

**T.C.**

**ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**NONKARDİYAK KORONER ARTER DARLIĞI OLAN HASTALARDA  
FRAGMENTE QRS VARLIĞI İNİN DİJİTAL YASTOLUK PARAMETRELERLE İLİŞKİSİ**

**( UZMANLIK TEZİ )**

**DR. FERİD SEZER**

**TEZ DANIŞMANI**

**YRD. DOÇ.DR. MURAT MERİÇ**

**SAMSUN/ 2012**

## TE EKKÜRLER

htisas sürem boyunca yeti memde eme i geçen ba ta Anabilim dalı ba kanımız Prof.Dr. Özcan Yılmaz'a, tez danı manım Yrd.Doç.Dr. Murat Meriç'e , Prof. Dr. Mahmut ahin'e, Doç. Dr. Sabri Demircan'a, Doç.Dr.Okan Gülel'e, Yrd.Doç.Dr. Korhan Soylu'ya, Yrd.Doç.Dr. Halit Zengin'e , Yrd.Doç.Dr.Serkan Yüksel'e ilgilerinden ve desteklerinden dolayı te ekkür ederim.

Çalı ma arkada larımdan Dr. Ömer Gedikli ba ta olmak üzere kardiyoloji asistanlarına ;

Özverileri ile kardiyoloji servisinde iyi bir çalı ma ortamı sa ladıkları için tüm kardiyoloji hem ire ve personeline ;

Bugünlere gelmemde en büyük paya sahip olan aileme;

Bana her zaman ve her ko ulda destek olan sevgili e ime;

Te ekkür ederim.

## Ç NDEK LER

### SAYFA NO

TE EKKÜRLER	II
Ç NDEK LER	III
KISALTMALAR	V
TABLO L STES	VI
EK L L STES	VI
ÖZET	VII
ABSTRACT	VIII
1.G R VE AMAÇ	1
2.GENEL B LG LER	2
2.1. Fragmente QRS	2
2.1.1. Fragmente QRS Tanımı	2
2.1.2. Patofizyolojisi	2
2.1.3. Fragmente QRS ve Koroner Arter Hastalı ı	6
2.1.4. Fragmente QRS ölçümü	6
2.2. Koroner Arter Hastalı ı	8
2.2.1.Ateroskleroz	8
2.2.2. Ateroskleroz Histopatolojisi	10
2.2.3. Plak Yapısı ve Koroner Tablo li kisi	12
2.2.3.1. Kararlı (Stabil) Aterosklerotik plak	12
2.2.3.2. Kararsız(unstabil) Aterosklerotik plak	12
2.2.4. Ateroskleroz Risk Faktörleri	13
2.3.1. Kararlı Anjina Pektoris	13
2.3.2. Anginanın Fizyopatolojisi	14
2.3.3. Koroner Arter Hastalı ı Tanısında Stres Testleri	15
2.3.4. Farklı stres testlerinin KAH tanısındaki yerlerinin kar ıla tırılması	16
2.3.5 Konvansiyonel Koroner Anjiyografi	17
2.3.6. Konvansiyonel Koroner Anjiyografi Uygulama Metodu	17
2.3.7. Koroner Lezyonun De erlendirilmesi	18
2.3.8. Koroner Arter Hastalı ının Anjiyografik Sınıflaması	19
2.4. Diyastolik Fonksiyon Bozuklu u	19
2.4.1. Tanım ve Epidemiyoloji	19
2.4.2.Fizyopatoloji	21
2.4.3. Sol Ventrikül Sertli i ve Kompliyansı	23

2.4.4. Diyastolik Fonksiyon Bozuklu u Evreleri	27
2.4.5. Diyastolik Disfonksiyon Sebepleri	30
2.4.6. Konvansiyonel ve Doku Doppler Ekokardiyografi	31
2.4.7. Doku Doppler Ekokardiyografi	36
2.4.8. TE ndeksi	38

### **3.GEREÇ VE YÖNTEM**

3.1. Hasta Popülasyonu ve Çalışı maya Dahil Edilme Kriterleri	39
3.2. EKG De erlendirilmesi	40
3.3.Kan Basıncı Ölçümü	41
3.4. Vücut Kitle ndeksi Ölçümü	41
3.5. Anjiografik De erlendirme	41
3.6. Ekokardiyografik inceleme	41
3.7. statistiksel Analiz	42

<b>4. BULGULAR</b>	43
--------------------	----

<b>5. TARTI MA</b>	50
--------------------	----

<b>6. SONUÇ</b>	55
-----------------	----

<b>7. KAYNAKLAR</b>	56
---------------------	----

## KISALTMALAR

- AF:** Atriyal fibrilasyon  
**AK :** Açlık Kan şekeri  
**BNP:** Brain natriüretik peptid  
**BUN :** Kan Üre Azotu  
**DD :** Diyastolik Disfonksiyon  
**DDG:** Doku Doppler Görüntüleme  
**DM:** Diabetes mellitus  
**DT:** Deselerasyon zamanı  
**EF:** Ejeksiyon fraksiyonu  
**EKG :** Elektrokardiyografi  
**ESM:** Ekstra-selüler matriks  
**HT :** Hipertansiyon  
**HDL-K :** Yüksek Dansiteli Kolesterol  
**HLP:** Hiperlipidemi  
**IVCT:** zovolumetrik kontraksiyon zamanı  
**IVRT:** zovolumetrik relaksasyon zamanı  
**IVS :** İnterventriküler Septum Kalınlığı  
**KAG:** Koroner Anjiyografi  
**KAH :** Koroner Arter Hastalığı  
**LDL-K :** Düşük Dansiteli Kolesterol  
**LVH :** Sol Ventrikül Hipertrofisi  
**MPS:** Miyokardiyal Perfüzyon Sintigrafisi  
**NYHA:** New York kalp cemiyeti kalp yetersizliği skoru  
**PW:** Pulse Wave  
**SERCA:** Sarkoplazmik retikulum kalsiyum adenozin trifosfat  
**SVDD:** Sol Ventrikül Diastolik çap  
**SVPDK :** Sol Ventriküler Arka Duvar Kalınlığı  
**SPSS :** Statistical Packaget for Social Sciences  
**SKB :** Sistolik Kan Basıncı  
**TDI:** Doku Doppler Görüntüleme

<b>Tablo 1.</b> Gö üs a rısının klinik sınıflaması	14
<b>Tablo 2.</b> Kanada Kalp Cemiyeti'nin anjina pektoris sınıflaması	15
<b>Tablo 3.</b> Stres testlerinin KAH tanısındaki yerlerinin kar ıla tırılması	16
<b>Tablo 4.</b> Koroner arter hastalı ının Anjiografik sınıflaması	19
<b>Tablo 5.</b> Diyastolik disfonksiyon sınıflandırılması	29
<b>Tablo 6.</b> Grupların demografik özelliklerine göre kar ıla tırılması	43
<b>Tablo 7.</b> Gupların ilaç özelliklerine göre kar ıla tırılması	44
<b>Tablo 8.</b> Grupların biyokimyasal parametrelerine göre kar ıla tırılması	45
<b>Tablo 9.</b> Ekokardiyografik parametrelerin gruplara göre de erlendirilmesi	46
<b>Tablo 10.</b> Konvansiyonel Doppler Mitral akım ve Doku Doppleri Mitral anüler segment akım parametrelerin gruplara göre de erlendirilmesi	47
<b>Tablo 11.</b> Grupların E/Em oranları ayırımına göre da ılım de erleri	48
<b>Tablo 12.</b> Koroner lezyonlar açısından grupların da ılım de erleri	49

## EK L L STES

<b>ekil 1.</b> f-QRS ve LP birlikteli i	5
<b>ekil 2.</b> Fragmente QRS(fQRS). RSR' paterni ve varyantları ekilde görölmektedir.	7
<b>ekil 3.</b> Fragmente QRS örne i.	7
<b>ekil 4.</b> TE indeksi doppler görüntüleri	38
<b>ekil 5.</b> Grupların cinsiyet da ılımları	44
<b>ekil.6.</b> E/ Em' in gruplara göre da ılımı	49

## ÖZET

**Amaç:** Yapılan çalı malarda, elektrokardiyografideki (EKG) fragmente QRS'in (fQRS) bölgesel miyokardiyal skar ile ili kisi gösterilmi tir. Tıkayıcı koroner arter hastalıkları sonrası sistolik fonksiyonları etkilenmi hastalarda, miyokardiyal infarkt ve belirgin fibrotik skar dokusu alanının fragmente QRS ile ili kili oldu u çalı malarla desteklenmi tir. Bu çalı mada; kardiyak diyastolik disfonksiyon yapan risk faktörlerini büyük ölçüde dı layarak, normal sistolik fonksiyonlu, koroner anjiyografik olarak ispatlanmı nonkritik darlıkları olan koroner arter hastalarının, istirahat yüzey EKG'sinde saptanan fragmente QRS varlı ının, diyastolik parametreler üzerine olan etkisini konvansiyonel Doppler ve doku Doppler yöntemlerini kullanarak ara tırmayı amaçladık.

**Metod:** Çalı maya, anjinal yakınmaları olan ve koroner arter hastalı ı ön tanısı ile elektif artlarda koroner anjiyografisine karar verilen, treadmill testi / miyokardiyal perfüzyon sintigrafisi ile koroner iskemi ayırt edilemeyen hastalar veya nonkoroner sebepler yüzünden (aort anevrizması, periferik arter hastalı ı cerrahisi öncesi) koroner anjiyografisi yapılmı , anjiyografik olarak lezyonun damar çapına oranı % 50'nin altında veya alan olarak %70 'in altında belirgin iskemi yapmayan nonkritik darlıklı koroner arter hastalı ı olan, normal sistolik fonksiyonlu, yüzey EKG' sinde f-QRS saptanan 60 hasta ve benzer demografik özelliklere sahip yüzey EKG'sinde f-QRS olmayan 40 kontrol hastası dahil edildi. ki grup arasında konvansiyonel Doppler ve doku Doppler yöntemleri kullanılarak diyastolik parametreler kar ıla tırıldı. Fragmente QRS; majör koroner arter bölgesine uyan, birbirine bitik en az iki derivasyonda ikinci bir R dalgasının (R') varlı ı, R ya da S dalgasının çentikle mesi ya da R dalgasının fragmentasyonu (birden fazla R') olarak tanımlandı. Miyokart enfarktüsü hikayesi, EKG'de patolojik Q dalgası veya tipik dal blo u ya da inkomplet sa dal blo u, paze ritmi olan hastalar çalı madan dı landı. statistiksel analiz Ki-kare testi, Student t-testi ve normal da ılıma uyan verilerde Kolmogorov –Smirnov Testi, normal da ılıma uymayan verilerin kar ıla tırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı.

**Bulgular:** Konvansiyonel ekokardiyografiye göre, bölgesel doku Doppler parametrelerinde kontrol grubuna göre f-QRS saptanan hasta grubunda belirgin farklılıklar izlendi. Doku Doppler ekokardiyografi parametrelerinden Em (doku Doppler erken diastolik hız) ve Em/Am (erken ve geç diastolik hızlar oranı) oranları kontrol grubuna göre EKG'de f-QRS saptanan hasta grubunda daha dü ük bulundu ( $p<0,05$ ).

**Sonuç:** Çalı mamızın sonuçlarına göre yüzey EKG'sinde f-QRS varlı ında, sol ventrikül diyastolik fonksiyonu hem bölgesel hem de global olarak bozulmakta ve bu bozulma doku düzeyinde daha belirgindir. Sonuç olarak EKG'de fragmente QRS varlı ı diyastolik disfonksiyonun erken bir prediktörü olabilir.

**Anahtar kelimeler:** Fragmente QRS, Koroner arter hastalı ı, Diyastolik disfonksiyon, Ekokardiyografi

## ABSTRACT

**Aim:** In the previous studies, fragmented QRS (f-QRS) in electrocardiography (ECG) has been shown to be associated with regional myocardial scar. In the patients with abnormal systolic function after occlusive coronary artery diseases, the studies have revealed that the myocardial infarct and marked fibrotic scar tissue area is associated with fragmented QRS. Excluding most of the risk factors for cardiac diastolic dysfunction, in this study we sought to evaluate the effect of fragmented QRS on diastolic parameters using the methods of conventional Doppler and tissue Doppler in the patients with normal systolic function who have noncritical stenosis demonstrated in the coronary angiography.

**Method:** In this study, 60 patients with f-QRS in the surface ECG with the prediagnosis of coronary artery disease who have several indications such as ischemic signs in treadmill test / myocardial perfusion scintigraphy with anginal symptoms or noncoronary causes (before aortic aneurysm, peripheral arterial disease surgery) for coronary angiography to be performed, with normal systolic function who have noncritical stenosis with the ratio of lesion diameter to vessel diameter  $< 50\%$  and lesion area to vessel area  $< 70\%$ ; and 40 control patients with similar demographic characteristics without f-QRS in the surface ECG were included. Diastolic parameters were compared between two groups using the methods of conventional Doppler and tissue Doppler. Fragmented QRS were defined as the presence of a second R (R') wave, the notching of R or S wave, or the fragmentation of R wave (more than one R') in at least two consecutive leads compatible with epicardial coronary arteries. The patients with a history of myocardial infarction, pathological Q waves, typical bundle branch block or incomplete right bundle branch block, pacemaker rhythm in the ECG were excluded from the study. Statistical analysis was performed with Chi-square test, Student's t test, Kolmogorov-Smirnov test in the data consistent with the normal distribution; Mann-Whitney U test was used in the comparison of data that do not meet the normal distribution.

**Result:** Compared with conventional echocardiography, regional tissue Doppler parameters revealed significant differences in the patients with f-QRS.  $E_m$  (tissue Doppler early diastolic velocity) and  $E_m/A_m$  (the ratio of early and late diastolic velocities) from tissue Doppler echocardiography parameters were found to be lower in the patients with f-QRS compared with the control group ( $p < 0,05$ ).

**Conclusion:** According to the results of our study, the presence of f-QRS in the surface ECG is associated with the deterioration of left ventricular diastolic function both regionally and globally and this deterioration is more evident at tissue level. In conclusion, fragmented QRS in the surface ECG can be an early predictor of diastolic dysfunction.

**Key words:** Fragmented QRS, Coronary artery disease, Diastolic dysfunction, Echocardiography



## G R VE AMAÇ

Koroner arter hastalıkları (KAH), bütün dünyada olduğu gibi ülkemizde de önemli mortalite ve morbidite sebeplerinin başında gelmektedir <sup>1</sup>. Nüfusumuz geli mekte olan ülkelerdeki gibi genç yapıda iken, halkımızda koroner hastalık mortalitesinin, yaşlı nüfus yapısına sahip geli mi toplumlardaki kadar yüksek olması, hem günümüz, hem de gelecek için kaygı vericidir. Son iki dekatta koroner arter hastalığına yol açan risk faktörlerini tanımlamada çok büyük geli meler kaydedilmiştir. Yapılan geni epidemiyolojik çalışmaları sonucunda hastalığa yol açan majör risk faktörleri belirlenmiştir. Ancak toplumdaki koroner arter hastalığı prevalansını ve bazı hastalarda geli en prematür koroner arter hastalığı nedenini açıklamada bu klasik risk faktörleri tek başlarına yeterli olamamaktadır. Koroner arter hastalığının önemi, toplumdaki yaygınlığından, miyokard enfarktüsü, kalp yetmezliği, ani kardiyak ölüm ve benzeri sağlık problemleri ve getirdiği sosyoekonomik yüklerden dolayı büyükmektedir. KAH büyük oranda ateroskleroz zemininde geli mektedir. Ateroskleroz devamlı geli m gösteren, makroskopik olarak normal arterden, belirgin hasarlı rüptüre plaklı bir damara kadar geni perspektifte, hayatın çok erken dönemlerinden itibaren kesintisiz devam eden yaygın yapısal hastalıktır. Aterosklerotik süreç belirgin olarak intima tabakasında lokalize olmasına rağmen, arter duvarının diğer tabakaları da hastalıktan etkilenir. Sessiz ateroskleroz plaklarının ve belirgin risk altındaki hastaların erken saptanması, miyokard enfarktüsü ve anjinaların önlenmesi için gereklidir. Aterosklerozun klinik semptomları plak geli mi ve büyümesinden daha çok olumsuz plakların dejenerasyonu ve rüptürü ile ilişkilidir. Klinik bulgular ortaya çıktığında, organ tutulumu gerçekleşmiş olup artık uygulanacak olan tedavi, palyatif veya sekonder etkene yönelik olmaktadır. Bu sebeple yeni kardiyovasküler risk belirteçlerine, bunların erken tanımlanması ve risk sınıflamasına ihtiyaç duyulmaktadır <sup>2</sup>. KAH 'da miyokardiyal etkilenme kendini sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu, diyastolik kalp yetersizliği veya sistolik kalp yetersizliği şeklinde gösterebilir. Sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu subklinik miyokard hasarından klinik olarak belirgin kalp yetersizliğine geçi dönemine kadar uzun süre asemptomatik seyredebilir. Asemptomatik diyastolik disfonksiyon, semptomatik hastalıktan daha yaygındır. Semptomlar ortaya çıktığında, sistolik disfonksiyon semptomlarından ayırt edilemez. Asemptomatik subklinik evredeki bu hastaların değerlendirilmesinde Ekokardiyografi önemli bir yere sahiptir. Ekokardiyografi ile tespit edilen diyastolik disfonksiyon koroner arter hastalığının erken bir bulgusu olarak ortaya çıkabilmektedir.

Konvansiyonel Doppler tekniklerine(transmitral akım velositelerinin, deselerasyon zamanının ve izovolümetrik geveme zamanının de erlendirilmesi), valsalva manevrası ve doku Doppler yöntemlerinin (DDG)' de eklenmesiyle KAH 'da diyastolik disfonksiyon prevalansı daha do ru belirlenebilmektedir. Konvansiyonel Doppler tekniklerinin kısıtlılı ı önyük, artyük, kan viskositesi, sol ventrikül kitle ve ventrikül içi basınç gibi birçok parametreden etkilenmesidir. Günümüzde sol ventrikülün bazal segmentlerinden elde edilen ortalama pik sistolik ve pik diyastolik velositeler miyokard hasarın belirlenmesinde rutin uygulamada kolay ve geçerli parametreler olarak görülmektedir. Doku Doppler yöntemi ile mitral anuler velositenin ölçümü gibi yeni teknikler diyastolik fonksiyon de erlendirilmesinde, görece olarak ön yükten ba ımsızdır. Standart ekokardiyografi sinyalleri ile dü ük amplitüdde ve yüksek frekansta analizler yapılabildi inden kardiyak bo luklardaki kan akımı velositeleri de erlendirilebilir. Doku Doppler parametreleri ise yüksek amplitüd ve dü ük frekanslıdır. Bundan dolayı görece yük ba ımsız olarak duvar hareket velositelerinin ölçümüne izin verir. Yeni duyarlı tekniklerin geli mesi subklinik hastalı ın te hisini kolayla tırmaktadır.

Koroner arter hastalı ında sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarında görülen de i iklikler, miyokardiyal iskemi veya fibrozis'in diyastolik hemodinamlara etkileri ile ili kilidir. Sessiz miyokardiyal iskeminin varlı ında bile klinik olarak önemli sol ventrikül diyastolik disfonksiyonun geli ebilece i bildirilmi tir. Ventriküllerin diyastolik relaksasyonu, KAH' lı hastalarda iskemik ve normal miyokard segmentleri arasındaki relaksasyon asenkronisinden dolayı, sistolik fonksiyonlarından ba ımsız selektif olarak bozulabilmektedir. Subklinik Myokardiyal hasarın indirek belirtisi olan istirahat yüzey EKG'sinde görülen fragmente QRS in varlı ı ve fibrotik skar arasındaki ili ki daha önce yapılan çalı malarla gösterilmi tir <sup>3,13,14,16</sup>. Fragmente QRS (fQRS) 12 derivasyonlu standart yüzey EKG'sinde ileti gecikmesini gösteren depolarizasyon anomalisidir. EKG'de fQRS olu umu, miyokardiyal fibrotik skar dokusu nedeniyle ventrikülün homojen olmayan aktivasyonu ile açıklanmaktadır. Tıkayıcı koroner arter hastalıkları ( STEMI, nonSTEMI ) sonrası sistolik fonksiyonları etkilenmi , miyokardiyal infark ve belirgin fibrotik skar dokusu (Kardiyak Magnetik Rezonans, Pozitron Emisyon Tomografisi ve Nükleer Stress Testleri ile saptanmı olup) alanının fragmente QRS ile olan ili kisi, f-QRS 'in miyokardiyal hasarın indirek göstergesi olabilece i, mortalite ve morbidite üzerine olan etkisi çalı malarla açıklanmaya çalı ılmı tir <sup>3,7,8,9</sup>.

Miyokard infarktüsü olgularının ço u, kritik olmayan %50' nin altında darlık olu turan hassas plakların rüptüre olmasından meydana geldi i bilinmektedir. Ancak her zaman plak rüptürleri geni alan enfarktüsüyle sonuçlanmaz. Hassas ve rüptüre olmu bu plaklardan koroner arter distaline mikroembolliler sonucu olu an infarkt alanları, sistolik fonksiyonları etkilemeden bölgesel fibrotik skar alanlarına yol açabilmektedir <sup>5</sup>.

Daha önce nonkritik koroner arter hastalarında fragmente QRS'in varlı ı ve diyastolik parametreler üzerine olan etkisi ara tırılmamı tır.

Bu çalı mada; kardiyak diyastolik disfonksiyon yapan risk faktörlerini büyük ölçüde dı layarak, normal sistolik fonksiyonlu, koroner anjiografik olarak ispatlanmı nonkritik darlıkları olan koroner arter hastalarının, istirahat yüzey EKG'sinde saptanan fragmente QRS varlı ının, diyastolik parametreler üzerine olan etkisini konvansiyonel Doppler ve doku Doppler yöntemlerini kullanarak ara tırmayı amaçladık.

## **2. GENEL B LG LER**

### **2.1. FRAGMENTE QRS**

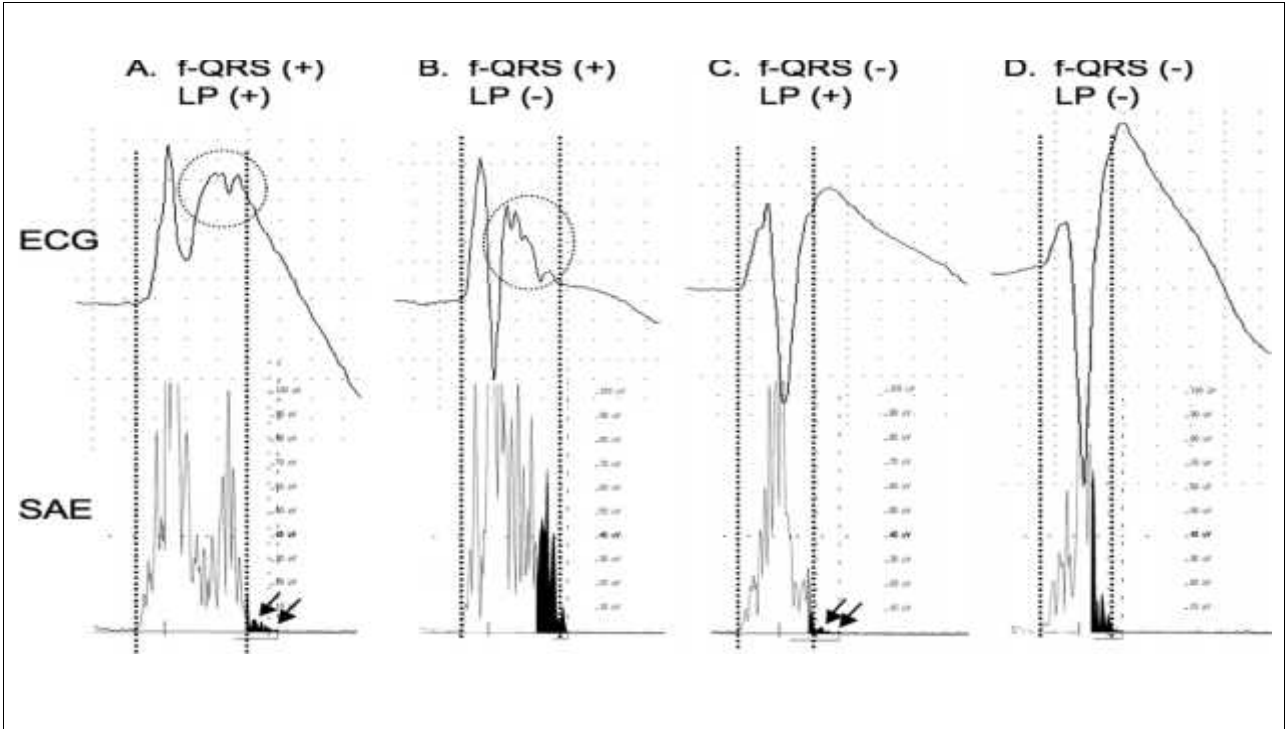
#### **2.1.1. TANIM:**

Fragmente QRS (fQRS) 12 derivasyonlu standart yüzey EKG'sinde ileti gecikmesini gösteren depolarizasyon anomalisidir. EKG'de fQRS olumu, miyokardiyal fibrotik skar dokusu nedeniyle ventrikülün homojen olmayan aktivasyonu ile açıklanmaktadır<sup>3,7,14</sup>.

#### **2.1.2. Patofizyoloji**

Kardiyomiyosit ölümü, apoptozis veya nekrozis ya da her ikisiyle birden meydana gelebilir. Bu iki farklı hücre ölümü farklı sonuçlara yol açar. Nekroz sonrası skar veya önemli interstisyel kollajen birikimi görülürken, apoptotik hücre ölümünde bu görülmez. Kardiyomiyositler ir-reversibl olarak zedelendikleri zaman rejenerere olamazlar. Çünkü miyokard, kayıp olan hücreleri yerine koyabilecek yetenekteki miyojenik kök hücrelerden yoksundur. Nekroz yüzünden miyosit kaybı olan ventriküllerin yapısal bütünlü ünü salamak ve inflamasyon alanını yeniden düzenlemek için hızlı tamir olayı başlar. Başlangıçta inflame alanına inflamatuvar hücreler gelir ve düzenleyici peptidler aktive olurlar. Nekroze miyokard bölgesinde kardiyomiyositlerin yerini fibroblastlar ve kollajen ipliklerden zengin baş dokusunun alması sonucu de i ik derecelerde fibrotik skar dokusu olmaktadır<sup>39,43</sup>. KAH, enfeksiyöz hastalıklar, toksik maddeler, infiltratif hastalıklar, depo hastalıkları, radyasyon, endokrin hastalıklar, otoimmün hastalıklar, hipertansiyon ve ileri ya miyokardiyal fibrozis etyolojisinde önemli yer almaktadır. Fragmente QRS(fQRS ) varlığı iskemik- noniskemik kardiyomiyopati hastalarda, aritmojenik sağ ventrikül displazisi/kardiyomiyopatisinde, amiloidoz, depo hastalıklarında ve Brugada sendromunda artmış mortalite ve morbidite için bir substrat olarak kabul edilmektedir<sup>4,10,11,13,17,18,20-23</sup>. Miyokardiyal fibrotik skar 'ın yapısal ve elektrofizyolojik ortamı hazırlattığı, mikro-reentry halkalarını oluşturduğu, aktivasyon potansiyelinde de i ikli e yol açıp QRS' te fragmentasyona ve fragmente alanda ventriküler geç potansiyellere sebep olarak ventriküler aritmiler olumunda rol aldığı savunulmaktadır<sup>9,13,14,17-19,22,23</sup>.

Aritmojenik substratın de erlendirilmesinde kullanılan noninvaziv testlerden, klinik olarak kolayca uygulanabilen sinyal ortalamalı EKG, ventriküler aritmiler için önemli bir prediktör olarak kabul edilen “ventriküler geç potansiyellerin” varlığı nın incelenmesini sa lamaktadır. Homojen olmayan miyokard depolarizasyon zamanının nedeni; bölgesel ileti yava laması veya ileti yolu de i mesi sonucu aksiyon potansiyel süresindeki gecikme ile olu an QRS fragmentasyonu ile açıklanmaktadır. Fibrotik alanlardaki yava iletili bölgelerden kaynaklanan geç potansiyellerin genellikle gecikmi ventriküler depolarizasyonu gösterdi i ve bu eklede refrakter periyoddan çıkmı olan kom u miyokard bölgelerinde elektriksel homojenli i bozarak ventriküler aritmilere neden oldu u belirtilmektedir <sup>17,18,22</sup>.



**ekil 1.** f-QRS ve LP birlikteli i (Morita H et al. Circulation 2008;118:1967-1704)

Nonhomojen ileti de i imi, monofazik aksiyon potansiyel ölçümleriyle gösterilebilir ancak giri imsel elektrofizyolojik çalı malar gerekti i için rutin olarak kullanılmamaktadır <sup>23</sup>.

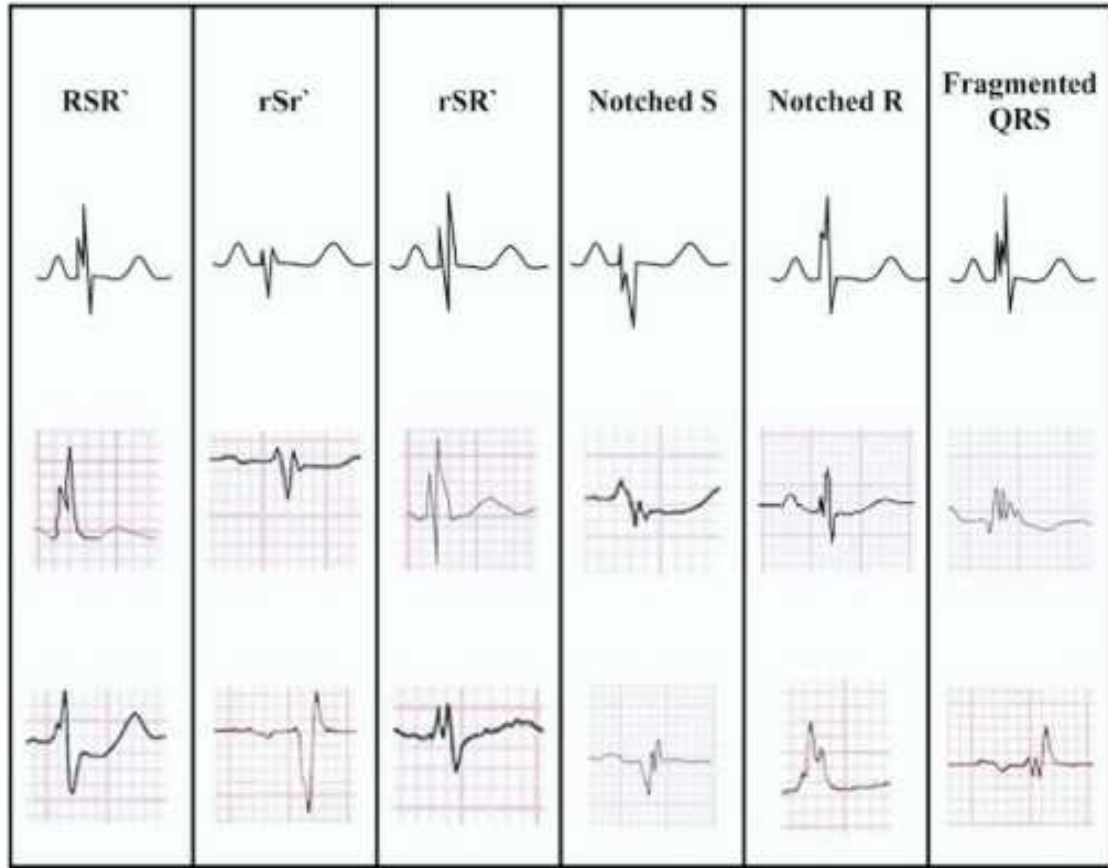
### 2.1.3. Fragmente QRS Ve Koroner Arter Hastalığı

Tıkaçıcı koroner arter hastalığı sonrası gelişen miyokardiyal fibrotik skar, yüzey EKG'sinde erken, orta ve geç dönemde depolarizasyon gecikmesine yol açarak QRS'te fragmentasyona sebep olmaktadır<sup>7,11,14,15</sup>. KAH'ında sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarında görülen defisitlikler, miyokardiyal iskemi veya fibrozisin diyastolik hemodinamiklere etkileri ile ilişkili olduğu belirtilmiş olup, noniskemik KAH varlığında bile klinik olarak önemli ventriküler diyastolik disfonksiyon gelişebileceği bildirilmiştir, ancak oluşum mekanizması hakkında veriler yeterli değildir<sup>9,11,119,120</sup>. KAH altında yatan esas neden, ateroskleroza yol açan koroner endotel fonksiyon bozukluğudur. Endotel disfonksiyonu, enflamasyon, lipid birikmesi ve fibromüsküler hiperplazi ile koroner aterosklerotik plak meydana gelmekte, oluşan bu plak yırtılmaya ve ardından pıhtı oluşmasına, mikroemboli ve infarktlara son derece meyillidir<sup>5,6</sup>. Noniskemik KAH'da mikroinfarkt ve mikroembolilerin sebep olduğu bölgesel miyokardiyal fibröz ve skar dokusunun QRS fragmentasyonu ile ilişkili olabileceği savunulmaktadır<sup>8,9,11,15,16,18</sup>. Miyokardiyal fibrozisin varlığının, yerleşiminin saptanmasında altın standart endomiyokardiyal biyopsi olmasına rağmen noninvazif görüntüleme teknikleri olan kardiyak magnetik rezonans, miyokardiyal perfüzyon sintigrafisi (GATET SPECT), PET (pozitron emisyon tomografisi) ile görüntüleme yüksek doğruluk ve güvenilirlikleri sebebiyle tanıda önemli bir yer tutmaktadırlar<sup>3,11</sup>.

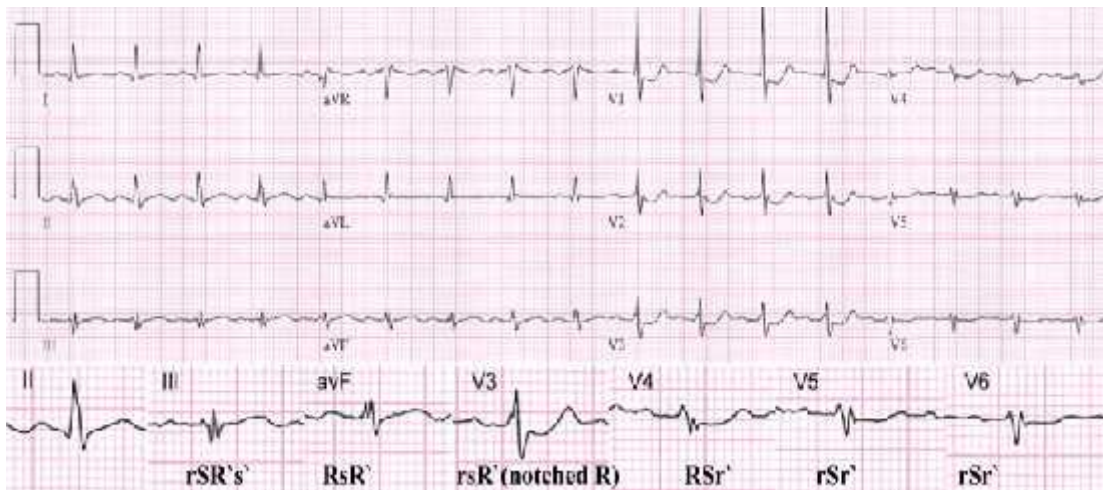
### 2.1.4. Fragmente QRS Ölçümü:

Standart ekstremit ve göğüs derivasyonları kullanılarak çekilen Elektrokardiyografi 'de Fragmente QRS ( fQRS ), majör koroner arterlerin beslediği alanlara karşılık gelen inferior saha ( D II, DIII, avF ), anterior saha (V1-V5), lateral bölge (DI-avL, V6) 'de birbirini takip eden iki derivasyondaki QRS ( < 120 msn) morfolojilerinin farklı RSR' paterni içermesi olarak tanımlanır<sup>3,14,17,18,22,23</sup>. Bu farklı morfolojiler ek R dalgası (R')ya da R dalgasının sonunda ya da S dalgasının sonunda çentiklenme, ya da birden fazla R'dalgası bulunması olarak kabul edilir.

Tipik dal bloğu paterni olması (QRS>120msn) ve inkomplet sağ dal bloğu olması, patolojik Q dalgası varlığı, LVH Ekg bulguları, Atrial fibrilasyon, pace-maker ritmi, digital kullananlar da QRS fragmentasyonu aranması yanlı pozitif sonuçlara yol açabilir.



**ekil 2 .** Fragmente QRS (fQRS) . RSR' paterni ve varyantları ekilde görülmektedir.  
(Circulation.2006;113:2495-2501)



**ekil 3 .** Fragmente QRS(fQRS) örne i

## 2.2. KORONER ARTER HASTALI I

Koroner arter hastalı ı (KAH) tüm dünyada morbidite ve mortalitenin en önemli nedenidir. Özellikle geli mi ülkelerde hastalı ın artan sıklı ı ve sa lık harcamalarının büyük bölümünü olu turması dikkatleri KAH üzerine çekmi tir. Koroner arter hastalı ının önemi, toplumdaki yaygınlı ından, neden oldu u myokard enfarktüsü, kalp yetmezli i, ani kardiyak ölüm ve benzeri sa lık problemleri ile getirdi i sosyoekonomik yüklerden dolayı büyümektedir. KAH' nda epikardiyal koroner arterlerin ateromu dı ında, nadiren konjenital anomaliler, myokardiyal bridge, radyasyon ve koronerleri tutan arterit gibi durumlarda da darlı a neden olan sendromlar görülebilmektedir. KAH altında yatan esas neden, ateroskleroza yol açan koroner endotel fonksiyon bozuklu udur. Endotel disfonksiyonu, enflamasyon, lipid birikmesi ve fibromüsküler hiperplazi ile koroner aterosklerotik plak meydana gelmesiyle neticelenir. Bu plak yırtılmaya ve ardından pıhtı olu umuna son derece meyillidir.

### 2.2.1. Ateroskleroz

Ateroskleroz; orta ve büyük çaplı arterlerin, intima ve media tabakasında önce endotel fonksiyon bozuklukları ile ba layan, daha sonra aterosklerotik plak geli mi ile devam eden ve hayatın çok erken dönemlerden itibaren kesintisiz devam eden yaygın yapısal hastalı ıdır. En sık koroner arterler, aort, iliofemoral arterler, karotis tutulurken daha dü ük sıklıkla intrakraniyel arterler de tutulmaktadır. Epikardiyal koroner arterlerin vücutta ateroskleroza en yatkın damarlar olmasına kar ın intramiyokardiyal arterler ateroskleroza oldukça dirençlidirler <sup>49</sup>. Aterosklerozun hastalık süreci, primer olarak arter duvarının intima tabakasına sınırlıdır. Bu tabaka lipidler ve enflamatuar hücreler tarafından infiltre olur ve de i ik derecelerde fibrozis geli ir <sup>50</sup>. Aterosklerotik süreç belirgin olarak intimada lokalize olmasına ra men, arter duvarının di er tabakalarında hastalıktan etkilenir. Plakların arkasındaki media tabakasında, ço unlukla dü z kas hücresi kaybı ile birlikte atrofi görülür. Bu durum media tabakasındaki hücrelere besin deste inin azalmasına ve mediyal dü z kas hücrelerinin birço unun intimaya göç etmi oldu u gerçe ine ba lı olabilir. Mediyal atrofının sonucu olarak arter dilate olur. Ancak son dönemden önce bile, mediyada remodeling olu ur ve plakla uyum sa lamak için damar geni ler ve böylece lümenin boyutları korunmu olur.



Sonuç olarak arter ciddi ateroskleroz olmasına rağmen anjiyografik de erlendirmede normal görünebilir. Bu durum aterosklerozun anjiyografik olarak de erlendirilmesinde önemli bir problem olur. Genel olarak anjiyografide bir plak görüldü ünde bunun yeni bir plak de il, “buz da ının görünen kısmı” oldu u dü ünülür. Ateroskleroz arterleri düzenli bir ekilde tutmaz, fokal bir hastalıktır. Hastalı ın fokal olma özelli i, ateroskleroz geli mesi açısından hiperlipidemi, hipertansiyon, sigara ve diabet gibi risk faktörlerinin sistemik olması ve arteriyal sistemin tüm bölümlerini benzer ekilde etkileyebilme olasılı ı ile ters dü mektedir. Bu durum, sistemik risk faktörlerinin lokal faktörlerle uyum içinde etki etmesi gerekti ini açık bir ekilde göstermektedir. Bu lokal faktörlerden biri kan akımı tarafından olu turulan shear strestir. Aterosklerotik plaklar arteriyal sistemde tesadüfi olarak geli mezler. Daha çok lümen yüzeyi ile dü ük dansiteli lipoprotein (LDL) gibi kandaki partiküller arasında etkile im süresinin artmı oldu u dü ük shear stresi bulunan dallanma bölgelerine yakın yerlerde yerle irler. Bu durum lipoproteinlerin transendotelial difüzyonunda artı la ve hiperlipidemi varlı ında subendotelial matrikste lipid birikiminde artı la ili kilidir<sup>25</sup>. Aterosklerozun klinik semptomları plak geli imi ve büyümesinden daha çok olu mu plakların dejenerasyonu ve rüptürü ile ili kilidir. Lipid birikimi ve fibrozisle birlikte plak geli imi nadiren kan akımını önemli ölçüde sınırlandıracak derecede büyük lezyonlara neden olur. Bu durumda bile koroner arterlerde pla ın yava olu umu küçük kollateral damarların olu ması için yeterli zaman sa lamı olur. Akut miyokard infarktüsü ve kararsız anjina vakalarında plaklar hemen her zaman rüptüre olmu lezyonlar üzerinde trombüs olu umuna ba lanırlar. Bilinen koroner kalp hastalı ı olan hastalarda ateroskleroz tedavisi primer olarak plak stabilizasyonu üzerinde odaklanmalıdır. Lipid dü ürücü ilaç kullanılan çalı malardan elde edilen deneyimler plak stabilizasyonunun kardiyovasküler olayların azalmasından sorumlu major bir faktör olabilece inide göstermektedir<sup>26</sup>. Bozulmu endotel yapısı ve inflamasyon aterosklerotik olayın ba lamasında ve ilerlemesinde önemli rol oynar. Arter intimasında plazmadan kaynaklanan aterojenik lipoproteinlerin birikmesine kar ı karma ık bir inflamatuvar ve fibroproliferatif yanıt meydana gelir<sup>27</sup>.

Normal sa lıklı endotel anti-inflamatuvar, anti-trombotik ve vazodilatör özelliklere sahiptir. Böylece tromboz ve lökosit diapedezi engellenmi olur.

Ancak proaterojenik faktörler endotelin bu özellikleri kaybetmesine ve sonucunda endotel disfonksiyonuna sebep olurlar.

### **2.2.2. Aterosklerozun Histopatolojisi:**

Uzun yıllar boyunca yapılan incelemelerde üç tip aterosklerotik plak tarif edilmiştir:

- Yaşlı çizgilenmeler
- Fibröz plaklar
- Komplike lezyonlar

Yaşlı çizgilenmeler çok sayıda lipit damlacıkları ile dolu makrofajların intimada birikmesinden oluşur. Lipit damlacıkları, spesifik bir temizleyici reseptör tarafından alınan, okside olmuş veya toplanmış LDL den kaynaklanan kolesterol esterlerinden oluşur. Makroskopik olarak kan akımı yönünü takip eden sarı çizgiler şeklinde görülür<sup>29</sup>. Aterosklerozun öncül lezyonu olan yaşlı çizgilenmeyi oluşturan köpük hücreleri hiperlipidemi ile inflamasyon arasındaki ilişkinin bir diğer kanıtıdır.

Damar intimasına göç ettikten sonra makrofaja dönüşen monosit hücrelerinin LDL'yi fagosite etmesi sonucu köpük hücreleri oluşmaktadır<sup>30,31</sup>. Endotel hücreleri, köpük hücreleri ve diğer inflamatuvar hücreler, salgıladıkları sitokinler ve büyüme faktörleri aracılığıyla damar duvarına inflamatuvar hücre göçünü artırırlar<sup>31</sup>. Yaşlı çizgilenmeden stenotik bir lezyona giden düz kas hücre migrasyonu ve kollajen sentezini içeren daha karmaşık bir süreçtir. inflamatuvar uyarılarla birlikte düz kas hücresi intimaya göç eder ve kollajen sentezleyen bir fenotipe dönüşür. Bir yandan kollajen sentezlenirken diğer yandan ortamda bulunan proteolitik enzimler mevcut kollajeni yıkar ve trombojenik açıdan zengin nekrotik bir çekirdek oluşur. Salgılanmaya devam eden sitokinlerle devam eden inflamasyon ve sentez sonucunda plak büyümeye ve lümeninde obstrüksiyona yol açmaya başlayacaktır. Bu nokta klinikte anginanın ortaya çıktığı ve aterosklerozun belirti vermeye başladığı noktadır<sup>32</sup>. Aterosklerotik plak büyüdükçe, damar duvarının lümen açıklığını korumak için kompensatuvar olarak genişlemesi sonucu (pozitif yeniden şekillenme) plak yükü artsa dahi damarda tıkanıklık derecesi artmayabilir. Bu da anjiyografik olarak, ciddi daralma olarak nitelendirilmeyen birçok darlığın plak yükünün çok fazla olabileceğini gösterir.

Damar çapındaki yeniden ekillenmeden matriks metalloproteinaz isimli bir grup enzimin sorumlu oldu u dü ü nlmektedir <sup>33</sup>. Aterosklerotik plak içindeki inflamatuvar hücreler ve salgıladıkları sitokinler sadece pla ın olu umu ve büyümesine sebebiyet vermezler. Aynı zamanda plak yırtılması ve trombüs geli iminde de aktif rol oynarlar <sup>32,34</sup>. Yırtılma potansiyeli yüksek olan plaklar (hassas plak) fibröz ba lı ın ince, lipid ekirde in büyük ve inflamatuvar hücrelerin yo un oldu u plaklardır. Pla ın stabilitesi ekstraselüler matriks elemanları ile lipid çekirdek ve inflamatuvar hücreler tarafından salınan sitokinler arasındaki dengeye ba lı olarak de i ir <sup>35</sup>. Plak stabilitesini koruyarak büyürse zamanla angınaya yol açan darlıklarlara neden olabilir. Damar lümeninde %50'den fazla daralma olması durumunda anginal semptomlar geli ebilir. Bu darlıkların olu turdu u iskemiye ortadan kaldıran yöntem, perkütan koroner ya da koroner by-pass yoluyla kan akımınının arttırılmasıdır.

Bu yöntemlerle stabil koroner arter hastalarında semptomlar giderilmekle beraber mortaliteyi azaltıcı etki gözlenmez <sup>36</sup>. Koroner aterosklerotik plakların geli imi stabil de ildir, her ya lı çizgilenme ileri lezyona dnmez ancak bir kısmının ileri lezyonlara de i ti i gösterilmi tir.

AHA damar lezyonları komitesi, lezyonun ilerleme sürecini sekiz de i ik safhaya ayıran bir sınıflama ne srm tr <sup>37,42</sup>.

- **Tip I lezyon:** En erken lezyondur. Minör lipit birikimleri ve seyrek makrofaj köpük hücreleri ile karakterizedir.
- **Tip II lezyon:** Makrofaj köpük hücreleri daha fazla sayıdadır ve klasik olarak ya lı çizgilenmeler ekleinde organize olmu tur.
- **Tip III lezyon:** Tip II ve Tip IV arasında ara lezyondur. Tip II'den ayırt edici özelli i kk ekstraselüler lipit depozitlerinin varlı ıdır.
- **Tip IV lezyon:** Bu grupta extraselüler lipit miktarı artmı ve hücreden yoksun bir kolesterol depozit havuzu olu mu tur. Lipit ekirde i, enflamatuvar hücreler tarafından evrenmi ve ince bir düz kas hücre tabakası ve ba dokusu tarafından kaplanmı tır. Tip IV lezyonlar genellikle klinik olarak sessiz olmasına ra men VUS, MRG, MSCT vb. ile bu lezyonların tanınması önemli olacaktır.

• **Tip V lezyon:** Lipit çekirde ini kaplayan fibröz dokuda artı ile karakterizedir. Kollajen ço u zaman tip V lezyonların önde gelen özelli idir. Tip V lezyonlar ço unlukla çok büyüktür ve bu nedenle arterde remodeling ile kompanzasyon gerçeikle emez sonuçta lümen daralır.

• **Tip VI:** Trombotik depozitler veya kanama içeren plaklardır. Bu lezyonların geli mesinin temel nedeni plak yırtılmasıdır ve subendoteliyal fibröz dokuda fissürler, erozyon ve ülserasyonlar sık olarak gözlenir. Tip VI lezyon geli mesi klinik semptomlar olmaksızın gerçeikle ebilir.

• **Tip VII ve VIII** lezyonlar lipit içermeyen veya az miktarda lipit içeren, kalsiyum depozit kitleleri içeren (Tip VII lezyonlar ) veya ön planda kollajenden olu an (Tip VIII lezyonlar) ilerlemi lezyonlardır. Bu lezyonların hastalı ın son safhasını yansıttı ına inanılmaktadır. Plak kalsifikasyonunun klinik önemi belirgin de ildir ama lezyonları daha az elastik ve gerilim kuvvetlerine kar ı daha duyarlı hale getirir. Tip VIII lezyonlar tip IV, tip V lezyonlara göre daha stabildir.

### **2.2.3. Plak Yapısı ve Klinik Tablo ile li kisi:**

#### **2.2.3.1. Kararlı (Stabil) Aterosklerotik plak**

Komplike olma riski dü ük olan plaklar kararlı plak olarak nitelendirilir. Kararlı pla ın kalın bir fibröz ba lı ı vardır. Fibröz ba lı ın kalınlı ı pla ın her bölgesinde kesitsel olarak e it düzeydedir. Bu özellik pla ın çevresel gerilme stresini azaltır. Kalın bir fibröz ba lı a kar ılık, lezyon hacminin en fazla %40'ını olu turan lipit çekirdek vardır; dü z kas hücresi ve kollajen bakımından zengin, inflamasyon hücrelerinin sayısı azdır. Bu özellikler ta ıyan bir aterom pla ı lümeninde kritik düzeyde daralma yapacak kadar büyür ise olu turaca ı klinik tablo kararlı angina pektoristir.

#### **2.2.3.2. Kararsız (unstabil) Aterosklerotik plak**

Kolay hasar görebilecek, bir ba ka deyi ile komplikasyon riski yüksek plaklar kararsız plak olarak nitelendirilirler. Lipidden zengin ve yumu ak plaklar, kollajenden zengin ve sert plaklara göre daha hassas ve yırtılmaya daha yatkındırlar. Üstelikte doku faktör içeri inin yüksek olması nedeniyle plaklar yırtıldıktan sonra daha trombojenik olurlar <sup>27</sup>. Kararlı pla ın aksine kararsız plakların kollajen içeri i azalmı ,

ince bir fibröz ba lı ı mevcut olup, plak hacminin %40'ından fazlasını lipid çekirdek olu turmaktadır. Çok sayıda inflamasyon hücresine kar ılık az sayıda düz kas hücresi içerirler. Pla ın hassasiyetini arttıran di er bir faktörde inflamasyonun varlı ı ve düz kas hücre eksikli i nedeniyle bozulan onarımdır. Bir aterom pla ının komplike olması için koroner arteri kritik düzeyde daraltması gerekmez. Ayrıca plak büyüklü ü ve darlı ın iddeti de plak hassasiyeti konusunda hiçbir ey ifade etmez <sup>39</sup>. Miyokard iskemisine neden olmayacak kadar küçük plaklar da, e er kararsız özelliklere sahiplerse, zedelenecek AKS'ye yol açabilirler.

#### **2.2.4. Ateroskleroz Risk Faktörleri**

Bugüne dek yapılan epidemiyolojik ve klinik çalı malarda KAH'na yol açan çok sayıda risk faktörü tanımlanmı tır. Risk faktörlerini de i tirmenin ba ta yüksek risk altındakiler olmak üzere Kardiyovasküler hastalık (KVH) mortalitesini ve morbiditesini azalttı ı gösterilmi tir. Koroner kalp hastalı ı çok faktörlü oldu undan bireyin bütün risk faktörlerinin birlikte de erlendirilmesi önem ta ır.

**Koroner kalp hastalı ının günümüzde kabul edilen önemli risk faktörleri unlardır:**

- Ya (erkeklerde 45, kadınlarda 55 veya erken menopoz)
- Aile öyküsü (birinci derece akrabalarından erkekte 55, kadında 65 ya ından önce koroner arter hastalı ı bulunması)
- Sigara kullanma
- Hipertansiyon (kan basıncı 140/90 mmHg veya antihipertansif tedavi görüyor olmak)
- Hiperkolesterolemi (total kolesterol 200 mg/dl, LDL -kolesterol 130 mg/dl)
- Dü ük HDL-kolesterol de eri (<40 mg/dl )
- Diabetes mellitus
- Yeni risk faktörler: Homosistein yüksekli i, hsCRP yüksekli i, Lp (a) yüksekli i, BNP, proBNP yüksekli i, protrombotik faktörler, sCD40L yüksekli i <sup>45-48</sup>.

#### **2.3.1. KARARLI ANGINA PEKTOR S**

Kararlı angina, tipik olarak efor ve duygusal stresle ortaya çıkan ve istirahat ya da nitrogliserinle geçen, gö üs, çene, omuz, sırt ya da kollarda a rı hissedilen bir klinik sendromdur. Daha az tipik olarak, rahatsızlık epigastrik alanda da hissedilebilir.

## Gö üs a rısının klinik sınıflandırması

<u>Tipik angina(kesin)</u>	<u>A a ıdaki özelliklerden üçü bulunur:</u> <ul style="list-style-type: none"><li>- Karakteristik kalite ve süreli gö üs a rısı</li><li>- Eforla ya da duygusal stresle ortaya çıkar</li><li>- istirahat ve / veya GTN ile geçer</li></ul>
<u>Atipik angina(olası)</u>	<u>Yukarıdaki özelliklerden ikisi vardır</u>
<u>Kardiyak olmayan gö üs a rısı</u>	<u>Yukarıdaki özelliklerden biri vardır veya hiçbiri yoktur</u>

**Tablo I:** Gö üs a rısının klinik sınıflaması ( ESC 2006-Kararlı anjina pektoris tedavi klavuzu)

Anginalı hastaların ciddiyetini belirlemek ve sonucunu tahmin etmek için çe itli sınıflamalar mevcuttur. The Canadian Cardiovascular Society sınıflaması en popüler olanıdır( Tablo.2). Di er sınıflama sistemleri arasında Spesifik aktivite skalası, Duke aktivite, Durum indeksi, Braunwald sınıflaması vardır.

### 2.3.2. Angina Pektorisin Fizyopatolojisi

Myokardiyal iskemi, myokardiyal oksijen da ıtımı( koroner kan akımı) ile myokardiyal ihtiyaç (i ) arasındaki geçici dengesizlikten kaynaklanır. Yani gö üs a rısı koroner damarların oksijen sunumu ile myokard dokusunun oksijen ihtiyacı arasındaki dengenin bozulması sonucu ortaya çıkar. Bu temel fizyopatolojik mekanizma sonucuna göre anjina ikiye ayrılır. Birincil miyokardiyal iskemi, miyokardın oksijen kayna ında, artmış koroner vazomotor tone (örneğin spazm) veya pıhtı oluşumu (örneğin akut koroner sendromlarda) gibi devinimsel (dinamik) de i iklikler sonucu kesinti oluşması ile ortaya çıkar. De i ken E ikli Anjina olarak da adlandırılır. Vazospastik anjinada, genelde aterosklerotik koroner arter daralması vardır ancak anjina esasen vazokonstriksiyonun neden olduğu dinamik tıkanıklıktan kaynaklanmaktadır. Hastanın tipik olarak 'iyi' ve 'kötü' olarak tarif ettiği günler vardır. Eforla ya da efordan ba ımsız, duygusal ve zihinsel stres ile, so uk havada veya sabahları a rısı tetiklenebilir. kincil iskemi, miyokardın oksijen ihtiyacının, bazı nedenlere ba lı olarak arttığı anda oluşur. Sabit E ikli Anjina (demand angina) da

denir. Anjinayı ortaya çıkaracak aktivite seviyesi, örneğin efor testinde anjinayı ortaya çıkaracak 'double product' düzeyi bellidir. Kritik koroner arter tıkanıklığının distaline perfüzyonun ve dolayısıyla yeterli oksijen sunumunun belli bir seviyenin altına düştüğü aktivite seviyesinde, iskemi ve göğüs ağrısı ortaya çıkar. Örneğin, sabit ciddi koroner tıkanıklık varlığında, kalp hızının, ventrikül hacminin ve duvar geriliminin, kan basıncının veya myokard kasılmasının artması ile birlikte, iskemi de ortaya çıkar. Egzersize elektrokardiyografik cevap bu kişilerde, artmış ihtiyaç dönemlerinde myokardiyal oksijen sunumundaki yeterliliğin dolaylı olarak belirlenmesinde daha faydalıdır.

Klas I	Günlük fiziksel aktivite ile anjinal semptomlar olmaz	Anjina müsabakalı sporlar gibi ağır egzersizle tetiklenir
Klas II	Günlük fiziksel aktivitelerde hafif kısıtlanma	2 Bloktan fazla yürümek veya 1 kat ve üzerinde merdiven çıkmak
Klas III	Günlük fiziksel aktivitelerde belirgin kısıtlanma	1-2 Blok yürümek veya 1 kat merdiven çıkmak
Klas IV	En küçük fiziksel aktivitede bile anjinal semptomların ortaya çıkması	Minimal hareketlerde, emosyonel stres, hatta istirahatte bile anjina gelişir

**Tablo 2 .** Kanada Kalp Cemiyeti'nin anjina pektoris sınıflaması ( ESC 2006-Kararlı anjina pektoris tedavi klavuzu)

### 2.3.3. Koroner Arter Hastalığının Tanısında Stres Testleri:

KAH'nın erken tanı ve tedavisi büyük önem ve beraberinde de problemler göstermektedir. Kliniklere göğüs ağrısı ile başvuran hastalarda, hekim tarafından yapılan ayrıntılı öykü ve fizik muayenenin ardından öntanıyı desteklemek, prognozu ön görmek, uygun tedaviye rehberlik etmesi amacıyla başta efor testi olmak üzere, egzersiz ya da farmakolojik myokard perfüzyon görüntülemesi, stres ekokardiografi gibi girişimsel olmayan tetkikler ile hastalığın tanısı konulmaya çalışılmaktadır. Kararlı

anjina pectoris ile uyumlu bulguları olan hastada KAH varlığını değerlendirirken seçilecek stres testlerinin maliyet etkinlik incelemesi gereklidir

#### 2.3.4. Farklı stres testlerinin KAH tanısındaki yerlerinin karşılaştırılması:

Aynı grup hastada var olan girişimsel olmayan testlerin hepsinin birden tanısal doğruluklarının karşılaştırılması bir çalışma yoktur. Bir metaanalizde, orta PTP' si olan hastalarda uygulanan bazı girişimsel olmayan testler, pozitif değerlendirildiğinde, hastalara KAG yapıp, anjiyografik KAH varlığını ve sonuçları karşılaştırmıştır<sup>68,69</sup>.

Test	Hassasiyet (%)	Özgüllük (%)
Eforlu EKG	68	77
Planar Talyum MPS	79	73
SPECT MPS	88	77
Stres EKO	76	88
PET	91	82

**Tablo 3.** Stres testlerinin KAH tanısındaki yerlerinin karşılaştırılması ( ESC 2006-Kararlı anjina pectoris tedavi klavuzu)

Her testin belirli avantajları ve belirli kısıtlıkları vardır. Seçimde bölgesel ulaşılabilirlik ve testin yorumunu yapacak ekibin becerisi önemlidir.

#### **Kararlı anginada tanı koyma amacıyla koroner anjiyografi kullanımına ilişkin tavsiyeler**

##### **Sınıf I**

**I** İddetli kararlı angina (CCS class III-IV), özellikle semptomlar tıbbi tedaviye yeterli yanıt vermiyorsa, test öncesinde hastalık olasılığı yüksek hastalar (Kanıt düzeyi B)

**II** Kardiyak arrest geçirip sağ kalanlar (Kanıt düzeyi B).

**III** Ciddi ventriküler aritmiler bulunan hastalar (Kanıt düzeyi C).

**IV** Daha önce miyokard revaskülarizasyonu ( PKG, KABG) uygulanan, erken olarak orta iddetli- iddetli angina pectoris yinelemesi görülen hastalar (Kanıt düzeyi C).



## **Sınıf IIa**

I invazif olmayan testlerde kesin tanıya yönelik bir sonuç alınamayan ya da de i ik invazif olmayan yöntemlerle geli en sonuçlar elde edilen, koroner arter hastalı ı riski orta-yüksek düzeyde olan hastalar (Kanıt düzeyi C).

II PKG'den sonra restenoz riski yüksek olan hastalar, PKG prognoz açısından önem ta ıyan bir alana yapılmı olmalıdır (Kanıt düzeyi C).

### **2.3.5. KONVANS YONEL KORONER ANJ YOGRAF**

Koroner anjiyografi, aterosklerotik koroner arter hastalı ına ba lı olarak geli en arteriyel darlıkların tespitinde altın standart tanı yöntemidir ve medikal tedavi, perkütan koroner giri im, koroner arter by-pass greft (KABG) cerrahisi gibi tedavilerin seçiminde en güvenilir anatomik bilgiyi sa lar. lemin amacı hem do al hem de cerrahi bypass greftleri dahil olmak üzere tüm koroner damarları incelemek ve koroner anatomiye ayrıntılı olarak ortaya koymaktır. Bununla birlikte koroner anjiyografi sadece damar lümenini görüntüleyebilir. Endotel yüzeyi, plak içeri i, damar duvarı ve koroner akım fiziyojisi hakkında bilgi vermez.

1958 yılında Cleveland Clinic'te ilk kez Dr.Sones ve arkada ları tarafından uygulandıktan sonra kardiyovasküler alanda en sık kullanılan invazif i lem durumuna gelmiştir. Koroner arterlerin içerisine direkt olarak radyoopak maddenin enjekte edilmesi ve elde edilen radyografik görüntülerin 35 mm sinofilm üzerine ya da dijital olarak kaydedilmesi ile uygulanır. 1959'dan sonra koroner anjiyografi metodunda ciddi geli meler olmu tur. Geni çaplı (8F) kalın duvarlı kateterlerin yerini daha küçük (5F-6F) yüksek akım kateterleri almı tır. Azaltılmı kılıf boyutları, koroner anjiyografi ile aynı gün aya a kalkma ve taburculu a izin vermektedir. Koroner anjiyografi komplikasyon oranları kardiyak kateterizasyona giden hastaların daha iyi takibi ile büyük oranda azalmı tır

### **2.3.6. Konvansiyonel Koroner Anjiyografi Uygulama Metodu**

Koroner anjiyografide vasküler giri yeri hekimin ve hastanın tercihi, antikoagölasyon durumu, periferik damar hastalı ı gibi çe itli faktörlere göre seçilir. Giri yeri olarak sıklıkla sa veya daha seyrek olarak sol femoral arter seçilir. Ayrıca radyal ve brakial arterler de kullanılabilir. Selektif koroner anjiyografi için 4–8 French (F) çaplarında çe itli kateterler kullanılabilir. En çok kullanılan kateterler 4 veya 5F

çapında Judkins kateterlerdir. Ayrıca gerekli durumlarda Amplatz ve çok amaçlı (multipurpose) kateterler de kullanılabilir.

### **2.3.7. Koroner Lezyonun De erlendirilmesi**

Koroner anjiografinin görsel incelenmesi geleneksel olarak koroner arter darlıklarının ciddiyetini de erlendirmek amacıyla kullanılmı tır <sup>40</sup>. Koroner darlı ı do ru olarak ölçmek için; damarların çaprazlanmasına ba lı olarak olu an kesilme ve katlanmalar olmadan, damar profilden görülmelidir. Her koroner arter lezyonunu en az iki dikey görüntüsünün alınması gereklidir. Koroner arter lümeni sirküler ve ekzantrik oldu undan lezyon alanın stenozu çaptan daha fazladır. Çapta %50 daralma kesitsel alanda %70' lik azalma ve çapta %70-75 lik azalma kesitsel alanda %90' lık azalmaya e ittir. Lezyonun ana eksenine kar ıdan bakılırsa lümen geni li i normale yakın görünebilir, fakat ba ka bir düzlemde ciddi bir darlık oldu una dair ipucu bulunabilir, kontrastlanmayan bir bölüm olabilir <sup>40</sup>.

Bazen bir lezyonunun ciddiyetini, özellikle yaygın hastalık söz konusu oldu unda, sadece görsel anjiyografik ölçümlerle de erlendirmek zordur. Koroner anjiografinin, koroner dola ımın farklı noktalarındaki darlık derecesini ölçebilme gücü lümenogram olu umu nedeniyle önemli ölçüde kısıtlıdır, burada her darlık sa lıklı kabul edilen kom u segmente göre kıyaslanıp de erlendirilir. Ek olarak anjiyogram arter duvarı dı arıya do ru yeniden ekillenmeye u radı ında mevcut aterom pla ını göstermeyebilir.

Koroner anjiyogramı yorumlamada ana sorunlardan biri darlı ın ciddiyetine karar vermektir. Klinik pratikte lezyonun darlık derecesi genellikle koroner anjiyografiden görsel olarak de erlendirilir. Koroner darlık derecesinin görsel de erlendirilmesi do ru gibi görünebilirse de, ciddi oranda hekimler arası farklılık görülür. Bu de erlendirme güçlükleri uzmanlar arasında darlıkların farklı de erlendirilmesine neden olmaktadır. Birden fazla hekim tarafından de erlendirme yapılması sonuçları iyile tirmektedir. Kantitatif koroner anjiyografi (QCA) olarak bilinen, koroner görüntülerle dijitalize edilebilen, sınırları, çapları ve yatay kesit alanları hesaplanabilir bir yöntemle darlık derecesi belirlenebilir. QCA fazla zaman alması ve donanım gerektirmesi nedeniyle çalı malarda kullanılmasına ra men klinik pratikte görsel de erlendirmenin yerini tam alamamı tır <sup>100</sup>. Yine ölçüm yapılacak karenin ve hangi segmentin seçilece ine karar vermek bu yeni yönteminde subjektif yönleridir.

Hekimlerin darlık çapını kantitatif koroner anjiyografi ile ölçülenden yaklaşık olarak %20 daha fazla de erlendirdi i saptanmıştır<sup>41</sup>.

Koroner anjiyografide %50-70 arasındaki darlıkların fizyolojik önemi tek başına anjiyografi ile belirlenemez. Bu durumlarda intravasküler ultrason ve doppler basınç teli gibi yöntemlerle anjiyografide görülen üpheli lezyonların ciddi olup olmadıkları de erlendirilebilir<sup>42</sup>.

### **2.3.8. Koroner Arter Hastalığının Anjiyografik Sınıflaması<sup>44</sup>:**

1. Kritik darlığa neden olmayan (Çap olarak %50, alan olarak %70'den daha az darlığa neden olan),
  2. Tıkayıcı yani kritik darlık yapan (Çap olarak %50, alan olarak %70 ve üzerinde darlığa neden olan).
- Kritik KAH da kendi içinde;
- a. Tek damar hastalığı ve
  - b. Çok damar hastalığı (iki veya üç damar KAH) olarak sınıflandırılabilir.

**Tablo 4.** Koroner arter hastalığının Anjiyografik sınıflaması<sup>44</sup>.

## **2.4. DİYASTOLİK FONKSİYON BOZUKLUĞU**

### **2.4.1. TANIM VE EPİDEMYOLOJİ**

Diastolik disfonksiyon; bir ya da her iki ventrikülde, ventriküler dolma karşı direnç gelişmesi sonucu basınç - volüm ilişkisinin bozulması olayıdır<sup>51</sup>. Diastolik kalp yetersizliği ise, kalp yetersizliği semptom ve bulguları ile karakterize, ejeksiyon fraksiyonunun korunduğu, diastolik disfonksiyonun olduğu bir klinik sendromdur<sup>56,62,69</sup>. Kavramsal perspektifte diastolik kalp yetersizliği, ventriküler kavitenin diastol sırasında, uygun stroke volüm için yeterli kan volumünü alamamasıdır. Bu anormallik, ventriküler relaksasyonun azalması ve/veya ventriküler sertliğin artması sonucu olmaktadır. Diastolik kalp yetersizliği yıllık mortalitesi yaklaşık olarak %5-8 kadardır. Buna karşın sistolik kalp yetersizliğinin yıllık mortalitesi yaklaşık olarak %10-15 kadardır; oysa aynı yaştaki kontrol grubunda yıllık mortalite %1'dir. Diastolik kalp yetersizliği hastalarında prognoz, aynı zamanda hastalığın altında yatan patofizyolojiye de bağlıdır. Koroner arter hastalığı dışında diastolik kalp yetersizliğinin yıllık mortalitesi yaklaşık olarak %2-3'tür<sup>96</sup>.

Prevalansın belirlenmesinde ya en önemli etkenlerden biridir. Hastaneye yatırılan ve polikliniklere başvuran 70 yaş üstündeki hastalarda diyastolik kalp yetersizliği prevalansı %50'ye ulaşmaktadır. Giderek artan veriler gösteriyor ki, 70 yaşın üzerindeki hastalarda diyastolik ile sistolik kalp yetersizliğinin prevalansları hemen hemen eşittir<sup>61,65,68,75,77</sup>. Korunmuş sistolik fonksiyonlu kalp yetersizliği bulunan hastalar genellikle 70 yaş üstü, sıklıkla kadın (%60-80), hipertansiyonu (%60-80), obezitesi (VK >30kg/m<sup>2</sup>) (%30-50), diyabeti (%30-50), atrial fibrilasyonu olan (%20-40) bireylerdir<sup>70,71</sup>. Diyastolik kalp yetersizliği tanısı olan hastaların morbiditesi oldukça yüksektir; yine bunların polikliniğe başvuruları ve hastaneye yatışları sıklıktır. Bir yıllık hastaneye yeniden başvuru oranları yaklaşık %50'dir. Morbidite oranı hemen hemen sistolik kalp yetersizliği ile aynıdır. Diyastolik kalp yetersizliği; hipertansiyon, hipertrofik ve restriktif kardiyomyopati, iskemik kalp hastalığı, amiloid kalp hastalığı ve normal yaşlılık ile ilişkilidir<sup>105</sup>. Asemptomatik diyastolik disfonksiyon, semptomatik hastalıktan daha yaygındır. Semptomlar ortaya çıktığında, sistolik disfonksiyon semptomlarından ayırt edilemez. Diyastolik kalp yetersizliğinin en erken bulgularından birisi egzersiz dispnesidir. Artmış kavite sertliği dolayısıyla diyastolik disfonksiyonu olan hastalar egzersiz sırasında diyastol sonu volümünü artıramazlar. Bunun sonucunda stroke volüm uygun şekilde artmaz ve pulmoner venöz konjesyon olur. Sistolik kalp yetersizliği olan hastalarda egzersiz intoleransı, dolu basınçlarının artması ve stroke volümünün düşmesine bağlıdır; bunun sonucunda iskelet kaslarının metabolizmasında bozulma ve kas yorgunluğu ortaya çıkar<sup>72,74,84</sup>. Genellikle miyokardiyal hipertrofi, fibrozis veya iskemisi sonucu, sol ventrikül doluluğu veya yetersiz olup pulmoner venöz konjesyon ile sonuçlanır<sup>63,73,74,105</sup>. Bu konjesyon paroksizmal noktürnal dispne ya da ortopedeki gibi manifest olabilir. Diyastolik kalp yetersizliği tek başına veya sistolik kalp yetersizliği ile kombine halde bulunabilir. Diyastolik ve sistolik kalp yetersizliklerinin çeşitli kombinasyonları mümkündür. Semptomatik kalp yetersizliği ve diyastolik disfonksiyonu olan tüm hastalarda ejeraksiyon fraksiyonu normal ise izole diyastolik kalp yetersizliği; düşük ise kombine, sistolik ve diyastolik kalp yetersizliği sözkonusudur<sup>67,76,102</sup>. Sistolik disfonksiyona sahip kalp yetersizliği hastalarında bile, sol ventrikül dolu basınçları sistolik disfonksiyonun ciddiyetinden bağımsız olarak, egzersiz kısıtlılığının derecesi ile sıkı korelasyon içindedir. Diyastolik disfonksiyon kalp yetersizliği olan tüm hastalarda vardır; sol ventrikül ejeraksiyon fraksiyonuna bakmaksızın diyastolik disfonksiyon, kalp yetersizliğinin şiddetinin ve prognozunun en

önemli belirleyici faktörüdür. Kalp yetersizli i hastalarında serum BNP düzeyi ve mortalite, ejeksiyon fraksiyonu veya sol ventrikül dilatasyonu derecesinden ziyade daha çok diyastolik disfonksiyon ile ili kili bulunmu tur. Böylece diyastolik disfonksiyonun, ejeksiyon fraksiyonuna bakılmaksızın kalp yetersizli ine önemli düzeyde etki etti i sonucu ortaya çıkmı tır<sup>75,76,99</sup>. zole diyastolik kalp yetersizli i olan hastalarda, basınç-volüm ili kisi diyastol sırasında bozulmu tur; normal diyastolik volüme kar ın artımı diyastolik basınç vardır<sup>95</sup>. Ne zaman ki diyastolik basınç fazla yükselirse hastalar küçük eforda veya istirahatte semptomatik olurlar (NYHA III-IV). Tedavi ile diyastolik volüm ve basınç dü ürülebilir, hastalar daha az semptomatik hale gelebilir (NYHA II); fakat basınç- volüm ili kisi hala anormaldir<sup>74,95</sup>.

The Working Group for European Society of Cardiology' e göre primer diyastolik kalp yetersizli i için üç tane kriterin e zamanlı olması gerekmektedir: 1. Kalp yetersizli inin semptom ve bulgularının olması, 2.Normal ya da hafif anormal sol ventrikül sistolik fonksiyonu, 3. kanıtlanmı anormal sol venrikül relaksasyonu, dolu u, diyastolik gerilebilirli i veya sertli i. Bazı ara tırmacılar daha pratik olması açısından diyastolik kalp yetersizli i tanısının diyastolik disfonksiyon kriterleri aramadan, a a ıdaki iki kriteri kar ılaması halinde konulabilece ini ileri sürmü lerdir: 1. Framingham kriterlerine göre kalp yetersizli i semptom ve bulgularının olması, 2. sol ventrikül EF>%50 olması olarak kabul edilmektedir.

#### **2.4.2. F ZYOPATOLOJ**

Normal diyastolik fonksiyon; istirahatte ve egzersizde, sol ventrikül basıncında artı a yol açmadan, sol ventrikülün yeterli dolu una izin verir. Yeterli diyastolik dolu , Frank - Starling mekanizmasına göre, normal stroke volümü sa lar. Sol ventrikül dolu u, intrinsik ve ekstrinsik faktörlerden etkilenebilen, bir dizi hemodinamik olay sonucu gerçekleşmektedir<sup>84,85</sup>. Relaksasyon ve kontraksiyondan olu an normal kardiyak siklüs, kusursuz kısa süreli hücre içi kalsiyum iyon konsantrasyonunda artı ve azalma ile gerçekleşmektedir. Sarkoplazmik retikulum, her kontraksiyon ve relaksasyonda, kalsiyum iyonunun hareketinde orkestra efi gibi davranmaktadır. Miyokardiyal relaksasyonun gerçekleşmesinde primer olarak kalsiyum iyonlarının Troponin C' den ayrılması, sarkoplazmik retikulumda bulunan, sarkoplazmik retikulum kalsiyum adenozin trifosfat (SERCA2) ve sarkolemmal sodyum- kalsiyum de i tirici enzimleri ile gerçekleşmektedir. Kontraksiyon sırasında kalsiyum iyonunun tahliyesindeki yetersizlik, miyokard relaksasyonunda yava lama ve sitozoldeki

kalsiyum iyon konsantrasyonunun normal diyastolik düzeye inmesinde yetersizlikle sonuçlanır. Deneysel modellerde, relaksasyon sırasında kalsiyum iyonunun alımının azalması, azalmı SERCA2 konsantrasyonu ve aktivitesi ile ilgili bulunmuştur. Üç tip miyokard fibrili vardır, bunlar “longitudinal”, “radial” ve “circumferential” fibrillerdir<sup>80,84,104</sup>. Normal miyokardiyal relaksasyon, bu fibrillerin eş zamanlı ve uyumlu olarak hareketi sonucu olmaktadır; böylece sistolde burkulma hareketi yapmış olan kalp diyastolde tersi yönde hareket eder (kalbin “twisting” ve “untwisting”i ortaya çıkmaktadır). Miyokardiyal relaksasyon ile birlikte sol ventrikül kavitesi uzunlamasına ve enlemesine genişlemektedir<sup>82,83,84</sup>. Sol ventrikülün sistolik kasılmasını ve bunun ile birlikte burkulma hareketini (kontraksiyon ve torsiyon) tamamlamasından hemen sonra gerçekleşen “untwisting”, izovolümetrik relaksasyon sırasında intraventriküler basınç gradiyenti yaratır. Bu durum erken diyastolik doluşu başlatan ventriküler emme kuvvetinden büyük ölçüde sorumludur. Normal durumlarda, sistol sırasındaki ventriküler burkulma potansiyel enerji depolar ve sonrasında izovolümetrik relaksasyon sırasındaki hızlı “untwisting” ventriküler basıncı, özellikle de apektekini düşürür, mitral kapak açılır açılmaz efektif olarak kanın ventrikül içine emilmesine neden olur. Diğer taraftan, ilerlemiş diyastolik disfonksiyonda, erken diyastolik doluşu daha çok sol atriyal basınca ve daha düşük emme kuvvetine ve böylece daha az olasılıkla “twisting” veya “untwisting” hareketine bağlıdır<sup>82,83</sup>.

**Sol ventrikül kavitesi sertliği ve kompliyansı:** Sol ventrikül doluşu diyastol boyunca gerçekleşir ve sol ventrikül doluşu ile birlikte sol ventrikül basıncı da yükselir. Ventrikül volümü arttıkça, ventrikül sertliği artar; halbuki kompliyans düşer.

**Miyokardın sertliği ve kompliyansı:** Sol ventrikül kavite sertliğinde diyastol sırasında gelişen deşimlikleri, miyokardiyal duvar sertliğini takip etmek zorunda değildir. Duvar sertliği özellikleri, stres-strain ilişkisi ile tanımlanır. Burada stres basınç yerine, strain de volüm yerine kullanılabilir. Sol ventrikül kavite sertliği ve duvar sertliği ayırımı yapmak önemlidir. Çünkü: 1. Kavite sertliği sadece duvar sertliğine bağlı değildir; ayrıca yaş, önyük ve ardyük, sol ventrikül hipertrofisi, sağ ventrikül deşimlikleri, perikardiyal hastalık ve vücut sıcaklığı gibi diğer etkilere de bağlıdır 2. Artmış kavite sertliği, artmış sol ventrikül diyastol sonu basıncı ve nihayetinde sol atriyum basıncına neden olmaktadır ve bu durum klinik olarak konjestif kalp yetersizliğini ortaya çıkarmaktadır

<sup>52,54,78,85,103</sup>

### 2.4.3.Ventriküler diyastol dört faza ayrılır:

**izovolümetrik relaksasyon, hızlı dolu fazı, yava dolu fazı ve geç dolu fazı (atriyal kontraksiyon fazı)** <sup>104</sup>

**izovolümetrik gev eme evresi:** Sistolün geç ejeksiyon evresinde, ventrikül içi basınç hızla düşer. Ventrikül içi basınç aort sistolik basıncının altına indiğinde aortik kapak kapanır. Ancak bu dönemde ventrikül içi basınç hala sol atriyum basıncından yüksek olduğu için mitral kapak kapalıdır. Bu evrede ventriküllere kan akışı olmadan, yani volüm değişimi olmadan basınç hızla düşmektedir. Bu evre pulse dalga doppler ekokardiyografide izovolümetrik gev eme zamanı (VGZ) olarak belirlenir. Ventrikül içi hacim sabit kalırken miyokardın gev emesi sonucu basınç azalması devam eder ve bir süre sonra ventrikül içi basınç sol atriyum basıncının da altına düşerek mitral kapak açılmasına neden olur. Aort kapakının kapalı olduğu ve mitral kapak açılmasına kadar devam eden bu döneme izovolümetrik veya izovolümetrik gev eme evresi denir <sup>54</sup>. VGZ aralığı ikinci kalp sesinden sonra başlar, en iyi ölçüm metodu fonokardiyogram ekrani üzerinde ölçüm yapmaktır. Çünkü sistolik duvar hareketi anomalisi olan bazı hastalarda sistol sonunu lokalize etmek güçtür. Bölgesel izovolümetrik gev eme zamanı normal bireylerde ortalama  $59\pm 22$  msn olup, minimum değeri sıfır, maximum değeri ise 110 msn'dir. Sol ventrikülün farklı segmentleri arasında izovolümetrik gev eme zamanı minimal heterojenite gösterir. Pulse dalga doku doppler ile her segment için ayrı ayrı ölçülebilen bölgesel VGZ, mitral akımdan ölçülen global VGZ'den daha kısadır. Çünkü erken diyastolde sol ventrikül dolmuş pasif olmayıp aktif miyokardiyal gev eme sonucu gerçekleşir. izovolümetrik gev emeyi takiben, sol ventrikül dolmuşu başlatan erken diyastolik miyokardiyal gev eme hareketi, mitral giriş erken akımdan daha önce başladığından dolayı bölgesel VGZ, global VGZ'den daha kısadır.

**Erken hızlı dolu evresi:** Erken diyastolik hızlı dolu evresi mitral kapak açılması ile başlar ve ventrikül içi basınç sol atriyum basıncına eşitlendiğinde veya bunu geçtiğinde sona erer. Mitral kapak açılması ile birlikte sol ventriküle hızla kan dolmuşu gerçekleşir. Bu dolu atriyo-ventriküler basınç farkı ile pasif olarak gerçekleşir. Ancak atriyo-ventriküler kan akımının hızı; atriyoventriküler basınç farkı yanında, her iki bölgenin kompliyanslarına (esneyebilirliğine) ve ventrikülün gev emesine bağlıdır. Bu faktörler sol ventrikülün erken diyastolik dönemdeki dolmuşunda sol atriyum basıncından çok daha önemli bir yere sahiptir <sup>57,60,79,86,88</sup>. Her ne kadar pasif dolu evresi olarak adlandırılrsa da ventrikülün gev emesi enerji gerektiren bir süreçtir. Sol

atriyum basıncı kanın sol ventriküle geçmesi ile azalır ancak, ventrikül basıncında kan dolu unun basılmasıyla hemen sonrasında ventrikül gevemesi sayesinde düz ve en düşük değerlerine ulaşır, hızlı doluşu devam ettirilir. Kan sol ventriküle geçtikçe ventrikül içi basınç artmaya başlar. Basıncı, dengelenebilen basınç değeri miyokard gevemesinin de azalması ile hızla yükselmeye başlar. Sol atriyum basıncındaki düşüş ve sol ventrikül içi basıncındaki artış sonucunda atriy-ventriküler basınç farkı ve dolayısıyla kanın sol ventriküle doluşu giderek azalır. Normal şartlarda sol ventrikül diyastolik doluşu yaklaşık olarak %80' i bu dönemde gerçekleştirir. Bu evre EKG'de T dalgasından sonra kaydedilir. Pulse dalga doku Doppler incelemesinde kaydedilen ilk baskın negatif dalga olup E dalgası olarak adlandırılır. E dalgası erken diyastolik doluşu sırasında kalbin hızla genişlemesiyle meydana gelen hareketin oluşturduğu dalgadır. Burada oluşan E dalgası direkt olarak miyokardiyal gevemeye bağlı olup önyükten kısmen basımsızdır. Sağlıklı kalpte, erken diyastolde aktif sol ventrikül miyokardiyal gevemesinden dolayı sol ventrikül basıncı, sol atriyum basıncının altına iner. Bunun sonucu olarak mitral kapının açılması ile mitral giriş erken akım oluşur. Yani miyokardiyal geveme ile oluşan hareket, mitral giriş akımından daha önce başlar. Bu sebeple sağlıklı kalplerde pulse dalga doku doppler ile kaydedilen E dalgası, mitral giriş erken diyastolik E dalgasından daha önce başlar. Akselerasyon zamanı atriyovenriküler kapakların açılmasından en yüksek akım hızına ulaşana kadar geçen süredir. Deselerasyon zamanı ise en yüksek akım hızının (pik E akım hızının) bazal düzeye inmesine kadar geçen süredir. Doku doppler incelemedeki E dalgası önyükten etkilenmez ve elastik recoil gösterir. Bazal miyokardın E dalgası, mitral giriş E dalgasından hemen önce gelir. Bu da miyokardın elastik recoil ve emme etkisinin olduğunu gösterir. Mitral annülüs ve lateral duvarda E dalga hızı apikal bölge ve septumdan daha yüksektir. Bu da geveme aktivitesinin lateral duvarda daha belirgin olduğunu göstermektedir. Miyokardiyal liflerin anatomik yerleşimi ve kısıtlı rotasyonundan dolayı apikal bölgede E dalgasının hızı düşüktür. Kronik iskemide E dalga hızının azalması en önde gelen bulgu iken, akut iskemide ise S dalga hızı azalması daha belirgindir.

**Diyastazis evresi:** Bu evrede sol atriyum ve sol ventrikül basınçları hemen hemen eşittir, atriy-ventriküler basınç farkı ortadan kalkmıştır ve pulmoner venlerden sol atriya gelen kanın sol ventriküle akması ile ilave sol ventrikül doluşu gözlenir. Bu evre, diyastolik doluşu periyodu nisbi olarak uzun ise görülür.



**Geç dolu evresi:** Sol atriyal kasılma yeni bir mitral giri basınç farkı olu turarak, diyastazis evresinde yarı açık konuma gelen mitral yaprakçıkları tekrar açarak, geç diyastolde kanın atriyumdan ventriküle geçi ini sa lar. Bu dönem geç dolu evresi olarak adlandırılır ve normal kalplerde tüm sol ventrikül dolu unun %15-20' si bu dönemde gerçekleşir. EKG'de P dalgasından sonra gelen bu dönem pulse dalga doku doppler incelemesinde saptanan ikinci negatif dalga olup A dalgası olarak adlandırılır. Atriyal kasılmanın olmadığı atriyal fibrilasyon varlığında bu dalga ortadan kalkar. Elastik recoilün azalması veya miyokardiyal sertli in artması sonucu A dalga hızında artış gözlenmektedir. Normal sağlıklı bireylerde, tüm miyokardiyal segmentlerde E/A dalgalarının oranı her zaman birden büyüktür. Sağlıklı insanlarda doku doppler ile yapılan çalışmalarda ventriküllerin ve septumun de i ik segmentlerinin heterojen sistolik ve diyastolik akım paternleri gösterdiği saptanmış ve bunun nedeninin miyokardiyal liflerin farklı anatomik diziliş olduğu söylenmiştir<sup>57,67,103</sup>.

**Kalbin pompa gücünden sorumlu miyokardiyal kas lifleri longitudinal ve sirkumferansiyal olmak üzere iki farklı gruptan oluşmaktadır:**

**Longitudinal lifler:** Fibröz apeksten fibröz atriyo-ventriküler ringe kadar uzanırlar ve başlıca subendokardiyal, sol ventrikül serbest duvarının subepikardiyal tabakasında ve papiller kaslarda bulunur. Longitudinal lifler septumda bulunmamaktadır. Sol ventrikülün longitudinal aksdaki hareketinin temel belirleyicisi subendokardiyal liflerdir. Longitudinal aks boyunca sistolik kasılma ve diyastolik uzama, longitudinal olarak dizilmiş olan sarkomerlerin gevşeme ve kasılması sonucunda meydana gelmektedir. Longitudinal hareket olmazsa apeks hareketsizdir. Erken sistol sırasında longitudinal liflerin kısalması sirkumferansiyal liflerden önce olur ve izovolumetrik kasılma fazı sırasında sol ventrikül kavitesi daha sferik duruma gelir<sup>84,85</sup>.

**Sirkumferansiyal miyokardiyal lifler;** sol ventrikül serbest duvarının orta tabakasında bulunur. İnterventriküler septumda büyük miktarda görülmekte ve özellikle sol ventrikül bazalinde belirgin olan bir sifinkter sistemi oluşturmaktadır. Sol ventrikülde, sirkumferansiyal lifler longitudinal liflerden daha fazla yer kaplar ve sol ventrikül ejeksiyonunun temel belirleyicisidirler. Sol ventrikül sistolik fonksiyonunda sirkumferansiyal liflere ek olarak longitudinal liflerin kasılması da önemlidir. Miyokardiyal liflerin anatomik düzenlenmesinin fizyolojik bir sonucu olarak bölgesel kasılma ve gevşemenin özel bir heterojenitesi mevcuttur. Lateral ve posterior

bölgelerde miyokardiyal kalınlaşma ve sirkumferansiyel lifler de kısalma, septumdakinden daha güçlüdür ve rölatif olarak bazalden apekse kadar uniformdur. Diğer yandan da septumda, bazalden apekse kadar sirkumferansiyel kasılmada bir artıştan söz edilebilir. Sistolik lateral duvar hızının kendine özgü bu özelliği, lateral duvarda bol miktarda bulunan ve septumda neredeyse bulunmayan longitudinal miyokardiyal liflerin kasılmasından kaynaklanmaktadır<sup>85</sup>. Sistolde, bu liflerin kasılması, ventrikül kavitesinin küçülmesinden sorumludur. Bu nedenle longitudinal aks kısalmasına lateral duvarın katkısı esastır. Septumda sirkumferansiyel liflerin daha fazla bulunmasından dolayı sistolik hız diğer duvarlardan daha düşüktür. Miyokartta transvers kasılma ilk hareket, uzun aks boyunca kasılma ise ikincil harekettir. Skemiden ilk olarak subendokardiyal yerleşimli olan longitudinal lifler ve bunun sonucu olarak da uzun aks boyunca olan bazal segment hareketi etkilenir. Genellikle hastalık sürecinin ilk bozukluğu relaksasyonda ortaya çıkar. Relaksasyondaki bozukluk mitral akım hızı artışında spesifik değişikliklere yol açar. Bu dönemde sol ventrikül basıncındaki düşüş hızı yavaşdır, relaksasyon süresi uzamış olup midya da geç diyastole kadar sürebilir. Ventrikül relaksasyonunun hızının azalmasından dolayı düşük bağıl itici kuvveti olur ve bu da mitral kapak seviyesinde düşük E hızı ile sonuçlanır. Ventriküler relaksasyon midya da geç diyastole kadar sürebilir, bunun anlamı midya da geç diyastolde ventrikülün daha az dolması ve transmitral akım hızı artışının uzaması demektir<sup>78</sup>. Buna karşılık kompensatuar olarak atriyal kontraksiyon ile yüksek rezidual atriyal önyükten dolayı transmitral akım hızı artar, bu da yüksek A hızına neden olur. Böylece anormal relaksasyonu olan kalpte düşük E hızı, yüksek A hızı ve uzamış deselerasyon zamanı vardır. Hastalığın geç evrelerinde kavite kompliyansı düşer ve ortalama diyastolik basıncın yükselmesine yol açar. Sol ventrikül kavite kompliyansının azalması spesifik transmitral akım paternlerini ortaya koyar. Yüksek sol atriyum basıncı mitral kapak açıldıktan sonra, erken diyastolde büyük atriyo-ventriküler gradiyente ve sol ventriküle kanın hızlı akmasına yol açar. Mitral kapak akım hızı egrisinde yüksek E dalgası olur. Sol ventrikül basıncının hızla yükselmesi ile transmitral akım hızının deselerasyonu hızlı olur. Atriyal kontraksiyon sırasında ileriye yönelik akım hızı yavaş olur, çünkü sol ventrikülün hemen tamamı erken diyastolde dolmuştur. Ayrıca kan volümünün önemli bir kısmı atriyal kontraksiyon ile pulmoner venlere kaçar, çünkü sol ventrikül diyastolik basıncı yüksek olduğundan atriyum büyük ardyüğe karşı kasılmaktadır. Relaksasyon bozukluğu ilerlemiş hastalarda, daha yüksek atriyal basınç ve daha düşük sol

ventrikül kompliyansı sonucu diyastolik fonksiyon daha kötüye gitmiştir. Böylece E hızı artar, deselerasyon süresi kısalır ve bunun sonucunda mitral akım hızı e rileri normale benzer olur. Yüksek dolmuş basınçları ile birlikte normal görünümlü mitral akım paternleri ile ortaya çıkan bu olay psödonormalizasyon olarak adlandırılır.

#### 2.4.4. D YASTOL K FONKSİYON BOZUKLUĞUNUN EVRELERİ

**Uzama Geveme (Evre 1):** Uzama gevemeye neden olan tipik örnekler; sol ventrikül hipertrofisi, hipertrofik kardiyomyopati ve miyokard iskemisidir. Uzama geveme örneğinde VGZ ve deselerasyon zamanı (DZ) uzar. E hızında azalma, A hızında artma olur ve E/A oranı 1 den küçüktür. A hızındaki artma atriyum katkısının artmasının göstergesidir. E/A oranı 1 den küçük olduğunda daima bozulmuş ve uzama geveme vardır, ancak ileri ya için bu durum fizyolojiktir. Uzama geveme örneğinde pvd (pulmoner ven diyastolik dalgası) da, E dalga hızı gibi azalır, pvs (pulmoner ven sistolik dalgası) ise artar pvs/pvd oranı artar. Pva dalga hızı ve süresi genellikle normaldir, ancak sol ventrikül diyastol sonu basıncı yükseldiğinde artmaya başlar. Kalp kateterizasyonu ile eş zamanlı yapılan çalışmalarda, sol ventrikül diyastol sonu basıncı bu evrede normal değerlerde bulunmuştur<sup>57,60,65</sup>.

**Psödonormal Patern (Evre 2):** Uzama geveme örneğinin görüldüğü grade 1 diyastolik fonksiyon bozukluğundan daha ileri diyastolik fonksiyon bozukluklarına geçtikte, mitral giriş akım pulsed dalga doppler analizinde, normal diyastolik dolu örneğine benzeyen kayıtların alındığı bir dönemle karşılaştırılır. E/A oranı 1 ile 1,5 arasındadır ve DZ (deselerasyon zamanı) normaldir (160-200). Bu durum sol atriyum basıncındaki orta düzeyde olan artışın, geveme bozukluğuna eklenmesi ile olur. Burada yalancı normal örnekte sol ventrikül (SV) dolu basıncı normalin üst sınırlarını aşmış olup genelde bu değer 15 mmHg'nin üstü olarak belirlenmiştir. Yalancı normal örneğin, normalden ayrılması oldukça önemlidir. Bu noktada en önemli yardımcılardan biri pulmoner ven akımı pulsed dalga Doppler e rsidir. Sol atriyum dolu basıncındaki artma durumunda pvs dalga hızı azalır, pvd dalga hızı artar ve pvs/pvd oranı tersine döner. Pva dalga hızında artma ve süresinde uzama olur. Hastalarda SV anormal boyutları, sistolik fonksiyon bozukluğu veya artmış duvar kalınlığı ile birlikte tespit edilen normal E/A oranı sol atriyum basıncı ile maskelenen bozulmuş gevemeden üphelenmemizi sağlayabilir. Ayrıca ayırımın yapılabilmesi için ön yükü düşürücü veya yükseltici çeşitli testler geliştirilmiştir. Valsalva manevrası ve nitrogliserin, yalancı normal örnekte altta yatan sol ventrikül geveme

bozukluğunu ortaya çıkarabilir. E hızında anlamlı derecede düşme olur, A hızında düşme olmaz veya artma vardır ve sonuçta E/A oranı birin altına iner. Böylece yalancı normal örnek uzamı geveme örneğine döner. Oysa ki gerçek normal örnekte E ve A hızlarında birlikte, orantılı bir düşme meydana gelir ve E/A oranı 1-2 arasında seyrederek.

**Geri dönüşümlü restriktif patern (Evre 3):** Restriktif diyastolik dolu terimi veya restriktif fizyoloji, restriktif kardiyomyopati'den ayrılmalıdır. Restriktif fizyoloji sol ventrikül kompliyansında azalma ve sol atriyum basıncında belirgin artı yapan herhangi bir kalp hastalığının sonucu görülebilir. Sol atriyum basıncında meydana gelen artı sonucunda mitral kapak daha erken açılır, VGZ kısalır ve büyük bir baLangıç mitral giri basınç farkı ile yüksek E hızı gelişir. Erken diyastolik dolu, esneyemeyen sol ventriküle olduğundan erken diyastolik basınç hızlı bir artı gösterir, sol atriyum ve sol ventrikül basınçları erkenden eşitlenir ve bu da kısa bir DZ'na neden olur. Atriyal kasılma sol atriyum basıncını artırır, ancak A hız ve süresi kısadır, çünkü sol ventrikül basıncı önceden hızlı bir şekilde yükselmiştir. Sol ventrikül diyastolik basıncı belirgin yükseldiğinde, diyastol ortasında veya atriyal geveme anında diyastolik mitral kaçak görülebilir. Sonuçta restriktif fizyoloji; artmış E hızı ( $> 1 \text{ m/sn}$ ), azalmış A hızı ( $A < E$ ) ve kısalmış DZ ( $< 160$ ) ve VGZ ( $< 70 \text{ msn}$ ) ile karakterizedir. Tipik olarak E/A oranı ikiden büyüktür. Bu dönemdeki bulgular testlerle geri çevrilebilir olduğundan geri dönüşümlü restriktif örnek olarak adlandırılır.

**Geri Dönüşümsüz Restriktif Patern (Evre 4):** Mevcut kalp hastalığının ilerlemesi, sol ventrikül kompliyansının daha da azalması ve sol atriyum basıncında dönüşümsüz restriktif örnek olarak adlandırılan bu dönem evre 4 diyastolik fonksiyon bozukluğunu gösterir. Bu bulgu sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğuna bağlı olmaksızın kötü prognozun işaretidir ve fonksiyonel kapasite NYHA sınıf 4 ile uyumludur. Restriktif örnekte dolu basıncı çetli çalılmalarda 25 mmHg'nin üzerinde tespit edilmiştir. Geri dönüşümsüz restriktif örnekte, yüksek sol atriyum basıncı, belirgin olarak azalmış sol ventrikül kompliyansında hızlı ve kısa süreli yükseliş neden olur ve yükselen sol ventrikül basıncı A hızının ileri derecede azalmasına neden olur. Aynı zamanda artmış art yük nedeniyle pva ters akımının kaybolduğu da görülür.

Bu dönemde atriyum fibrozuna bağlı atriyum fonksiyon bozukluğu ve atriyal sistolik yetersizlik tespit edilmiştir. Bazen sağlıklı gençlerde hızlı geveme ve hızlı emme

nedeniyle yüksek sol ventrikül dolu basınçlı restriktif örneği taklit eden örneklere rastlanabilir.

	NORMAL	EVRE-1	EVRE-2	EVRE-3 VE 4
DZ(msn)	160-240	>240	160-240	< 160
VGZ(msn)	70-90	> 90	< 90	< 70
A süresinin, Pv süresi ile ilişkisi	A > Pva	A>Pva veya A<Pva*	A < Pva	A<Pva
PVs2-PVd ilişkisi	PVs2>PVd	PVs2>PVd	PVs2<PVd	PVs2<<PVd
Solatriyum ortalama basıncı	N	N	++	+++
E/A	1-2	<1	1-1,5**	>1.5
tau	N	+	+	++

**Tablo 5.** Değişik diyastolik fonksiyon parametrelerinin normalde ve farklı diyastolik fonksiyon bozukluğu derecelerinde aldığı değerler arasındaki ilişki gösterilmiştir\* sol ventrikül diyastol sonu basıncına göre değerlendirir. PVs: pulmoner ven sistolik PVd :pulmoner ven diyastolik \*\* önyük dü ürücü uygulamalarla E/A <1 olur

**Gev eme zaman sabiti (tau) :** İlk kez 1976 de Weiss ve ark. tarafından invaziv olarak ölçülen ve ortaya koydukları bir formüle göre hesaplanan önemli bir diyastolik performansın göstergesidir. Tau izovolümetrik gev eme periyodu sırasında sol ventrikül basıncının herhangi bir basınç derecesi için, o derecenin yarısına düşmesine kadar geçen süre olarak düşünülebilir. Dolayısıyla tau, aort kapak kapanmasından mitral kapak açılmasına kadar olan basınç azalma dalgasının herhangi bir noktasından hesaplanabilir. Ard yükten etkilenmesine rağmen ön yükten etkilenmemektedir.

**Pulmoner Ven Pulsed dalga dopler incelemesi:** Pulmoner ven akımı pulsed dalga Doppler e risi diyastolik fonksiyon bozuklu unun iyi bir belirleyicisi olup, yalancı normalin, normal örnekten ayrılmasına yardım olmak için kullanılmaktadır. Ventriküler dolu tan farklı olarak sol atriyal dolu hem sistol de hemde diyastolde olur. Sonuç olarak sağlıklı insanlarda pulmoner ven akımları sistolik (PVs) ve diyastolik (PVd) dalgalardan oluşur. Sistolik komponent belki tekrar alt gruplara bölünebilir; erken komponent (PVs1, atriyal gev emeden) ve geç komponent ( PVs2, sağ ventriküler sistolünü takip eden pulmoner venöz akımın artmasına bağlı) <sup>63,64,74</sup>. Atriyal kasılmayı takiben sistolik dolu ayrıca sol atriyum kompliansı ortalama sol atriyum basıncı, sol ventrikül basıncı ve mitral regürjitasyon varlığı ya da yoklu undan da etkilenir. Diyastolik atriyal dolu (PVd) pulmoner ven ile sol atriyum arasındaki basınç gradiyenti nedeni ile olur.

#### **2.4.5. D ASTOLİK D SFONKSİYON SEBEPLER**

Diastolik dolunun bozulmasına neden olan durumlar, doluna karşı anatomik veya mekanik direnç oluşmasına ve aktif relaksasyon fizyolojisini etkilemesine göre sınıflandırılır. Mekanik direnç oluşturan durumlar; perikardial (konstriktif perikardit, kardiyak tamponad), Miyokardiyal (sol ventrikül hipertrofisi, fibrozis, amiloidozis) veya endokardiyal (mitral stenoz, sol atrial miksoma, endokardiyal fibroelastoz) faktörler olabilir. Aktif sol ventrikül relaksasyon sürecinde, fizyopatolojik değişiklikler ve kompliansın bozulması ise sıklıkla koroner arter hastalığı ve sistemik hipertansiyonda görülür.

**Koroner Arter Hastalığı:** Koroner arter hastalığında sol ventrikülün diastolik relaksasyonu bozulmaktadır. Koroner akımın ani oklüzyonu, sistolik kontraktilenin hızla bozulmasına ve relatif olarak daha az ise diastolik disfonksiyona neden olur<sup>96</sup>. Fakat, pacemaker veya egzersiz ile yapılan istemin artmasına bağlı iskemide ise esas olarak diastolik doluda bozulma meydana gelir. Bunun nedeninin, koroner dolaşım aniden azaldığında olan inorganik fosfat gibi metabolitlerin birikimi olduğunu düşünülmektedir. Bunun artmasına bağlı iskemide oluşan intraselüler asidozis, kontraktıl proteinleri kalsiyuma karşı duyarsızlaştırır ve bu nedenle belirgin derecede sistolik fonksiyon azalırken, diastolik fonksiyon göreceli olarak korunur. İstemin artmasına bağlı iskemide bizzat miyokardiyal iskemi, serbest sitozolik kalsiyumu artırır ve bu ventriküler relaksasyon için gerekli olan aktin miyozin çözülmesini bozar. Ventriküler relaksasyon, hipoksinin etkilerine özellikle duyarlıdır, bu yüzden istem

artı na ba lı iskemi boyunca diastolik fonksiyon anormalli i, kontraktilideki etkilerden daha erken olur. Klinik olarak, semptomatik anjina pectoris sırasında invazif hemodinamik monitorizasyon ile; sol ventrikül end-diyastolik ve pulmoner kapiller wedge basıncının arttı ı, sol ventrikül diastolik basınç –volüm ili kisinin de i ti i ve ventrikül dolu unun erken fazının uzadı ı gösterilmi tir. Diastolik dolu anomalilerinin anjioplasti sonrası ve koroner arter by-pass sonrası düzeldi i tespit edilmi tir. Miyokart infarktüsü sonrası sol ventrikül remodeling ile de diastolik disfonksiyon ili kilidir. Önemli derecede transmural infarktüsün oldu u yerdeki fibröz doku geli imi ve çevresindeki normal miyokardın hipertrofisi sonucu, komplians ve miyokardiyal relaksasyonda bozulma olur. Post-infarktüs remodelingde sistolik fonksiyon bozulsada diastolik performansın etkilenmesi, konjestif kalp yetmezli inin habercisidir.

#### **2.4.6. KONVANS YONEL VE DOKU DOPPLER EKOKARD YOGRAF :**

Ekokardiyografi; ultrasonik ses dalgaların kullanılarak kalbin yapı ve fonksiyonunun elde edilen görüntüler sayesinde de erlendirilmesi anlamına gelir. Tanım olarak ultrason, yüksek frekanslı 20.000 devir/sn'nin veya Hertz'in üzerinde bir ses enerjisi olup ı ık da oldu u gibi kırılma ve yansıma kurallarına uyar ve bu nedenle tanısıl inceleme amacıyla kullanılabilir. Ultrasonun en önemli avantajı i itilebilir sesin aksine istenilen yere çok kolayca bir ses dalgasının gönderilebilmesi, kırılma ve yansıma kanunlarına uy u ve çok ufak cisimler tarafından bile yansıtılabilmesidir. Ultrasonun ba lıca dezavantajı ise, gaz ortamlarda ilerlemesinin çok güç olu udur. Örne in, havadan (akci er dokusu) ses dalgalarının geçip ilerlemesi olanaksızdır. Ayrıca kemik, kalsiyum ve metal(prostetik kapaklar) gibi cisimler enerjinin hemen hepsini yansıttıklarından incelemeyi güçle tirirler. Ekokardiyografi cihazı ile dokulara gönderilen ses dalgalarından yansıyan dalgalar (eko) toplanır. Bu yansıyan dalgalardan sırasıyla amplitüdüne göre A-mod, mesafe ve hareketine göre M-mod, çok sayıda yansıma noktalarının birle tirilmesiyle B-mod (iki boyutlu) görüntüler elde edilir. ki boyutlu ekokardiyografinin çalı ma prensibi, anatomik yapıları incelemek üzere yansıyan ultrason sinyallerinin analizine, Doppler tetkikleri ise yansıyan ultrason sinyallerinin frekans de i iminin analizine dayanmaktadır. Doppler inceleme yöntemlerinde inceleme alanı kan akımının hızı, yönü ve paterni olup birincil inceleme hedefi eritrositlerdir. Doppler inceleme yöntemlerinde bizzat alan de il akım hızı kaydedilir.

Ekokardiyografi günümüzde kardiyoloji kliniklerinde elektrokardiyografiden sonra en çok kullanılan ikinci girişimsel olmayan yöntemdir. Ventriküllerin sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde ise en çok kullanılan laboratuvar incelemesi olmaya devam etmektedir. Tüm tıp alanındaki gelişmelere paralel olarak son yıllarda ekokardiyografide de önemli ilerlemeler kaydedilmiş, yeni teknikler (pulse ve renkli Doppler ekokardiyografi, doku Doppler ekokardiyografi, strain ve strain rate inceleme, üç boyutlu ekokardiyografi) geliştirilmiştir. Doku Doppler ekokardiyografik görüntüleme oldukça popüler bir ekokardiyografik tekniktir. Rutin klinik uygulamada henüz yeterli kullanılmasa da ventriküllerin global veya bölgesel sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılabilecek bir tekniktir. Doku Doppler görüntüleme (DDG) doppler prensibine dayalı girişimsel olmayan kardiyak inceleme tekniğidir. Geleneksel pulsed dalga dopplerin modifiye edilidir. İlk kez 1989 yılında Isaaz ve arkadaşları tarafından sol ventrikül posteriyör duvar hareketlerinin değerlendirilmesi amacıyla kullanılmıştır. 1992 yılında Mc Dicken ve ark. tarafından klinik kullanıma sokulmuştur. DDG ile ventriküllerin global veya bölgesel, sistolik ve diyastolik fonksiyonları kantitatif olarak değerlendirilmesi mümkündür. Doppler prensibine göre, hareket halindeki hedefe (kan, miyokard vb) gönderilen ultrasonik dalgalar, hedefin yüzeyi tarafından frekansı değiştirilerek yansıtılırlar. Gönderilen ve yansıyan dalga frekansları arasındaki fark Doppler shifti olarak adlandırılır. Doppler shifti hedefin hareket hızı ile doğru orantılıdır. Miyokardın yansıtıcı özelliğinden daha yüksek (yaklaşık 40 desibel) olup düşük Doppler shiftine neden olur. Daha az yansıtıcı olan kan ise yüksek Doppler shifti meydana getirir. Kanın hareket hızı miyokarddan 10 misli daha fazla olup miyokardın hareketi düşük frekanslı yüksek amplitüdü, kanın hareketi ise yüksek frekanslı düşük amplitüdü sinyaller oluşturur. Geleneksel pulsed dalga doppler sisteminde hedef kan akımıdır ve miyokard'dan yansıyan yüksek amplitüdü, düşük frekanslı doppler sinyalleri filtreler kullanılarak elimine edilir. DDG tekniğinde ise düşük frekansları elimine eden filtreler kaldırılıp kazanç azaltılarak miyokarda veya annulusa ait hareketler görüntülenir. DDG ile ölçülen hızlar, digitalize M-mod ölçümleri ile güçlü korelasyon gösterir. Ancak dijitalize M-mod tekniğinde ölçümler zaman alıcıdır, tekrarlanabilirliği ve zamansal çözünürlüğü daha düşüktür<sup>55,58</sup>. DDG göğüs duvarı attenuasyonundan daha az etkilendiğinden ölçümler suboptimal ekojenitede bile gerçekleştirilebilir.



**Doku Doppler Görüntüleme'nin avantajları;** Transduser ile incelenen bölge arasındaki dokulardan minimal etkilendiği için kötü iki boyutlu görüntülere rağmen iyi doku doppler sinyalleri alınabilir. Hareket halindeki bir dokunun üç dinamiğini olan hız, ivme ve yer değiştirme DDG ile kantitatif olarak ölçülebilir. Pulse dalga DDG'nin yüksek zamansal çözünürlüğü sayesinde hem sistolik hem de diyastolik hemodinamik parametreler kantitatif olarak analiz edilebilir. Miyokardın hem global ve hem de segmental sistolik ve diyastolik fonksiyonu kantitatif olarak değerlendirilebilir. DDG'ye ön yük değişimliklerinden fazla etkilenmez. Doku Doppler incelemenin dezavantajları; farklı segmentlerden aynı anda kayıt alınması, miyokardiyal Doppler hızları kalbin translasyon hareketi ve komşu segmentlerin "tethering" (akinetik segmentin normal komşu segmentin hareketinden etkilenmesi, itme-çekme etkisi) etkisinden etkilenebilmesi, kalbin rotasyonel hareketinden etkilenmesi ve açı bağımlı olmasıdır. DDG'de ölçülen hızlar kalbin translasyonel hareketinden etkilenir. Parasternal kısa aks incelemede kalbin transdüserle doğru translasyonel hareketi, septumda ölçülen hızların olduğu undan daha düşük, posteriyor duvarda ölçülen hızlarının ise daha yüksek bulunmasına neden olur. Apeks nisbeten sabit olduğu için apikal incelemelerde yapılan ölçümlerde translasyonun etkisi en azdır. Perikardiyektomi, sağ ventrikül volüm yüklenmesi, sol dal bloğu translasyonun etkisini arttırabilir. DDG'de itme-çekme etkisi ile komşu segmentler birbirini etkiler. Akinetik bir segment komşu normal segmentin çekmesiyle hareket edebilir, komşu normal segmentin hızı ise buna bağlı olarak azalmı bulunabilir. Miyokardiyal hız gradiyenti ve strain rate inceleme, translasyon ve itme-çekme etkisinden bağımsızdır<sup>55,92</sup>. Ölçümler yapılırken örnekleme volümünün ölçülen bölgeye uygun şekilde yerleştirilmesi önemlidir. Anüler ölçümlerde örnekleme volümünün atriyal veya ventriküler tarafa kayması özellikle A hızını etkilemektedir. Örnekleme volüm değişimliklerinin 1.5-5 mm aralığında olmasının ölçümlerde değişim gösterilmemesi. Kalbin solunumla ilgili hareketine bağlı olarak örnekleme volümü yer değiştirir. Standardizasyon için ölçümlerin ekspirasyon sonrası apne döneminde yapılması ve spektral ayrımın optimal olması için kayıtlar 50-100 mm/s kayma hızında alınması önerilmektedir. Diğer Doppler tekniklerinde olduğu gibi incelenen segmentin hareketinin yönü ile Doppler kursorü birbirine paralel olmalıdır. Aralarındaki açının 20 derecenin üzerine çıkması durumunda ölçülen değerler normalden daha az bulunur. Zaman aralıklarının ölçümü ise açıdan bağımsızdır. Translasyonun etkilerinden ve Doppler kursorünün açılmasından kaçınmak için

apikal akustik pencerelerin kullanılması önerilmektedir. Apeks kalp siklusu boyunca nispeten sabittir ve kalbin bazali sistol sırasında uzun eksende apekse doğru, diyastolde ise tersi yönde hareket eder. Apikal dört bo luk, iki bo luk pencerelerinden miyokardiyal sistolik ve diyastolik hızlar bölgesel olarak saptanabilir. Çok düşük hızların elde edildiği apikal segmentlerin değerlendirilmesi ise güçtür. Yaşın ilerlemesi ile birlikte subendokardiyal ve subepikardiyal kollagen miktarının artmasına bağlı miyokard dokusu sertleşmekte ve geveme yeteneği azalmaktadır. Bu durum mitral giriş akımına ait E hızında azalma, A hızında artışı ve E/A oranında azalmaya neden olmaktadır. Spektral pulse dalga Doppler tekniği yüksek zamansal ve hız aralığı çözünürlüğü göstermektedir. Renkli doku Doppler tekniği ise yüksek uzaysal ancak düşük zamansal ve hız aralığı çözünürlüğüne sahiptir. Renkli doku Doppler ile ölçülen değerler ortalama hızları yansıttığından spektral pulse dalga doku Doppler ile elde edilen değerlerden daha düşük saptanmaktadır. Spektral pulse dalga DDG' de geleneksel pulse dalga doppler tekniğinde olduğu gibi ölçümler ağıt sistolik ve diyastolik hareket hızları ve zaman aralıkları elde edilir. Tekniğin zamansal çözünürlüğü yüksektir (6-8 ms). Ancak endokardiyal ve epikardiyal harekete ağıt hızların ayrı ayrı ölçülememesi nedeniyle konumsal çözünürlüğü düşüktür. Apikal incelemelerde longitudinal (uzunlamasına) harekete ağıt; parasternal kısa aks ve parasternal uzun aks incelemelerde ise radyal (enine) harekete ağıt sistolik ve diyastolik hızlar bölgesel olarak ölçülür. Buna göre apikal incelemelerde; anterior septum, posterior, anterior, inferior, posterior septum ve lateral duvarlar; bazal, mid ve apikal segmentlere ayrılarak longitudinal hareket değerlendirilir. Parasternal uzun aksda ise; anterior septum ve posterior duvarların, bazal ve mid segmentlerine ağıt radyal hareket ölçülür. Sol ventrikül fonksiyonlarının DDG ile global olarak değerlendirilmesi için sıklıkla apikal dört-bo luk incelemede lateral ve/ veya septal annülusa yerleştirilen örneklemme volümünden ölçülen değerler kullanılır. Doppler prensibine göre transdusere doğru olan hareket pozitif, transduserden uzaklaşan hareket ise negatif bir dalga olacaktır. Buna göre sistole ağıt sistolik dalga (S), diyastolde ise; diyastolik erken dolum evresine ağıt erken diyastolik dalga (E) ve atriyal kasılma evresine ağıt geç diyastolik (A) dalgaları elde edilir. Longitudinal planda sistolde miyokardiyal ve anüler segmentler transdusere yaklaştığı için S dalgası pozitif, diyastolde ise transduserden uzaklaştığı için E ve A dalgaları negatiftir. Ayrıca bazı segmentlerde izovolümik kasılma ve zovolümik geveme evresine ağıt kısa süreli tek yönlü veya iki yönlü dalgalar izlenir. Bu dalgaların

longitudinal ve radyal hareketin zamanlaması ve ventriküller arası etkileşimle ilgili olabileceği düşünülmektedir. Bölgesel izovolümik geveme zamanı miyokardiyal segmentler arasında farklılık gösterir ve global izovolümik geveme zamanından daha kısa sürelidir. Diyastazis evresinde ise kanın yerçekimine bağlı ventriküle dolması küçük negatif bir dalgaya neden olabilir. Erken dolum evresi miyokardın gevemesini gerektiren aktif bir süreçtir, dolayısıyla Em dalgası geleneksel pulsed dalga Doppler ile elde edilen mitral giriş akımına ait erken diyastolik dalga (E) ile birlikte veya ondan hemen önce balar ve daha geç sona erer. Geç diyastolik miyokardiyal hareket ise atriyal kasılmaya bağlı pasif bir olaydır. Bu nedenle Am dalgası mitral giriş akımına ait geç diyastolik dalgadan (A) daha sonra balar. Bol miktardaki longitudinal yerleşimli kas lifleri nedeniyle en yüksek sistol ve erken diyastolik hız lateral duvardan ölçülür<sup>59,92</sup>. Septumda erken diyastolik hız en düşüktür. Bu durumun septumdaki miyokard liflerinin longitudinalden çok sirküler yerleşimli olması ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Bazal segmentlerden apikale doğru ilerledikçe sistolik ve diyastolik hızlar azalır. Apeksde ise hareket yoktur veya minimaldir. Mitral anüler kalsifikasyon, prostetik halka, prostetik kapak, annuler hızların sağlıklı ölçümünü engellemektedir. Yaşla birlikte sol ventriküle ait sistolik ve erken diyastolik longitudinal hızlar azalır. Geç diyastolik hızda ise yaşla birlikte kompanzatuvar bir artış izlenir. Kadınlarda erkeklere göre daha düşük longitudinal sistolik hızlar ölçülür. 2-boyutlu renkli DDG'de duvar hareketleri anında görsel olarak değerlendirilebilir. Diğer bir yaklaşımda 2-boyutlu görüntülerin hafızaya alınarak daha sonra kantitatif olarak değerlendirilmesidir. Rekonstrükte spektral pulsed dalga DDG adı verilen bu yöntem ile ölçülen sistolik ve diyastolik hızlar ortalama hızlardır ve spektral pulsed dalga DDG ölçümlerinden %14 daha düşüktür<sup>53,58</sup>. Spektral pulsed dalga DDG'den farklı olarak, tek bir görüntü üzerinde birden fazla segmente ait ölçümler yapılabilir. Renkli DDG de miyokardın hareketleri renkle kodlanır. Geleneksel renkli doppler tekniğinde olduğu gibi transdusere yönelen hareket kırmızı, transduserden uzaklaşan hareket mavi renkle kodlanmaktadır. Hız arttıkça renk tonu parlaklaşır. Normalde endokard epikarddan daha hızlı hareket ettiği için endokard ile epikard arası fizyolojik bir hız gradiyenti vardır.

Konumsal çözünürlüğü yüksek olan renkli DDG ile miyokardiyal hız gradiyenti ölçülebilmektedir. Miyokardiyal hız gradiyenti iki noktanın birbirine göre göreceli hareketidir. İki nokta arasındaki hız farkının aradaki mesafeye bölünmesi ile elde edilir. DDG'nin sınırlamaları olan itme-çekme etkisi ve translasyondan etkilenmez.

## 2.4.7. Doku Doppler Görüntüleme ile Diyastolik Fonksiyonların

### Değerlendirilmesi

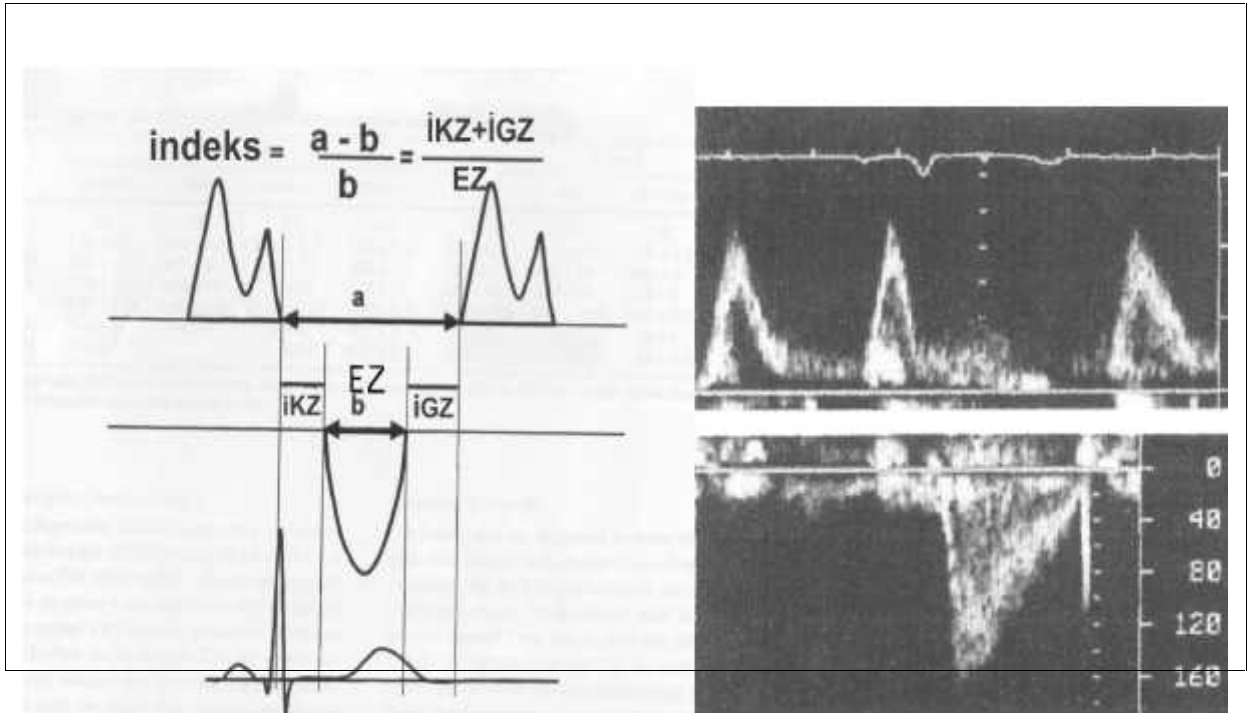
Doku doppler ekokardiyografi ile saptanan diyastolik, miyokardiyal veya anüler doku Doppler trasesi, mitral giriş akımının ayna hayali eklindedir. İlk hız piki erken miyokardiyal dolu (Em), ikinci hız piki ise geç miyokardiyal dolu hızını (Am) yansıtmaktadır<sup>55,58,92</sup>. DDG ventriküllerin diyastolik fonksiyonlarının bölgesel veya global olarak değerlendirilmesi mümkündür. Mitral kapak lateral anülustan ölçülen erken diyastolik hız sol ventrikülü global diyastolik fonksiyonunun bir göstergesidir. Gevemenin girişimsel parametresi olan geveme zaman sabitesi (Tau) ile iyi bir korelasyon gösterir. Geveme bozukluğunda erken diyastolik hız 8 cm/sn altına iner. Global diyastolik fonksiyonu yansıtan mitral giriş akım pulsed dalga Doppler hızları henüz değerimi DDG ile bölgesel diyastolik fonksiyon bozukluğuna saptanabilmektedir. Erken diyastolik anuler hız yaşla birlikte azalır, 60 yaşından sonra E/A<1 olmaktadır. Bu azalma septumda daha erken dönemde yaklaşık 40-50 yaşlarında meydana gelmektedir. Mitral akım pulsed dalga dopplerde olduğu gibi geveme bozukluğunda DDG'de Em akım hızı azalır, E/A<1, VRZ ve E deselerasyon zamanı uzar. DDG'de Em akım hızı diyastolik fonksiyon bozukluğun ilerlemesi ile mitral giriş akım E hızında olduğu gibi normalize olmaz, giderek azalır. Kalp yetersizlikli olguların yarıya yakınından, izole diyastolik fonksiyon bozukluğuna sorumlu tutulmaktadır. Diyastolik fonksiyon bozukluğuna iskemik kalp hastalığı, hipertansiyon ve kapak hastalıklarının patofizyolojisinde önemli bir yer tutmaktadır. Ekokardiyografi diyastolik fonksiyon bozukluğunun değerlendirilmesinde sıklıkla başvurulan girişimsel olmayan bir yöntemdir. Bu değerlendirme mitral giriş akımının geleneksel pulsed dalga doppler incelemesi ile yapılmaktadır. Ancak geleneksel pulsed dalga Doppler tekniği ön yük değerilerinden etkilenir. Diyastolik fonksiyon bozukluğunun derecesinin ilerlemesi ile ön yük artmasına bağlı olarak mitral giriş akımına ait pulsed dalga doppler ölçümleri normalize olmaktan ziyade bir deyimle yalancı normal dolum örneği olmaktadır. Bu durumda pulmoner venöz akımların incelenmesi faydalı olabilir ancak bu akımlar her olguda net olarak elde edilemez. Yalancı normal dolum örneğinin gerçek normal dolum örneğinden ayırımında değerlendirilecek bir yaklaşım ise valsalva manevrasıdır. Manevranın başarılı yapılabilmesi için hasta uyumu gerekir. Genel durumu iyi olmayan veya entübe hastalarda manevra gerçekleştirilemez. Bu durumda başvurulabilecek değerlendirilecek bir yöntem de DDG'dir. DDG ile ölçülen E akım hızı diyastolik fonksiyonun ilerlemesi ile

giderek azalır. Yalancı normal dolum örne inde mitral giri akımı geleneksel pulsed dalga doppler trasesinde E hızındaki kompensatuvar artı a ba lı  $E/A > 1$  bulunur. Oysa DDG ile elde edilen E akım hızı diyastolik fonksiyon bozuklu unun ilerlemesi ile giderek azaldı ı için  $E/A < 1$  bulunur. DDG ile ölçülen erken diyastolik annular hızın, özellikle sol ventrikül fonksiyon bozuklu u olan olgularda ön yük de i ikliklerinden konvansiyonel pulse dalga doppler'e göre daha az etkilenmektedir. Ancak son zamanlarda yeni yapılan çalı malar ı ında DDG'nin ön yükten etkilenip etkilenmedi i konusu sorgulanmaya ba lanmı tır. DDG konvansiyonel pulsed dalga doppler kadar olmamakla birlikte ön yük ba ımlıdır. Özellikle sa lıklı kalplerde DDG diyastolik hızları önyükten daha çok etkilenir. DDG sol ventrikül dolum basıncının tahmininde de kullanılabilir. Geleneksel pulsed dalga doppler ile ölçülen mitral giri E akım hızı, hem gev eme hem de sol atriyal basınçtan etkilenmektedir. DDG ile ölçülen E akım hızı ise sol ventrikül gev emesinin güvenilir bir indeksidir. Teorik olarak gev emenin etkisi için düzeltme yapıldı ında;  $E/Em$  oranı sol atriyal basıncı yansıtır. Dolayısıyla  $E/Em$  oranı giri imsel olarak saptanan sol ventrikül dolum basıncı ile iyi bir korelasyon gösterir. Mitral akım E dalgası deselerasyon zamanı ve  $Em/Am$  oranı sol ventrikül dolum basıncının tahmininde kullanılabilir. Ancak sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu korunmu olgularda bu parametreler (ejeksiyon fraksiyonu  $> 50\%$ ) yanlı sonuç vermektedir.  $E/Em$  oranı ise ejeksiyon fraksiyonundan ba ımsız olarak sol ventrikül diyastol sonu basıncı ile koreledir.  $E/Em = 15$  olması  $\% 100$  özgüllük ile sol ventrikül dolum basıncının yüksek ( $> 15$  mm Hg) oldu una i aret etmektedir.  $E/Em < 8$  olması ise  $\% 85$  özgüllük ile sol ventrikül dolum basıncının normal ( $< 10$  mmHg) oldu unu göstermektedir. Ya lılarda da sol ventrikül diyastol sonu basıncı normal oldu u halde  $E/Em > 10$  bulunabilmektedir. Sol ventrikülün erken dolum evresinde güçlü emme etkisine ba lı olarak sa lıklı genç insanlarda mitral akım geleneksel pulsed dalga doppler trasesinde restriktif dolum örne i görülebilir. Bu olgularda patolojik restriktif dolumdan farklı olarak DDG'de de E akım hızı azalmamı tır ve  $E/Em$  oranı normal sınırlardadır. E hızı ve  $E/Em$  oranı hem kardiyak hastalı ı bulunanlarda hem de sa lıklı olanlarda kardiyak mortalitenin öngördürücüsüdür. Mitral anüler geç diyastolik hız (A) sol ventrikül diyastol sonu basıncı ile ters ili ki gösterir <sup>81</sup>. A hızının  $< 5$  cm/s olmasının kalp yetmezli i nedeniyle hastaneye yatı lar ve kardiyak ölümün öngördürücüsü oldu u gösterilmi tir <sup>58,62,91</sup>. Sol ventrikül gev eme bozuklu unda pulsed dalga DDG ile mitral giri akımı doppler

hızlarında oldu u gibi E akım hızı azalmakta, A akım hızı artmakta, E/A oranı tersine dönmekte, deselerasyon zamanı ve VRT uzamaktadır.

#### 2.4.8. TE NDEKS (MP )

Tei indeksi, Doppler ekokardiyografi yöntemi ile elde edilen ventrikülün geometrik yapısından etkilenmeyen ve ventrikülün hem sistolik hem de diyastolik fonksiyonlarını beraber de erlendirmede kullanılan bir yöntemdir <sup>110,111</sup>. Bu indeks ilk olarak 1995'de Tei Chuwa tarafından tanımlanmıştır. Hem sağ hem de sol ventrikül için kullanılabilen bu yöntemle ilgili ilk çalışmalar dilate kardiyomyopati, kardiyak amiloidozlu ve primer pulmoner hipertansiyonlu hastalarda yapılmıştır <sup>109</sup>. Bu yöntemin kolay uygulanabilir olması ve elde edilen de erlerin invazif ve invazif olmayan yöntemlerle korelasyon göstermesi kullanım alanını genişletmiştir. Tei indeksi Doppler ekokardiyografi ile elde edilen ejeksiyon zamanı, izovolümetrik kasılma zamanı ve izovolümetrik gev eme zamanı kullanılarak ölçülür ( ekil-10).



ekil 4. TE indeksi doppler görüntüleri

$$\text{Tei indeksi} = a - b / b = \text{KZ} + \text{GZ} / \text{EZ}$$

a= zovolümetrik kasılma zamanı ( KZ) +Ejeksiyon zamanı (EZ)

+ zovolümetrik gev eme zamanı ( GZ) b= Ejeksiyon zamanı (EZ)

Tei indeksinin normal de eri sa ventrikül için  $0,28 \pm 0,04$ ; sol ventrikül için ise  $0,39 \pm 0,05$  dir <sup>110,111</sup>. Ejeksiyon dönemi aort ve pulmoner kapakların açılması ile ba lar ve bu kapakların yeniden kapanmasına kadar sürer. Bu süre ekokardiyografik olarak apikal be bo luk konumundan "sample volüm" aort kapa ının hemen altına yani sol ventrikül çıkı yoluna yerle tirilerek elde edilen kayıtlardan hesaplanabilir. Bu dönem ventrikülün sistolik fonksiyonları hakkında direkt olarak bilgi verir <sup>108</sup>. Sol ventrikülün sistolik performansı bozuldu unda ejeksiyon süresi kısalır ve bunun sonucu olarak miyokard performans indeksi artar . zovolümetrik gev eme dönemi aort kapa ının kapanmasından mitral kapa ının açılmasına kadar geçen süredir. Bu süre ekokardiyografik olarak "sample volüm" ün apikal be bo luk konumunda mitral ve aort kapaklar arasına konulmasıyla elde edilen kayıtlardan hesaplanabilir. Daha önce de vurgulandı ı gibi kontraktıl elemanların çözüldü ü ve miyokardın gev edi i bu dönem enerji ba ımlıdır. Sodyum-potasyum ve kalsiyum pompalarının enerji harcayarak çalı maları ile gev eme sa lanmaktadır. Miyokard iskemisinde bu süre uzamakta dolayısıyla miyokard performans indeksi artmaktadır. zovolümetrik kasılma dönemi atriyo-ventriküler kapakların kapanıp, semilunar kapakların açılmasına kadar geçen süredir. Bu sürede izovolümetrik gev eme döneminde oldu u gibi, "sample volüm"ün apikal be bo luk konumunda mitral ve aort kapaklar arasına konularak elde edilen kayıtlardan hesaplanabilir. Ventrikül içi volümün sabit oldu u bu dönem, ventrikül içi basıncın aort basıncını a ması sonucunda aort kapa ının açılması ile sona erer.

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1. Hasta Popülasyonu ve Ara tırmaya Dahil Edilme Kriterleri**

Çalı maya, Ondokuzmayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji poliklini ine ubat 2012- Eylül 2012 tarihleri arasında ba vuran, anjinal yakınmaları olan ve koroner arter hastalı ı öntanısı ile elektif artlarda koroner anjiografisine karar verilen, treadmill testi ve miyokardiyal perfüzyon sintigrafisi ile iskemi ayırt edilemeyen hastalar veya nonkoroner sebepler yüzünden (aort anevrizması, periferik arter hastalı ı cerrahisi öncesi) koroner anjiografisi yapılmı , anjiografik olarak lezyonun damar çapına oranı % 50'nin altında veya alan olarak %70 'in altındaki belirgin iskemi yapmayan nonkritik koroner arter hastalıklı, normal sistolik fonksiyonlu yüzey EKG' sinde f-QRS' ı olan 60 hasta, benzer demografik özelliklere sahip yüzey

EKG'sinde f-QRS olmayan 40 kontrol hastası dahil edildi. Her bir dene in, hastanemizin etik komitesi tarafından onaylı yazılı izinleri alınıp çalı ma hakkında bilgilendirilmeleri sa landı.

### **Bu ki iler arasında ;**

- 1.Sinüs ritminde olmayan ( A.Fibrilasyon, A.Flatter vb.)
- 2.Belirgin kalp kapak hastalı ı olanlar
- 3.EKG' sinde patolojik Q dalgası varlı ı, inkomplet-komplet dal blo u varlı ı, pace ritmi, ta i-bradiaritmi varlı ı
4. 65 ya üstü
5. Anjiyografik olarak tıkayıcı iskemik koroner arter hastalı ı olması ( ap olarak %50'nin üstünde ve ya alan olarak % 70 veya üstünde darlık olması)
6. Vücut kitle indeksi 30 kg/m<sup>2</sup> hastalar
- 7.A ikar Diabetes mellitus saptanan hastalar ( HbA1c>7 üstü olması)
- 8.Konjenital kalp hastalı ı varlı ı,
- 9.Kardiyomiyopati tanısı alan hastalar
10. Sistolik disfonksiyonu olan hastalar çalı ma dı ı bırakıldı.

Hastalardan elde edilen veriler (ya , cinsiyet ve vücut kitle endeksi, risk faktörleri, rutin laboratuvar sonuçları, koroner anjiyografik bulgular) sonradan de erlendirilmek üzere veri kayıt formuna i lendi.

### **3.2. EKG DE ERLEND R LMES**

Elektrokardiyografi ekimi klini imizde bulunan GE, Marquette, marka Wis; model Mac 5000 cihazda filtre aralı ı 0.16- 100 Hz'de 25mm/s hızda 10 mm/mV yüksekli inde 12 derivasyonlu standart ekstremite ve gö üs derivasyonları kullanılarak yapıldı. Fragmente QRS (fQRS) majör koroner arterlerin besledi i alanlara kar ılık gelen inferior saha (D II, DIII, avF ) ,anterior saha (V1-5), lateral bölge (DI-avL, V6) 'de birbirini takip eden iki derivasyondaki QRS (<120 msn) morfolojilerinin farklı RSR' paterni içermesi olarak tanımlandı. Bu farklı morfolojiler ek R dalgası (R') ya da R dalgasının sonunda ya da S dalgasının sonunda çentiklenme, ya da birden fazla R' dalgası bulunması olarak kabul edildi. EKG ekokardiyografi sonucunu bilmeyen iki farklı kardiyolog tarafından de erlendirildi. EKG'deki fQRS için %99.5'lik konkordans vardı. Birbirini takip eden ikiden fazla derivasyonda fQRS bulunması ise 'belirgin fQRS' olarak yorumlandı.



### 3.3. KAN BASINCI ÖLÇÜMÜ

Çalışma ve kontrol grubunu oluşturan bireylerin kan basınçları, uygun manometreli cıvalı tansiyon aletiyle, en az 10 dakika istirahat ettikten sonra, supin pozisyonda, her iki koldan aynı kişi tarafından Korotkoff faz I ve faz V sesleri baz alınarak ölçüldü. Kan basıncı yüksek saptanan kişilerin 10 dakika sonra ölçümleri tekrar edildi. Hipertansiyon tanısı için JNC -7 kriterleri kullanıldı <sup>125</sup>.

### 3.4. Vücut Kitle İndeksi (VK )

VK indeksi (vücut ağırlığı kg/metre cinsinden boy uzunluğunun karesi) kullanılarak hesaplandı ( $VK = kg/m^2$ ).

### 3.5. KORONER ANJİYOGRAFI

Klinikimiz bünyesinde, anjiyografi ve kateterizasyon laboratuvarında kullanılan Siemens Axiom Artis markalı cihaz ile standart Judkin's tekniği kullanılarak femoral arter ve sol radial arter yoluyla hastaların sağ ve sol koroner görüntülemeleri yapıldı. KAG öncesi klinikimizde tüm hastalardan KAG izlemi kabul ettiklerine dair aydınlatılmış onam formu rutin alındı. Koroner lezyonlar, kardiyovasküler anjiyografi analiz (QCA) sistemi kullanılarak referans damar çapı, koroner darlığın çap ve alan yüzdesi ve darlığın uzunluğu ölçüldü <sup>100</sup>. Anjiyografik olarak tıkaçıcı iskemik darlık yapmayan lezyon /damar çap oranının %50 'nin altı ve alan oranının %70 'in altı olan lezyonlar nonkritik, ventrikülde duvar hareket bozukluğu yapmaksızın intimal düzensizlik ve damar yapısında %25 den küçük darlık oluşturanlar ise plaklı olarak değerlendirildi.

### 3.6. EKOKARDYOGRAFI İNCELEMESİ

Tüm hastalara koroner anjiyografi sonrası ekokardiyografi, laboratuvarımızda bulunan VVD 7 Ekokardiyografi cihazı ile 3.5 Mhz transducer kullanılarak doku doppler görüntülemeyi de içeren 2-D imajlar ve Doppler ekokardiyografik inceleme Amerikan Ekokardiyografi Topluluğu önerilerine göre yapıldı <sup>112</sup>. Ekokardiyografik inceleme, hasta sırt üstü yatar pozisyonda veya sol lateral dekübit pozisyonunda, uygun ekokardiyografik pencereler kullanılarak parasternal uzun, kısa aks, apikal dört bölge, beş bölge görüntüleri elde edilerek iki boyutlu, M Mode, C- Doppler ve akım doppleri kullanılarak ölçümler kayıt edildi. Sinüs ritminde olan hastalardaki ölçümler

en az 3 atım alınarak yapıldı. Amerikan Ekokardiyografi Birliği'nin önerileri doğrultusunda; tüm ekokardiografiler aynı kişi tarafından ve sirkadiyen değişimliklerin diyastolik disfonksiyona olan etkisini ortadan kaldırmak için gün ortasında yapıldı.

**M-mod ölçümleri:** Parasternal uzun aks görüntülerden SV diyastol sonu çap, SV sistol sonu çap, interventriküler septum, posterior duvar kalınlıkları, sağ ventrikül çapı, sol atriyum, sol ventrikül fraksiyonel kısalma ölçümleri, Teicholz metodu ile ejeksiyon fraksiyonu ölçüldü.

**Transvalvüler akım velositeleri:** Transmitral akım hızları apikal 4-bo luk görüntülerden pulsed-wave Doppler yöntemi ile 3 atımın ortalaması alınarak erken diyastolik dolum zirve hızı (E), geç dolum zirve hızı (A) ve E dalgası deselerasyon zamanı, izovolemik geveme zamanı, izovolemik kontraksiyon zamanı, sol ventriküler ejeksiyon zamanları, TE indeksi hesaplandı.

**Pulsed-wave doku Doppler ölçümleri:** Sağlıklı bölgesel miyokard hızları elde edebilmek için cihazın "gain" ayarı olabilecek en düşük seviyeye indirildi. Mitral anüler bölgesel miyokard hızlarını kaydedebilmek için apikal 4 ve 2 bo luk görüntüden yararlanıldı. PW sample volümü bazal septum, bazal lateral, bazal anterior ve bazal inferior duvar mitral halkasından, zirve sistolik miyokardiyal (Sm), zirve diyastolik erken miyokardiyal (Em), zirve diyastolik geç miyokardiyal (Am) doku hızları, izovolumetrik kasılma (KZ), izovolumetrik geveme (GZ) ve ejeksiyon zamanı (EZ) ölçüldü. Sol ventrikül bazal segmentlerden elde edilen her bir parametrenin aritmetik ortalaması alınarak sol ventrikül ortalama değerleri elde edildi. Ayrıca, bu ortalama değerler kullanılarak "(GZ+KZ)/EZ" formülü aracılığı ile sol ventrikül ortalama miyokard performans indeksi (MP) deeri hesaplandı. Tüm Doppler değerlendirmelerinde ardıllık üç atımın aritmetik ortalamaları alındı.

### 3.7. STATİSTİK

statistiksel analiz için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 15.0 programı kullanıldı. Elde edilen veriler ortalama  $\pm$  SD ve frekanslar ekinde sunulmuş olup verilerin değerlendirilmesinde student T, ki-kare testi, normal dağılıma uyan verilerde Kolmogorov-Smirnov Testi, normal dağılıma uymayan verilerin karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenler açısından gruplar arası karşılaştırmalarda ki-kare testi kullanıldı. Anlamlılık  $p < 0.05$  düzeyinde değerlendirildi.

#### 4. BULGULAR

**Tablo 6.** Demografik özelliklerin gruplara göre değerlendirilmesi

		<b>FQRS (n:60)</b> <b>Mean ±SD</b>	<b>non-FQRS (n:40)</b> <b>Mean ±SD</b>	<b>p</b>
<b>Ya (yıl)</b>		51,1 ± 8,3	48,5 ± 8,2	> 0,05
<b>Vücut yüzey indeksi ( kg/m<sup>2</sup>)</b>		26,2 ± 3,1	25,6 ± 2,9	>0,05
<b>Sistolik kan basıncı (mmHg)</b>		125,5 ± 11,7	118,3 ± 10,8	>0,05
<b>Diyastolik kan basıncı (mmHg)</b>		88,5 ± 7,4	84,6 ± 6,4	>0,05
		<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>+p</b>
<b>Cinsiyet</b>	<b>Erkek</b>	39 (%65)	32 (%80)	>0,05
	<b>Kadın</b>	21 (%35)	8 (%20)	>0,05
<b>Diabetes Mellitus</b>		8 ( %13,3)	6 (%15,5)	>0,05
<b>Hipertansiyon</b>		33 (%55)	21 (%52,5)	>0,05
<b>Hiperlipidemi</b>		9 (%15)	7 (%17,5)	>0,05
<b>Sigara</b>		26 (%43,3)	15 (%37,5)	>0,05
<b>İlaç ( B-Bloker, ACE- , ARB, Statin)</b>		38 (%63,3)	24 (%60)	>0,05

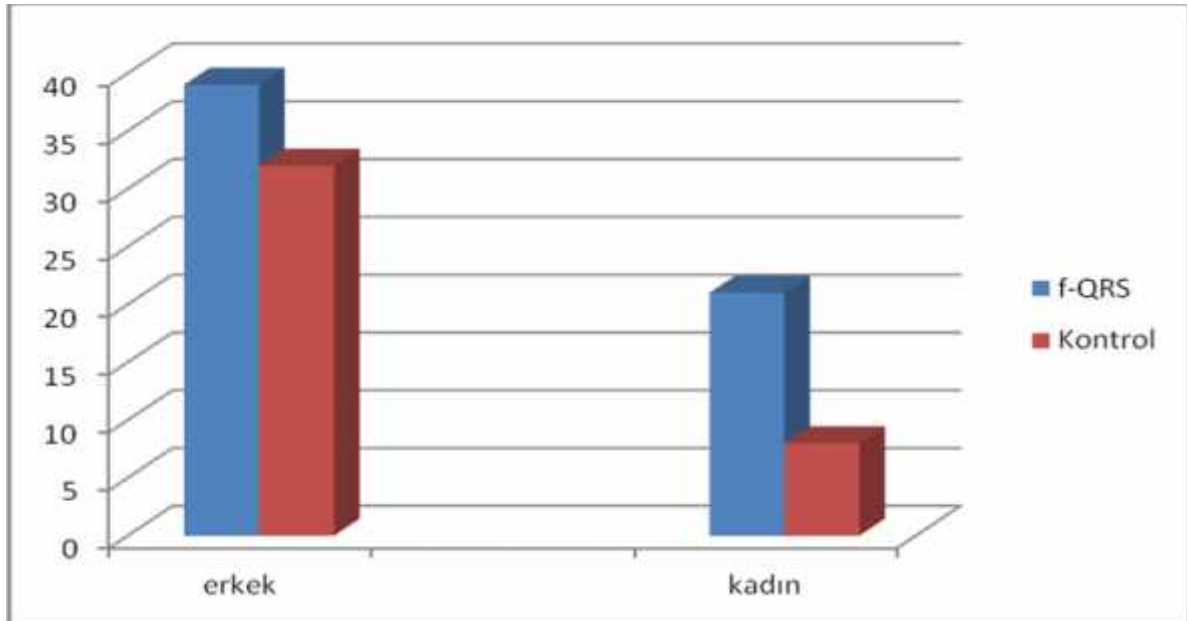
: Student t test +: Ki kare test

**Tablo7 :** İlaçların özelliklerine göre grupların karşılaştırılması

	FQRS (n:60)	non-FQRS (n:40)	
	n (%)	n (%)	*p
<b>B-bloker</b>	15 (%25)	11 (%27,5)	>0,05
<b>Anjiotensin Converting enzim nhibitörü</b>	17(%28,3)	9 (%22,5)	>0,05
<b>Anjiotensin Reseptör blokeri</b>	8 (%13)	5 (%12,5)	>0,05
<b>Statin</b>	9 (%15)	7 (%17,5)	>0,05
<b>Oral Antidiyabetik ilaçlar</b>	8 (%13)	6 (%15)	>0,05
<b>Asetil salisilik asit</b>	25 (%41)	19 (%47,)	>0,05

+ : Ki kare test

- Grupların demografik özellikleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir (p>0,05).



**ekil 5.** Grupların cinsiyet dağılımları

**Tablo 8:** Grupların biyokimyasal sonuçlarının karşılaştırılması

	<b>FQRS ( n:60)</b> <b>Mean±SD</b>	<b>non-FQRS (n:40)</b> <b>Mean ±SD</b>	<b>p</b>
<b>Hemoglobin (g/dl)</b>	12,9 ± 1,7	12,7 ± 1,5	>0,05
<b>Mean Platelet volüm (fl)</b>	8,9 ± 0,5	8,7 ± 0,4	>0,05
<b>LDL kolesterol (mg/dl)</b>	117,5 ± 23,5	112,5 ± 28,6	>0,05
<b>HDL kolesterol (mg/dl)</b>	43,7 ± 10,8	42,7 ± 7,8	>0,05
<b>Trigliserit (mg/dl)</b>	170,2±81,5	151,2 ± 63,7	>0,05
<b>Total kolesterol (mg/dl)</b>	195,1± 26,1	182,1± 24,7	>0,05
<b>Kreatinin (mg/dl)</b>	0,90 ± 0,21	0,88 ± 0,16	>0,05
<b>HbA1C</b>	6,1 ± 0,41	5,97 ± 0,64	>0,05

: Student t test

- Grupların biyokimyasal parametreleri özellikleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir (p>0,05).

**Tablo 9** : Ekokardiyografik parametrelerin gruplara göre değerlendirilmesi

	<b>FQRS (n:60)</b> <b>Mean ± SD</b>	<b>non-FQRS (n:40)</b> <b>Mean ± SD</b>	<b>ap</b>
<b>Sol ventrikül diyastol sonu çap (mm)</b>	45,3 ± 2,7	43,2 ± 2,5	<b>&lt;0,05 *</b>
<b>Sol ventrikül Sistol sonu çap (mm)</b>	30,8 ± 2,1	30,4 ± 1,7	>0,05
<b>nterventriküler Septal duvar Kalınlı ı (mm)</b>	10,1 ± 0,5	9,8 ± 0,6	>0,05
<b>Posterior Duvar Kalınlı ı (mm)</b>	10,3 ± 0,6	10,1 ± 0,5	>0,05
<b>Sol atriyum çap (mm)</b>	37,7 ± 3,7	34,4 ± 2,9	<b>&lt;0,05 *</b>
<b>Sistolik pulmoner arter basıncı (mmHg)</b>	30,2 ± 4,2	29,7± 3,1	>0,05
<b>Sa atriyum çap (mm)</b>	30,9 ± 3,3	32,2 ± 2,5	>0,05
<b>Sa ventrikül çap (mm)</b>	27,2± 2,5	27,3 ± 2,3	>0,05
<b>Ejeksiyon fraksiyonu (%)</b>	64,9 ± 4,7	64,3 ± 3,7	>0,05

ap :Mann Whitney test \*p<0,05

- Sol ventrikül diyastol sonu çap ölçümleri Fragmente QRS'li olgularda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olarak saptanmı tır (**p<0,05**)

-Sol atriyum çap ölçümleri Fragmente QRS'li olgularda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olarak saptanmı tır (**p<0,05**).

-Grupların ekokardiyografik özellikleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir ( $p>0,05$ ).

**Tablo 10:** Konvansiyonel Doppler Mitral akım ve Doku Doppleri Mitral anüler segment akım parametrelerin gruplara göre değerlendirilmesi

	<b>FQRS (n:60)</b>	<b>non-FQRS (n:40)</b>	
	<b>Mean <math>\pm</math> SD</b>	<b>Mean <math>\pm</math> SD</b>	<b>p</b>
<b>Transmitral E velositesi (m/sn)</b>	0,64 $\pm$ 0,17	0,67 $\pm$ 0,15	>0,05
<b>Transmitral A velositesi (m/sn)</b>	0,67 $\pm$ 0,15	0,63 $\pm$ 0,11	>0,05
<b>Transmitral E/A</b>	0,99 $\pm$ 0,2	1,1 $\pm$ 0,3	>0,05
<b>Deselasyon zamanı (msn)</b>	184,2 $\pm$ 31,8	163,2 $\pm$ 29,2	>0,05
<b>zovolemik relaksasyon zamanı (msn)</b>	88,7 $\pm$ 12,4	80,4 $\pm$ 12,4	>0,05
<b>Mean Em velositesi (m/sn)</b>	0,07 $\pm$ 0,11	0,10 $\pm$ 0,02	<b>&lt;0,05*</b>
<b>Mean Am velositesi (m/sn)</b>	0,09 $\pm$ 0,01	0,09 $\pm$ 0,04	>0,05
<b>Mean Em/Am oranı</b>	0,88 $\pm$ 0,2	1,25 $\pm$ 0,07	<b>&lt; 0,05*</b>
<b>Septal Em (m/sn) velositesi</b>	0,06 $\pm$ 0,02	0,98 $\pm$ 0,03	<b>&lt;0,05*</b>
<b>Septal E/Em</b>	9,1 $\pm$ 2,9	6,8 $\pm$ 2,08	<b>&lt;0,05*</b>
<b>E/ Mean Em oranı</b>	8,1 $\pm$ 2,09	6,4 $\pm$ 1,5	<b>&lt; 0,05*</b>
<b>Myokard performans indeksi</b>	0,54 $\pm$ 0,08	0,49 $\pm$ 0,06	>0,05

: Student t test \* $p<0,05$

- Gruplar arasında Myokard performans indeksleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir ( $p>0,05$ ).

- Transmitral E, A ve doku Doppler Am parametreleri açısından iki grup arasında anlamlı farklılık izlenmemektedir ( $p>0,05$ ).

- Doku Doppler Em, Transmitral E/mean Em, mean Em/ Am ölçümleri iki grup arasında belirgin istatistiksel farklılık izlendi ( $p<0,05$ ).

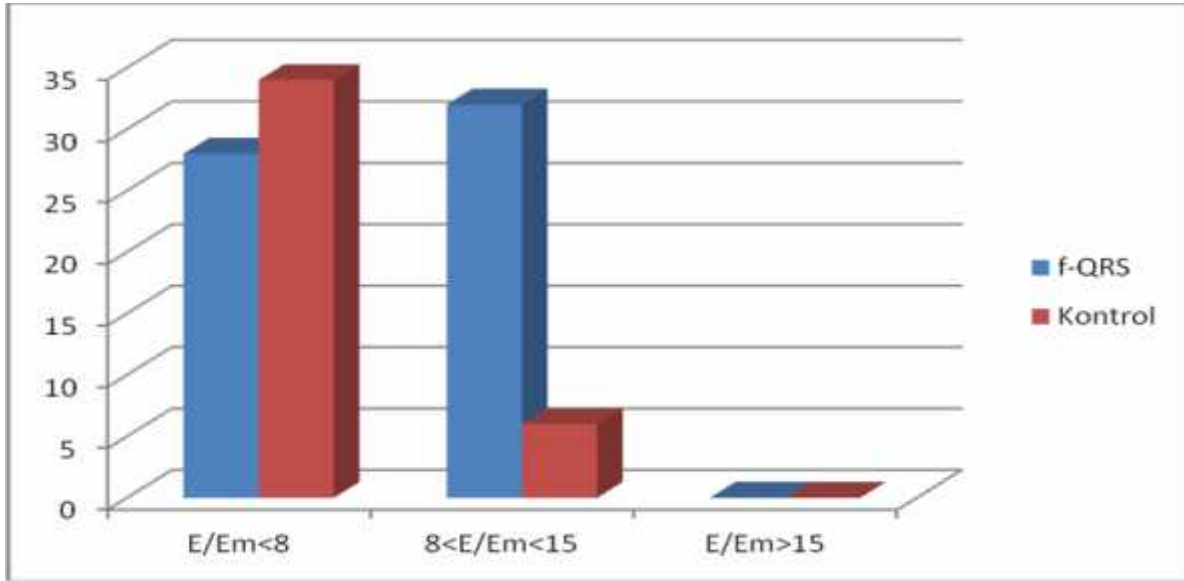
**Tablo 11:** Grupların E/ mean Em oranları ayırımına göre dağılım değerleri

	<b>FQRS (n:60)</b>	<b>non-FQRS (n:40)</b>	<b>Toplam</b>	<b>+p</b>
	n (%)	n (%)		
<b>E/mean Em &lt;8</b>	32 (%53,3)	34 (%85)	66	<b>&lt;0,05*</b>
<b>8&lt;E/mean Em&lt;15</b>	28 (46,7)	6 (%15)	34	
<b>E/mean Em &gt; 15</b>	-	-	-	
<b>Toplam</b>	60	40	100	

+ : Ki kare test      \* $p<0,05$

- Gruplar arasında E/ mean Em oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi ( $p<0,05$ ).





**ekil.6.** E/ Em' in gruplara göre dağılımı

**Tablo 12:** Koroner lezyonlar açısından grupların dağılım değerleri

	FQRS (n:60)		non-FQRS (n:40)		+p
	n	(%)	n	(%)	
<b>LAD,CX,RCA (0-25)</b>	<b>26</b>	<b>43,3</b>	<b>15</b>	<b>37,5</b>	<b>&gt;0,05</b>
	<b>n</b>	<b>Mean ± SD</b>	<b>n</b>	<b>Mean ± SD</b>	<b>ap</b>
<b>LAD,CX,RCA( 25-50)</b>	<b>34</b>	<b>31,88 ± 5,23</b>	<b>25</b>	<b>30,4 ± 4,8</b>	<b>&gt;0,05</b>

+ : Ki kare test ap :Mann Whitney test

(LAD: Sol anterior inen arter , CX:Sirkumfleks arter , RCA: Sağ koroner arter )

-Grupların koroner lezyonların özellikleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir (p>0,05).

## 5. TARTI MA

Koroner arter hastalıkları (KAH), bütün dünyada mortalite ve morbidite sebeplerinin ba ında gelmektedir. Yapılan geni epidemiyolojik çalı malar sonucunda koroner arter hastalı na yol açan majör risk faktörleri belirlenmi tir. Ancak toplumdaki koroner arter hastalı ı prevalansını ve bazı hastalarda geli en prematür koroner arter hastalı ı nedenini açıklamada bu klasik risk faktörleri tek ba larına yeterli olamamaktadır. Koroner arter hastalı ının önemi, toplumdaki yaygınlı ından, myokard enfarktüsü, kalp yetmezli i, ani kardiyak ölüm ve benzeri sa lık problemleri ve getirdi i sosyoekonomik yüklerden dolayı büyümetedir. Koroner arter hastalı ı büyük oranda ateroskleroz zemininde geli mektedir. Ateroskleroz devamlı geli im gösteren, makroskopik olarak normal arterden, belirgin hasarlı rüptüre plaklı bir damara kadar geni perspektifte, hayatın çok erken dönemlerinden itibaren kesintisiz devam eden yaygın yapısal hastalıktır. Sessiz aterom plaklarının ve belirgin risk altındaki hastaların erken saptanması, miyokard enfarktüsü ve anjinanın önlenmesi için gereklidir. Aterosklerozun klinik semptomları plak geli imi ve büyümesinden daha çok olu mu plakların dejenerasyonu ve rüptürü ile ili kilidir. Sempatik aktivite, kan basıncı, kalp hızı ve koroner akımdaki ani artı lar, tromboza e ilim, hiperagregabilite, hiperkoagulabilite, fibronolizde azalma ve vazokonstriksiyon plak rüptürünü tetikleyen faktörlerdendir. Klinik bulgular ortaya çıktı ında, organ tutulumu gerçekte mi olup artık uygulanacak olan tedavi, palyatif veya sekonder etkene yönelik olmaktadır. Bu sebeple yeni kardiyovasküler risk belirteçlerine, bunların erken tanımlanması ve risk sınıflamasına ihtiyaç duyulmaktadır <sup>23,39</sup>. KAH 'da miyokardiyal etkilenme kendini sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu, diyastolik kalp yetersizli i veya sistolik kalp yetersizli i ekinde gösterebilir. KAH'ında sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarında görülen de i iklikler, miyokardiyal iskemi veya fibrozisin diyastolik hemodinamiklere etkileri ile ili kili oldu u, nonkritik KAH varlı ında bile klinik olarak önemli ventriküler diyastolik disfonksiyon geli ebilece i bildirilmi ancak olu um mekanizması hakkında veriler yeterli de ildir <sup>9,11,119,120</sup>. Ventriküllerin diyastolik relaksasyonu, KAH' lı hastalarda iskemik ve normal miyokard segmentleri arasındaki relaksasyon asenkronisinden dolayı, sistolik fonksiyonlarından ba ımsız selektif olarak bozulabilmektedir <sup>11,119,120</sup>. Sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu subklinik miyokard hasarından klinik olarak belirgin kalp yetersizli ine geçi dönemine kadar uzun süre asemptomatik seyredebilir. Asemptomatik diyastolik disfonksiyon, semptomatik hastalıktan daha

yaygındır. Semptomlar ortaya çıktığında, sistolik disfonksiyon semptomlarından ayırt edilemez. Asemptomatik subklinik evredeki bu hastaların değerlendirilmesinde ekokardiyografi önemli bir yere sahiptir. Ekokardiyografi ile tespit edilen diyastolik disfonksiyon koroner arter hastalığının erken bir bulgusu olarak ortaya çıkabilmektedir. Koroner arter hastalığında sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarında görülen değişiklikler, miyokardiyal iskemi veya fibrozis'in diyastolik hemodinamiklere etkileri ile ilişkilidir. Sessiz miyokardiyal iskeminin varlığında bile klinik olarak önemli sol ventrikül diyastolik disfonksiyonun gelişebileceği bildirilmiştir<sup>119,120</sup>. KAH altında yatan esas neden, ateroskleroza yol açan koroner endotel fonksiyon bozukluğudur. Endotel disfonksiyonu, enflamasyon, lipit birikmesi ve fibromüsküler hiperplazi ile koroner aterosklerotik plak meydana gelmekte, oluşan bu plak yırtılmaya ve ardından pıhtı oluşmasına, mikroemboli ve infarklara son derece meyillidir<sup>5,6</sup>. Miyokard infarktüsü olgularının çoğu, kritik olmayan %50'nin altında darlık oluşturan hassas plakların rüptüre olmasından meydana geldiği bilinmektedir. Ancak her zaman plak rüptürleri geniş alan enfarktüsüyle sonuçlanmaz. Hassas ve rüptüre olmuştaki plaklardan koroner arter distaline mikroemboliler sonucu oluşan enfarklar, sistolik fonksiyonları etkilemeden bölgesel fibrotik skar alanlarına yol açabilmektedir<sup>5</sup>.

Subklinik miyokardiyal hasarın indirek belirtisi olan istirahat yüzey EKG'sinde görülen fragmente QRS'in varlığı ve fibrotik skar arasındaki ilişki daha önce yapılan çalışmalarıyla gösterilmiştir<sup>13,14,16</sup>. Fragmente QRS (fQRS) 12 derivasyonlu standart yüzey EKG'sinde iletili gecikmesini gösteren depolarizasyon anomalisidir. EKG'de fQRS oluşumu, miyokardiyal fibrotik skar dokusu nedeniyle ventrikülün homojen olmayan aktivasyonu ile açıklanmaktadır. Homojen olmayan miyokard depolarizasyon zamanının nedeni; bölgesel iletili yavaşlaması veya iletili yolu değişimi sonucu aksiyon potansiyel süresindeki gecikme açıklanmaktadır.

Fragmente QRS (f-QRS), iskemik-noniskemik kardiyomiyopatili hastalarda, aritmojenik sağ ventrikül displazisi/kardiyomiyopatisinde, amiloidoz, depo hastalıklarında ve Brugada Sendromunda artmış mortalite ve morbidite için bir substrat olarak kabul edilmektedir<sup>4,10,11,13,17,18,20-23</sup>. KAH, enfeksiyöz hastalıklar, toksik maddeler, infiltratif hastalıklar, depo hastalıkları, radyasyon, endokrin hastalıklar, otoimmün hastalıklar, hipertansiyon ve ileri yaş miyokardiyal fibrozis etyolojisinde, dolayısıyla f-QRS oluşumunda önemli yer almaktadır. Tıkaçıcı koroner arter hastalıkları (STEMI, nonSTEMI) sonrası sistolik fonksiyonları etkilenmiş, miyokardiyal infarkt ve belirgin fibrotik skar dokusu (Kardiyak Magnetik rezonans,

Pozitron emisyon tomografisi ve Nükleer Stress Testleri ile saptanmış olup ) alanının fragmente QRS ile olan ilişkisi, f-QRS 'in miyokardiyal hasarın indirek göstergesi olabileceği, mortalite ve morbidite üzerine olan etkisi çalışmalarıyla açıklanmaya çalışılmıştır<sup>3,5,7-9</sup>. Çalışmamıza kardiyak diyastolik disfonksiyon yapan risk faktörlerini büyük ölçüde dışlayarak, normal sistolik fonksiyonlu, koroner anjiyografik olarak lezyonun damar çapına oranı % 50'nin altında veya alan olarak %70 'in altındaki belirgin iskemi yapmayan, nonkritik koroner arter hastalıklı, normal sistolik fonksiyonlu, yüzey EKG' sinde f-QRS' ı olan 60 hasta, benzer demografik özelliklere sahip yüzey EKG'sinde f-QRS olmayan 40 kontrol hastası dahil edildi. EKG ekokardiyografi sonucunu bilmeyen iki farklı kardiyolog tarafından değerlendirildi. EKG'deki f-QRS için %99.5'lik konkordans vardı. Birbirini takip eden ikiden fazla derivasyonda f-QRS bulunması ise belirgin f-QRS' olarak yorumlandı. Bu hastalarda Fragmente QRS 'in diyastolik parametreler üzerine olan etkisini konvansiyonel Doppler ve doku Doppler yöntemlerini kullanarak araştırmayı amaçladık.

PW doku Doppler ekokardiyografi ile herhangi bir segmentten elde edilen velositeler, miyokardiyal liflerin anatomik düzeni ve kardiyak yapıların translasyon ve rotasyonundan etkilenir. Apeks kardiyak siklus boyunca göreceli olarak sabittir. Bu nedenle sol ventrikülün uzun aksı boyunca oluşan hareket büyük oranda mitral anüler halkanın apekse yaklaşımasından ve uzaklaşmasından kaynaklanır. Elde edilen velositelerin, kalbin translasyon ve rotasyonundan en az etkilenmesi ve olabildiğince relaksasyondan kaynaklanması için özellikle mitral anüler segmentler incelendi. Böylece mitral anüler segmentlerden alınan velositelerin hemen tamamıyla, kontraksiyon ve relaksasyon nedeniyle oluşan hareketi temsil ettiğini bildirmişizden, hastalarımızda mitral anüler dört segmentten (septal, anterior, posterior, lateral) ayrı ayrı doku Doppler ekokardiyografi ile miyokardiyal velositeler ölçüldü<sup>121</sup>. Doku Doppler ekokardiyografinin en büyük avantajı ve konvansiyonel dopplerden üstünlüğü miyokardın hem global, hem de segmental sistolik ve diyastolik fonksiyonu kantitatif olarak değerlendirilebilmesi, göreceli olarak daha az yük bağımlı olması, kalp hızından etkilenmemesi olmasıdır. Doku Doppler ekokardiyografi sol ventrikül diyastolik disfonksiyonun erken tanısında önemli bir güçtür ve konvansiyonel Doppler ekokardiyografinin yetersiz kaldığı noktalarda faydalanılmaktadır.

Çalışmamızda EKG'de fragmente QRS saptanan hasta grubunda, kontrol grubuna göre transvalvüler ve doku düzeyinde diyastolik fonksiyonlarda belirgin bozulmayı tespit ettik. Doku düzeyinde tespit ettiğimiz segmenter duvar diyastolik

fonksiyon kusuru, mitral anüler septal planda di er bölgelere göre daha fazla izlendi. Ortalamasını aldı ımız dört segmenttin doku doppler parametreleri ve transmitral velositeler fragmente QRS 'li hasta grubunda kontrol grubuna göre farklı görüldü. Ya , hipertansiyon, obezite ve hiperlipidemi 'nin diastolik disfonksiyonlarla ili kisi iyi bilinmektedir, ancak çalı mamızda hasta ve kontrol grubu e le tirilmesi sonrası iki grup arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmadı.

ki grup arasında yapılan kar ıla tırma sonucu sol ventrikül diyastol sonu çaplarının, sol atriyum çaplarının, konvansiyonel Doppler ve doku Doppler parametrelerinin f-QRS saptanan hasta grubunda belirgin bozuldu unu saptadık. Sol atriyum çapının ( $p<0,05$ ) daha fazla ölçülmesinin sebebi, sol ventrikül relaksasyon bozuklu una sekonder, sol ventrikül kompliyansının azalıp, sertli inin artması sonucu, kardiyak outputu sürdürmek için sol atriyumun basıncının artı na ba lanabilir<sup>124</sup>. Sol ventrikül diyastol sonu çaplarının ( $p<0,05$ ) f-QRS saptanan hasta grubunda kontrol grubuna göre yüksekli ini açıklayamadık, ancak ya ( $p>0,05$ ), sistolik ve diyastolik kan basıncı de erlerinin ( $p>0,05$ ) istatistiksel olarak anlamlı olmasa da f-QRS saptanan hasta grubunda daha yüksek olması rol oynamı olabilir diye dü ündük.

Sistolik ve diyastolik disfonksiyonun indirek bir göstergesi olan TE hesaplamasında ( $p>0,05$ ), E deselarasyon zamanında ( $p>0,05$ ), VRT'de ( $p>0,05$ ) yüzey EKG'sinde f- QRS olan hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Konvansiyonel Doppler ekokardiyografi ile sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu de erlendirmek için mitral akım parametrelerinden E ( $p>0,05$ ), E/A oranı ( $p>0,05$ ), doku Doppler parametrelerinden ortalama Em ( $p<0,05$ ), ortalama Em/Am ( $p<0,05$ ) oranları yüzey EKG'de f-QRS bulunan hastalarda kontrol grubuna göre dü ük bulundu. Septal planda di er segmentlere göre doku Doppler Em velositesindeki belirgin azalma, septumdaki myokard liflerinin longitudinalden çok sirküler yerle imli olması nedeniyle anatomik düzenlemenin fizyolojik bir sonucu olarak bölgesel kasılma ve gev emedeki heterojeniteye ba landı. DDG ile ölçülen Em (myokardiyal erken diyastolik hız) akım hızı sol ventrikül gev emesinin güvenilir bir indeksidir. Teorik olarak gev emenin etkisi için düzeltme yapıldı ında; E/Em oranı sol atriyal basıncı yansıtır. Dolayısıyla E/Em oranı giri imsel olarak saptanan sol ventrikül dolum basıncı ile iyi bir korelasyon gösterir. Mitral transvalvüler akım hızı e rlerinin, doku Doppler ekokardiyografi ile kombinasyonu olan E ( transmitral erken diyastolik akım hızı) / doku Doppler

ortalama  $Em$  ( $8 < E/Em < 15$ ) ( $p < 0,01$ )'e oranında fragmente QRS saptanan hasta grubunda belirgin artış izlendi. Bu sonuç EKG'de f-QRS varlığında sol ventrikül dolum basıncının, dolayısıyla sol atriyum basıncının yüksek olduğunu bir ispatıdır. Bu sonuçlar çalışmamızda beklediğimiz sonuçlardır. Daha önceden tartışıldığı gibi f-QRS myokardiyal fibrozisin direkt göstergesidir. Fragmente QRS'li hastalarda bu bölgesel myokardiyal fibrozis, sistolik fonksiyonları etkilemeden, diyastolik doluş esnasında myokardiyal relaksasyonda bozulmaya sebep olarak doku Doppler seviyesinde daha belirgin olmak üzere konvansiyonel Doppler sonuçlarını da etkilemektedir. Çalışmamızda dikkat çeken sonuçlardan biri de yüzey EKG'sinde f-QRS görülen hastalarda diyastolik evre 1 (VRT) ve daha önemlisi evre 2 (erken hızlı doluş)'nin uzamasıdır. Gösterilen bu sonuçlar doğrultusunda bölgesel myokardiyal fibrozis, sol ventrikül emme etkisinin azalmasına, doku Dopplerde daha belirgin olmak üzere E velositesinin düşmesine ve A velositesinde kompensatuvar artışın görülmesine sebep olmaktadır. Hasta gruplarımızda da tespit edildiği gibi, bu patern bozulmuş relaksasyon ve ya tip 1 diyastolik disfonksiyon olarak tanımlandı. Sonuç olarak EKG'de fragmente QRS varlığının, diyastolik disfonksiyonun erken bir prediktörü olabileceği düşünülmüştür.

Mitral kapak ve mitral akım hızı ölçmelerinin doku Doppler ekokardiyografi ile kombinasyonu, sol ventrikül dolum basıncını daha iyi tahmin etmemizi sağladığından, yüzey EKG'sinde fQRS'i olan hastalarda ekokardiyografik olarak, diyastolik fonksiyonların daha dikkatli değerlendirilmesi, sol ventrikül her dört segmentinin (anterior, posterior, lateral, septal) doku Doppler ekokardiyografi ile ayrı ayrı değerlendirilmesinin önemli olduğu sonucuna varılabilir. Çünkü doku Doppler görüntüleme yöntemi, birçok kardiyovasküler hastalıkta olduğu gibi, asemptomatik sol ventrikül diyastolik disfonksiyonunun erken dönemde tespit edilmesinde konvansiyonel parametrelere ilaveten değerli, noninvazif ve kolay uygulanabilir bir yöntemdir<sup>124,130</sup>.

Klinik risk faktörleri en aza indirilmi hasta gruplarında yüzey EKG'sinde görülen f-QRS'in, anjiyografik olarak ispatlanmış nonkritik koroner arter hastalarında oluşturma mekanizması daha önce tartışılmıştı. Çalışmamız sonucunda, f-QRS ile diyastolik disfonksiyon arasında ilişki kurulduğundan; basit, kolay uygulanabilir, noninvazif bir test olan EKG ile fragmente QRS'in saptanması ve bu patolojik dalganın koroner arter hastalarında oluşturma mekanizması düşünülürse, acaba kararsız plaklar ile f-QRS arasındaki indirek ilişkinin ne derece kurulabileceğini aklımıza getirmiştir.

Koruyucu Kardiyolojinin temel hedefi; aterosklerotik plak gelişimini mümkünse en baştan engellemek, bu olmazsa mevcut plakları stabilize ederek kardiyovasküler olayları önlemek olduğundan COURAGE çalışmasında optimal medikal tedavi (agresif lipit düşürücü tedavi, antiplatelet tedavisi, antiiskemik tedavisi, RAS blokajı ve B-bloker tedavisi), REVERSAL çalışması, JUPITER çalışması, TNT çalışmasında stabil koroner arter hastalığı olanlarda plak stabilizasyonu için uygulanan lipit düşürücü tedavinin yararları gözönüne alınarak, yüzeysel EKG’inde f-QRS saptanan ve diyastolik disfonksiyon yapan risk faktörleri büyük ölçüde tanımlanmış olan koroner arter hastalığı olan hasta gruplarında erken medikal tedavinin faydalarını destekler niteliktedir<sup>126,127,128,129</sup>. Yaptığımız bu çalışma kısıtlı sayıda hastayı ve imkanları kapsamından, f-QRS’in nonkritik koroner arter hastalığıyla ve kararsız plaklarla olan ilişkisini netleştirmek için daha geniş, ayrıntılı çalışmalarla ihtiyaç vardır.

## 6. SONUÇ

Çalışmamızın sonuçlarına göre yüzeysel EKG’inde f-QRS varlığında, sol ventrikül diyastolik fonksiyonu hem bölgesel hem de global olarak bozulmakta ve bu bozulma doku düzeyinde daha belirgindir.

Sonuç olarak EKG’de fragmente QRS varlığı diyastolik disfonksiyonun erken bir prediktörü olabilir.

Fragmente QRS, myokardiyal fibrozis ile ilişkili kabul gören bir sonuçtur. Ancak myokardiyal fibrozisin kritik darlık yapmayan koroner arter hastalığı ile ilişkisini netleştirmek için daha ayrıntılı çalışmalarla ihtiyaç vardır.

### Çalışmanın sınırlamaları

Sol ventrikülün bölgesel sistolik ve diyastolik fonksiyonunu değerlendirmek için sol ventrikülün apikal, orta ve bazal segmentleri kullanılmaktadır. Apikal miyokardiyal segmentlerde PW doku Doppler hız amplitüdüleri çok düşük ve elde edilen akım örnekleri değerlendirilebilir olmaktan uzaktır<sup>122</sup>. Yapılan çalışmalarda, sol ventrikülün bölgesel fonksiyonlarının değerlendirilmesi sol ventrikülün hem orta hem de bazal segmentlerinden yapıldığı gibi<sup>122</sup>, bu fonksiyonların değerlendirilmesinde tek başına bazal veya mitral anüler segmentler de kullanılmıştır<sup>123,130</sup>. Çalışmamızda, elde edilen velositelerin kalbin translasyon ve rotasyonundan en az etkilenmesi ve olabildiğince relaksasyondan kaynaklanması için özellikle mitral anüler segmentler

incelendi. Böylece doku Doppler’de kardiyak yapıların translasyon ve rotasyon hareketinin olu turdu u sınırlama kısmen giderilmeye çalı ıldı.

Sol ventrikül diyastolik disfonksiyonunun de erlendirilmesinde, ölçümdeki zorlu u nedeni ile pulmoner ven akımları kullanılmadı.

## 7. KAYNAKLAR

1. Murray CJ, Lopez AD. Global mortality, disability and the contribution of risk factor: global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349:1436-42
2. Mintz GS, Pompa JJ, Pichard AD, et al. Limitations of angiography in the assesment of plaque distribution in coronary artery disease: a systematic study of target lesion eccentricity in 1446 lesions. *Circulation* 1996; 93
3. Kadir H, Habiboglu A et al. Frequency of fragmented QRS on ECG is increased in patients with rheumatoid arthritis without cardiovascular disease: A pilot study. *Mod Rheumatol*, 2011; DOI: 101007/ s10165-011-0493-9. 5.
4. Wiener I, Mindich B, Pitchon R. Fragmented endocardial electrical activity in patients with ventricular tachycardia: A new guide to surgical therapy. *Am Heart J*, 1984; 107: 86–90.
5. Topol EJ, Jadov JS. Recognition of the importance of embolizasyon in the atherosclerotic vascular disease *Circulation* 2000;101:570
6. Tokgözo u L. Ateroskleroz Patogenezi. *Hiperlipidemi ve Ateroskleroz Dergisi*. Tokgözo lu ed. Argos leti im Hizmetleri, stanbul 2002: 22-27
7. Bayes de Luna A. Electrographic patterns of ischemia, injury and necrosis. In: Bayes de Luna A ed. *Clinical electrocardiography: A textbook*. 2nd Ed. Futura Publishing Company, Inc., Armonk, NY 1998: 141–142.
8. Das MK, Khan B, Jacob S, Kumar A, Mahenthiran J. Significance of a fragmented QRS complex versus a Q wave in patients with coronary artery disease. *Circulation*, 2006; 113: 2495–2501.
9. Das MK, Suradi H, Maskoun W et al. Fragmented wide QRS on a 12-lead ECG: A sign of myocardial scar and poor prognosis. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2008; 1: 258–268.
10. Das MK, Saha C, El Masry H et al. Fragmented QRS on a 12-lead ECG: a predictor of mortality and cardiac events in patients with coronary artery disease. *Heart Rhythm*, 2007; 4: 1385–1392.



11. Pietrasik G, Goldenberg I, Zdzienicka J, Moss AJ, Zareba W. Prognostic significance of fragmented QRS complex for predicting the risk of recurrent cardiac events in patients with Q-wave myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 2007; 100: 583–586.
12. Kadir H, Ceyhan K, Koç F, Celik A, Onalan O. Relation between fragmented QRS and collateral circulation in patients with chronic total occlusion without prior myocardial infarction. *Anadolu Kardiyol Derg*, 2011; 11: 300–304.
13. Wang DD, Buerkel DM, Corbett JR, Gurm HS. Fragmented QRS complex has poor sensitivity in detecting myocardial scar. *Ann Non-invasive Electrocardiol*, 2010; 15: 308–314.
14. Carey MG, Luisi AJ Jr, Baldwa S et al. The Selvester QRS Score is more accurate than Q waves and fragmented QRS complexes using the Mason-Likar configuration in estimating infarct volume in patients with ischemic cardiomyopathy. *J Electrocardiol*, 2010; 43: 318–325.
15. MK, Michael MA, Suradi H et al. Usefulness of fragmented QRS on a 12-lead electrocardiogram in acute coronary syndrome for predicting mortality. *Am J Cardiol*, 2009; 104: 1631–1637.
- 16.. Torigoe K, Tamura A, Kawano Y, Shinozaki K, Kotoku M, Kadota J. The number of leads with fragmented QRS is independently associated with cardiac death or hospitalization for heart failure in patients with prior myocardial infarction. *J Cardiol*, 2012; 59: 36–41.
17. Das MK, Maskoun W, Shen C et al. Fragmented QRS on twelve-lead electrocardiogram predicts arrhythmic events in patients with ischemic and nonischemic cardiomyopathy. *Heart Rhythm*, 2010; 7: 74–80.
18. Sha J, Zhang S, Tang M, Chen K, Zhao X, Wang F. Fragmented QRS is associated with all-cause mortality and ventricular arrhythmias in patient with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Ann Noninvasive Electrocardiol*, 2011; 16: 270–275.
19. Brenyo AJ, Pietrasik G, McNitt S, Zareba W. QRS fragmentation: Lack of association with cardiac events in patients with a normal QRS duration. MADIT II Heart Rhythm 2010, Denver, CO, USA. 21.
20. Pietrasik GM, Polonsky S, Moss AJ, Zareba W. Presence of fragmented wide-QRS complex and the risk of death and sudden cardiac death among MADIT-II patients with left bundle branch block. ACC poster March 2010; Atlanta, USA.
21. Cheema A, Khalid A, Wimmer A et al. Fragmented QRS and mortality risk in patients with left ventricular dysfunction. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2010; 3: 339–344.

22. Morita H, Kusano KF, Miura D et al. Fragmented QRS as a marker of conduction abnormality and a predictor of prognosis of Brugada syndrome. *Circulation*, 2008; 118: 1697–1704.
23. Peters S, Trümmel M, Koehler B. QRS fragmentation in standard ECG as a diagnostic marker of arrhythmogenic right ventricular dysplasia-cardiomyopathy. *Heart Rhythm*, 2008; 5: 1417–1421.
24. Das M, Suradi H, Maskoun W. Fragmented wide QRS on a 12-lead ECG: A Sign of Myocardial Scar and Poor Prognosis. *Circ Arrhythmia Electrophysiol.* 2008;1:258–268
25. Schwenke DC, Carew TE. Initiation of atherosclerotic lesions in cholesterol-fed rabbits. II. Selective retention of LDL vs. selective increases in LDL permeability in susceptible sites of arteries. *Arteriosclerosis* 1989;9:908
26. Crawford MH, DiMarco JP, *Cardiology* 1.2 AND yayıncılık 2003
27. Hansson GK, Nilsson J. Pathogenesis of Atherosclerosis. Crawford MH, DiMarco JP(eds): *Cardiology*. 1st edition. Mosby International Ltd. England, 2003
28. Price DT, Loscalzo J. Cellular adhesion molecules and atherogenesis. *Am J Med.*1999;107:85-97.)( Springer TA. Traffic signals for lymphocyte recirculation and leukocyte emigration: the multistep paradigm. *Cell.* 1994;76:301-14
29. Palinski W, Ord VA, Plump AS, Breslow JL, Steinberg D, Witztum JL. ApoE-deficient mice are a model of lipoprotein oxidation in atherogenesis. Demonstration of oxidation-specific epitopes in lesions and high titers of autoantibodies to malondialdehydelysine in serum *Arterioscler Thromb.* 1994 Apr;14 (4):605–16
30. Kunjathoor VV, Febbraio M, Podrez EA, Moore KJ, Andersson L, Koehn S, Rhee JS, Silverstein R, Hoff HF, Freeman MW. Scavenger receptors class AI/II and CD36 are the principal receptors responsible for the uptake of modified low density lipoprotein leading to lipid loading in macrophages. *J Biol Chem.* 2002;277:49982-8
31. Huo Y, Weber C, Forlow SB, Sperandio M, Thatte J, Mack M, Jung S, Littman DR, Ley K. The chemokine KC, but not monocyte chemoattractant protein-1, triggers monocyte arrest on early atherosclerotic endothelium. *J Clin Invest.* 2001;108(9):1307-14 Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. *N Engl J Med.*
- 32.1999;340:115-26.)(Spronk HM, van der Voort D, Ten Cate H. Blood coagulation and the risk of atherothrombosis: a complex relationship. *Thromb J.* 2004;2:12
33. Galis ZS, Khatri JJ. Matrix metalloproteinases in vascular remodeling atherogenesis: the good, the bad, and the ugly. *Circ Res.* 2002;90(3) :251-62
34. Ambrose JA, Winters SL, Arora RR, Haft JI, Goldstein J, Rentrop KP, Gorlin R, Fuster V. Coronary angiographic morphology in myocardial infarction: a link between

the pathogenesis of unstable angina and myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 1985;6(6):1233-8.39

35. Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation.* 1995;91(11):2844

36. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, Knudtson M, Dada M, Casperson P, Harris CL, Chaitman BR, Shaw L, Gosselin G, Nawaz S, Title LM, Gau G, Blaustein AS, Booth DC, Bates ER, Spertus JA, Berman DS, Mancini GB, Weintraub WS; COURAGE Trial Research Group Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med.* 2007;356(15):1503-16

37. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W Jr, Rosenfeld ME, Schwartz CJ, Wagner WD, Wissler RW. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association *Circulation.* 1995 Sep 1;92(5):1355-74

38. Türk Kardiyoloji Derneği Koroner Kalp Hastalıkları Koruma ve Tedavi Kılavuzu 2002

39. Desmouliere A, Geinoz A, Gabbiani F, Gabbiani G: Transform growth factor  $\beta$ 1 induces smooth muscle actin expression granulation tissue myofibroblasts and non quiescent and growing cultured fibroblasts 1998;49:543-53

40. Baim DS. Çeviri: Durna K. Koroner Anjiyografi. Çeviri Editörü Şahin M. Grossman's Kardiyak Kateterizasyon, Anjiyografi ve Girişim. 7. Baskı. Nobel&Güne Kitabevi; 2007. s. 187-221

41. Stadius ML, Alderman EL, Coronary artery revascularization-critical need for and consequences of objective angiographic assessment of lesion severity. *Circulation* 1990; 82:2231

42. Stary HC. Evolution of atherosclerotic plaques in the coronary arteries children and young adults. *Arteriosclerosis* 9(1 Suppl)1995. 1)

43. Gabbiani G: Evolution and clinical implications of the myofibroblast concept. *Cardiovasc Res* 1998;38;545-48

44. Braunwald's Heart Disease, Textbook of cardiovascular medicine, 7th edition, p1281, p1243

45. Rifai N., Warnick G.R, Dominiczak M.H.(Editors): Handbook of Lipoprotein Testing. AACC Press, Washington, 2000

46. Haskell W.L., Alderman E.L., Fair J.M., Maron D.J., Mackey S.F., Superko R., Williams P.T, Johnstone I.M., Champagne M.A., Krauss R.M.: Effects of intensive multiple risk factor reduction on coronary atherosclerosis and

clinicalcardiac events in men and women with coronary artery disease. The StanfordCoronary Risk Intervention Project (SCRIP). *Circulation*, 89:975-90,1994.

47. Parish S, Collins R : Petoral cigarette smoking tar yields and nonfatal MI10.000 Cases nd 32.600 Controls in UK.*Br Med J* , 311:471 – 7, 1995.

48. Roserberg L., Palmer JR, Shapiro S.: Decline in the risk of MI amongwomen who stop smoking. *N Eng J Med*. 322:213-217, 1990.

49. Falk E, Fuster V, Atherogenesis and ts Determinants. Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA, Roberts R, King III SB, Wellens HJJ. *Hurst's The Heart*. Tenth Edition. A Division of the McGraw-Hill Companies. New York. 2001; 1065-1066

50. Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. *N Eng J Med* 1999; 340:115-2

51.Brutsaert DL, Sys SU, Gillebert TC. Diastolic failure: pathophysiology andtherapeuti implications. *J Am Coll Cardiol*. 1993; 22: 318-325.

52. Jae K, James B, Jamil T. Assessment of Diastolic Function and DiastolicHeart Failure. *The Echo Manuel*, 2007:8-120

53. Nishimura RA, Tajik, AJ. Evaluation of diastolic filling of left ventricle i health and disease: Doppler echocardiography is the clinician's Rosetta Stone. *J AmColl Cardiol*. 1997;30:8–18.

54. Zile MR, Nishimura RA, Gaasch WH. Hemodynamic loads and leftm ventricular diastolic function: factors affecting the indices of isovolumetric and auxotonic relaxation. In: Gaasch WH, LeWinter MM, eds. *Left Ventricular Diastolic Dysfunction and Heart Failure*. Philadelphia, Pa: Lea & Febiger; 1994:219–242.

55. Labovitz A, Pearson A. Evaluation of left ventricular diastolic function: clinical relevance and recent Doppler echocardiographic insights. *Am Heart J*.1987; 114:836–851.

56. Vasan RS, Levy D. Defining diastolic heart failure: a call for standardized diagnostic criteria. *Circulation*. 2000;101:2118–2121.

57. Darovic GO. Cardiovascular anatomy and physiology. In: Darovic GO, ed. *Hemodynamic Monitoring: Invasive and Noninvasive Clinical Application*. 3rd ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders Co; 2002:57–90.

58. Firstenberg MS, Greenberg NL, Main ML, et al. Determinants of diastolic myocardial tissue Doppler velocities: influences of relaxation and preload. *J Appl Physiol*. 2001;90: 299–307.

59. Godoy IE, Mor-Avi V, Leinert L, et al. Use of color kinesis for evaluation of left ventricular filling in patients with dilated cardiomyopathy and mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31: 1598–1606.

60. Ishida Y, Meisner JS, Tsujioka K, et al. Left ventricular filling dynamics: influence of left ventricular relaxation and left atrial pressure. *Circulation*. 1986;74:187–196
61. Mario JG, James DT, Allan LK. New Doppler Echocardiographic, Applications for the Study of Diastolic Function. *J Am Coll Cardiol* 1998;32 865-75.
62. CP Appleton, Doppler assessment of left ventricular diastolic function: the refinements continue [editorial]. *J Am Coll Cardiol* 21 (1993) , pp. 1697–1700.
- 63.HF. Kuecherer, F Kusumoto, IA Muhiudeen, MK Cahalan and NB Schiller, Pulmonary venous flow patterns by transesophageal pulsed Doppler echocardiography: relation to parameters of left ventricular systolic and diastolic function. *Am Heart J* 122(1991), pp. 1683–1693.
64. O Rossvoll and LK Hatle, Pulmonary venous flow velocities recorded by transthoracic Doppler ultrasound: relation to left ventricular diastolic pressures. *J Am Coll Cardiol* 21 (1993), pp. 1687–1696.
65. Y Matsuda, Y Toma, M Matsuzaki et al., Change of left atrial systolic pressure waveform in relation to left ventricular end-diastolic pressure. *Circulation* 82(1990), pp. 1659–1667.
66. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, Zoghbi WA, Quinones MA. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30:1527-1533.
67. Brogen WC, Hillis LD, Flores ED, et al. The natural history of isolated left ventricular diastolic dysfunction. *Am J Med*. 1992; 92: 627–630.
68. Aronow W. Left ventricular diastolic heart failure with normal left ventricular systolic function in older persons. *J Lab Clin Med*. 2001;137:316–323.
69. Mandinov L, Eberli FR, Seiler C, Hess OM. Diastolic heart failure. *Cardiovasc Res*. 2000;45:813–825.
70. European Study Group on Diastolic Heart Failure. How to diagnose diastolic heart failure. *Eur Heart J*. 1998;19:990–1003.
71. Gaasch WH. Diagnosis and treatment of heart failure based on left ventricular systolic or diastolic dysfunction. *JAMA*. 1994;271:1276–1280.
72. M Packer, Abnormalities of diastolic function as a potential cause of exercise intolerance in chronic heart failure. *Circulation* 81 Suppl III (1990), pp. III-78–III-86.
73. LI Fink, JR Wilson and N Ferraro, Exercise ventilation and pulmonary artery wedge pressure in chronic stable congestive heart failure. *Am J Cardiol* 57(1986), pp. 249–253

74. JA Franciosa, BJ Baker and L Seth, Pulmonary versus systemic hemodynamics in determining exercise capacity of patients with chronic left ventricular failure. *Am Heart J* 110(1985), pp. 807–813.
75. J Szlachcic, BM Massie, BL Kramer, N Topic and J Tubau, Correlates and prognostic implication of exercise capacity in chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol* 55 (1985), pp. 1037–1042.
76. Steffen B, William CL, Tania C, et al. Contribution of Left Ventricular Diastolic Dysfunction to Heart Failure Regardless of Ejection Fraction. *Am J Cardiol* 2005;95:603-606.
77. Zile MR, Gaasch WH, Carroll JD, et al. Heart failure with a normal ejection fraction: is measurement of diastolic function necessary to make the diagnosis of diastolic heart failure. *Circulation*. 2001; 104: 779–782.
78. Wahr P, Michele D, Metzger J. Parvalbumin gene transfer corrects diastolic dysfunction in diseased cardiac myocytes. *Proceedings of the National Academy of Sciences (US)*, 1999; 96: 11982-11985.
79. Ebashi S, Excitation-contraction coupling and the mechanism of muscle contraction. *Annual Review of Physiology*, 1991; 53: 1-16.
80. Cain B, Meldrum D, Joo K, et al. Human SERCA2a levels correlate inversely with age in senescent human myocardium. *Journal of the American College of Cardiology*, 1998;32:458-467.
81. Nagueh S, Sun H, Kopelen H, et al. Hemodynamic determinants of the mitral annulus diastolic velocities by tissue Doppler. *Journal of the American College of Cardiology*, 2001;37:278-285.
82. Beyar R, Yin FC, Hausknecht M, Weisfeldt ML, Kass DA. Dependence of left ventricular twist-radial shortening relations on cardiac cycle phase. *Am J Physiol*. 1989;257:H1119-H1126
83. Hansen DE, Daughters GT, Alderman EL, Stinson EB, Baldwin JC, Miller DC. Effect of acute human cardiac allograft rejection on left ventricular systolic torsion and diastolic recoil measured by intramyocardial markers. *Circulation*. 1987;76:998-1008
84. Gasasch WH, Levine HJ, Quinones MA, Alexander JK: Left ventricular compliance: mechanisms and clinical implications. *Am J Cardiol* 38:645-653, 1976.
85. Hill A, In: Mirsky I: Assessment of passive elastic stiffness of cardiac muscle: Mathematical concepts, physiologic and clinical considerations, directions of future research. *Progr Cardiovasc Dis* 18:277-308, 1976.
86. Lewis B and Gotsman M: Current concepts of left ventricular relaxation and compliance. *Am Heart J* 99:

87. Grossman W, Mc Laurin LP: Diastolic properties of the left ventricle. *Ann Intern Med* 84:316-326. 1976.
88. Levine H and Gaasch W: diastolic compliance of the left ventricle. I: Causes of a noncompliant ventricular chamber. *Modern Conc Cardio Dis* 47: 95-98, 1978.
89. M Courtois, Z Vered, B Barzilai, NA Ricciotti, JE Perez and PA Ludbrook, The transmitral pressure flow velocity relation: effect of abrupt preload reduction. *Circulation* 78 (1988), pp. 1459–1468. View Record in Scopus | Cited By in Scopus
90. M Courtois, SJ Kovacs, Jr and PA Ludbrook, Transmitral pressure-flow velocity relation: importance of regional pressure gradients in the left ventricle during diastole. *Circulation* 78 (1988), pp. 661–671. View Record in Scopus | Cited By in Scopus (120)
91. JD Thomas and AE Weyman, Echocardiographic Doppler evaluation of left ventricular diastolic function: physics and physiology. *Circulation* 84(1991), pp. 977–990. View Record in Scopus | Cited By in Scopus (287)
92. CY Choong, VM Abascal, JD Thomas, JL Guerrero, S McGlew and AE Weyman, Combined influence of ventricular loading and relaxation on the transmitral flow velocity profile in dogs measured by Doppler echocardiography. *Circulation* 78(1988), pp. 672–683.
93. CY Choong, HC Herrmann, AE Weyman and MA Fifer, Preload dependence of Doppler-derived indexes of left ventricular diastolic function in humans. *J Am Coll Cardiol* 10 (1987), pp. 800–808.
94. JD Thomas, CYP Choong, FA Flachskampf and AE Weyman, Analysis of the early transmitral Doppler velocity curve: effect of primary physiologic changes and compensatory preload adjustment. *J Am Coll Cardiol* 16 (1990), pp. 644–655.
95. JC Gilbert and SA Glantz, Determinants of left ventricular filling and of the diastolic pressure-volume relation. *Circ Res* 64 (1989), pp. 827–852.
96. Bristow JP, Van Zee RE, Judkins MP: Systolic and diastolic abnormalities of the left ventricle in coronary artery disease. *Circulation* 42: 219-228, 1970.
97. Greenberg B, Chatterjee K, Parmley at al. The influence of left ventricular filling pressure in atrial contribution to cardiac output. *Am Heart J* 98: 742-751, 1979.
98. Kiga.K Hori, T Matsumura, G Tomonaga, H Gen and T Tamamura, Leftventricular filling pattern in congestive heart failure patients with normal sinus rhythm—a decreased ratio of peak mitral flow velocity in atrial systole relative to that in early diastole may reflect markedly increased left ventricular enddiastolic pressure *Jpn Circ J* 54 (1990), pp. 473–477.
99. Jae K, James B, Jamil T. Assessment of Diastolic Function and Diastolic Heart Failure. *The Echo Manuel*, 2007;8:136.

100. Reiber JHC, Serruys PW, Koojman CJ, et al: Assesment of short-, medium-, and long-term variations in arterial dimension from computer assisted quantification of coronary cine angiograms. *Circulation* 1985; 71: 280-8 )
101. Teo SG, Hilda Y, Ping C, Tiong CY. Impact of Left Ventricular Diastolic Dysfunction on Left Atrial Volume and Function: a volumetric analysis. *European Journal of Echocardiography*. 2010;11:38-43
102. Leanne Groban. Echocardiographic Evaluation of Diastolic Function. [www.medlectures.com/Anesthesia](http://www.medlectures.com/Anesthesia).
103. DL Brutsaert and SU Sys, Relaxation and diastole of the heart. *Physiol Rev*69(1989), pp. 1228–1315.
104. DL Brutsaert, Nonuniformity: a physiologic modulator of contraction and relaxation of the normal heart. *J Am Coll Cardiol* 9 (1987), pp. 341–348
105. PS Douglas, B Berko, M Lesh, and N Reichek. Alterations in diastolic function in response to progressive left ventricular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol*, 1989; 13:461-467.
106. Park SJ, Chinami M, Charles JB, Ommen S, at al. Left Ventricular Torsion by Two-Dimensional Speckle Tracking Echocardiography in Patients with Diastolic Dysfunction and Normal Ejection Fraction. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21:112
107. Prioli A, Marino P, Lanzoni L, Zardini P. Increasing Degrees of Left Ventricular Filling Impairment Modulate Left Atrial Function in Humans. *Am J Cardiol* 1998;82:756-761.
108. Tei C. New non-invasive index for combined sistolik and diastolic ventriculer function. *J Cardiol* .1995;26
109. Tei C, Dujardin KS, Hodge DO, Kyle RA, Tajic AJ, Seward JB, Doppler ndex combining systolik and diastolic myocardial performance: clinical value in cardiac amyloidosis. *JAm Coll Cardiol* 1996;28
110. Tekten T, Onba ılı A, Ceyhan C, Ünal S, A ao lu P. Tissue Doppler Myocardiyal performance index. *Türk Kardiyoloji Dern. Ar* . 2003;31
111. Tei C, Nishimura RA, Seward JB, Tajic AJ .Noninvasive Doppler-derived myocardiyal performance index: correlation with simultaneous measurements of cardiac catheterization measurements. *J Am Soc Echocardiog*.1997;10
112. Quinines MA, Otto CM, Stoddard M, Waggoner A, Zoghbi WA. Recommendation for quantification of Doppler echocardiography: a report from the Doppler quantification task force of the nomenclature and standarts committee of the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2002 ;15:167-184



113. Sohn DW, Chai IH, Lee DJ, et al. Assessment of mitral annulus velocity by Doppler tissue imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function. *J Am Coll Cardiol* 1997;30: 474-480
114. Darovic GO. Cardiovascular anatomy and physiology. In: Darovic GO, ed. *Hemodynamic Monitoring: Invasive and Noninvasive Clinical Application*. 3rd ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders Co; 2002 :57–90.
115. Firstenberg MS, Greenberg NL, Main ML, et al. Determinants of diastolic myocardial tissue Doppler velocities: influences of relaxation and preload. *J Appl Physiol*. 2001;90:299–307.
116. Godoy IE, Mor-Avi V, Leinert L, et al. Use of color kinesis for evaluation of left ventricular filling in patients with dilated cardiomyopathy and mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31:1598–1606.
117. Senni M, Rodeheffer R, Tribouillois C, et al. Use of echocardiography in the management of congestive heart failure in the community. *Journal of the American College of Cardiology*, 1999;33:164-170
118. Zile M, Brutsaert D, New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part I. Diagnosis, prognosis, and measurement of diastolic function. *Circulation*, 2002;105:1387-1393.
119. Galderisi M. Diastolic dysfunction and diastolic heart failure: diagnostic, prognostic and therapeutic aspects. *Cardiovasc Ultrasound* 2005;3:9
120. Garcia-Fernandez MA, Azevedo J, Moreno M, et al. Regional diastolic function in ischaemic heart disease using pulsed wave Doppler tissue imaging. *Eur Heart J* 1999; 20: 496-505.
121. Garcia MJ: New Doppler echocardiographic applications for the study of diastolic function. *J Am Coll Cardiol* 1999; 32:865-75
122. Altınmakas S, Yıldız S, Özü T, et al: Esansiyel hipertansiyonda sol ventrikül kitlesi ile bölgesel diastolik fonksiyon arasındaki ilişki. *Türk Kardiyol Dern Ar* 2000; 28:678-83
123. Caso P, D'Andrea A, Galderisi M, et al: Pulsed Doppler tissue imaging in endurance athletes: relation between left ventricular preload and myocardial regional diastolic function. *Am J Cardiol* 2000; 85:1131-36
124. Nishimura RA, Tajik AJ. Evaluation of diastolic filling of left ventricle in health and disease: Doppler echocardiography is the clinician's Rosetta Stone. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 8-18
125. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure The JNC 7 Report *JAMA*, 289:2560-71, 2003

126. William E. Boden, M.D. Robert A. O'Rourke, MD, Koon K, Marcia Dada, Gilbert Gosselin, M.D. for the COURAGE Trial research Group N Engl J Med 2007;356:1503-1516

127. Steven E. Nissen, M.D., Murat Tuzcu, Paul Schoenhagen, Charles O'Shaughnessy, Peter Ganz for the Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering Investigators N Engl J Med 2005; 352:29

128. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, Genest J, Gotto AM, Kastelein JJP, Koenig W, Libby P, Lorenzatti AJ, MacFadyen JG, Nordestgaard BG, Shepherd J, Willerson JT, Glynn RJ: Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein. NEJM 2008, 359: 2195-2207 [1].

129. David D Waters, John R Guyton, David M Herrington, Mary P McGowan, Nanette K Wenger, Treating to New Targets (TNT) Study: does lowering low-density lipoprotein cholesterol levels below currently recommended guidelines yield incremental clinical benefit? Charles Shear, The American Journal of Cardiology, Volume 93, Issue 2, 15 January 2004, Pages 154-158

130. Alam M, Wardel J, Anderson E, Samad BA, Nordlander R: Characteristics of mitral and tricuspid annular velocities determined by pulsed wave Doppler tissue imaging in healthy subjects. J Am Soc Echocardiogr 1999; 12:618-28