intraventriküler dissenkroniyi ölçme ve görsel olarak değerlendirilemeyen uzunlamasına miyokardiyal kılma gibi miyokardiyal fonksiyon bileşenlerini değerlendirme kapasitesi ile miyokardiyal fonksiyonun kapsamlı değerlendirilmesine olanak sağlar. Potansiyel klinik uygulamaları çok geniştir [96].

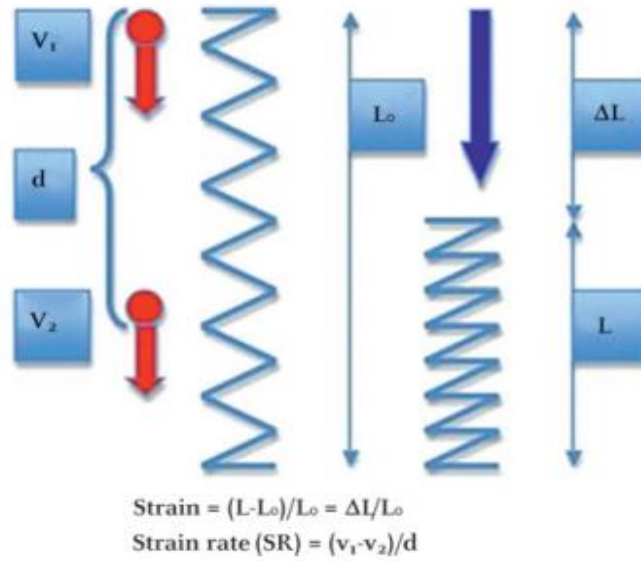
2.4.6. Speckle Tracking yöntemi

Speckle tracking ekokardiyografi (STE) ilk kez 2004 yılında Reisner ve Leitman tarafından uygulanan miyokarda ultrason ışınlarının girişimiyle oluşan karakteristik benek modellerinin takibine dayalı ekokardiyografik bir yöntemdir [97].

Doku Doppler görüntülemesine (DDI) benzer şekilde, miyokard hızlarını ve strain-strain rate gibi deformasyon parametrelerini hesaplayarak kalbin sistolik ve diastolik fonksiyonu, iskemi, miyokard mekaniği ve kalbin diğer patofizyolojik süreçleri hakkında önemli bilgiler sağlar [3]. Ek olarak DDI ile karşılaştırıldığında STE; doku deformasyonlarının 2 boyutlu olması, daha düşük frame hızlarına ihtiyaç

duyması, daha iyi uzaysal çözünürlüğe sahip olması ve geliş açısından bağımsız olması gibi avantajlara sahiptir. Doku Doppler de deformasyon parametreleri probun yönüne göre hesaplanırken, STE de doku hareketleri komşu dokuya göre değerlendirilir [3].

Strain, miyokardiyal deformasyonun derecesidir. Strain, miyokard liflerinin diastol sonu orjinal boyuna göre sistol sonundaki değişim oranıdır $[(L-l_0)/l_0]$ (Şekil 1), genelde yüzde (%) ile ifade edilir. Strain hızı ise birim zamandaki strain değişimi olarak tanımlanmaktadır. Basitçe, strain miyokardın kasılma ve gevşemesinin büyüklüğüdür. Negatif strain liflerin kısalması veya miyokardiyal kalınlaşmayı, pozitif strain uzama veya incelmeyi ifade etmektedir [3].



Şekil 1. Strain ve Strain hızı ölçümleri [3]

Miyokardiyal mekanik

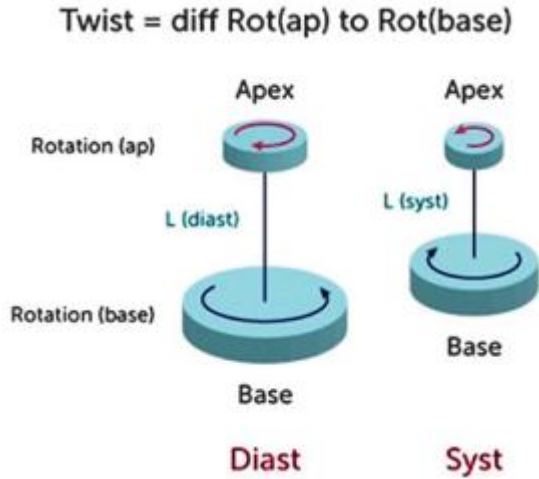
Kalp siklusunda izovolümetrik kontraksiyonda apeks başlangıçta saat yönünde rotasyon yapar. Ejeksiyon fazında ise bazal kısım saat yönünde dönerken apeks saat yönünün tersine döner. Diastol esnasında miyokardiyal liflerin gevşemesi ile birlikte bu rotasyon hareketi sayesinde aktif bir emme kuvveti oluşur. Basitçe düşünülürse, kalbin kasılması bir havlunun sıkılıp bırakılmasına benzer [98].

Matematiksel olarak; (Şekil 2)

Rotasyon: LV uzunlama eksenini etrafında dönüş

Twist (torsiyon-burkulma): apikal ve bazal rotasyon arasındaki fark (kesitsel düzlemde) [99]

Torsiyonal gradyant: (degrees/ cm): torsiyonun ventrikül boyuna göre oranı olup, daha uzun ventrikülde daha büyük twist açısı olacağı anlamına gelir [100].



Şekil 2. Kalbin siklusu boyunca kalbin rotasyonu [3]

Birçok çalışma, rotasyonel mekaniğin bozulmasının birçok kardiyak hastalığa neden olabildiğini ve spesifik paternlerin spesifik hastalıklarda görüldüğünü göstermiştir [101-106].

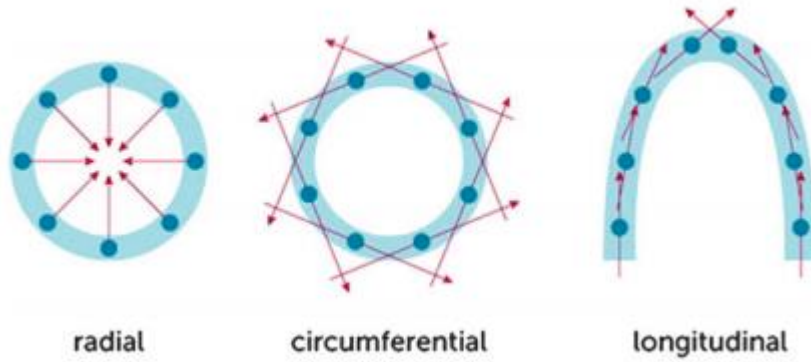
Bu parametrelerle tüm kalbin mekaniklerini gösterebilmekle birlikte, deformasyon parametreleri kalbin belirli segmentleri veya özel yön vektörlerine göre de hesaplanabilir.

Kalbin kasılmasının 3 farklı bileşeni tanımlanmıştır: (Şekil 3)

Longitudinal strain: bazalden apekse olan kasılma, uzun eksende kısılma

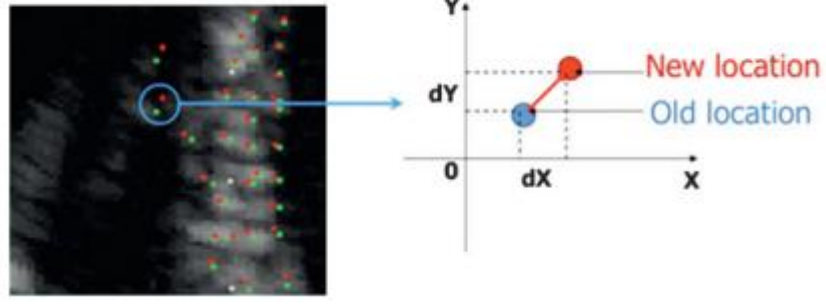
Radial strain: kısa eksende epikarda ve uzun eksenine dik olacak şekilde (radial eksen) miyokardın kalınlaşması

Sirkumferansiyel strain: uzun ve radyal eksene dik olacak şekilde miyokard çapındaki değişim miktarı



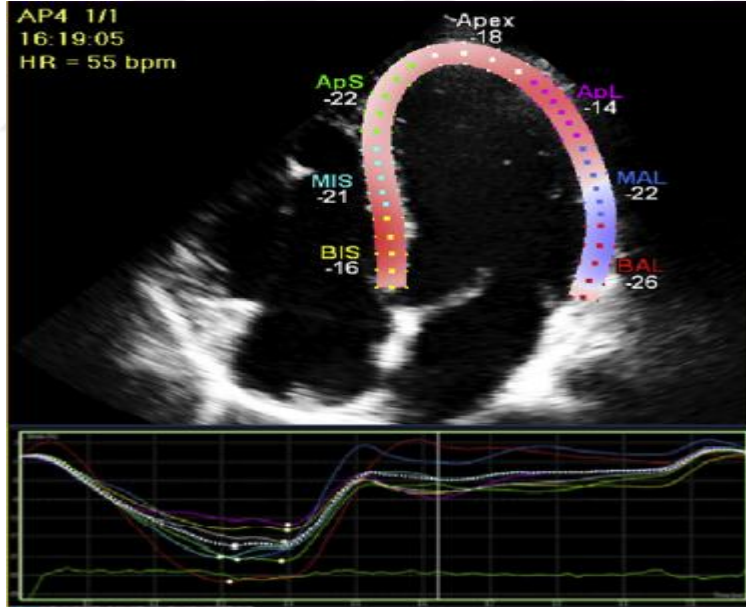
Şekil 3. Sol ventrikül duvar strainlerinin farklı tipleri [3]

Algoritma, eko görüntülerinin yansımalarından, kırılmalarından ve saçılmasından dolayı rastgele oluşturulmuş görüntüdeki speckle (benek) artefaktlarını kullanır. Duvardaki bu tür benekler kardiyak siklus boyunca izlenir ve bir benekler kümesi oluşturulur. (“cluster of speckles”) (Şekil 4) (Resim 2)



Şekil 4. Akustik markerların hareketi. Yeşil noktalar beneklerin (speckle) başlangıç pozisyonunu, kırmızı noktalar final pozisyonunu göstermektedir.

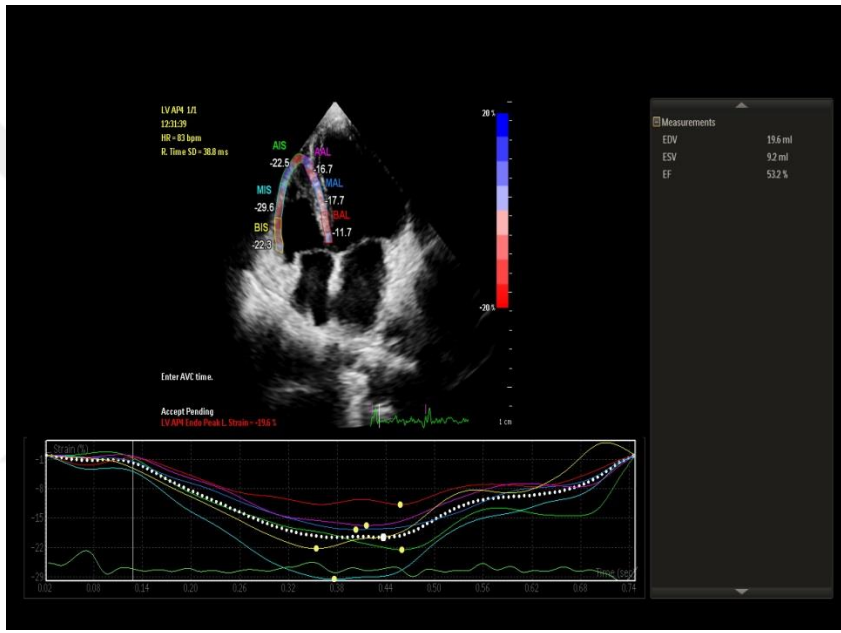
Kalp döngüsü sırasında bu uzaysal hareket, parmak izi gibi ölçülerek direk strain ölçümü sağlar.



Resim 2: “Speckle tracking” ekokardiyografi ile sol ventrikül global longitudinal strain değerlendirilmesi

Mekanik kasılma süreleri ve mekanik dispersiyon

“Speckle tracking” ekokardiyografi ile her iki ventrikül için de ventriküler mekanik dispersiyon hesaplanabilir. Bunun için cihaz tarafından otomatik olarak ORS’ in başlangıcından maksimum zirve negatif sistolik straine (PLSS) ulaşana kadar geçen süre her bir segment için değerlendirilip 6 segmentin standart deviasyonu hesaplanır.(Resim 3)



Resim 3: Speckle tracking metodu ile ölçülen mekanik dispersiyon

3. ARAÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışmanın Tasarımı

Çalışmamız kohort tipte ve kesitsel veri toplama yöntemi kullanılarak yapılmış olup Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ve Kardiyoloji Anabilim Dalları tarafından yürütülmüştür. Hedef hasta grubunu, 01.01.2018- 30.08.2018 tarihleri arasında Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji veya Göğüs Hastalıkları bölümüne herhangi bir sebeple başvurmuş ve ek hastalığı olmayan, önceden bakılan lipit profili ve pro-bnp değerleri normal olarak saptanan, kardiyak patoloji saptanmamış olup ≥ 5 paket yıl sigara öyküsü olan hastalar oluşturmaktadır.

Çalışmamız Marmara Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından değerlendirilmiş ve 09.2017.744 protokol kodlu kararı doğrultusunda onay alınmıştır. Çalışmaya katılan tüm hastalardan yazılı bilgilendirilmiş onam formları alınmıştır.

3.2. Çalışmaya Dahil Edilme Ölçütleri

Çalışmamıza kardiyoloji veya göğüs hastalıkları polikliniklerine herhangi bir semptomla başvurmuş olup herhangi bir patoloji saptanmayan, bakılan lipit profili ve proBNP değerleri normal olarak saptanmış olan, ≥ 5 paket/yıl sigara öyküsü olan 18 yaş üzeri hastalar dahil edilmiştir. Kontrol grubuna aynı ırktan, benzer yaş ve cinsiyette, ek hastalığı olmayıp hiç sigara öyküsü olmayan hastalar alınmıştır.

3.3. Çalışmaya Dahil Edilmeme Ölçütleri

Daha önceden bilinen hastalığı olan veya muayene sonrasında yeni tanı konan, lipit profilinde ilaç kullanmayı gerektirecek anormal bulgusu olan, proBNP değeri yüksek saptanan, gebe olan ve aydınlatılmış onam formunu imzalamayan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

3.4. Çalışma Protokolü

Herhangi bir semptom ile kardiyoloji ve göğüs hastalıkları polikliniklerine başvurmuş olup patolojik veri saptanmayan hastalara; çalışmamızın amacı, yapılacak işlemin ayrıntıları, sigaranın genel zararları hakkında bilgi verilerek aydınlatılmış onamları alındı. Toplamda 90 sigara içen, 77 sigara içmeyen hasta çalışmaya katılmayı kabul etti. Tüm hastaların detaylı hikayeleri alındı; yaşı, boy ve kilosu, ek hastalıkların olup olmadığı not alındı, fizik muayeneleri yapıldı. 4 hasta astım, 5 hasta KOAH, 1 hasta malignite, 1 hasta başvuru sonrasında yeni tanı tüberküloz ve 6 hasta ilaç gerektirecek hiperlipidemi nedeniyle çalışmadan çıkarıldı. Toplamda 80 sigara içen, 70 sigara içmeyen hasta çalışmaya alındı. Tüm hastalara ekokardiyografik inceleme yapıldı ve görüntüler kaydedildi.

3.5. Ekokardiyografik Değerlendirme

Tüm hastalara Philips Epiq 7 (Philips Medikal Sistemleri, Andover, MA, ABD) ekokardiyografi cihazı ile 3,5 MHz S5-1 transduser kullanılarak ekokardiyografik inceleme yapıldı. Ekokardiyografik inceleme Amerikan Ekokardiyografi Derneği'nin önerilerine göre gerçekleştirildi [107]. Hastalar sol lateral dekübit pozisyonda yatarken parasternal (uzun eksen, kısa eksen aort kapak seviyesi, kısa eksen bazal seviye, kısa eksen apikal seviye), apikal (2-boşluk, 3-boşluk ve 4-boşluk pencere)

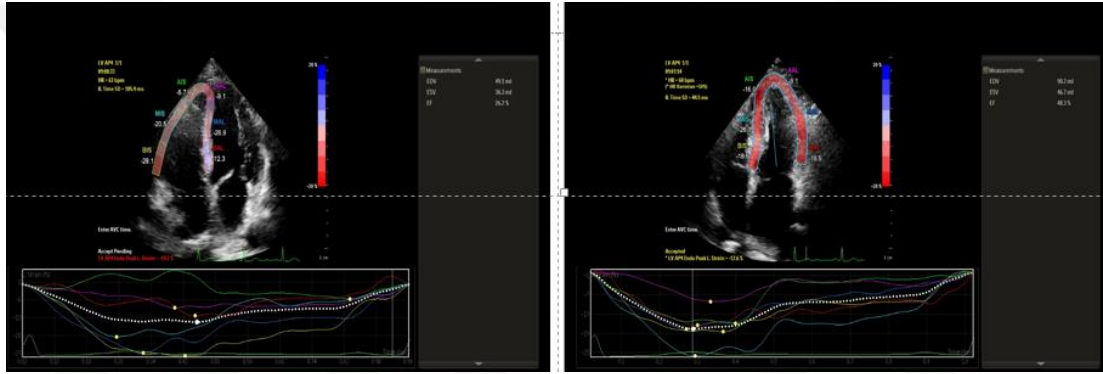
görüntüleri ve sırt üstü yatar pozisyonda subkostal görüntüleri kaydedildi. Görüntüler hastanın nefes tutması sırasında, üç ardışık atım boyunca kaydedildi. Kayıt sonrası ileri analiz yapılabilmesi ve verilerin düzenli depolanması için başka bir ortama (INFINITIY ve EXCELERA) aktarıldı. Görüntü alma işleme sırasında kazanç ayarları, filtreler ve nabız tekrarlama frekansları renk doygunluğunu optimize etmek için ayarlandı. Tüm görüntüler aynı operatör tarafından alındı ve tüm analizler, deneyimli tek bir operatör tarafından ölçüldü.

Standart 2 boyutlu, M-mode, Doppler ve doku Doppler inceleme ile LA çap, LV diyastol sonu (LVD) ve sistol sonu (LVS) çapları, interventriküler septum (IVS) ve arka duvar kalınlıkları (PW), sol ventrikül kitle indeksi (LVMI) $([0,8 \times [1,04 \times ((LVDS \text{ çapı} + IVS + PW)^3 - (LVDS)^3)] + 0,6] / \text{vücut yüzey alanı})$ formülü ile hesaplandı), LV ejeksiyon fraksiyonu (apikal 4 boşluk incelemesinden Simpson metodu ile), diyastolik disfonksiyon parametreleri (mitral erken ve geç doluş velositeleri (E ve A dalgası), deselerasyon zamanı (DT), ve mitral lateral anulus doku Doppler erken ve geç diyastolik velositeleri (E' ve A' akımları), E/e') ve kapak yetersizlik akımları değerlendirildi. Sağ kalp fonksiyonları için; konvansiyonel ekokardiyografik parametrelerden RA ve RV boyutları RV fraksiyone alan değişimi, MPI, TAPSE, RV S, pulmoner arter çapı, pulmoner akselerasyon zamanı ve pulmoner arter sistolik basıncı değerlendirildi.

Strain analizleri için apikal dört boşluk pencerede saniyede 60 ile 80 frame aralığında olan 2 boyutlu ekokardiyografik görüntüler en az üç kardiyak siklusu kapsayacak şekilde kaydedildi. Kaydedilen 2 boyutlu ekokardiyografik görüntülerde endokardın ve miyokardiyal segmentlerin optimal şekilde görüntülenmesine dikkat edildi. Daha sonra kaydedilen görüntülerden, daha önceden ekokardiyografi cihazına yüklenmiş olan QLAB V6.0 (Advanced Quantification Software version; Philips) yazılımı yardımıyla strain analizi yapıldı. Strain verileri kardiyak döngü üzerinde beneklerin hareketinin otomatik olarak analiz edilmesiyle hesaplandı.

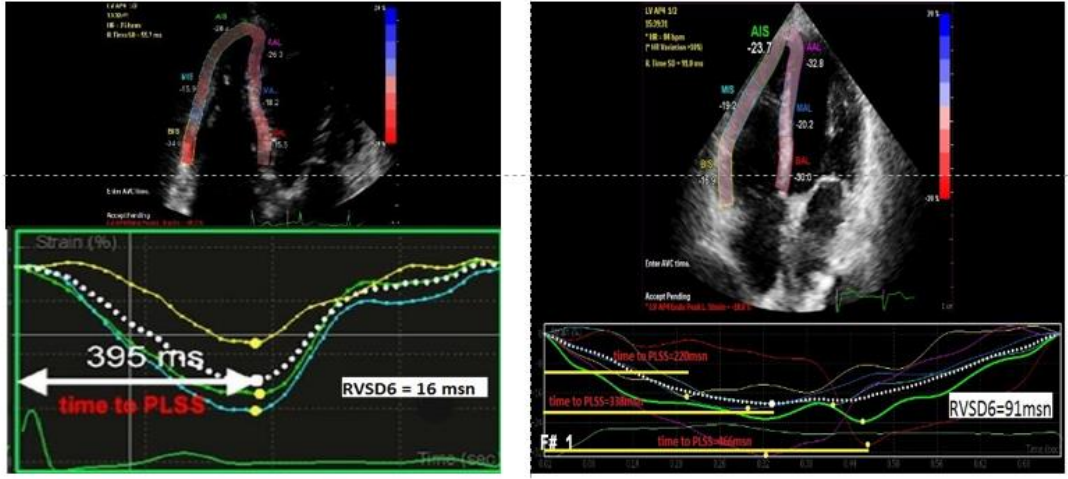
Sağ ve sol ventrikül global longitudinal strain değeri apikal 4-boşluk pencereden elde edilen görüntülerden longitudinal strain değerlerinin ortalaması alınarak elde edildi (Resim 4). Çalışmamızda LV strain değerinin klasik 16 segment yerine sadece

apikal 4-boşluk pencereden çalışılmasıyla RV ile ayna görüntüsünün sağlanması hedeflenmiştir. Strain analizi LV için lateral duvar ve septumdan yapılmış ve 6 segmentin ortalaması alınmıştır. Sağ ventrikül “Speckle tracking” ölçümlerinde RV serbest duvar, interventriküler septum, RV apeks endokard sınırı işaretlendi ve epikardiyal sınır yazılım tarafından tespit edildi. Sağ ventrikül 6 segment ve serbest duvar GLS değerleri hesaplandı. Sağ ventrikülün serbest duvarının bazal, mid ve apikal segmentlerinin strain değerlerinin ortalaması RV serbest duvar strain (RV FWS) değeri olarak kabul edildi.



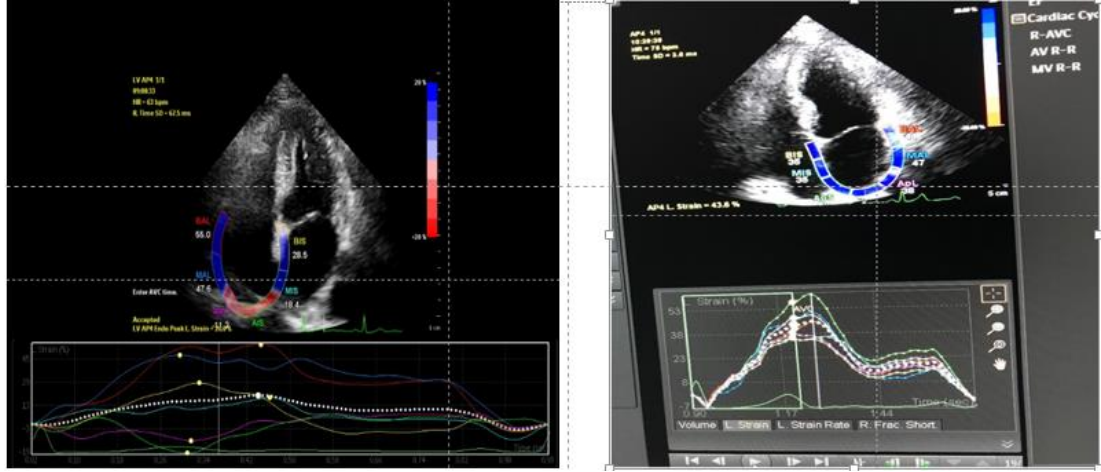
Resim 4: Sağ ve sol ventrikül strain analizi

Ventriküler mekanik dispersiyon hesaplaması için ORS’in başlangıcından maksimum zirve negatif sistolik straine (PLSS) ulaşana kadar geçen süre her bir segment için hesaplanıp 6 segmentin standart deviasyonu hesaplandı. Bu ölçümler cihaz tarafından otomatik hesaplandı ve ort. \pm ss olarak verildi. Resim 5’ te senkron ve asenkron kasılan iki farklı sağ ventrikül görüntüsü ve mekanik dispersiyon değerleri verilmiştir.



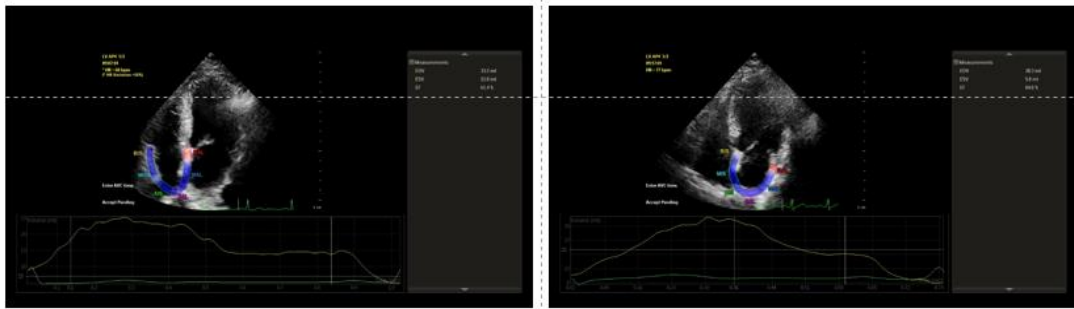
Resim 5: Speckle tracking metodu ile ölçülen mekanik dispersiyon (solda senkronize kasılan sağ ventrikül; sağda ise asenkronize kasılan sağ ventrikül).

Sağ ve sol atriyumların “Speckle tracking” ekokardiyografik incelemesi; RA ve LA odaklı apikal dört boşluk görüntüleri üzerinden yapıldı. Atriyumlarda “Speckle tracking” metodu ile strain ölçmek için özel bir program yoktur. Ventrikül için kullanılan program atriyumlar için de kullanılmıştır. Sağ ve sol atriyumların her biri için ayrı olarak atriyumlar minimum hacmindeyken, RA veya LA endokardiyal sınırı boyunca serbest duvar, interatriyal septum ve tepe kısmı da apeks olarak işaretlenerek manuel olarak bir hat çizildi. Sonrasında, cihaz yazılımı otomatik olarak atriyal epikardiyal ve mid-miyokardiyal sınırları oluşturdu. İlgilenilen alan tüm miyokardiyal duvarı kapsadı, ve miyokardiyal duvarın kalınlığına göre epikardiyal ve endokardiyal hatlar arasındaki bölge optimize edildi. Her atriyum miyokardı altı segmente bölündü: atriyal septal ve lateral duvarların bazal, mid ve apikal segmentleri. Daha sonra yazılım her atriyal segment için strain eğrileri oluşturdu. Zirve erken ve geç diyastolik longitudinal strain değerleri, atriyal zirve longitudinal (rezervuar) ve konduit fonksiyonlara denk gelmektedir (Resim 6). Ayrıca RA için serbest duvar strain değeri de hesaplandı. Bunun için RA serbest duvar bazal, orta ve apikal segment strain değerlerinin ortalaması alındı.



Resim 6: Speckle tracking metodu ile sağ atriyum ve sol atriyum strain ölçümü

Eş zamanlı hacim eğrileri oluşturularak her atriyum için maksimum (sistol sonunda, mitral/triküspit kapak açılmasından hemen önce atriyal hacmin en büyük olduğu anda), minimum (diyastol sonunda, mitral/triküspit kapak kapanmadan önce atriyal hacim en az olduğu anda) ve preA (mitral/triküspit kapağın tekrar açılmasından bir önceki veya EKG'de P dalgasına denk gelen karedeki atriyum hacmi) hacimleri hesaplandı (Resim 7). Tüm hacim ölçümleri vücut yüzey alanına göre indekslendi.



Resim 7: Sağ ve sol atriyumun hacim eğrileri

Bu üç hacim ölçümünden; takip eden ölçümler yapılarak atriyumların fazik fonksiyonları değerlendirildi:

- Sol/sağ atriyum total stroke volümü (L/RA TSV): $L/RAV_{max} - L/RAV_{min}$;
- Sol/sağ atriyum total boşalma fraksiyonu (L/RA TEF): $L/RA TSV / L/RAV_{max} \times 100$;
- Sol/sağ atriyum aktif stroke volümü (L/RA ASV): $L/RAV_{pre A} - L/RAV_{min}$
- Sol/sağ atriyum aktif boşalma fraksiyonu (L/RA AEF): $L/RA ASV / L/RAV_{pre A} \times 100$;
- Sol/sağ atriyum pasif stroke volümü (L/RA PSV): $L/RAV_{max} - L/RAV_{pre A}$
- Sol/sağ atriyum pasif boşalma fraksiyonu (L/RA PEF): $L/A PSV / L/RAV_{max} \times 100$.
- Sol/sağ atriyum ekspansiyon indeksi (L/RA EI): $TSV / L/RAV_{min} \times 100$;

TEF ve EI' nin atriyal rezervuar fonksiyonu, AEF' nin atriyal pompa fonksiyonunu, PEF' nin atriyal kondüit fonksiyonunu yansıttığı kabul edildi.

3.6. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler için SPSS 20.0 for windows software programı (Statistical Package for the Social Science, Chicago, IL, USA) kullanılmıştır. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak tanımlanmıştır ve Ki-kare testi ile karşılaştırılmıştır. Sürekli değişkenler, ortalama \pm standart deviyasyon şeklinde belirtilmiştir ve parametrik dağılım gösteren sürekli değişkenler ANOVA testi ile normal dağılım göstermeyenler ise Kruskal Wallis testi ile karşılaştırılmıştır. Sürekli değişkenlerin normal dağılıp dağılmadığını belirlemek için Kolmogorov-Smirnov^a veya Shapiro-Wilk testleri yapılmıştır. Normalite testlerine göre $p \geq 0,05$ olanların normal dağıldıkları kabul edilmiştir. Posthoc analizler için Bonferroni ve Tukey testleri kullanılmıştır. $P < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edilmiştir.

3. BULGULAR

Çalışmamıza bilinen herhangi bir hastalığı olmayan sigara içen sağlıklı 80 kişi ile hiç sigara içmemiş sağlıklı 70 kişi ardışık olarak katıldı.

Çalışma grubunun demografik özellikleri ve biyokimyasal verileri Tablo 4'te gösterilmiştir. Sigara içen kişilerin trigliserit değerleri sigara içmeyen kişilerden anlamlı olarak yüksek, HDL kolesterol değerleri ise anlamlı olarak düşüktü.

Tablo 4: Sigara içen ve içmeyen sağlıklı kişilerin demografik özellikleri ve biyokimyasal verileri

	Sigara içen (n=80)	Sigara içmeyen (n=70)	p
Erkek cinsiyet (n-%)	56 (%70)	44 (%62,9)	0,355
Yaş (yıl)	35,5 ± 8,4	33,9 ± 9,5	0,273
Sigara (paket/yıl)	21,9 ± 14,2	-	-
BSA (m ²)	1,67 ± 0,28	1,58 ± 0,30	0,051
Kan şekeri (mg/dl)	92 ± 14	88 ± 13	0,197
Trigliserit (mg/dl)	174 ± 103	123 ± 93	0,007
Total kolesterol (mg/dl)	199 ± 37	198 ± 42	0,966
LDL kolesterol (mg/dl)	120 ± 30	121 ± 33	0,844
HDL kolesterol (mg/dl)	46 ± 17	53 ± 12	0,011
NT-proBNP (pg/mL)	32 ± 32	39 ± 47	0,563

BSA: vücut yüzey alanı; LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein; HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein; NT-proBNP: N terminal pro-beyin natriüretik peptit

Çalışma grubunun konvansiyonel ve “speckle tracking” ekokardiyografi metodu ile ölçülen sol ventrikül parametreleri Tablo 5’de gösterilmiştir. Sigara içen kişilerin interventriküler septum ve arka duvar kalınlıkları sigara içmeyen kişilerden anlamlı olarak fazla idi. Sigara içen kişilerin sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu sigara içmeyen kişilerinki ile benzer idi. Ancak sigara içen kişilerin sol ventrikül “global longitudinal strain” değerleri sigara içmeyen kişilerden anlamlı olarak düşüktü.

Tablo 5: Sigara içen ve içmeyen sağlıklı kişilerin konvansiyonel ve “speckle tracking” ekokardiyografi metodu ile ölçülen sol ventrikül parametreleri

	Sigara içen (n=80)	Sigara içmeyen (n=70)	P
LVD (mm)	46,7 ± 4,3	46,8 ± 4,9	0,858
LVS (mm)	29,9 ± 3,4	29,3 ± 4,2	0,360
IVS (mm)	10,1 ± 1,4	9,5 ± 1,5	0,009
PW (mm)	9,3 ± 1,2	8,8 ± 1,1	0,006
LVMi (g/m ²)	97,3 ± 21,8	96,0 ± 24,1	0,729
LVEDV (ml)	86,7 ± 24,6	80,5 ± 25,6	0,129
LVESV (ml)	39,7 ± 12,6	37,0 ± 12,8	0,193

LVEF (%)	54,8 ± 5,0	54,6 ± 4,3	0,869
E (m/s)	0,78 ± 0,16	0,84 ± 0,14	0,089
A (m/s)	0,65 ± 0,10	0,63 ± 0,10	0,404
DT (ms)	180 ± 37	179 ± 34	0,788
E' (cm/s)	14,5 ± 3,7	16,3 ± 3,5	0,015
A' (cm/s)	10,7 ± 2,7	10,4 ± 2,7	0,591
E/E'	5,6 ± 2,0	5,2 ± 1,0	0,246
LV GLS (%)	19,0 ± 2,0	21,2 ± 1,9	<0,001

LVD: Sol ventrikül diyastol sonu çapı; LVS: sol ventrikül sistol sonu çapı; IVS: interventriküler septum kalınlığı; PW: arka duvar kalınlığı; LVMI: sol ventrikül kitle indeksi; LVEDV: sol ventrikül diyastol sonu hacmi; LVESV: sol ventrikül diyastol sonu hacmi; LVEF: sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; LVGLS: sol ventrikül global “longitudinal strain”; E: Mitral erken doluş velositesi; A: Mitral geç doluş velositesi; DT: Deselerasyon zamanı; E': Mitral anülüs doku Doppler erken diyastolik velosite; A': Mitral anülüs doku Doppler geç diyastolik velosite

Çalışma grubunun konvansiyonel ve “speckle tracking” ekokardiyografi metodu ile ölçülen sol atriyum parametreleri Tablo 6 ‘da gösterilmiştir. Sigara içen kişilerin sol atriyum çap, hacim ve fazik fonksiyonları sigara içmeyen kişilerinki ile benzer idi. Ancak sigara içen kişilerin sol atriyum “rezervuar” ve “konduit” strain değerleri sigara içmeyen kişilerden anlamlı olarak düşüktü.

Tablo 6: Sigara içen ve içmeyen sağlıklı kişilerin konvansiyonel ve “speckle tracking” ekokardiyografi metodu ile ölçülen sol atriyum parametreleri

	Sigara içen (n=80)	Sigara içmeyen (n=70)	P
LA (mm)	32,8 ± 3,8	32,5 ± 4,1	0,656
LA alanı (cm ²)	13,7 ± 2,7	13,1 ± 2,9	0,247
LAVmax (ml)	33,5 ± 12,8	34,3 ± 12,3	0,719
LAVi max (ml/m ²)	20,2 ± 7,9	21,8 ± 6,9	0,199
LAVmin (ml)	12,2 ± 5,7	12,3 ± 5,8	0,905
LAVi mi(ml/m ²)	7,4 ± 3,4	7,8 ± 3,3	0,421
LAV preA (ml)	19,2 ± 7,6	19,9 ± 7,9	0,605
LAVi preA (ml)	11,6 ± 4,5	12,6 ± 4,5	0,169
LA TSV (mL)	21,3 ± 9,1	21,9 ± 8,4	0,665
LA TEF (%)	63,2 ± 10,7	64,0 ± 10,2	0,648
LA ASV (mL)	7,0 ± 3,2	7,5 ± 3,4	0,315
LA AEF (%)	37,2 ± 11,0	38,6 ± 11,2	0,466
LA PSV (mL)	14,3 ± 6,9	14,4 ± 6,0	0,938
LA PEF (%)	42,0 ± 10,6	42,0 ± 9,3	0,984
LA EI	199 ± 106	202 ± 94	0,857

LA rezervuar strain (%)	35,9 ± 11,1	40,2 ± 11,2	0,022
LA konduit strain (%)	16,7 ± 6,8	19,4 ± 6,8	0,016

LA: Sol atriyum; LAV: sol atriyum hacmi; LAVi: sol atriyum hacim indeksi; TSV: total stroke hacmi; TEF: total boşalma fraksiyonu; ASV: aktif stroke hacmi; AEF: aktif boşalma fraksiyonu; PSV: pasif stroke hacmi; PEF: pasif boşalma fraksiyonu; EI: ekspansiyon indeksi

Çalışma grubunun konvansiyonel ekokardiyografi ile ölçülen pulmoner arter parametreleri Tablo 7’de gösterilmiştir. Sigara içen kişilerin pulmoner arter çap ve pulmoner akım hızları sigara içmeyen kişilerinki ile benzer idi. Ancak sigara içen kişilerin pulmoner akselerasyon zamanı sigara içmeyen kişilerden anlamlı olarak kısa idi.

Tablo 7: Sigara içen ve içmeyen sağlıklı kişilerin konvansiyonel ekokardiyografi ile ölçülen pulmoner arter parametreleri

	Sigara içen (n=80)	Sigara içmeyen (n=70)	p
Pulmoner arter çapı (mm)	19,7 ± 2,7	20,0 ± 2,9	0,536
Pulmoner hız (m/s)	0,9 ± 0,2	1,0 ± 0,1	0,123
Pulmoner akselerasyon zamanı (ms)	131 ± 19	141 ± 19	0,001

Çalışma grubunun konvansiyonel ve “speckle tracking” ekokardiyografi metodu ile ölçülen sağ ventrikül parametreleri Tablo 8’de gösterilmiştir. Sigara içen kişilerin sağ ventrikül çap ve sağ ventrikül fraksiyonel alan değişimleri sigara içmeyen kişilerinki ile benzer idi. Ancak sigara içen kişilerin triküs pit anüler sistolik velosite değeri sigara içmeyen kişilerden anlamlı olarak düşük ve sağ ventrikül miyokardiyal performans indeksleri ise sigara içmeyen kişilerden anlamlı olarak yüksekti. TAPSE değerleri sigara içen sağlıklı kişilerde daha düşük olmasına rağmen aradaki fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmamakta idi. Her iki grup arasında triksüpit yetersizlik akım hızı ve pulmoner arter sistolik basıncı benzerdi. Sigara içen kişilerin sağ ventrikül “global longitudinal strain” ve serbest duvar “longitudinal strain” değerleri sigara içmeyen kişilerden anlamlı olarak düşüktü.

Tablo 8: Sigara içen ve içmeyen sağlıklı kişilerin konvansiyonel ve “speckle tracking” ekokardiyografi metodu ile ölçülen sağ ventrikül parametreleri

	Sigara içen (n=80)	Sigara içmeyen (n=70)	P
RV çap (mm)	32,8 ± 4,6	31,4 ± 4,6	0,056
RV fraksiyonel alan değişimi (%)	43,5 ± 8,4	41,3 ± 7,5	0,086
RVS (cm/s)	13,2 ± 2,0	14,6 ± 1,7	<0,001
RV MPI	0,45 ± 0,17	0,39 ± 0,14	0,026
TAPSE (mm)	22,6 ± 3,1	23,6 ± 3,2	0,052
Triküs pit yetersizlik akımı hızı (m/s)	1,9 ± 0,6	1,8 ± 0,7	0,373

sPAB (mmHg)	20,7 ± 7,5	19,8 ± 8,0	0,469
RV GLS (%)	18,4 ± 2,1	21,8 ± 2,2	<0,001
RV FWS (%)	19,6 ± 2,6	22,9 ± 3,7	<0,001

RV: Sağ ventrikül; RV s: Triküspit anuler sistolik velosite; TAPSE: Triküspit anuler düzlemin sistolik hareketi; RV GLS: Sağ ventrikül zirve global longitudinal strain; RV FWS: Sağ ventrikül serbest duvar zirve longitudinal strain; RV MPI: Sağ ventrikül miyokard performans indeksi; spab: Sistolik pulmoner arter basıncı

Çalışma grubunun konvansiyonel ve “speckle tracking” ekokardiyografi metodu ile ölçülen sağ atriyum parametreleri Tablo 9’da gösterilmiştir. Sigara içen kişilerin sağ atriyum alan ve hacimleri sigara içmeyen kişilerinkinden anlamlı olarak fazla idi. Sigara içen ve içmeyen kişilerin sağ atriyum fazik fonksiyonları benzer idi. Ancak sigara içen kişilerin sağ atriyum “rezervuar” ve “konduit” strain değerleri ile sağ atriyum serbest duvar “longitudinal strain” değerleri sigara içmeyen kişilerden anlamlı olarak düşüktü.

Tablo 9: Sigara içen ve içmeyen sağlıklı kişilerin konvansiyonel ve “speckle tracking” ekokardiyografi metodu ile ölçülen sağ atriyum parametreleri

	Sigara içen (n=80)	Sigara içmeyen (n=70)	P
Sağ atriyum alanı (cm²)	13,6 ± 2,8	12,6 ± 2,9	0,028
RA Vmax (mL)	37,6 ± 15,8	30,8 ± 10,8	0,002
RA Vi max (mL/m²)	22,7 ± 9,1	19,8 ± 6,8	0,026
RA V min (mL)	16,1 ± 7,6	12,8 ± 5,0	0,002
RA Vi min (mL/m²)	9,8 ± 4,5	8,1 ± 2,8	0,008
RA V preA (mL)	23,9 ± 10,6	18,9 ± 6,6	0,001
RA Vi preA (mL/m²)	14,4 ± 6,2	12,1 ± 3,9	0,006
RA TSV (mL)	21,5 ± 10,8	17,9 ± 7,9	0,021
RA TEF (%)	56,1 ± 12,3	57,5 ± 11,7	0,488
RA ASV (mL)	7,8 ± 4,2	6,1 ± 2,9	0,005
RA AEF (%)	32,4 ± 11,2	32,7 ± 11,0	0,882
RA PSV (mL)	13,7 ± 7,5	11,8 ± 5,7	0,082
RA PEF (%)	35,9 ± 10,8	37,6 ± 9,9	0,310
RA EI	151 ± 94	155 ± 80	0,752

RA rezervuar strain (%)	33,0 ± 10,6	37,6 ± 11,2	0,011
RA kondüit strain (%)	15,2 ± 5,6	18,0 ± 6,3	0,004
RA FWS (%)	43,6 ± 14,3	49,4 ± 15,1	0.018

RA: Sağ atriyum; RAV: sağ atriyum hacmi; RAVi: sağ atriyum hacim indeksi; TSV: total stroke hacmi; TEF: total boşalma fraksiyonu; ASV: aktif stroke hacmi; AEF: aktif boşalma fraksiyonu; PSV: pasif stroke hacmi; PEF: pasif boşalma fraksiyonu; EI: ekspansiyon indeksi; RA FWS: Sağ atriyum serbest duvar zirve longitudinal strain

Çalışma grubunun “speckle tracking” ekokardiyografi metodu ile ölçülen sol ve sağ ventrikül mekanik kasılma süreleri ile mekanik dispersiyon verileri Tablo 10’da gösterilmiştir. Sigara içen kişilerin sağ ventrikül, sol ventrikül ve septum zirve longitudinal strain değerine ulaşma süreleri sigara içmeyen kişilerinkinden uzun olmakla birlikte sadece sol ventrikül zirve longitudinal strain değerine ulaşma süresindeki fark istatistiksel olarak anlamlı idi. Benzer olarak sigara içen kişilerin mekanik dispersiyon süresi sigara içmeyen kişilerinkinden yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlılığa sol ventrikül mekanik dispersiyonu ulaşmakta idi.

Tablo 10: Sigara içen ve içmeyen sağlıklı kişilerin “speckle tracking” ekokardiyografi metodu ile ölçülen sol ve sağ ventrikül mekanik kasılma süreleri ile mekanik dispersiyon verileri

	Sigara içen (n=80)	Sigara içmeyen (n=70)	P
RV serbest (ms)	343,2 ± 66,3	335,2 ± 61,8	0,432
LV serbest (ms)	355,5 ± 60,5	333,3 ± 50,9	0,003
Septum (ms)	342,6 ± 46,9	331,0 ± 40,4	0,065
RV-LV (ms)	55,6 ± 47,1	53,4 ± 42,8	0,768
RV-septum (ms)	56,4 ± 39,1	46,1 ± 38,7	0,060
LV-septum (ms)	39,0 ± 36,3	31,9 ± 31,6	0,193
RVSD6 (ms)	70,6 ± 29,5	63,6 ± 25,6	0,166
LVSD6 (ms)	59,3 ± 27,5	50,8 ± 26,7	0,020

RVSD6: Sağ ventrikül mekanik dispersiyon; LVSD6: Sol ventrikül mekanik dispersiyon, RV: Sağ ventrikül; LV: Sol ventrikül

Sigara içen hastalar 20 paket/yıl üzerinde içip içmemelerine göre orta dereceli veya ağır içici hasta olarak ikiye ayrıldı. Sigara miktarına göre çalışma gruplarının demografik özellikleri, konvansiyonel ve “speckle tracking” ekokardiyografi metodu ile ölçülen verileri Tablo 11’de gösterilmiştir. Orta ve ağır içicilerin sol ventrikül GLS, sol atriyum konduit sağ ventrikül GLS ve serbest duvar strain, sağ atriyum rezervuar, konduit ve serbest duvar strain değerleri hiç sigara içmemiş hastalarinkinden anlamlı olarak düşük olmakla birlikte orta ve ağır içiciler arasında

bu değerler birbirine benzerdi. Sadece ağır içicilerin sağ ventrikül mekanik dispersiyonu sigara içmeyen kişiler ve az sigara içen kişilerden anlamlı olarak yüksekti. Sigara kullanım süre ve miktarı (paket/yıl) ile strain parametreleri arasında herhangi bir korelasyon saptanmadı.

Tablo 11: Sigara miktarına göre çalışma gruplarının demografik özellikleri, konvansiyonel ve “speckle tracking” ekokardiyografi metodu ile ölçülen verileri

	Ağır içici (n=43)	Orta dereceli içici (n=37)	Sigara içmeyen (n=70)	P
Yaş (yıl)	39,2 ± 6,9^{ab}	31,1 ± 7,8	33,9 ± 9,5	<0,001
Erkek cinsiyet (n-%)	32 (% 74,4)	24(% 64,9)	44(% 62,9)	0,433
LVEF (%)	55,0 ± 5,1	54,5 ± 4,9	54,6 ± 4,3	0,855
LV GLS (%)	18,8 ± 1,7^a	19,3 ± 2,2^a	21,2 ± 1,9	<0,001
LA rezervuar strain (%)	35,1 ± 10,1	36,9 ± 12,3	40,2 ± 11,2	0,057
LA konduit strain (%)	17,4 ± 6,6^a	15,9 ± 7,0^a	19,4 ± 6,8	0,034
RV çap (mm)	33,5 ± 4,6	32,0 ± 4,5	31,4 ± 4,6	0,054
RV fraksiyonel alan değişim(%)	43,3 ± 7,8	43,8 ± 9,0	41,3 ± 7,5	0,222

RVS (cm/s)	13,2 ± 2,0^a	13,2 ± 1,9^a	14,6 ± 1,7	<0,001
RV MPI	0,44 ± 0,14	0,45 ± 0,20	0,39 ± 0,14	0,091
TAPSE (mm)	23,0 ± 3,1	22,1 ± 3,1	23,6 ± 3,2	0,062
sPAB (mmHg)	20,1 ± 7,3	21,4 ± 7,7	19,8 ± 8,0	0,605
RV GLS (%)	18,2 ± 2,2^a	18,6 ± 2,0^a	21,8 ± 2,2	<0,001
RV FWS (%)	19,3 ± 2,6^a	19,9 ± 2,5^a	22,9 ± 3,7	<0,001
RA rezervuar strain (%)	34,7 ± 11,3^a	31,1 ± 9,5^a	37,6 ± 11,2	0,014
RA kondüit strain (%)	15,5 ± 6,0^a	14,7 ± 5,3^a	18,0 ± 6,3	0,015
RA FWS (%)	46,1 ± 16,5	40,6 ± 10,7^a	49,4 ± 15,1	0,014
RVSD6 (ms)	76,2 ± 30,9^{ab}	64,0 ± 26,9	63,6 ± 25,6	0,045
LVSD6 (ms)	58,9 ± 29,3	59,9 ± 25,5	50,8 ± 26,7	0,157
RV serbest (ms)	331,4 ± 64,4	356,9 ± 66,7	335,2 ± 61,8	0,156
LV serbest(ms)	350,1 ± 57,3	361,8 ± 64,2^a	333,3 ± 50,9	0,038
Septum (ms)	340,6 ± 51,9	344,9 ± 40,8	331,0 ± 40,4	0,254
RV-LV (ms)	57,8 ± 44,5	53,1 ± 50,4	53,4 ± 42,8	0,860
RV-septum(ms)	60,6 ± 40,9	51,5 ± 36,8	46,1 ± 38,7	0,163
LV-septum(ms)	39,9 ± 31,2	38,0 ± 41,8	31,9 ± 31,6	0,435

LV: Sol ventrikül; LVEF: sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; LVGLS: sol ventrikül global “longitudinal strain”; LA: Sol atriyum; RV: Sağ ventrikül; RV s: Triküspit anuler sistolik velosite; TAPSE: Triküspit anuler düzlemin sistolik hareketi; RV GLS: Sağ ventrikül zirve global longitudinal strain; RV FWS: Sağ ventrikül serbest duvar zirve longitudinal strain; RV MPI: Sağ ventrikül miyokard performans indeksi; spab: Sistolik pulmoner arter basıncı; RA: Sağ atriyum; RA FWS: Sağ atriyum serbest duvar zirve longitudinal strain; RVSD6: Sağ ventrikül mekanik dispersiyon; LVSD6: Sol ventrikül mekanik dispersiyon

Posthoc analiz: ^a anlamlılık kontrole göre; ^b anlamlılık az sigara içene göre



Tablo 12: Sigara paket/yıl ile strain parametreleri arasında korelasyon

	R	p
LV GLS (%)	-0,088	0,444
LA rezervuar strain (%)	-0,084	0,467
LA konduit strain (%)	0,163	0,155
RV GLS (%)	-0,205	0,072
RV FWS (%)	0,001	0,993
RA rezervuar strain (%)	0,018	0,879
RA konduit strain (%)	-0,079	0,492
RA FWS (%)	0,037	0,749
RVSD6 (ms)	0,160	0,161
LVSD6 (ms)	0,077	0,500

LVGLS: sol ventrikül global “longitudinal strain”; LA: Sol atriyum; RV GLS: Sağ ventrikül zirve global longitudinal strain; RV FWS: Sağ ventrikül serbest duvar zirve longitudinal strain; RA: Sağ atriyum; RA FWS: Sağ atriyum serbest duvar zirve longitudinal strain; RVSD6: Sağ ventrikül mekanik dispersiyon; LVSD6: Sol ventrikül mekanik dispersiyon

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda, “speckle tracking” ekokardiyografi metodu ile ölçülen ventrikül parametreleri değerlendirildiğinde **sigara içen kişilerin sol ve sağ ventrikül “global longitudinal strain” değerleri sigara içmeyen kişilerden anlamlı olarak düşük bulunmuştur.** Ayrıca, sigaranın neden olduğu miyokard disfonksiyonu; içilen sigara miktarından bağımsızdır. Bu sonuçlar, sigaranın miktar ve süreden bağımsız olarak, hem sağ hem sol ventrikülde miyokard disfonksiyonuna neden olduğunu göstermektedir.

Sigara içimi, özellikle koroner arter hastalığı başta olmak üzere, önemli bir kardiyovasküler mortalite ve morbidite nedenidir. Sigara, koroner kalp hastalıkları açısından bilinen bir risk faktörü olmasına rağmen, miyokard disfonksiyonu ve sigaranın ilişkisinin incelendiği çalışmalarda, sonuçlar çelişkilidir. Sigara içme ile LV sistolik ve diastolik fonksiyon arasındaki ilişki tartışmalıdır [108-112].

Speckle tracking ekokardiyografi (STE) ilk kez 2004 yılında Reisner ve Leitman tarafından uygulanan miyokarda ultrason ışınlarının girişimiyle oluşan karakteristik benek modellerinin takibine dayalı ekokardiyografik bir yöntemdir [97]. Doku Doppler görüntülemesine (DDI) benzer şekilde, miyokard hızlarının ve strain ve strain rate gibi deformasyon parametrelerinin hesaplayarak sistolik ve diastolik fonksiyonu, iskemi, miyokard mekaniği ve kalbin diğer patofizyolojik süreçleri hakkında önemli bilgiler sağlar [3]. Konvansiyonel ve doku Doppler ekokardiyografide açı bağımlılığı, sınırlı uzamsal çözünürlük ve bir boyutta deformasyon analizi gibi dezavantajlar vardır [113]. STE, bu sınırlamaların bir kısmının üstesinden gelmektedir ve iki boyutlu görüntülerden genel ve lokal sol ventrikül fonksiyonlarının kantitatif değerlendirmesi mümkün olabilmektedir [114]. Önceki çalışmalar, iki boyutlu STE'nin çeşitli klinik hastalıklarda subklinik ventriküler fonksiyon bozukluğunu saptamak için konvansiyonel ekokardiyografiden daha duyarlı olduğunu göstermiştir [115].

STE ile, çeşitli risk faktörlerinin miyokard disfonksiyonuna neden olup olmadığı, subklinik evrede saptanabilmektedir. Ustun N. ve ark. yaptığı çalışmada

ankilozan spondilit hastalarına konvansiyonel ekokardiyografi, Doppler, Doku Doppler ekokardiyografi ve speckle tracking ekokardiyografi yapılmış konvansiyonel eko, doppler ve doku doppler ekokardiyografi verilerinde hasta ve kontrol grubu arasında fark saptanmazken speckle tracking ekokardiyografi de ankilozan spondilit hastalarında LVGLS de anlamlı farklılık bulunmuştur ve ankilozan spondilitin kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörü olabileceği belirtilmiştir [116]. Anthony F. Yu ve ark. yaptığı onkoloji alanındaki çalışmada metastatik Her-2 pozitif meme kanseri hastalarında paklitaksele transtuzumab ve pertuzumab eklenmesinin kardiyak açıdan güvenilir olduğu speckle tracking ekokardiyografi ile LVGLS değerlerinde kontrol ve hasta grubu arasında anlamlı fark bulunmaması ile gösterilmiştir [117].

Literatürde, sağlıklı erişkin sigara içicilerinin alındığı ve subklinik evrede kardiyak fonksiyon bozukluğunu inceleyen çalışma sayısı azdır. Farsalinos ve ark. yaptığı çalışmada sağlıklı, ağır sigara içiciler (>20 paket/yıl) alınmış; bazal ölçümler ve sigara içimi sonrası 15. ve 30. dk daki ölçümleri alınarak sigaranın sol kalp fonksiyonları üzerine olan hem **akut hem de kronik etkileri speckle tracking ekokardiyografi yöntemi ile incelenmiştir** [118]. Çalışmanın sonuçları, hem kronik hem de akut sigara içmenin sağlıklı sigara içicilerinde miyokard fonksiyonu üzerinde önemli olumsuz etkileri olduğunu göstermektedir. Ayrıca, bu etkilerin sigara içmeye başlanmasından 30 dakika sonra bile arttığı bulunmuştur.

Dalen H. ve ark yaptığı çalışmada, bilinen kronik hastalığı olmayan 1266 katılımcı taranmış ve konvansiyonel ekokardiyografi, speckle tracking ekokardiyografi ve doku doppler metodları ile kardiyak fonksiyonlar incelenmiştir [112]. Çalışmada her iki cinsiyette ileri yaş, yüksek BKİ ve non-HDL kolesterol ile sol ventrikül fonksiyonlarında azalmanın ilişkili olduğu gösterilmiştir. **Birçok risk faktörünün değerlendirildiği bu çalışmada sigara** içen hastalar; hiç içmemiş, bırakmış, maruz kalmış ve aktif içen olarak sınıflandırılmış ve sistolik ve erken diastolik sağ ventrikül fonksiyonları karşılaştırılmıştır. Sağ ventrikül fonksiyon belirteçlerinden olan triküspit S ve triküspit e' hızları değerlendirildiğinde en büyük fark, aktif içicilerle hiç içmeyenler arasında bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da sigara içen ve içmeyenler arasında “triküspit anülüsünden elde edilen doku Doppler

erken diyastolik dalga hızlarını” (triküspit e’ hızı) karşılaştırdığımızda sigara içen grupta $14,5 \pm 3,7$ cm/s, sigara içmeyen grupta $16,3 \pm 3,5$ cm/s olarak saptanmıştır. (p=0.015). Ayrıca; sigara içen kişilerin pulmoner arter çap ve pulmoner akım hızları sigara içmeyen kişiler ile benzer bulunmuştur ancak pulmoner akselerasyon zamanı (pulmoner kapaktan geçen akımın başlangıcından tepe noktasına kadar geçen süre) anlamlı olarak daha kısa saptanmıştır. Sağ ventrikül diyastolik disfonksiyonun bir belirteci olan bu durum, sigaranın sağ kalp fonksiyonları üzerindeki etkisinin bir sonucu olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca; bu sonuçlar, sigara içilmesinin RV ile daha güçlü ilişkili olduğu ve **sigara içimine bağlı artmış pulmoner arteriyel direncin RV yükünü arttırması ve RV fonksiyonunu azaltması ile açıklanabileceğini düşündürmüştür.**

Çalışmamızda, konvansiyonel ve “speckle tracking” ekokardiyografi metodu ile ölçülen sol ventrikül parametreleri değerlendirildiğinde **sigara içen kişilerin sol ventrikül “global longitudinal strain” değerleri sigara içmeyen kişilerden anlamlı olarak düşük bulunmuştur.** Bu durum sigaranın kardiyak fonksiyonlar üzerindeki etkilerinin konvansiyonel parametrelerle gösterilemediği subklinik evrede speckle tracking yöntemi ile gösterilebileceğini düşündürmektedir. Benzer bir bulgu olarak, sigara içen kişilerin sol atriyum çap hacim ve fazik fonksiyonları sigara içmeyen kişilerinki ile benzer olmasına rağmen sigara içen kişilerin sol atriyum “rezervuar” ve “kondüit” strain değerleri sigara içmeyen kişilerden anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır. Bu durum da, atriyum fonksiyonlarındaki bozulmanın konvansiyonel parametrelerle saptanamadığı erken evrelerinde de speckle tracking yöntemi ile saptanabileceğini düşündürmektedir. Bu sonuç, sigara alışkanlığının sonlandırılması için, sigara içenlerin motive edilmesi ve sigara içiciliğinin azaltılması için topluma yönelik çalışmaların yapılmasının önemini göstermektedir. Global longitudinal LV strain, sistolik fonksiyonların değerlendirilmesinde kullanılan hassas bir ölçümdür [119]. Sigara ve LV disfonksiyonu arasındaki neden ilişkisi pek çok mekanizma ile ilişkili olabilir. Sigara ilişkili kardiyak yapısal değişiklikler, sigaraya bağlı kan basıncı artışı ile ilişkili olabilir [120]. Bununla birlikte, sigara içen ve içmeyenlerin kan basıncı ortalamaları çalışmamızda bakılmadığından net bir ilişki varlığından söz etmek mümkün olamaz. Bu değişiklikler, ayrıca tütünün miyokard

üzerine direkt etkileriyle de açıklanabilir. Bu hipotez, sigaranın nörohumoral değişikliğe, oksidatif strese ve matriks aktivasyonuna neden olarak miyokardiyal hipertrofi ve disfonksiyona neden olduğunun gösterildiği deneysel çalışmalarla desteklenmiştir [121].

Önceki çalışmalarda belirli bir oranda hipertansiyon ve obezite hastalarında artmış LV değişiklikler gösterilmiştir ve çalışmamızda gözlenen azalmış kardiyak fonksiyonun benzer özelliklere bağlanması mümkündür. Bu nedenle, katılımcıların bir kısmında bulunabilecek subklinik fonksiyon bozukluğu ve kısmen, ölçülen risk faktörlerinin olumsuz seviyelerine atfedilebilen kardiyak fonksiyondaki kademeli ancak genel bir azalma ile açıklanabilir. Kuznetsova ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada sol ventrikül strain ve strain hızı, yaş ve vücut kitle indeksi arttıkça azalma göstermiştir [122]. Ancak, çalışmamızda katılımcılarımızda, kontrol grubuna göre yaş ortalaması, cinsiyet ve BSA yönünden anlamlı farklılık saptanmamıştır ve iki grubun karşılaştırılmasında strain ve strain hızı sonuçları üzerinde yaş ve BSA'nin etkilerinin söz konusu olmadığı düşünülmüştür. Çalışmamıza bilinen herhangi bir hastalığı olmayan katılımcılar alınmıştır. Risk faktörleri yokluğunda (sol ventrikül hipertrofisi, arteriyel hipertansiyon, koroner arter hastalığı, obezite ve diyabetes mellitus gibi) diyastolik anormallikler ve diyastolik disfonksiyonun yaşlı hastalarda bile nadir görüldüğü düşünülmektedir. 25-75 yaş arası toplumdan seçilmiş 1274 kişilik bir grupta yapılmış çalışma verilerine göre risk faktörleri yokluğunda diyastolik disfonksiyon % 1.1, 50 yaşın üzerindekielerde yapılan değerlendirmede % 1.2 saptanmıştır [123]. Çalışmaya aldığımız hastaların lipit profilleri ve kan şekerleri değerlendirilmiş olup hastaların hiçbirinde eski veya yeni tanı diyabet saptanmamış ve kontrol grubu ile hasta grubu arasında açlık kan şekerleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Sigara içen grupta trigliserid düzeyleri daha yüksek, HDL düzeyleri daha düşük bulunsa da hiçbirinde ilaç kullanımını gerektirecek hiperlipidemi saptanmamıştır. Bu durum literatürde çalışmalarda da gösterilen, sigaranın antioksidan ve antiinflamatuvar kapasiteyi azaltarak ve hücrel kolesterol akışını engelleyerek ilk olarak HDL düzeylerini düşürmesini desteklemektedir [124].

Genellikle >20 paket/yıl üzeri sigara içen hastalar ağır sigara içicisi ("heavy smoker") olarak sınıflanmaktadırlar. Çalışmamızda katılımcılarımız 20 paket/yıl dan

az ve 20 paket/yıl dan çok sigara içen olarak iki gruba ayrılarak incelendiğinde şu ana kadar literatürde olan çalışmalardan farklı olarak “orta dereceli” veya “ağır” içici kişilerin sol ventrikül GLS, sol atriyum kondüit, sağ ventrikül GLS ve serbest duvar strain, sağ atriyum rezervuar, kondüit ve serbest duvar strain değerleri hiç sigara içmemiş hastalarinkinden anlamlı olarak düşük olmakla birlikte orta ve ağır içiciler arasında bu değerler birbirine benzer saptanmıştır. Bu durum ilginç olarak sigaranın miyokard üzerine olan etkilerinin içilen sigara miktarından bağımsız olabileceği veya etkilenmenin 5 paket/yıl altında başlıyor olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda ≥ 5 paket/yıl sigara içen hastalarda sağ ve sol ventrikül fonksiyonlarının konvansiyonel ekokardiyografiye ek olarak “speckle tracking” ekokardiyografi ile değerlendirilmesi amaçlanmış olup sigara içen grupta konvansiyonel ekokardiyografi parametreleri normal olmasına rağmen "Speckle tracking" ekokardiyografi ile **ön planda sağ kalp fonksiyonları olmak üzere sağ ve sol kalp fonksiyonlarının etkilendiği görülmüştür**. Çalışmamızın en önemli bulgusu ise sağ ve sol kalp boyut ve fonksiyonları normal olarak kabul edilen, sigara içen ancak herhangi bir hastalığı olmaması nedeniyle sağlıklı kabul edilen hasta grubunda, konvansiyonel ekokardiyografi parametreleri kontrol grubu ile benzerlik göstermekte iken **subklinik ventriküler disfonksiyonun tespitinde daha hassas olan “Speckle tracking” ekokardiyografi ile değerlendirilen sağ ve sol ventrikül strain değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmasıdır**. Bu bulgu kalp fonksiyonlarının korunduğu sanılan kardiyak hastalığı olmayan sigara içicilerinde dahi sağ ve sol kalbin etkilendiğinin gösterilmesi açısından önemlidir. Bu çalışmaya katılanlar bilerek kardiyovasküler hastalığı olmayan sağlıklı insanları temsil etmek üzere seçilmiştir. Bununla birlikte, sigara içen bireylerde gözlenen bu sonuçlar, prelinik olarak azalmış kalp fonksiyonunun belirtileri veya henüz onaylanmayan bir hastalık belirtisi olabileceğini düşündürülebilir.

Çalışmamızın bazı sınırlanmaları vardır. Sigara içme bilgileri anketlerle elde edilmiştir ve biyokimyasal analizlerle doğrulama yapılmamıştır. Dolayısıyla, katılımcılar sigara içme alışkanlıklarını yeterince bildirmemiş olabilirler. Ayrıca, içilen farklı sigara türleri sorgulanmamıştır. Bu, kardiyovasküler hastalık, hipertansiyon ve diyabet içermeyen bir popülasyonun kesitsel bir çalışması

olduğundan, takip verileri sunamıyoruz ve sunulan sonuçların gelecekteki klinik son noktalara nasıl denk geldiği bilinmiyor. Ayrıca, sonuçların diğer etnik popülasyonlara ne ölçüde yaygınlaştırılacağı belirsizdir.

Sonuç olarak, sigara içmek, kardiyovasküler hastalık için iyi bilinen bir risk faktörüdür. Bununla birlikte, kardiyak yapı ve fonksiyon üzerindeki etkiler, tam olarak tanınmayabilir. Çalışmamızda sigara içiciliği, bilinen KKH'si olmayanlarda düşük sol ve sağ ventrikül **“global longitudinal strain” değerleri ile ilişkili bulunmuştur.** Sigara içme yoğunluğu ve yükü ile kardiyak fonksiyonlardaki bozulma arasında doza bağlı bir ilişkili gösterilememiştir. Bu nedenle, sigara içmek, kardiyak fonksiyonlarda bozulma için dozdan bağımsız olarak güçlü bir risk faktörüdür.

6. KAYNAKLAR

1. Organization, W.H., *WHO report on the global tobacco epidemic, 2017: monitoring tobacco use and prevention policies: executive summary*. 2017.
2. Yanbaeva, D.G., et al., *Systemic effects of smoking*. Chest, 2007. **131**(5): p. 1557-66.
3. Blessberger, H. and T. Binder, *Two dimensional speckle tracking echocardiography: basic principles*. Heart, 2010. **96**(9): p. 716-722.
4. Derneği, T.T., *Sigara Bırakma Tanı Ve Tedavi Uzlaşı Raporu*. Türk Toraks Derneği, 2014.
5. Humans, I.W.G.o.t.E.o.C.R.t., W.H. Organization, and I.A.f.R.o. Cancer, *Tobacco smoke and involuntary smoking*. Vol. 83. 2004: Iarc.
6. Kayaalp, S., *Medical pharmacology, in terms of rational treatment (Rasyonel tedaviyonunden tibbi farmakoloji)*, Ankara: Hacettepe-Tas Ltd. 1998, Sti.
7. Behr, J. and D. Nowak, *Tobacco smoke and respiratory disease*. World, 2002. **58**(44): p. 1-20.
8. Karlıkaya, C., et al., *Tütün kontrolü*. Toraks Dergisi, 2006. **7**(1): p. 51-64.
9. DİLEKTAŞLI, A.G., *Tütün Dumanının İçeriği ve Farmakokinetiği*. Türkiye Klinikleri Journal of Pulmonary Medicine Special Topics, 2012. **5**(2): p. 6-10.
10. Rose, P.D., Jed E, *Nicotine addiction and treatment*. Annual review of medicine, 1996. **47**(1): p. 493-507.
11. Organization, W.H., *WHO global report on trends in prevalence of tobacco smoking 2018(upcoming)*. 2015: World Health Organization.
12. Organization, W.H. and R.f.I.T. Control, *WHO report on the global tobacco epidemic, 2008: the MPOWER package*. 2008: World Health Organization.
13. *Treating tobacco use and dependence: 2008 update U.S. Public Health Service Clinical Practice Guideline executive summary*. Respir Care, 2008. **53**(9): p. 1217-22.
14. McGinnis, J.M. and W.H. Foege, *Actual causes of death in the United States*. Jama, 1993. **270**(18): p. 2207-2212.

15. Ezzati, M., et al., *Role of smoking in global and regional cardiovascular mortality*. *Circulation*, 2005. **112**(4): p. 489-497.
16. Jee, S.H., et al., *Smoking and atherosclerotic cardiovascular disease in men with low levels of serum cholesterol: the Korea Medical Insurance Corporation Study*. *Jama*, 1999. **282**(22): p. 2149-2155.
17. Friedman, G.D., L.G. Dales, and H.K. Ury, *Mortality in middle-aged smokers and nonsmokers*. *New England journal of medicine*, 1979. **300**(5): p. 213-217.
18. Neaton, J.D. and D. Wentworth, *Serum cholesterol, blood pressure, cigarette smoking, and death from coronary heart disease overall findings and differences by age for 316099 white men*. *Archives of internal medicine*, 1992. **152**(1): p. 56-64.
19. Shaten, B.J., et al., *Association between baseline risk factors, cigarette smoking, and CHD mortality after 10.5 years*. *Preventive medicine*, 1991. **20**(5): p. 655-669.
20. Gartside, P.S., P. Wang, and C.J. Glueck, *Prospective assessment of coronary heart disease risk factors: the NHANES I epidemiologic follow-up study (NHEFS) 16-year follow-up*. *Journal of the American College of Nutrition*, 1998. **17**(3): p. 263-269.
21. Blanco-Cedres, L., et al., *Relation of cigarette smoking to 25-year mortality in middle-aged men with low baseline serum cholesterol: the Chicago Heart Association Detection Project in Industry*. *American journal of epidemiology*, 2002. **155**(4): p. 354-360.
22. Prescott, E., et al., *Smoking and risk of myocardial infarction in women and men: longitudinal population study*. *Bmj*, 1998. **316**(7137): p. 1043.
23. Yusuf, S., et al., *Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study*. *The lancet*, 2004. **364**(9438): p. 937-952.
24. Kamimura, D., et al., *Cigarette Smoking and Incident Heart Failure: Insights From the Jackson Heart Study*. *Circulation*, 2018: p. CIRCULATIONAHA.117.031912.
25. Hackshaw, A., et al., *Low cigarette consumption and risk of coronary heart disease and stroke: meta-analysis of 141 cohort studies in 55 study reports*. *Bmj*, 2018. **360**: p. j5855.

26. Tolstrup, J.S., et al., *Smoking and risk of coronary heart disease in younger, middle-aged, and older adults*. American journal of public health, 2014. **104**(1): p. 96-102.
27. Doll, R., et al., *Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors*. Bmj, 2004. **328**(7455): p. 1519.
28. Rogot, E. and J.L. Murray, *Smoking and causes of death among US veterans: 16 years of observation*. Public Health Reports, 1980. **95**(3): p. 213.
29. Burns, D.M., et al., *Cigarette smoking behavior in the United States. Changes in cigarette-related disease risks and their implication for prevention and control*. Smoking and Tobacco Control Monograph, 1997. **8**: p. 13-42.
30. Ambrose, J.A. and R.S. Barua, *The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: an update*. Journal of the American college of cardiology, 2004. **43**(10): p. 1731-1737.
31. Leone, A. and L. Landini, *Vascular pathology from smoking: look at the microcirculation!* Current vascular pharmacology, 2013. **11**(4): p. 524-530.
32. Craig, W.Y., G.E. Palomaki, and J.E. Haddow, *Cigarette smoking and serum lipid and lipoprotein concentrations: an analysis of published data*. Bmj, 1989. **298**(6676): p. 784-788.
33. Facchini, F.S., et al., *Insulin resistance and cigarette smoking*. The Lancet, 1992. **339**(8802): p. 1128-1130.
34. Reaven, G. and P.S. Tsao, *Insulin resistance and compensatory hyperinsulinemia: the key player between cigarette smoking and cardiovascular disease?* Journal of the American College of Cardiology, 2003. **41**(6): p. 1044-1047.
35. Miller, E.R., et al., *Association between cigarette smoking and lipid peroxidation in a controlled feeding study*. Circulation, 1997. **96**(4): p. 1097-1101.
36. Heitzer, T., et al., *Cigarette smoking potentiates endothelial dysfunction of forearm resistance vessels in patients with hypercholesterolemia: role of oxidized LDL*. Circulation, 1996. **93**(7): p. 1346-1353.
37. Pech-Amsellem, M., et al., *Enhanced modifications of low-density lipoproteins (LDL) by endothelial cells from smokers: a possible mechanism of smoking-related atherosclerosis*. Cardiovascular research, 1996. **31**(6): p. 975-983.

38. Cryer, P.E., et al., *Norepinephrine and epinephrine release and adrenergic mediation of smoking-associated hemodynamic and metabolic events*. New England journal of medicine, 1976. **295**(11): p. 573-577.
39. Winniford, M.D., et al., *Smoking-induced coronary vasoconstriction in patients with atherosclerotic coronary artery disease: evidence for adrenergically mediated alterations in coronary artery tone*. Circulation, 1986. **73**(4): p. 662-667.
40. Narkiewicz, K., et al., *Cigarette smoking increases sympathetic outflow in humans*. Circulation, 1998. **98**(6): p. 528-534.
41. Newby, D.E., et al., *Endothelial dysfunction, impaired endogenous fibrinolysis, and cigarette smoking: a mechanism for arterial thrombosis and myocardial infarction*. Circulation, 1999. **99**(11): p. 1411-1415.
42. Matetzky, S., et al., *Smoking increases tissue factor expression in atherosclerotic plaques: implications for plaque thrombogenicity*. Circulation, 2000. **102**(6): p. 602-604.
43. Mazzone, A., et al., *Cigarette smoking and hypertension influence nitric oxide release and plasma levels of adhesion molecules*. Clinical chemistry and laboratory medicine, 2001. **39**(9): p. 822-826.
44. Bazzano, L.A., et al., *Relationship between cigarette smoking and novel risk factors for cardiovascular disease in the United States*. Annals of Internal Medicine, 2003. **138**(11): p. 891-897.
45. Bermudez, E.A., et al., *Relation between markers of systemic vascular inflammation and smoking in women*. American Journal of Cardiology, 2002. **89**(9): p. 1117-1119.
46. Nowak, J., et al., *Biochemical evidence of a chronic abnormality in platelet and vascular function in healthy individuals who smoke cigarettes*. Circulation, 1987. **76**(1): p. 6-14.
47. Stefanadis, C., et al., *Unfavorable effect of smoking on the elastic properties of the human aorta*. Circulation, 1997. **95**(1): p. 31-38.
48. Celermajer, D.S., et al., *Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults*. Circulation, 1993. **88**(5): p. 2149-2155.
49. Barua, R.S., et al., *Dysfunctional endothelial nitric oxide biosynthesis in healthy smokers with impaired endothelium-dependent vasodilatation*. Circulation, 2001. **104**(16): p. 1905-1910.

50. Sumida, H., et al., *Does passive smoking impair endothelium-dependent coronary artery dilation in women?* Journal of the American College of Cardiology, 1998. **31**(4): p. 811-815.
51. Celermajer, D.S., et al., *Passive smoking and impaired endothelium-dependent arterial dilatation in healthy young adults.* New England Journal of Medicine, 1996. **334**(3): p. 150-155.
52. Johnson, H.M., et al., *Effects of smoking and smoking cessation on endothelial function: 1-year outcomes from a randomized clinical trial.* Journal of the American College of Cardiology, 2010. **55**(18): p. 1988-1995.
53. Kaufmann, P.A., et al., *Coronary heart disease in smokers: vitamin C restores coronary microcirculatory function.* Circulation, 2000. **102**(11): p. 1233-1238.
54. Kugiyama, K., et al., *Deficiency in nitric oxide bioactivity in epicardial coronary arteries of cigarette smokers.* Journal of the American College of Cardiology, 1996. **28**(5): p. 1161-1167.
55. Ichiki, K., et al., *Long-term smoking impairs platelet-derived nitric oxide release.* Circulation, 1996. **94**(12): p. 3109-3114.
56. Rooks, C., et al., *Effects of smoking on coronary microcirculatory function: a twin study.* Atherosclerosis, 2011. **215**(2): p. 500-506.
57. Mayhan, W.G. and G.M. Sharpe, *Chronic exposure to nicotine alters endothelium-dependent arteriolar dilatation: effect of superoxide dismutase.* Journal of applied physiology, 1999. **86**(4): p. 1126-1134.
58. Neunteufl, T., et al., *Contribution of nicotine to acute endothelial dysfunction in long-term smokers.* Journal of the American College of Cardiology, 2002. **39**(2): p. 251-256.
59. Puente-Maestu, L., et al., *Relationship between tobacco smoke exposure and the concentrations of carboxyhemoglobin and hemoglobin.* Archivos de bronconeumologia, 1998. **34**(7): p. 339-343.
60. Zevin, S., et al., *Cardiovascular effects of carbon monoxide and cigarette smoking.* Journal of the American College of Cardiology, 2001. **38**(6): p. 1633-1638.
61. Allred, E.N., et al., *Short-term effects of carbon monoxide exposure on the exercise performance of subjects with coronary artery disease.* New England Journal of Medicine, 1989. **321**(21): p. 1426-1432.

62. Aronow, W.S., et al., *Effect of cigarette smoking and breathing carbon monoxide on cardiovascular hemodynamics in anginal patients*. *Circulation*, 1974. **50**(2): p. 340-347.
63. Rose, G., et al., *A randomised controlled trial of anti-smoking advice: 10-year results*. *Journal of Epidemiology & Community Health*, 1982. **36**(2): p. 102-108.
64. Hjermmann, I., et al., *Effect of diet and smoking intervention on the incidence of coronary heart disease: report from the Oslo Study Group of a randomised trial in healthy men*. *The Lancet*, 1981. **318**(8259): p. 1303-1310.
65. Hurt, R.D., et al., *Myocardial infarction and sudden cardiac death in Olmsted County, Minnesota, before and after smoke-free workplace laws*. *Archives of internal medicine*, 2012. **172**(21): p. 1635-1641.
66. Health, U.D.o. and H. Services, *The health benefits of smoking cessation. A Report of the Surgeon General, Office of Smoking and Health*, 1990.
67. Ng, M., et al., *Smoking prevalence and cigarette consumption in 187 countries, 1980-2012*. *Jama*, 2014. **311**(2): p. 183-192.
68. Haddad, F., et al., *Right ventricular function in cardiovascular disease, part I: anatomy, physiology, aging, and functional assessment of the right ventricle*. *Circulation*, 2008. **117**(11): p. 1436-1448.
69. Ghio, S., et al., *Prognostic relevance of the echocardiographic assessment of right ventricular function in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension*. *International journal of cardiology*, 2010. **140**(3): p. 272-278.
70. Afilalo, J., et al., *Incremental value of the preoperative echocardiogram to predict mortality and major morbidity in coronary artery bypass surgery*. *Circulation*, 2012: p. CIRCULATIONAHA. 112.127639.
71. Hamon, M., et al., *Prognostic impact of right ventricular involvement in patients with acute myocardial infarction: meta-analysis*. *Critical care medicine*, 2008. **36**(7): p. 2023-2033.
72. Lang, R.M., et al., *Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging*. *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging*, 2015. **16**(3): p. 233-271.
73. Pirat, B., *How to assess right ventricular function with echocardiography?* *Turk Kardiyoloji Dernegi arsivi: Turk Kardiyoloji Derneginin yayin organidir*, 2014. **42**(2): p. 216-219.

74. Ogawa, Y., et al., *Natriuretic peptides as cardiac hormones in normotensive and spontaneously hypertensive rats. The ventricle is a major site of synthesis and secretion of brain natriuretic peptide.* Circulation Research, 1991. **69**(2): p. 491-500.
75. Ashikaga, H., et al., *Transmural myocardial mechanics during isovolumic contraction.* JACC: Cardiovascular Imaging, 2009. **2**(2): p. 202-211.
76. Buckberg, G.D., et al., *Ventricular structure–function relations in health and disease: Part I. The normal heart.* European Journal of Cardio-Thoracic Surgery, 2014. **47**(4): p. 587-601.
77. Cioffi, G., et al., *Right atrial size and function in patients with pulmonary hypertension associated with disorders of respiratory system or hypoxemia.* European Journal of Echocardiography, 2007. **8**(5): p. 322-331.
78. Gaynor, S.L., et al., *Right atrial and ventricular adaptation to chronic right ventricular pressure overload.* Circulation, 2005. **112**(9 suppl): p. I-212-I-218.
79. Voeller, R.K., et al., *Differential modulation of right ventricular strain and right atrial mechanics in mild vs. severe pressure overload.* American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology, 2011. **301**(6): p. H2362-H2371.
80. Holubarsch, C., et al., *Existence of the Frank-Starling mechanism in the failing human heart: investigations on the organ, tissue, and sarcomere levels.* Circulation, 1996. **94**(4): p. 683-689.
81. Gaynor, S.L., et al., *Reservoir and conduit function of right atrium: impact on right ventricular filling and cardiac output.* American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology, 2005. **288**(5): p. H2140-H2145.
82. Lazar, E.J., et al., *Atrial infarction: diagnosis and management.* American heart journal, 1988. **116**(4): p. 1058-1063.
83. Greenbaum, R., et al., *Left ventricular fibre architecture in man.* Heart, 1981. **45**(3): p. 248-263.
84. Wallbridge, D., et al., *Assessment of cardiac physiology by tissue Doppler echocardiography: a comparison with pressure recording during heart catheterization.* Br Heart J, 1995. **73**(suppl 3): p. 85.
85. Çaylı, M., et al., *Sol ventrikül diyastolik fonksiyonunun değerlendirilmesinde yeni bir yöntem: doku Doppler ekokardiyografi.* Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi, 2004. **32**(9): p. 618-625.

86. UMMAN, B., *M-Mod Ekokardiyografi*. *Turkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences*, 2005. **1**(42): p. 19-25.
87. BUĞRA, Z., *İki Boyutlu Ekokardiyografi*. *Turkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences*, 2005. **1**(42): p. 26-36.
88. Isaaaz, K., et al., *Doppler echocardiographic measurement of low velocity motion of the left ventricular posterior wall*. *American Journal of Cardiology*, 1989. **64**(1): p. 66-75.
89. McDicken, W., et al., *Colour Doppler velocity imaging of the myocardium*. *Ultrasound in medicine and biology*, 1992. **18**(6): p. 651-654.
90. UMMAN, B., *Doppler Ekokardiyografi*. *Turkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences*, 2005. **1**(42): p. 39-50.
91. Garcia, M.J., J.D. Thomas, and A.L. Klein, *New Doppler echocardiographic applications for the study of diastolic function*. *Journal of the American College of Cardiology*, 1998. **32**(4): p. 865-875.
92. BUĞRA, Z., *Doku Doppler ekokardiyografi*. *Turkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences*, 2005. **1**(42): p. 51-53.
93. Sutherland, G., et al., *Color Doppler myocardial imaging: a new technique for the assessment of myocardial function*. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 1994. **7**(5): p. 441-458.
94. Urheim, S., et al., *Myocardial strain by Doppler echocardiography: validation of a new method to quantify regional myocardial function*. *Circulation*, 2000. **102**(10): p. 1158-1164.
95. Vandecasteele, E., et al., *Prevalence and incidence of pulmonary arterial hypertension: 10-year follow-up of an unselected systemic sclerosis cohort*. *Journal of Scleroderma and Related Disorders*, 2017. **2**(3): p. 196-202.
96. Dandel, M., et al., *Strain and strain rate imaging by echocardiography-basic concepts and clinical applicability*. *Current cardiology reviews*, 2009. **5**(2): p. 133-148.
97. Amundsen, B.H., et al., *Noninvasive myocardial strain measurement by speckle tracking echocardiography: validation against sonomicrometry and tagged magnetic resonance imaging*. *Journal of the American College of Cardiology*, 2006. **47**(4): p. 789-793.
98. Sengupta, P.P., et al., *Left ventricular form and function revisited: applied translational science to cardiovascular ultrasound imaging*. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 2007. **20**(5): p. 539-551.

99. Takeuchi, M., et al., *The assessment of left ventricular twist in anterior wall myocardial infarction using two-dimensional speckle tracking imaging*. Journal of the American Society of Echocardiography, 2007. **20**(1): p. 36-44.
100. Henson, R., et al., *Left ventricular torsion is equal in mice and humans*. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology, 2000. **278**(4): p. H1117-H1123.
101. Park, S.-J., et al., *Left ventricular torsion by two-dimensional speckle tracking echocardiography in patients with diastolic dysfunction and normal ejection fraction*. Journal of the American Society of Echocardiography, 2008. **21**(10): p. 1129-1137.
102. Perry, R., et al., *Assessment of early diastolic left ventricular function by two-dimensional echocardiographic speckle tracking*. European Journal of Echocardiography, 2008. **9**(6): p. 791-795.
103. Ng, A.C., et al., *Comparison of Left Ventricular Dyssynchrony by Two-Dimensional Speckle Tracking Versus Tissue Doppler Imaging in Patients With Non-ST-Elevation Myocardial Infarction and Preserved Left Ventricular Systolic Function*. The American journal of cardiology, 2008. **102**(9): p. 1146-1150.
104. Saito, M., et al., *Determinants of left ventricular untwisting behavior in patients with dilated cardiomyopathy: analysis by two-dimensional speckle tracking*. Heart, 2008.
105. Wang, J., et al., *Left ventricular twist mechanics in a canine model of reversible congestive heart failure: a pilot study*. Journal of the American Society of Echocardiography, 2009. **22**(1): p. 95-98.
106. Sun, J.P., et al., *Differentiation of hypertrophic cardiomyopathy and cardiac amyloidosis from other causes of ventricular wall thickening by two-dimensional strain imaging echocardiography*. The American journal of cardiology, 2009. **103**(3): p. 411-415.
107. Lang, R.M., et al., *Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology*. Journal of the American Society of Echocardiography, 2005. **18**(12): p. 1440-1463.
108. Devereux, R.B., et al., *A population-based assessment of left ventricular systolic dysfunction in middle-aged and older adults: the Strong Heart Study*. American heart journal, 2001. **141**(3): p. 439-446.

109. Rosen, B.D., et al., *Hypertension and smoking are associated with reduced regional left ventricular function in asymptomatic individuals: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*. Journal of the American College of Cardiology, 2006. **47**(6): p. 1150-1158.
110. Kuznetsova, T., et al., *Prevalence of left ventricular diastolic dysfunction in a general population*. Circulation: Heart Failure, 2009: p. CIRCHEARTFAILURE. 108.822627.
111. Bennet, L., et al., *Diastolic dysfunction is associated with sedentary leisure time physical activity and smoking in females only*. Scandinavian journal of primary health care, 2010. **28**(3): p. 172-178.
112. Dalen, H., et al., *Cardiovascular risk factors and systolic and diastolic cardiac function: a tissue Doppler and speckle tracking echocardiographic study*. Journal of the American Society of Echocardiography, 2011. **24**(3): p. 322-332. e6.
113. Bansal, M., et al., *Feasibility and accuracy of different techniques of two-dimensional speckle based strain and validation with harmonic phase magnetic resonance imaging*. Journal of the American Society of Echocardiography, 2008. **21**(12): p. 1318-1325.
114. Teske, A.J., et al., *Echocardiographic quantification of myocardial function using tissue deformation imaging, a guide to image acquisition and analysis using tissue Doppler and speckle tracking*. Cardiovascular ultrasound, 2007. **5**(1): p. 27.
115. Mor-Avi, V., et al., *Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese Society of Echocardiography*. European Journal of Echocardiography, 2011. **12**(3): p. 167-205.
116. Ustun, N., et al., *Left ventricular systolic dysfunction in patients with ankylosing spondylitis without clinically overt cardiovascular disease by speckle tracking echocardiography*. Rheumatology international, 2015. **35**(4): p. 607-611.
117. Anthony, F.Y., et al., *Cardiac safety of paclitaxel plus trastuzumab and pertuzumab in patients with HER2-positive metastatic breast cancer*. The oncologist, 2016: p. theoncologist. 2015-0321.
118. Farsalinos, K., et al., *Acute and Chronic Effects of Smoking on Myocardial Function in Healthy Heavy Smokers: A Study of Doppler Flow, Doppler Tissue Velocity, and Two-Dimensional Speckle Tracking Echocardiography*. Echocardiography, 2013. **30**(3): p. 285-292.

119. Kalam, K., P. Otahal, and T.H. Marwick, *Prognostic implications of global LV dysfunction: a systematic review and meta-analysis of global longitudinal strain and ejection fraction*. Heart, 2014: p. heartjnl-2014-305538.
120. Feng, D., et al., *The association between smoking quantity and hypertension mediated by inflammation in Chinese current smokers*. Journal of hypertension, 2013. **31**(9): p. 1798-1805.
121. F Minicucci, M., et al., *Cardiac remodeling induced by smoking: concepts, relevance, and potential mechanisms*. Inflammation & Allergy-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Inflammation & Allergy), 2012. **11**(6): p. 442-447.
122. Kuznetsova, T., et al., *Left ventricular strain and strain rate in a general population*. European heart journal, 2008. **29**(16): p. 2014-2023.
123. Fischer, M., et al., *Prevalence of left ventricular diastolic dysfunction in the community: results from a Doppler echocardiographic-based survey of a population sample*. European heart journal, 2003. **24**(4): p. 320-328.
124. Rosenson, R.S., et al., *Dysfunctional HDL and atherosclerotic cardiovascular disease*. Nature reviews cardiology, 2016. **13**(1): p. 48.



Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

BAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	09.2017.744
	PROJE ADI	Sigaranın, Kardiyak Fonksiyonlar Üzerindeki Etkilerinin 'Speckle Tracking' Ekokardiyografi Yöntemi ile İncelenmesi
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÖNYANISI	Prof. Dr. Semiha Emsel ERYÜKSEL

KARAR ÖZETİ	Tarih: 08.02.2017 Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma hakkında deneyim ve bilgi beyanları alınmış ve görüşler, sorular, yanıtlar ve planlanan önlemler alınarak kararlaştırılmış ve gerçekleştirilebilirliği hakkında (bilimsel) ve kurullarınca değerlendirilmiştir ve ilgili etik kurullarınca (etik) kararına ilişkin olarak her türlü sorulara cevaplandırılmak üzere etik kurulunca kararlar alınmıştır. Etik kurulu aşağıdaki gibi karar almıştır.
-------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Fakülte Unvan / Adı / Soyadı	Kurum / Birim	Kararın - Etik Kurulu	Değerlendirme Yapılabilirliği		Tespitlenmiş Riskler		Tarih
			Var	Yok	Evet	Hayır	
Prof.Dr. Hacer ERDİKENLİ	İnönü Hastahane	M.E.Tıp Fakültesi/Beslenme	Var	Yok	Evet	Hayır	
Prof.Dr. Tülay ERGÜN	İnönü Hastahane	M.E.Tıp Fakültesi/Beslenme	Var	Yok	Evet	Hayır	
Prof. Dr. Şahin GÖRKEK	Tıp Fakültesi	M.E.Tıp Fakültesi/Çocuk	Var	Yok	Evet	Hayır	
Prof.Dr. Serhat KAYA	İnönü Hastahane	M.E.Tıp Fakültesi/Çocuk	Var	Yok	Evet	Hayır	
Prof.Dr. Müberrat ŞALİHOĞLU	Genel Cerrahi	M.E.Tıp Fakültesi/Çocuk	Var	Yok	Evet	Hayır	
Prof.Dr. Sema KURBAN	İnönü Hastahane	M.E.Tıp Fakültesi/Çocuk	Var	Yok	Evet	Hayır	
Prof.Dr. Serhat KAYA	İnönü Hastahane	M.E.Tıp Fakültesi/Çocuk	Var	Yok	Evet	Hayır	
Prof.Dr. Serhat KAYA	İnönü Hastahane	M.E.Tıp Fakültesi/Çocuk	Var	Yok	Evet	Hayır	
Prof.Dr. Serhat KAYA	İnönü Hastahane	M.E.Tıp Fakültesi/Çocuk	Var	Yok	Evet	Hayır	
Prof. Dr. Serhat KAYA	İnönü Hastahane	M.E.Tıp Fakültesi/Çocuk	Var	Yok	Evet	Hayır	
Doç. Dr. ERGARANCI AYDINER	Çocuk Hastahane - II	M.E.Tıp Fakültesi/Çocuk	Var	Yok	Evet	Hayır	
Doç.Dr. Mustafa KAYA	İnönü Hastahane	İnönü Hastahane/Çocuk	Var	Yok	Evet	Hayır	
Doç. Dr. Gökhan SERT	İnönü Hastahane	M.E.Tıp Fakültesi/Çocuk	Var	Yok	Evet	Hayır	
Doç.Dr. Figen BUDAK	İnönü Hastahane	İnönü Hastahane/Çocuk	Var	Yok	Evet	Hayır	
Doç.Dr. Figen BUDAK	İnönü Hastahane	M.E.Tıp Fakültesi/Çocuk	Var	Yok	Evet	Hayır	
Öğretim Üyesi NERGAZ	İnönü Hastahane	İnönü Hastahane	Var	Yok	Evet	Hayır	

