

T.C.
CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
Kardiyoloji Anabilim Dalı

KRONİK SİGARA İÇİMİNİN MİYOKARD PERFORMANS
İNDEKSİ VE DİYASTOLİK FONKSİYONLAR ÜZERİNE ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Süleyman AYSEL

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Uğur Kemal TEZCAN

Manisa, 2006

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
I. GİRİŞ VE AMAÇ	1
II. GENEL BİLGİLER	
a-Sigara dumanının bileşimi	3
b-Sigaranın kardiyovasküler sistem üzerine etkileri	9
c-Sol ventrikülün sistolik ve diyastol fonksiyonlarının ekokardiyografi ile değerlendirilmesi	14
d-Diyastolik fonksiyonların incelenmesinde yeni yöntemler	19
III. GEREÇ VE YÖNTEM	23
IV. BULGULAR	26
V. TARTIŞMA	34
VI. SONUÇ VE ÖNERİLER	38
VII. ÖZET	39
VIII. İNGİLİZCE ÖZET	40
IX. KAYNAKLAR	42

ÖNSÖZ

Tüm eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden her zaman yararlandığım, her dönemde yakın ilgi ve desteklerini gördüğüm, tezimin hazırlanmasında emeği geçen, bana yol gösterip bilgi ve deneyimlerini aktaran başta tez danışmanım Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Uğur Kemal TEZCAN olmak üzere, hocalarım Prof. Dr. Talat TAVLI, Doç. Dr. Hakan TIKIZ, Doç. Dr. Ali Rıza BİLGE, Yrd. Doç. Dr. Ozan ÜTÜK ve Yrd. Doç. Dr. Özgür BAYTURAN'a çok teşekkür ederim.

Asistanlığım süresince beraber çalıştığım, çalışma arkadaşlığının yanı sıra samimi dostluğunu paylaştığım, aynı ortamda çalışmaktan mutluluk duyduğum değerli asistan arkadaşlarıma ve Hemşire arkadaşlarıma hepsine teşekkür ederim.

Yaşamımın tüm dönemlerinde olduğu gibi, bu uzun ve yorucu süreçte her zaman yanımda olan, desteklerini esirgemeyen ailem ve sevgili eşim Emine'ye teşekkür ederim.

Dr. Süleyman AYSEL

Manisa, 2006

I. GİRİŞ VE AMAÇ

İskemik kalp hastalığı önemli bir toplumsal problemdir.¹ En önemli risk faktörlerinden biri de sigaradır. Dünya Sağlık Örgütü dünyada 1990 yılında meydana gelen ölümlerin 960.000'nin^{2,3}, 2002 yılındaki ölümlerin 4,900,000 'in sigaradan kaynaklandığını tahmin etmiş ve bu ölümlerin 2020 yılına kadar 9,000,000'u aşacağını tahmin etmiştir.

Sigara içimi ve koroner kalp hastalığı arasındaki ilişki ilk olarak 1940 yılında Mayo klinik tarafından yayınlandı.⁴ Bu tarihten itibaren sigaranın kardiovasküler hastalık riskini, inmeyi, ani ölümü, periferik damar hastalıklarını ve aort anevrizmasını artırdığı çeşitli çalışmalar ile gösterilmiştir.⁵

Ekokardiyografi, kardiyojide non-invazif, kullanımı kolay bir tetkiktir. Doppler ekokardiyografi sistolik ve diyastolik fonksiyonları değerlendirmede sensitif, uygulaması kolay bir yöntemdir. Kullanım kolaylığına rağmen bu standart doppler yönteminin kalbin preload(önyük), afterload(ardyük) değişimlerden ve aritmilerden etkilenmesi ve sonuçların değişmesi gibi kısıtlamaları vardır.⁶ Aynı kalp siklusunda, sol ventrikülün sistolik ve diyastolik fonksiyonlarını konvansiyonel Doppler ekokardiyografide değerlendirmek mümkün olmamaktadır. Son yıllarda kullanımı hızla yaygınlaşan doku Doppler görüntüleme(DDG) ise bu kısıtlamaları olmayan, kullanımı kolay, noninvaziv bir tetkiktir.⁷

Ventrikül fonksiyonlarını değerlendirmede miyokard performans indeksi (MPI) yada Tei indeksi denilen doppler ölçümüyle hesaplanan kolay ve kullanışlı bir teknik geliştirilmiştir. Hem konvansiyonel Doppler hemde doku Doppler ile hesaplanabilmektedir. MPI kalbin sistolik ve diyastolik fonksiyonlarını birlikte değerlendirerek ventrikülün global fonksiyonu hakkında bilgi vermektedir.⁸ MPI'nin preload, afterload, kalp hızı ve kapak yetmezliği gibi değişikliklerden etkilenmediği bildirilmiştir.⁹

Kronik sigara içimi koroner ateroskleroz, endotelial disfonksiyon, plak rüptürü, unstabil koroner sendrom ve ani ölüm gibi kardiyovasküler komplikasyonlara yol açar.^{10,11,12} Kronik sigara içiminin, sol ventrikülün global fonksiyonu hakkında bilgi veren miyokard performans indeksi (MPI) ve diyastolik disfonksiyonlar üzerine etkisi bilinmemektedir. Yaptığımız geniş kapsamlı literatür taramasında akut sigara içiminin etkileriyle ilgili çalışmalar olmasına rağmen kronik sigara içimiyle ilgili çalışmaya rastlanmamıştır. Biz bu çalışmamızda kronik sigara içiminin miyokard performans indeksi ve diyastolik fonksiyonlar üzerine etkisini araştırmayı amaçladık.

II. GENEL BİLGİLER

a- SİGARA DUMANININ BİLEŞİMİ

Sigaranın yanması ile 4000'e yakın bileşik meydana gelir. Sigara içenin içine çektiği dumanın bileşimi tütünün türüne, tütün kolonunun uzunluğuna, paketlenme yoğunluğuna kullanılan kağıt filtrenin özelliklerine, yandığı sıcaklığa ve içiş tarzına bağlıdır. Sigara dumanının pH'sı sigaranın sertliği ve lezzetini belirlemede önemlidir. pH'ın yükselmesi içine çekilen duman miktarını azaltır. Sigaranın yanmasıyla ucunda sıcaklık 980-1050 °C'a yükselmektedir. Dumanın hızla çekilmesi sıcaklığı yükselterek tanecik büyüklüğünü değiştirir.

Karbon Monoksit(CO)

Sigarada yer alan organik bileşiklerin kısmi oksidasyonu ile oluşur. Sigara dumanında yaklaşık % 3-5 oranında saptanmıştır. Karbon monoksit kanda hemoglobin demirine bağlanarak, karbon monoksi hemoglobin (HbCO) bileşimini oluşturur. Karbon monoksit hem bölgesine bağlanınca, hemoglobinin diğer hem bölgeleri oksijeni yüksek ilgiyle bağlanır. Böylece saturasyon eğrisini sola yönelir. Normalde sigmoid olan eğri şekli bir hiperbole dönüşerek etkilenen hemoglobinin dokulara oksijen bırakma kapasitesi kısıtlanır.

Hemoglobinin karbon monoksit ile olan ilgisi oksijene olan ilgisinden 220 kat daha fazladır. Ortamda az miktarda bulunan karbon monoksit bile kanda toksik derişimde, karbonmonoksi hemoglobin oluşturur.

Sigara içen 5 kişinin kanlarında HbCO oranı % 3.80 olarak saptanırken, sigara içmeyen 10 kişinin kanlarında ise HbCO oranı % 1.64 bulunmuştur.¹³

HbCO değerinin % 60'ın üzerine çıkması yaşamla bağdaşmaz. Sigara dumanı gaz fazında yer alan karbon monoksit insan sağlığına en zararlı bileşiklerden biridir.

Azot Oksitleri

Sigara dumanında 500 ppm nitrik oksit (NO) bulunur. Sigara dumanında bulunan azot oksitler kanda methemoglobin (MetHb) oluştururlar. Nitrik oksit renksiz ve toksik bir gazdır. Nitrik oksit kısa ömürlüdür. 6-10 saniye etki gösterir ve yavaşça oksidasyona uğrayıp azot dioksite (NO₂) dönüşür. Azot dioksit gazı azot monoksit gazı varlığında nitroz aside dönüşür. Nitroz asitler aminlerle karşılaştıklarında karsinojen olan N-nitroz aminlere dönüşürler.

Karbon Dioksit

Sigaradaki organik bileşiklerin yanması ile oluşan bir bileşiktir. Karbon dioksit bağlanması hemoglobinin deoksi şeklini stabilize ederek oksijene olan ilgisini azaltır. Bu sağlık açısından istenmeyen bir durumdur.

Nitroz Aminler

Tütün ürünleri önemli miktarlarda N-nitrozo bileşiklerini içerir. Brunnemann ve ark. 1985'de¹⁴ rutin çiğneme tütününde M-nitroz aminlerin 10-100 µg/kg oranında, tütüne özgü nitroz aminlerin ise 1.000-10.000 µg/kg oranında bulunduğunu saptadı. Diğer tütün ürünleri de sigara dumanı dahil patent karsinojen olan N-nitrozaminleri içerirler. A.B.D. de Ulusal İlimler Akademisi¹⁵ sigara dumanında yer alan N-nitroz aminleri ismen saptarken, Shottenfeld'de¹⁶ kemirici hayvanlar üzerinde söz konusu aminlerin, karsinojen etkilerini gösterdikleri organları araştırdı. N-nitroz aminlerin en fazla karaciğer, özafagus, solunum sistemi, kolon ve böbrek üzerine kanserojen etki gösterdiği saptandı.

A.B.D. de Ulusal İlimler Akademisi'ne¹⁵ göre sigara içen insanların sigara dumanından aldığı toplam nitrozamin miktarı 17 µg/ kişi/ gün'dür.

Bu miktar, yağda kızarmış domuz pastırmasından bir öğünde alınacak nitrozamin miktarının 10 katıdır.¹⁷

Hidrojen Siyanür (HCN)

Sigara dumanının potent toksik bileşenlerindedir. HCN derişimi selüloz asetat filtrelerinden az etkilenirken, absorblayıcı materyal içeren filtreler, sigara dumanındaki HCN derişimini düşürürler. Örneğin HCN derişimi, 35 ml'lik üfürükte filtresiz sigaralarda 28-39 µg, selüloz-asetat filtreli sigaraların dumanında 24-30 µg bulunurken, karbon artı selüloz-asetat filtreli sigaraların dumanında ise 14 µg olarak saptanmıştır.¹⁸

Alkoller

Sigara dumanında yer alan uçucu fenollerin deneysel tütün karsinogenesisinde bahsedilmiş fakat Döntenwill ve ark.¹⁹ fare derisi üzerinde uyguladıkları sigara dumanı fenol içerikleri karsinojen bulunmamışlardır.

Aldehit ve Ketonlar

Sigara dumanında yüksek derişimlerde bulunan asetaldehitin, nikotin ile birlikte sinüs taşikardisi'nin nedeni olduğu, kronik kardiyak rahatsızlıklarının da nedeni olabileceği ileri sürülmüştür.²⁰

Sigara dumanında sigara başına 40-90 µg formaldehit bulunur. Cambridge tipi filtreler²¹ uçucu aldehitlerin %50'sini gaz fazından ayırabilmektedir.

Duman Gaz Fazında Bulunan Radikaller

Duman gaz fazı her içine çekişte 10'dan fazla²² düşük moleküllü karbon ve oksijen merkezli radikal içerir.²³ Dumanda ilaveten yavaşça oksidasyona uğrayıp azot dioksite (N₂O) dönüşen, 500 ppm azot oksit (NO) bulunur.²¹ Her iki gaz da radikaldir. Duman gaz fazı radikalleri kısa ömürlü olduklarından direkt olarak elektron spin rezonans (ESR) ile saptanamazlar, ancak indirekt olarak spin kapan yöntemi ile araştırılabilirler.²⁴

Duman gaz fazı karbon ve oksijen merkezli radikaller içerdiğinden yüksek derişimli nitrik oksit, alkil peroksinitril ve peroksinitral esterleri de üretilebilir.²⁵

Katran

Sigara dumanında tümör yapıcılığı saptanmış veya şüpheli karsinojen olan ajanlar polinükleer aromatik hidrokarbonlar ile N-heterosiklik hidrokarbonlardır. Whitehead ve Rothwell²⁶ sigara dumanı kondensatlarını fare derisi boyama testlerinde kullanarak, sigara dumanındaki katranın asidik fraksiyonlarının tümör geliştirici aktivite gösterdiğini saptadılar²⁷.

Polisiklik aromatik hidrokarbonlardan Benzo Pyren'in (3,4-benzipyren; 3,4-benzopyren; benzpyren; benzopyren) sigara dumanında yer alan patent karsinojen maddelerden biri olduğu, fare derisi boyama testleri sonucu saptanmıştır.²⁸ 100 adet (85 mm'lik filtresiz) sigarada tahmin edilen benzo pyren miktarı 3,9 µg dır.²⁹

9,10-dimetil-1,2-benzantrazen (DMBA) ile fare derisinde yaratılan tümörlü bölgeye sigara dumanı kondensatı sürüldüğünde, sigara dumanı kondensatının zayıf karsinojenik aktivitesi olan, aslında tümör geliştirici ajan olduğu saptanmıştır.^{30,31,32}

Uçucu olmayan çeşitli aromatik nitrozaminler ve aromatik aminler de katranda yer almaktadır. Mesane kanserinde önemli rol oynadıkları tahmin edilmektedir.

Kadmiyum, nikel, arsenik gibi metalik iyonlarda sigara dumanında yer almaktadır. Sigara içilmesi esnasında sigara tütününde yer alan kadmiyumun % 70'i sigara dumanına geçmektedir.³³ Sigara dumanının içeri çekilmesi ile dumanda yer alan kadmiyumun % 10-20'si vücut tarafından absorbe edilmektedir. Yıllar boyu günde 20 sigara içen bir kişinin akciğer dokusunda biriken kadmiyum, vücudun savunma mekanizmasında üstünlük elde edebilmekte ve alveolar membranda kalıcı değişikliklere neden olmaktadır.

Sigara dumanında bulunan nikel bileşiklerinin de karsinojen etkilerinden şüphe edilmektedir.³⁴

Nikotin

Birkaç doğal sıvı alkaloidten biride nikotindir. Alkaloidler, yapılarında azot atomu içerirler ve alkaliler gibi bazik olan doğal bileşiklerdir. Alkaloidlerin en fazla bulunduğu bitki grupları papaver, rauneulus, solanum ve lupindir. Nikotin (Nicotiana Tabaccum) ilk defa tütün yapraklarından, 1828' de Rossett ve Reiman tarafından elde edilmiştir. Orfila 1843'de nikotin üzerinde ilk farmakolojik araştırmalara başlamıştır. Tütün alkaloidlerinin %90'ını nikotin oluşturur. Tütündeki nikotin miktarı tütünün tipine, yetiştirilme şekline, ıslah işlemine bağlıdır.

Bir sigara standart makine tarafından içildiğinde ortalama 17 mg katran, ortalama 1.1 mg nikotin oluşmaktadır. Tütünün gerçek nikotin içeriği % 0,2-5'dir. Fakat sigara tütünü genelde % 1-2 nikotin içerir.³⁵

Nikotin renksiz, uçucu bir bazdır. Hava ile temas ettiğinde kahve rengine döner ve tütün kokusunu elde eder. Nikotin suda kolay çözünür ve suda çözünen tuzlar oluşturur. Nikotinin d ve l şekilleri aynı potansiyele sahiptirler.³⁶

Sigara dumanındaki nikotin katran'ın ufak tanecikleri üzerinden ayrıldığında, damar içine verilmiş gibi, hızla akciğer tarafından absorbe edilir. Sigara dumanının kullanıcı tarafından içeri çekilmesinden 8 saniye sonra nikotin beyine ulaşır.

Sigara dumanındaki, bir dereceye kadar asidik olan nikotin ağızdan iyi absorblanamaz, daha bazik olan (pH = 8.5) pipo ve puro dumanı, muhtemelen daha iyi absorblanır fakat puroyu içeri çekmeyenlerin plazma nikotin derişimi, sigarayı içeri çekenlerle karşılaştırıldığında hala düşüktür.^{37,38} Sigara içildikten sonra nikotinin plazmadaki en yüksek değeri 25 ila 50 ng/ml'dir.^{39,40} Nikotinin vücuttan atılmasında yarılanma süresi 30 ila 60 dakikadır. Anne sütüne geçerek, emzirilen bebeği etkileyecek miktarda nikotin bulunur.

Sigara tiryakileri, kan plazma nikotin derişimlerini sabit seviyelerde, genellikle 10-15 ng/ml aralığında tutmaya çalışırlar. Plazma nikotin derişimi içilen sigara sayısı ve her sigaranın içiş tarzı ile bilinçsiz olarak düzenlenmektedir. Eğer alınan sigara markası, daha çok miktarda nikotin salgılayan bir başka marka ile değıştirilirse, içilen sigara sayısında azalma olmaktadır ve sigara içme tekniğı içici tarafından öyle modifiye edilir ki nikotinin aşırı miktarlarda içe çekilmesi önlenmektedir. Tam tersine, düşük miktarda nikotin içeren sigaraların tüketilmesi, sigara sayısının artmasına ve daha çok nikotinin alınması için daha çok sigara içmeye neden olmaktadır. Sigara dumanından absorblanma hızına karşılık gelen hızlarda damar içine verilen nikotin, sigara içiminde oluşana benzer etkiler meydana getirir. Sigara kullanıcıları sigara içimini genelde rahatlatıcı ve zevk verici olarak tanımlarken, ilave nikotin verilmesi sigara içme isteğini azaltır. Sigara içmeyenlere, aynı miktarda nikotin verilmesi huzursuzluğa, mide bulantısına, kusmaya, çarpıntıya ve terlemeye neden olduğu gözlenmiştir.

Uzmanlara göre sigara dumanının en çok zararlı olan bileşenleri, karbon monoksit, nikotin ve katran'dır.

Sigara dumanının sağlığa zararlı olmasında rol oynayanlar akrolein, hidrosiyanür asidi, nitrik oksit, azot dioksit, kresoller ve amfenollerdir.

b-SİGARANIN KARDİYOVASKÜLER SİSTEM ÜZERİNE ETKİLERİ

En önemli risk faktorlerinden biri olan sigara, tüm dünyada yaygın kullanımı nedeniyle büyük önem taşımaktadır. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre, tüm dünyada erkeklerin %47'si, kadınların %12'si sigara içmektedir.⁴¹ Türkiye'de ise TEKHARF çalışmasının 1990 yılına ait kesit taramasında 20 yaşını aşkın erkeklerin %59,4'ünün, kadınların %18,9'unun sigara içtiği saptandı.⁴² Sigara içimi kardiyovasküler hastalık riskini iki kat artırmaktadır. İçilen sigara miktarı ile bu risk orantılı olarak artmaktadır. Sigara içenlerde miyokard infarktusu ve kardiyak mortalite riski içmeyenlere göre erkeklerde 2.7, kadınlarda 4.7 kat daha fazla bulunmuştur.⁴³

Sigara kullanımı ve koroner kalp hastalıkları arasındaki ilişki, ilk olarak 1940 yılında Mayo klinik tarafından yayınlandı.⁴ Bu tarihten itibaren sigaranın kardiyovasküler hastalık riskini, inmeyi, ani ölümü, kalp krizini, periferik damar hastalıklarını ve aort anevrizmasını artırdığı çeşitli çalışmalar ile gösterilmiştir.⁵ 1990 yılında ABD'de sigaraya bağlı, 23.281'i beyin damar hastalığından toplam 179.820 ölüm bildirilmiştir.⁴⁴ ABD'de Teknoloji Değerlendirme Bürosu'nun verilerine göre 1990 yılında ölümlerden %20'si kardiyovasküler sisteme aitti.⁴⁵ 20 yıl devam eden Britanyalı erkek doktorlar çalışmasında, günde 25 ve daha fazla sigara içenlerde, içmeyenlere göre koroner kalp hastalığına bağlı mortalite 2.3 misli fazla bulundu.⁴⁶ Sigara içen kadınlardaki çalışmalarda da benzer sonuçlar bulundu.⁴⁷

Sigara içmenin vasküler endotele zarar verdiği ve endotelial hasarın da aterosklerozun gelişmesinde ilk sebep olduğu gösterilmiştir.^{48,49} Sigarayı bırakan erkeklerde bırakmayanlara göre akım aracılı dilatasyon fonksiyonunun daha iyi olduğu ve endotel disfonksiyonunun düzeldiği gösterilmiştir.⁵⁰

Sigara koroner spazmında önemli bir risk faktörüdür.⁵¹ Sigara içimi koroner vazooklusif faktörlerden, platelet agregasyonunu, vazomotor reaktiviteyi, protrombotik sistemi aktive ederken karbon monoksit üretimini, plazma viskozitesini ve fibrinojen seviyesini artırır.⁵² Koroner kalp hastalığı olanlarda tek sigara içimi bile bölgesel kan akımında hafif bozukluklara neden olur.⁵³ Koroner arter hastaları üzerinde yapılan bir çalışmada Holter monitorizasyonu ile sigara içimi sırasında % 33 daha fazla iskemi epizodu olduğu gösterilmiştir.⁵⁴

Koroner arter hastalığı tanısı konmuş hastalarda sigaranın ventrikül fibrilasyonu ve kardiyak arrest eğilimini artırdığı gösterilmiştir.⁵⁵

İçilen sigara miktarına bağlı etki açık bir biçimde ortaya konmuştur. Pek çok çalışma günde içilen sigara sayısı ile ilişkili olarak total kolesterol seviyesini artırmakta, yüksek dansiteli lipoprotein(HDL) konsantrasyonunu azaltmakta olduğunu bildirmiştir.^{56,57}

Miyokard infarktüsü geçirdikten sonra sigara kullanmaya devam edenlerde, sigarayı bırakanlara göre tekrarlayan miyokard infarktüsünden ölüm riski iki kat fazla bulundu.⁵⁸ Toplumda ateroskleroz riski çalışmasında, içinde bulunduğu pek çok çalışmada aterosklerozun ilerlemesinde aktif sigara içiminin çok büyük etkisi olduğu gösterildi. Eskiden sigara içmiş olanlarda orta derecede, sigara içmeyenlerde ise çok düşük derecede risk bulundu.⁵⁹ Sigaranın özellikle hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi, gibi diğer risk faktörüne sahip olanlarda koroner arter hastalığının ilerlemesinde en önemli faktör olduğuna inanılmaktadır.

Sigara ile inme arasında güçlü bir ilişki vardır ve bu sigara miktarı ile doğru orantılı olarak artmaktadır. Sigara içenlerde, içmeyenlere göre 1.5-3 misli daha fazla SVO (Serebro Vasküler Olay) görülmektedir.⁵⁶ Bir

çalışmada sigara içenlerin karotis arterlerinde aterom plaklarının yaygınlığı , içmeyenlere göre 2.3 misli fazla bulunmuştur.⁶⁰

Sigara ile ilgili çıkan son derleme yazıları pasif içicilik ve kalp hastalığı ile ilgilidir.^{61,62} ABD'de pasif içiciliğe bağlı ölüm her yıl 53.000 olarak bildirilmektedir. 37.000'i kalp hastalığına bağlıdır. Angina pectorisli hastalarda çevresel sigara dumanına maruz kalmadan sonra egzersiz kapasitelerinde % 20-40 azalma olduğu saptandı.⁶³ Çevredeki sigara dumanını pasif olarak inhale etmenin esas dumanı inhale etmeden daha vazokonstriksiyon yapıcı olduğu söylenmektedir.⁶⁴

Çevresel Sigara Dumanının Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkisi

Hiç sigara içmediği halde çevresinde sigara dumanı inhale edenlerde kalp hastalığı riski artmaktadır.

Repace yaptığı bir çalışmada sigara içen birisinin yaşadığı evde havada asılı partikül seviyesinin iki misli ($20 \mu\text{g}/\text{m}^3$) olduğunu gösterdi.⁶⁵

Pasif sigara içiciliği ev dışında da olabilmektedir. ABD'de yetişkinlerin yaklaşık %28'i sigara kullanmaktadır. Genelde kapalı mekanda içilmektedir. Cummings ve arkadaşları sigara kullanmayan 663 kişinin % 91 'inin idrarında kotinin (nikotinin idrardaki metaboliti) saptadılar.⁶⁶ Sigara tiryakilerinin idrarlarında kotinin 1200 ng/ml bulunurken sigara içmeyenlerin idrarında 8 ng/ml saptandı. Sigara tiryakileri ile birlikte yaşayan sigara içmeyenlerin idrar kotinin seviyesinin, sigara içmeyenlerle yaşayanlara göre 2.5-3 misli fazla olduğunu gösterilmiştir.^{67,68}

Ulusal araştırma konseyi pasif içicilerin günde pasif olarak 0.1-1 sigaraya eşdeğer maddeyi absorbe ettiklerini saptadı.

Sigara içmeyenler arasında kalp hastalığı epidemiyolojik olarak pasif içiciler arasında daha yüksek oranda görülmektedir. Eski çalışmalarda kalp hastalığı ve pasif içicilik arasındaki ilişki mantıklı olarak öne

sürülüyordu.^{69,70} Epidemiyolojik ve deneysel çalışmalar bu ilişkiyi tartışmasız olarak ortaya çıkarmıştır.

Bu konuda yapılmış epidemiyolojik pek çok çalışma vardır. Bu çalışmalarda sigara içenlerle birlikte yaşayan, sigara içmeyen kişilerde, pasif içiciliğin kalp hastalığı riskini % 30 artırdığı saptanmıştır.^{71,72}

Pasif içiciliğin kardiyovasküler etkisi ile ilgili olarak iki yeni çalışma yayınlanmıştır. Allred ve arkadaşları, sigara içmeyen 63 hasta üzerinde araştırma yaptılar.⁷³ Hastalara oda havası, karbonmonoksit seviyesi 117 ppm olan hava veya karbonmonoksit seviyesi 253 ppm olan hava solutuldu ve efor testi yapıldı. Angina başlama zamanı düşük ve yüksek karbonmonoksit seviyesi alanlarda oda havası solumaya göre sırasıyla % 4.2 ve % 7.1 azaldı.

Sheps ve arkadaşları sigara kullanmayan 41 koroner hastasında karbon monoksit'in ventriküler aritmiler üzerine etkisini ortaya koydular.⁷⁴ Hastalara bisiklet egzersiz testi yapıldı. Başlangıçta 3 gün oda havası 100 ppm karbon monoksit (% 4 COHb) bir gruba, 200 ppm karbon monoksit (%6 COHb) diğer gruba maruz bırakıldı. Sonra egzersiz testi tekrarlandı. Oda havasına göre % 6 COHb soluyan grupta egzersiz sırasında daha çok aritmi gözlemlendi.

Deneysel çalışmalar kalp hastalarında karbon monoksitin etkilerini gösterirken epidemiyolojik çalışmalar da bu savı desteklemektedir. Newyork şehri metrosunda çalışanlarda karbonmonoksit'in yüksek seviyede olduğu gösterildi.⁷⁵ Sigara alışkanlıkları diğer Amerikan vatandaşlarındakine benzer sıklıkta idi. Bunlarda iskemik kalp hastalığı mortalitesi Amerikan popülasyonuna göre % 35 fazla bulundu.

Sonuçta bu konudaki çalışmalar pasif olarak sigara dumanı soluyanlarda HDL-kolesterol seviyesinin düştüğünü, fibrinojen seviyesinin arttığını gösterdi. Aktif sigara içimi HDL-kolesterolü düşürmektedir.⁷⁶ Yeni yapılan bir çalışmada pasif olarak sigara dumanına maruz kalan yetişkinlerde HDL kolesterol seviyesinde anlamlı düşme, total kolesterolün, HDLkolesterole oranında artma bulundu.⁷⁷

Sigara trombosit agregasyonunu, serum fibrinojen seviyesini, LDL kolesterolün oksidasyonunu artırır. Diğer taraftan HDL kolesterolü azaltır, endotel fonksiyon bozukluğu yaparak koroner arter ve kollateral akımı azaltır, koroner damarlarda spazma yol açar.

Sigaranın bırakılması koroner kalp hastalığı gelişme riskinde düşmeye yol açar. Daha önce sigara içen bir kişinin bırakması durumunda bir yıl içinde hiç sigara içmemiş bir kişiye yaklaşacak kadar risk azalması olur.⁷⁸

Daha önce miyokard infarktüsü geçirenlerde kalp krizinin tekrarlama olasılığı sigaranın bırakılması ile önemli oranda azalmaktadır.Çeşitli çalışmalar sigarayı bırakanlarda kalp krizi geçirme riskinin azaldığını göstermiştir.^{79,80}

Primer korunma, yüksek risk taşıyan semptomsuz bireylerin tespiti ve bunların risk faktörlerinin azaltılması olarak isimlendirilir. Sekonder korunma ise, koroner arter hastalığı tanısı almış kişilerin hastalığının tekrarlamasını önlemek için risk faktörlerine azaltmaya yönelik yapılan çabalardır.

c-SOL VENTRİKÜLÜN SİSTOLİK VE DİYASTOLİK FONKSİYONLARININ EKOKARDİYOĞRAFI İLE BELİRLENMESİ

Sistolik fonksiyonların belirlenmesinde M-mode ve iki boyutlu görüntüleme , diyastolik fonksiyonların belirlenmesinde ise PW Doppler ekokardiyografi ve son zamanlarda kullanıma giren PW doku Dopler ekokardiyografi kullanılır.

Sol ventrikül sistolik fonksiyonları sistol sonu ve ve diyastol sonu endokardiyal sınırlar belirlenerek bir ya da birden fazla tomografik planda ölçümlerin ortalaması alınarak hesaplanır. Bu hesaplama genelde modifiye Simpson tekniği ile yapılır.. Bu teknikle diyastol sonu ve sistol sonu volümler hesaplanarak atım volümü bulunur. Tecrübeli bir araştırmacı ejeksiyon fraksiyonunu(EF) diğer kantitatif değerlendirme teknikleriyle uyumlu olarak hesaplayabilir.⁸¹

Transmitral akımın PW Doppler ile görüntülenmesinde mitral kapak akım paternini kaydetmek için en uygun pozisyon Doppler dalgalarına paralel düşmesi nedeniyle apikal 2-4 boşluk olup, mitral kapak bölgesinde sample volümün anüler bölgeye yerleştirilmesiyle elde edilebilir.

Diyastolü 4 dönem oluşturur:

1-İzovolemik Relaksasyon Evresi (IVRT):

Diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesinde değerli bir ölçüttür.⁸² Aort kapağının kapanması ile mitral kapak açılması arasındaki süredir. Normal sınırlardaki LV(Sol ventrikül) doluş basınçlarında IVRT, LV gevşemesinin

non-invaziv iyi bir göstergesidir. LA(Sol atrium) basıncı yükselmiş olan hastalarda IVRT, LA-LV basınç ilişkisine bağlı kısalır.⁸³ Ventrikül volümünde herhangi bir değişiklik olmadan ventrikül içi basıncın azaldığı evredir. Normali 50 yaşın altında 76 ± 11 msn, 50 yaş ve üstünde 90 ± 17 msn'dir.

2-Hızlı Doluş Fazı

Mitral kapağın açılması ve kanın basınç farkı ile sol ventriküle hızla dolduğu evredir. Ventrikül ve atrium basıncının eşitlenmesiyle bu evre sona erer. Ventrikülün diyastolik doluşunun %80'i bu evrede tamamlanır.

3-Yavaş Doluş Fazı (Diastasis Evresi)

Atrium ve ventrikül basınçlarının eşitlenmesi ile başlayıp atrial kontraksiyona kadar olan evredir. Bu dönemde doluş miktarı kalp hızından etkilenir. Kalp hızının artmasıyla diyastol kısaldığı için bu evre kaybolabilir. Diyastolik doluşun %5'ini oluşturur.

4-Atriyal Kontraksiyon (AC)

Diyastol sonunda atriyum kasılarak içinde kalan kanı sol ventriküle aktardığı evredir. Diyastolik doluşun %15'ini oluşturur. Transmitral doppler kayıtlarında A dalgasını oluşturur.

Son yıllarda, LV diyastolik özelliklerin değerlendirilmesinde mitral akım hızı modellerinin kullanılmasına karşı büyük bir ilgi vardır.^{84,85} Transmitral dolum hızları diyastol sırasındaki LA ve LV arasındaki basınç gradientini gösterir.⁸⁶

LV Diyastolik Fonksiyon Bozukluğunun Evreleri

EVRE 0 (Normal Evre)

Erken diyastolde, LV içerisindeki basınç, sol atriumdaki basıncın altına inince mitral kapak açılarak hızlı transmitral akım E dalgasını oluşturur. Basınçlar middiyastolde eşitlenerek akım yavaşlar. Geç diyastolde, sol atrium kontraksiyonu küçük bir gradient oluşturup transmitral akımı tekrar hızlandırarak E dalgasından daha az büyüklükte ikinci bir zirveyle A dalgası meydana gelir. Sol ventrikül gevşemesi, kompliyansı ve doluş basıncı normaldir. Atriyal katkının oranı minimaldir. Standart Doppler parametreleri; yüksek E velosite, $E/A > 1$, $IVRT < 100$ ms ve $DT < 220$ ms'dir. PV (Pulmoner ven) trasesinde $S/D < 1$ 'dir. Renkli M-mode ile $V_p > 45$ cm/sn, doku Doppler görüntüleme(DDG) ile $E_m > 8$ cm/sn'dir.

EVRE 1 Diyastolik Disfonksiyon

Sol ventrikül relaksasyonunun bozulduğu bireylerde, LV LA arası transmitral basınç gradienti azalarak erken dolum hızı azalır.^{87,88,89} $E/A < 1$, $Edt > 220$, $IVRT > 100$ ms'dir. PV trasesinde $S > D$, Renkli M-mod ile $V_p < 45$ cm/sn, DDG ile $E_m < 8$ cm/sn'dir.

EVRE 2 Diyastolik Disfonksiyon(Psödonormal Evre)

Tanısı en zor olan evredir. Standart Doppler ekokardiyografi parametreleri normal evreye benzer. Sol ventrikül gevşemesi ve kompliyansı azalmış. Doluş basıncı artarak kardiyak output'un idamesi sağlanır. LV volümü ve kütlesi artmıştır. Transmitral Doppler

trasesinde $E/A > 1$, IVRT 60-100 msn arası, Edt 150-200 msn arası, PV trasesinde $S/D < 1$ ölçülür. Renkli M-mod ile $V_p < 45$ cm/sn'dir. DDG ile $E_m < 8$ cm/sn ölçülür.

EVRE 3 Diyastolik Disfonksiyon (Restriktif Evre)

Diyastolik fonksiyon bozukluğunun en ileri evresidir. LV gevşemesi ve kompliyansı çok azalmış, sol atrium basıncı ve LV sertliği belirgin artmış, erken diyastolik dolum hızları yükselmiştir, deselerasyon hızı ve atriyal kontraksiyonu takiben geç dolum belirgin azalmıştır. Belirgin kalp yetmezliği semptomları, orta ileri derecede sol atrium genişlemesi vardır. Buna, LV dolumunun restriktif paterni denir.^{90,91,92,93} Buna göre, A dalga hızından daha az olan ve uzamış deselerasyon zamanına sahip bir E dalga hızı, Doppler ile bozulmuş erken diyastolik relaksasyon varlığını gösterirken, artmış E dalgası hızı azalmış A dalgası hızına eşlik eden azalmış deselerasyon süresi oldukça artmış sol atriyal basınç ile birlikte noncompliant LV'nin gösterir.^{94,95,96,97}

Konvansiyonel Doppler ölçümlerinde $E/A > 2$, Edt < 150 msn, IVRT < 60 msn saptanır. Pulmoner ven trasesinde S(sistolik dalga) kaybolur. Renkli M mod ile $V_p < 45$ cm/sn, DDG ile $E_m < 8$ cm/sn saptanır.

Restriktif model, restriktif kardiyomyopati ya da başka bir nedenle olursa olsun ilerlemiş LV disfonksiyonu göstermesine karşın perikardiyal hastalıkta da görülebilir.⁹⁸ Restriktif patern ilerlemiş konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda artmış mortalite hızı ile ilişkilidir,⁹⁹ ve bu paternin yüklenme durumundaki değişikliğe karşın sebat etmesi ek bir kötü prognoz işaretidir.^{100,101}

Diyastolik disfonksiyonu gösteren bu modeller klinik olarak anlamlıdır. Ancak diyastolik fonksiyon dışındaki bazı değişkenler transmitral dolum hızlarını etkileyebilir. Transmitral Doppler dolum parametreleri hastanın yaşı,^{102,103} kalp hızındaki değişiklikler,¹⁰⁴

solunum,¹⁰⁵ ve mitral kapak orifisi içerisindeki Doppler örnek hacminin pozisyonundan^{106,107,108} etkilendikleri gösterilmiştir. Transmitral akım yüklenme şartlarına çok duyarlıdır. Nitrogliserin ile LV önyükündeki azalmalar ve vücut alt kısmında negatif basınç, diyastolik özelliklerdeki değişikliklerden bağımsız olarak erken transmitral dolum hızlarında bariz azalmaya açabilirler.^{109,110} LV yüklenmesinin transmitral doluma etkisi, kardiyak disfonksiyon nedeni ile sol atrium'daki basınç artışı, erken diyastolik dolum hızlarını düzelterek bozulmuş relaksasyonu hafifleterek psödonormalizasyona yol açar.⁸⁸

Sol ventrikülün sistolik ve diyastolik fonksiyonlarını global değerlendirmede son yıllarda Myokard performans indeksi(MPI) yada Tei indeksi denilen ölçüm kullanıma girmiştir.

Myokard performans indeksi, transmitral Doppler ile alınan kayıtlarda izovolemik relaksasyon zamanı (IVRT) ile izometrik kontraksiyon zamanının (ICT)'nin toplanıp ejeksiyon zamanına (ET) bölünmesi ile hesaplanır. Modifiye Myokard performans indeksi (Mpi) ise PW doku Doppler görüntüleme ile kayıt edilen bölgesel izovolemik relaksasyon zamanı (RIVRT) ile bölgesel izometrik kontraksiyon zamanının (RICT)'nin toplanıp sistolik (Sm) süresine bölünmesi ile hesaplanır.

DİYASTOLİK FONKSİYONLARIN İNCELENMESİNDE YENİ YÖNTEMLER

Diyastolik disfonksiyonun büyümeye devam eden epidemiyolojik bir klinik problem olduğu artık daha fazla gözlemlenmektedir.^{111,112}

Evre 2 diyastolik disfonksiyonda yalancı normal görünüme yol açtığı için tanısı zordur. Ancak yeni geliştirilmiş ekokardiyografik teknikler artmaktadır. Yüklenme durumundan, kalp hızından ve yaştan kaynaklanan sınırlamalar, sürekli dalga Doppler, renkli Doppler M Mod ve doku Doppler görüntülemesinin yeni uygulamaları ile bu sınırlamalar kısmen aşılmıştır.^{113,114}

Bu yöntemlerden en yeni olanı ve sınırlamalardan en az etkileneni doku doppler görüntülemesidir.

Doku Doppler Görüntüleme (TDI)

Bu yöntemle, myokardın hareketinin bölgesel değerlendirilmesi hem kalitatif hem de kantitatif olarak yapılabilmektedir.¹¹⁵

1989 yılında Fransa'da Karl Isaz, konvansiyonel Doppler ultrasonografi cihazı ile sol ventrikülün duvar hareketlerini PW Doppler yöntemi ile saptamıştır. Sutherland ve McDicken ise 1992 yılında ilk kez myokard duvar hareketlerinin gösterilmesi için yazılım ve prototip ekipmanı geliştirmişlerdir. Böylece myokardın kasılma ve

gevşeme hızları kantitatif olarak ölçülebilmektedir.¹¹⁶

Standart renkli Doppler yönteminde yüksek hız fakat düşük amplitüdü hareketler kullanılırken, düşük hızlı ve yüksek amplitüdü olan ve kalbin anatomik yapılarının hareketlerinden oluşan sinyaller filtre edilirler. Fakat doku Doppler görüntüleme tekniğinde, uygun filtrelerle kan akımından meydana gelen sinyaller süzülerek, sadece anatomik yapıların hareketlerinden elde edilen düşük hızlı ve yüksek amplitüdü sinyaller kullanılır. Kan akımından elde edilen hızlar 150 cm/s düzeylerine çıkabilirken, doku hareketlerinin hızı nadiren 10 cm/s civarının üstüne çıkabilir.^{117,118,119}

PW doku Doppler görüntüleme ile bölgesel duvar hareketleri, kardiyak siklus sırasında incelenebilir. Bu yöntemle noninvazif, yeni bölgesel duvar hareket parametreleri elde edilmektedir.

EKG'deki Q dalgasının başından PW doku Doppler görüntüleme ile elde edilen sistolik dalganın (Sm dalgası) başlangıcına kadar olan süre izometrik kontraksiyon zamanı(ICT) ölçülebilir. PW doku Doppler görüntülemeye sistolik hareket tektir ve ICT'den sonra başlar. EKG'deki T dalgası ile sonlanır.^{120,121,122,123}

Doku Doppler kayıtları diyastolik disfonksiyondaki transmitral doluma benzer şekilde değişen erken diyastolik(Em) ve geç atriyal(Am) hız sinyalleri meydana getirir.¹²⁴ Bu iki dalganın arasında myokard duvar hareketlerinin olmadığı diyastazis periyodu bulunur. Tüm segmentlerde, 50 yaş altı sağlıklılarda Em/Am oranı daima 1'den büyüktür.^{125,126}

Doku Doppler kayıtları sol ventrikül yüklenmesinden daha az etkilenir ve psödonormalizasyonun ayırt edilmesinde değerlidir.¹²⁷ Sohn ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada PW doku Doppler'in önyük'ten etkilenmediği gösterilmiştir.¹²⁸

Doku Doppler görüntümede izometrik kontraksiyon ile başlayan tek bir pozitif sistolik S dalgasından sonra 2 negatif diyastolik dalga kayıt edilir.

PW doku Doppler görüntüleme ile alınan diyastolik fazda 4 klasik evre meydana gelir.

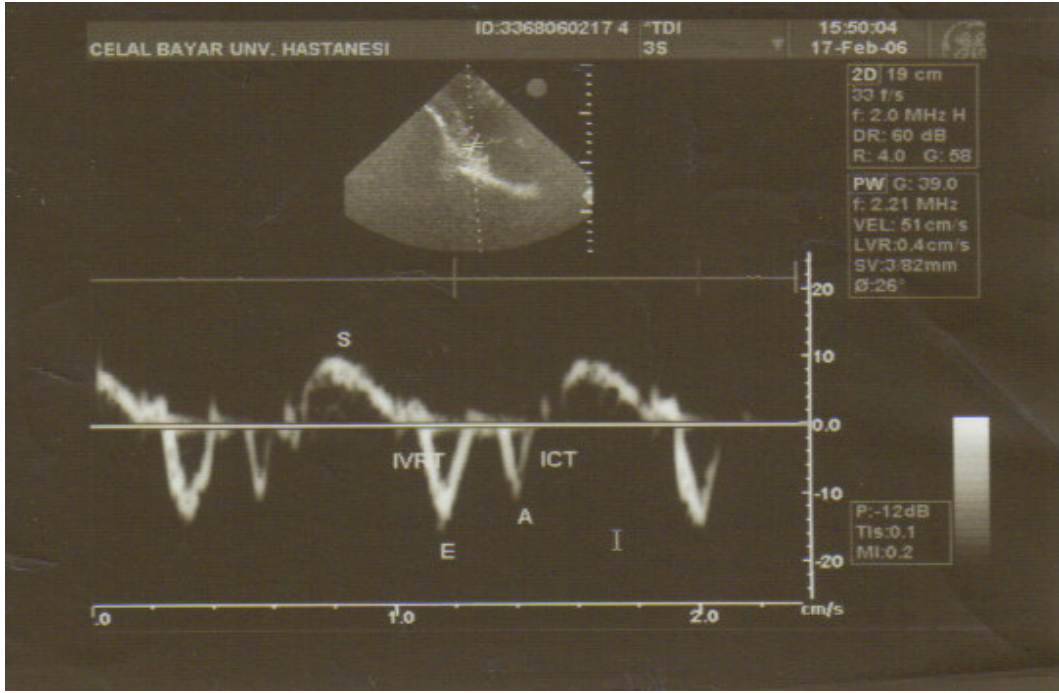
1-Bölgesel izovolümetrik relaksasyon zamanı (RIVRT)

2-Erken doluş periyodu (Em)

3-Diastazis

4-Hızlı doluş periyodu (Am)

PW doku Doppler görüntüleme ile inferior-mitral annulus bileşkesinden alınmış doppler kayıt örneği Şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1: PW Doku Doppler Görüntüleme ile inferior-mitral annulus bileşkesinden alınmış doppler kayıt örneği; S: Myokardiyal sistolik dalga, E: Erken diyastolik dalga, A: Geç diyastolik dalga, IVRT: Bölgesel izovolümetrik relaksasyon zamanı, IVCT: Bölgesel İzometrik kontraksiyon zamanı

Bölgesel myokard duvarının relaksasyon bozukluğu, global sistolik ve diyastolik yetmezlikten önce ortaya çıkar. Klinik çalışmalarda iskemik bölgenin diyastolik fonksiyonları, erken bulgu verdiğiinden iskemik bölgenin tanınmasında daha duyarlıdır.^{129,130,131}

Pulsed wave DDG tekniği, bölgesel sol ventrikül duvar hareket incelenmesinde yeni ve noninvazif parametreler sağlar. İskemi varlığında isovolümetrik relaksasyon süresinde uzama, Em ve Am dalgalarının azaldığı, Em/Am oranının tersine döndüğü gösterilmiştir.^{132,133,134,135,136}

Bu yeni yöntemin yaygın olarak kullanılması ile birlikte araştırmacılar transmitral akımın (E) / mitral annuler velositeye (Em) (DDG ile ölçülen) oranının sol ventrikül doluş basıncını predikt edebileceğini göstermişlerdir.

III. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Haziran 2005 ile Mart 2006 ayları arasında Celal Bayar Üniversitesi Kardiyoloji polikliniğine başvuran ek hastalığı bulunmayan kronik sigara içicisi 30-50 yaş grubu 24 hasta hasta alındı. Kontrol grubu olarak çalışma grubuyla benzer demografik özellikleri olan 23 sağlıklı gönüllü alındı. Çalışma protokolü Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kuruluna sunulurak onay alındı. Çalışma hastaların onayı alınarak yapıldı.

Dışlama Kriterleri

- Diyabetes mellitus'lu hastalar
- Hipertansiyon'u olan hastalar
- Anemisi olanlar
- Hiperlipidemisi olanlar
- Tanı konmuş Koroner Arter Hastaları
- EKG'de iskemi ve LV hipertrofisi şüphesi olanlar
- KOAH öyküsü olanlar
- Kronik alkolizm öyküsü olanlar
- Kardiyomyopatisi olanlar
- Gönüllü olarak katılmak istemeyenler

Çalışma Celal Bayar Üniversitesi Kardiyoloji Anabilim Dalı Ekokardiyografi laboratuvarında yapıldı.

Ekokardiyografi

Ekokardiyografi Vivid-3 Image Point ekokardiyografi cihazı ile 1.7 MHz kardiyak prob kullanılarak ve hasta sol lateral dekübit pozisyonunda yatırılarak yapıldı. Standart M-mode ve iki boyutlu görüntüleme ile kapak hastalığı, duvar hareket kusuru, sol ventrikül hipertrofisi olan hastalar saptanarak çalışma dışında bırakıldı.

Diyastolik fonksiyonlar

Diyastolik fonksiyonların saptanması için pulse-wave doppler kursorü apikal dört boşluk kesitlerde mitral anüler çizgiye konularak transmitral akım konvansiyonel doppler yöntemiyle kaydedildi. E velosite, A velosite, Edt (erken deselerasyon zamanı) ölçüldü. E/A oranı hesaplandı.

MPI (Myokard Perfomans İndeksi)

MPI hesaplamak için apikal beş boşluk penceresinde sample volüm LV çıkış yoluna, mitral ön yaprakçığın proksimaline kapakçık uçlarına gelecek şekilde yerleştirilerek kayıtlar alındı. IVRT (İzovolümetrik relaksasyon zamanı), ICT (İzometrik kontraksiyon zamanı) ve ET (ejeksiyon zamanı) ölçümleri üçer kez alınarak ortalaması hesaplandı. MPI, IVRT ile ICT toplanıp ET değerine bölünmesi ile hesaplandı.

Doku Doppler Görüntüleme İle Myokardiyal Velositelerin Saptanması:

Ekokardiyografi cihazında TDI moduna geçilerek apikal 4 boşluk kesitlerde transducer'e paralel gelecek şekilde uygun açılanma sağlanarak sample volüm myokardın lateral, septal duvarlarına ayrı ayrı yerleştirilerek kayıtlar alındı. RICT (bölgesel isometrik kontraksiyon zamanı), S (sistolik zaman), RIVRT (bölgesel isovolümetrik gevşeme zamanı), Em (diyastolik ilk dalga), Am (diyastolik ikinci dalga), PW doku Doppler kayıtları üçer kez alındı. Apikal 2 boşluk pencereye geçilerek

myokardın anterior ve inferior duvarından aynı kayıtlar üçer kez alınarak ortalaması hesaplandı. Modifiye M_{pı}, RIVRT ile RICT toplanarak S_m zamanına bölünerek hesaplandı. Sol atriyum basıncı için prediktör olan E/Em oranları hesaplandı.

İstatiksel Analiz

Araştırmanın verileri SPSS 10.0 bilgisayar istatistik paket programında değerlendirilmiştir. İstatistiksel analizlerde tanımlayıcı istatistikler, mann-whitney U testi, spearmann korelasyon testi, kruskal wallis testi ve ki-kare testi kullanılmıştır. Tüm testlerde $p < 0.05$ değeri istatiksel olarak anlamlı kabul edildi.

IV-BULGULAR

Sigara içen ve kontrol grubunun demografik özellikleri Tablo 1 ve Tablo 2'de gösterilmiştir. Grupların sayıları cinsiyeti ve yaş grupları açısından istatistiksel anlamlı bir fark yoktu.

Tablo 1: Grupların cinsiyete göre dağılımı

Cinsiyet	Sigara içen grup(n=24)		Kontrol grubu(n=23)		p
	Sayı	%	Sayı	%	
Erkek	14	58,3	11	47,8	0,471
Kadın	10	41,7	12	52,2	

Tablo 2: Grupların yaş grubuna göre dağılımı

Yaş grubu	Sigara içen grup(n=24)		Kontrol grubu(n=23)		p
	Sayı	%	Sayı	%	
30-40 yaş arası	10	41,7	11	47,8	0,671
41-50 yaş arası	14	58,3	12	52,2	

Sigara içenler paket yılına göre 3 gruba ayrılmıştır.

Tablo 3: Sigara içenlerin paket yılına göre dağılımı

Paket Yılı	Sayı	Yüzde(%)
10 paket yılı ve altı	6	25,0
11-20 paket yılı	7	29,2
21 paket yılı ve üzeri	11	45,8
TOPLAM	24	100

Grupların konvansiyonel Doppler ekokardiyografi ile alınan ölçümleri Tablo 4'de gösterilmiştir. Sigara içen grupta diyastolik disfonksiyon parametrelerinden Edt ve IVRT'de istatistiksel olarak anlamlı uzama saptandı. Sol ventrikül global fonksiyonunu gösteren Myokard Performans İndeksi'nde (MPI) istatistiksel anlamlı artış saptandı.

Tablo 4: Konvansiyonel Doppler ekokardiyografi ölçümleri

	Sigara içen(n=24)	Kontrol(n=23)	P değeri
E	0,80±0,13	0,82±0,15	0,59
A	0,66±0,11	0,60±0,14	0,17
E/A	1,23±0,24	1,38±0,21	0,13
Edt	227±40	200±29	0,08
IVRT	105±31	88±10	0,06
MPI	0,54±0,17	0,42±0,10	0,02

Grupların PW doku Doppler ekokardiyografi ölçümleri Tablo 5'te gösterilmiştir. Diyastolik Em dalgasının sol ventrikül lateral, septal, inferior bölgelerinden alınan ölçümlerinde anlamlı azalma saptandı. Sol ventrikül septal, anterior, inferior bölgelerinden hesaplanan Modifiye Mpi ve tüm duvarlardan alınan Modifiye Mpi ölçümlerin ortalamasında istatistiksel anlamlı artış gözlemlendi.

Tablo 5: PW doku Doppler ekokardiyografi ölçümleri

	Sigara içen(n=24)	Kontrol(n=23)	P değeri
Sm lateral	8,7±2,1	9,7±2,2	0,10
Sm septal	8,75±1,80	9,04±1,98	0,52
Sm anterior	8,66±1,66	9,40±2,19	0,33
Sm inferior	8,73±1,77	9,94±1,53	0,01
Em lateral	12,37±3,53	14,46±3,29	0,04
Em septal	10,66±3,03	12,33±3,09	0,04
Em anterior	11,77±3,64	13,10±3,68	0,21
Em inferior	11,86±3,46	13,50±3,47	0,09
Am lateral	8,16±2,17	8,60±2,34	0,21
Am septal	8,66±1,54	8,89±1,52	0,41
Am anterior	8,29±1,51	9,00±2,67	0,42
Am inferior	8,56±2,04	8,68±1,83	0,35
Mpı lateral	0,47±0,12	0,39±0,01	0,11
Mpı septal	0,52±0,14	0,41±0,01	0,003
Mpı anterior	0,49±0,14	0,40±0,02	0,01
Mpı inferior	0,52±0,15	0,40±0,03	0,003
Mpı ortalama	0,50±0,11	0,40±0,02	0,003
E/Em	6,90±0,21	5,97±0,18	0,09

Konvansiyonel Doppler ekokaryografi ile hesaplanan MPI ile Doku Doppler ekokaryografi ile hesaplanan modifiye mpi arasındaki istatistiksel anlamlı korelasyon saptandı.

Tablo 6: Konvansiyonel Doppler ekokaryografi ile hesaplanan MPI ile doku Doppler ekokaryografi ile hesaplanan modifiye Mpi arasındaki korelasyon

n=47	Modifiye Mpi	P değeri
MPI	R=0,433	0,002

Grupların Konvansiyonel Doppler ekokardiyografi ile alınan ölçümleri ile paket yılı arasındaki ilişki Tablo 7’de gösterilmiştir. Sigara içen grupta diyastolik disfonksiyon parametrelerinden Edt’de paket yılıyla birlikte istatistiksel olarak anlamlı uzama saptandı. E dalgasında paket yılı artışı ile istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı. Sol ventrikül global fonksiyonunu gösteren MPI’da istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı.

Tablo 7: Konvansiyonel Doppler ekokardiyografi ile alınan ölçümler ile paket yılı arasındaki ilişki

	10 paket yılı ve altı (n=6)	11-20 paket yılı(n=7)	21 paket yılı ve üzeri(n=11)	P değeri
E	0,89±0,02	0,78±0,10	0,76±0,16	0,02
A	0,65±0,01	0,64±0,11	0,68±0,13	0,80
E/A	1,39±0,15	1,25±0,25	1,13±0,23	0,13
Edt	199±41	218±43	249±27	0,022
IVRT	85±13	104±15	117±40	0,058
MPI	0,41±0,12	0,55±0,16	0,60±0,18	0,092
RV çapı	2,65±0,35	2,74±0,13	2,90±0,45	0,56
LA çapı	2,80±0,33	3,07±0,35	3,08±0,40	0,29

Grupların PW doku Doppler ekokardiyografi ölçümleri ve paket yılına göre dağılımı Tablo 8'te gösterilmiştir. Paket yılı artışıyla beraber septal ve anterior bölgeden alınan diyastolik Em velositede istatistiksel anlamlı azalma saptandı. İnferior bölgeden alınan Am velositede istatistiksel anlamlı artış saptandı. Ayrıca sol ventrikül global fonksiyonunu gösteren Modifiye Mpi'nın lateral bölgeden alınan ölçümlerinde istatistiksel anlamlı artış izlendi.

Tablo 8: PW doku Doppler görüntüleme ile alınan ölçümler ile paket yılı arasındaki ilişki

	10 paket yılı ve altı (n=6)	11-20 paket yılı(n=7)	21 paket yılı ve üzeri(n=11)	P değeri
Sm lateral	7,61±1,83	9,19±2,50	9,15±2,01	0,27
Sm septal	9,05±1,93	8,47±1,60	8,75±1,98	0,82
Sm anterior	8,77±1,00	8,66±2,23	8,60±1,69	0,87
Sm inferior	8,16±0,93	9,09±1,79	8,81±2,14	0,69
Em lateral	13,55±1,79	12,47±3,02	11,66±4,48	0,26
Em septal	13,05±2,18	9,80±1,54	9,90±3,58	0,03
Em anterior	14,66±3,32	11,14±2,08	10,60±3,94	0,07
Em inferior	13,00±3,45	12,71±2,95	10,69±3,68	0,18
Am lateral	6,72±1,35	8,90±2,06	8,48±2,37	0,18
Am septal	8,05±1,34	8,80±2,00	8,90±1,37	0,64
Am anterior	7,72±1,02	8,33±1,55	8,57±1,73	0,62
Am inferior	6,88±1,95	8,80±1,24	9,33±2,09	0,04
Mpı lateral	0,44±0,14	0,44±0,13	0,51±0,10	0,09
Mpı septal	0,47±0,14	0,52±0,11	0,55±0,16	0,47
Mpı anterior	0,40±0,11	0,51±0,16	0,52±0,13	0,23
Mpı inferior	0,43±0,10	0,48±0,14	0,59±0,15	0,13
Mpı ortalama	0,43±0,11	0,49±0,10	0,54±0,12	0,17

Sol atrium basıncını predikte eden E/Em oranı (Transmitral E dalgasının, doku Dopler görüntüleme deki Em dalgasına oranı) ile sol atrium, sağ atrium, sol ventrikül sistolik çap ve sol ventrikül diyastolik çap arasındaki ilişki Tablo 9'da gösterilmiştir. E/Em oranı ile kalp boşluk çapları arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı.

Tablo 9: E/Em oranı ile kalp boşluk çapları arasındaki ilişki

E/Em	r	P
LA	0,223	0,29
RV	0,073	0,73
DÇ	0,105	0,62
SÇ	0,274	0,19

Tablo 10: TY(Tricuspid Yetmezliği) ile sigaranın ilişkisi

	Sigara içen grup(n=24)		Kontrol grubu(n=23)		p
	Sayı	%	Sayı	%	
TY(min)	11	45,8	3	13,1	0,015
TY yok	13	54,2	20	86,9	

Sigara içme ile TY'nin ilişkisi Tablo 10'da gösterilmiştir. Sigara içen grupta istatistiksel anlamlı olarak TY daha fazla görülmüştür.

V. TARTIŞMA

Her iki cinsiyette, gençlerde, yaşlılarda ve tüm ırklarda içilen sigara miktarı ile koroner arter hastalığı arasında güçlü bir ilişki olduğu gösterilmiştir.¹³⁷ Sigara içiciliği diğer risk faktörleri ile etkileşerek riskin daha fazla artışına neden olur. Sigaradaki filtrenin riski azalttığına dair bir kanıt yoktur.¹³⁸

Aktif sigara içiciliği uzun zamandır bir risk faktörü olarak belirlenmiştir, sigara dumanına çevresel olarak maruz kalma veya pasif içicilik de değiştirilebilir bir risk faktörü olarak saptanmıştır.^{139,140} 18 epidemiyolojik çalışmanın yapılan metaanalizinde sigara içmeyen insanların sigara dumanına maruz kalmasının KAH riskini %20-30 arttırdığı gösterilmiştir.¹⁴¹

Sigara içiciliğinin koroner arter hastalığına neden olma mekanizmaları hakkında pek çok öneri ortaya atılmıştır. Sigara içenlerde okside LDL'de dahil olmak üzere oksidasyon ürünleri artmış olarak bulunmuştur.¹⁴² Sigara içiciliği HDL'nin kardiyoprotektif etkilerini ortadan kaldırır. Bu etkiler, karbon monoksit ve nikotinin direkt etkileriyle birlikte endotel hasarına yol açar. Bu mekanizmalar ile birlikte sigara içenlerde vasküler yanıt artar.¹⁴³

Sigara içicilerde kanın oksijen taşıma kapasitesinin azalması ile miyokardiyal iskemi eşiği düşerek koroner spazm riski artar. Ayrıca fibrinojen seviyeleri ve trombosit agregasyonu artmıştır.¹⁴⁴

Sol ventrikül diyastolik disfonksiyonunun farklı hastalıklarda semptomlar üzerine olan etkileri anlaşıldıkça non-invaziv olarak değerlendirilmesi dahada fazla önem kazanmaktadır. Önceleri diyastolik disfonksiyon konvansiyonel Doppler ile bakılabilirken son yıllarda geliştirilen doku Doppler tekniği ile daha sensitif ölçümler yapılabilmektedir.

Yeni geliştirilmiş doku Doppler görüntüleme ile miyokardiyal hızlar ölçülebilmektedir. Doku Doppler görüntüleme ile miyokardiyal hızlar spectral pulsed, renkli M-mod veya 2-boyutlu olarak görüntülenir. Miyokardiyal hızların miyokardın birçok segmentinden ve farklı akustik pencerelerden görüntülenmesini sağlar.¹⁴⁵

Bir spectral doku Doppler görüntülemede sistol sırasında sol ventrikül merkezine yönelik bir hız Sm ile diyastolde merkezden dışa doğru erken doluş Em ve Am hızları kaydedilir. Benzer şekilde mitral annulusun dört bölgesinden (lateral, septal, anterior, inferior) sistolik ve diyastolik hızlar ölçülebilmekte ve bu veriler diyastolik disfonksiyonun değerlendirilmesinde güvenle kullanılmaktadır.^{146,147}

Garcia ve ark. doku Doppler görüntülemede ölçülen Em velositenin preload'dan etkilenmediğini göstermişlerdir.¹⁴⁸

Genç ve sağlıklı bireylerde doku Doppler görüntüleme ile miyokardın diastoldeki hareketi trasmitral Doppler trasesinin ayna hayali gibidir. Benzer şekilde, yaş ilerledikçe Em/Am oranı azalır. Normal bireylerde 50 yaş altında Em velositesi 8 cm/sn üzerinde ölçülür.

Farias ve ark. yaptıkları çalışmada normal ve psödonormal vakaların ayırımında doku Doppler görüntüleme ile ölçülen Em velositenin tüm diğer Doppler akım parametrelerinden daha duyarlı olduğunu saptamışlardır.¹⁴⁹

Alam ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada akut sigara içiminin diyastolik fonksiyonlar üzerine etkisi incelenmiş. 36 sağlıklı gönüllü (sigara içen 13 kişi, sigara içmeyen 23 kişi) çalışmaya alınmış.

Katılımcılara bir adet sigara içmeden hemen önce, hemen sonrasında ve 30 dakika sonrasında olmak üzere üç kez ekokardiyografileri yapılmış. Konvansiyonel transmitral ve doku Doppler görüntüleme ile ölçümleri alınarak karşılaştırma yapılmış. Transmitral A dalgasının arttığı ve E/A oranının azaldığı saptanmış. Doku Doppler görüntülemesinde erken diyastolik annüler velositenin azaldığı, geç diyastolik annüler velositenin arttığı, ayrıca erken/geç annüler velositenin azaldığı saptanmış. Sigaranın akut içiminin sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarını etkilediği sonucuna varılmış.¹⁵⁰

Biz çalışmamızda, kronik sigara içen grubu, içmeyen grupla benzer yaş ve cinsiyet gruplarında karşılaştırdık. Doku doppler diyastolik akım parametreleri ile konvansiyonel doppler ölçümleri uyumluydu. Çalışmaya alınan gruplarda hem konvansiyonel transmitral hemde Doku Doppler görüntüleme ile MPI ve modifiye M_p hesaplandı. İki ölçüm arasında belirgin pozitif korelasyon saptandı. Bu çalışmanın dizaynı açısından önemliydi. Ayrıca Harada ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada modifiye M_p ile sol ventrikül miyokardiyal performansı değerlendirme, konvansiyonel MPI'ne alternatif bir yöntem olarak gösterilmektedir.¹⁵¹

Çalışmamızda konvansiyonel transmitral doppler ölçümleri üçer kez alınarak ortalaması hesaplandı. Aynı şekilde doku Doppler görüntüleme ölçümleri mitral annulus lateral, septal, anterior, inferior bölgeden üç kez ölçüm alınarak ortalaması hesaplandı. Böylece hata payı en aza indirilmeye çalışıldı.

Çalışmaya alınan kişilerde iyi bir anamnez ve fizik muayene ile diyastolik disfonksiyona yol açabilecek faktörler elimine edildi.

Akut sigara içimi yapılan Alam ve arkadaşlarının çalışmasında transmitral A dalgası artmış, E/A oranı azalmış bulundu.

Kronik sigara içiminin değerlendirildiği bizim çalışmamızda A dalgasında artış olmasına rağmen istatistiksel anlamı yoktu. E/A oranı ise

istatiksels olarak anlamlı azalmış saptandı. Ayrıca IVRT ve Edt'de istatiksels anlamlı uzama saptandı.

PW doku Doppler bölgesel Em velositelerde istatiksels anlamlı azalmalar saptandı.

Sol ventrikül global sistolik ve diyastolik fonksiyonu gösteren miyokard performans indeksinde sigara içimiyle artışla beraber myokardiyal performansda bozulma gözlendi. Normal Myokardiyal Performans İndeksi değeri sol ventrikül için 0,34-0,44 arası verilmektedir.¹⁵²

Sigara içen grupta TY sıklığı daha fazlaydı. Bunun nedeni sigaranın yaptığı vazospazma bağı olabilir. Bu konuda daha geniş çaplı çalışmaya ihtiyaç vardır.

Bütün bu veriler akut sigara içiminin değerlendirildiği Alam ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada saptanan diyastolik fonksiyonlardaki değişimleri desteklemektedir.

Bizim çalışmamızda ayrıca transmitral Doppler ile ölçülen MPI ve doku Doppler ile ölçülen modifiye Mpi hesaplanarak değerlendirmeye alınmıştır.

VI. SONUÇ VE ÖNERİLER

Kronik sigara içiminin myokard performans indeksi ve sol ventrikül diyastolik fonksiyonlar üzerine etkisini araştırdığımız bu çalışmada 24 sigara içen, 23 kontrol grubu olmak üzere 47 kişi alındı.

Konvansiyonel Doppler ekokardiyografi ölçümlerinde, diyastolik fonksiyonu gösteren parametrelerden, IVRT ve Edt'de istatistiksel anlamlı uzama saptandı. Bu uzama Edt'de sigara paket yılıyla istatistiksel anlamlı paralellik gösteriyordu.

Doku Doppler görüntüleme ile alınan ölçümlerde sigara içen ve kontrol grubu karşılaştırıldığında, Em lateral, Em septal, Em inferior, bölgelerinde istatistiksel anlamlı azalmalar saptandı. Sigara içen grupta, paket yılıyla karşılaştırıldığında Em septal ve Em anterior kayıtlarında sigara paket yılıyla istatistiksel anlamlı azalmalar saptandı.

Sigara içen grupta TY(Tricüspit Yetmezliği) istatistiksel anlamlı düzeyde daha fazla gözlemlendi.

Hem doku Doppler hemde konvansiyonel Doppler ile hesaplanan sol ventrikül global fonksiyonunu gösteren myokard performans indeksinde bozulmayı gösteren istatistiksel anlamlı artışlar saptandı.

Sonuç olarak sigara içimi diyastolik fonksiyon parametrelerini değiştirerek diyastolik disfonksiyona gidişi hızlandırmaktadır. Ayrıca sol ventrikül global performansını bozmaktadır. Bu konuda daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

VII. ÖZET

Sigaranın kardiyovasküler sistem üzerine olumsuz etkileri yıllardır çeşitli yönleriyle ele alınmıştır. Biz bu çalışmada sigaranın miyokard performans indeksi ve diyastolik fonksiyonlar üzerine etkisini araştırmayı amaçladık.

Çalışmaya 24 tane sigara içen, 23 tane sigara içmeyen kontrol grubu olmak üzere 47 kişi alındı.

Vivid-3 Image Point ekokardiyografi ile konvansiyonel doppler ve doku Doppler ile ölçümler alındı.

Konvansiyonel Doppler ile alınan ölçümlerde, diyastolik fonksiyonu gösteren IVRT ve Edt'de istatistiksel anlamlı uzama saptandı.

Doku Doppler görüntüleme ile alınan ölçümlerde sigara içen grupta Em lateral, Em septal, Em inferior, bölgelerinde istatistiksel anlamlı azalmalar saptandı. Em septal ve Em anterior kayıtlarında sigara paket yılıyla istatistiksel anlamlı azalmalar saptandı.

Hem doku Doppler hemde konvansiyonel Doppler ekokardiyografi ile hesaplanan sol ventrikül global fonksiyonunu gösteren myokard performans indeksinde, bozulmayı gösteren istatistiksel anlamlı artışlar saptandı.(MPI:0,40'dan 0,50'ye çıktı, Modifiye Mpi 0,41'den 0,55'e çıktı.)

Sigara içen grupta TY(Tricüspit Yetmezliği) istatistiksel anlamlı düzeyde daha fazla gözlemlendi.

Sonuç olarak, kronik sigara içimi diyastolik fonksiyon parametrelerini değiştirerek diyastolik disfonksiyona gidişi hızlandırmaktadır. Ayrıca sol ventrikül global performansını bozmaktadır.

VIII. SUMMARY

Adverse aspects of smoking cigarettes on cardiovascular system have been dealt with for years from miscellaneous points of views. In this strenuous task we wholeheartedly aspired to research the instantaneous consequences of perpetual tobacco-smoking on the myocardial performance index and diastolic functions.

47 people were approved to take part in the task we endeavored to accomplish; 24 of them were smoking and 23 were in the guided group who do not smoke at all. Expeditious measurements were quantified with a Vivid-3 Image Point echocardiography and conventional Doppler and tissue Doppler.

In the assessments obtained by the conventional Doppler, a statistically significant increase was documented in both IVRT and Edt which display diastolic function.

In the assessments obtained by the Doppler tissue imaging, a statistically significant decrease in the cigarette smoking group was precisely elaborated in such ascertained areas as Em lateral, Em septal and Em inferior.

Also, imposingly indicative decreases were attained in Em septal and Em anterior records in accordance with the amounts of packets of cigarettes smoked.

Statistically meaningful increases in the patterns that inevitably indicate decomposition were attained in myocardial performance index which indicates left ventricle global function calculated by means of

both conventional Doppler echocardiography and Doppler tissue imaging.(MPI rose from 0,40 to 0,50 and Modified Mpi rose from 0,41 to 0,55)

In the cigarette smoking group, Tricuspid deficiency was documented statistically as much more critical.

Consequently, chronic cigarette smoking escalates the straightforward progression of diastolic dysfunction by radically altering diastolic function parameters. Moreover, smoking damages the left ventricle global performance.

IX. KAYNAKLAR

- 1-Gibbons RJ, Chatterjee K, Daley J, et al. ACC/AHA/ACP-ASIM guidelines for the management of patients with chronic stable angina: A report of the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients with Chronic Stable Angina). J Am Coll Cardiol 1999;33:2097-2197.
- 2-Ad Hoc Committee on Health Research Relating to Future Intervention Options. Investing in Health Research and Development. Geneva,World Health Organization,1996
- 3-Peto R,Lopez AD,Boreham J,Thun M,Heath Jr:Mortality from Smoking in Developed Countries 1950-2000.New York,Oxford Uni Pres,1994
- 4-English JP,Willius FA,Berkson J.Tobacco and coronary disease.JAMA 1940;115:1327-1329.
- 5-Reducing the health consequences of smoking: 25 years of progress: a reportof the Surgeon General: executive summary. Rockville, Md: Department of health and Human Services,1989.(DHHS publication no.(CDC) 89-8411.)
- 6-Apstein CS, Eberly FR . Diastolik functional dysfunction with exercise hypertrophy, ischemia and heart failure. Cardiologia 43: 1269-1279

7-MA. Garcia-Fernandez, J. Zamarano, J. Azeveda. Doppler Tissue Imaging echocardiography. Madrid McGraw-Hill/Interamericana de espana. 1998:1

8-Tei C (1995) new non-invasive index for combined systolic and diastolic ventricular function. J Cardiol; 26: 396-404

9-Lax JA, Bermann AM, Cianciulli TF et al (2000) Estimation of the ejection fraction in patients with myocardial infarction obtained from the combined index of systolic and diastolic left ventricular function: a new method. J Am Soc Echocardiogr 13: 116-123

10-Benowitz N. Drug therapy: pharmacologic aspects of cigarette smoking and nicotine addiction. N Engl J Med 1988;319:1318-30.

11-Kannel WB, Higgins M. Contributions of the Framingham study to the conquest of coronary artery disease. Am J Cardiol 1988;62:1109-12.

12-Lakakis J, Papamichael C, Vemmos C, Stamatelopoulos K, Voutsas A, Stamatelopoulos S. Effects of acute cigarette smoking on endothelium-dependent arterial dilatation in normal subjects. Am J Cardiol 1998;81:1225-8.

13-Larson PS, Silvette H. Tobacco-experimental and clinical studies, supplement III. 1st ed. Baltimore; The Williams & Wilkins Co., 1975;71-75.

14-Brunnemann RD, Genoble L, and Hoffinan D. N-nitrosamines in chewing tobacco. An International comparison J Agric Food Chem. 1985; 33:1178-1185.

15-National Academy of Sciences. NAS-NRC. The health effects of nitrate, nitril and nitroso compounds. Washington D.C; National Academy Press. 1981.

16-Schottenfeld D, Fraumeni J. Cancer epidemiology and prevention. 1st ed. Philadelphia; WB. Saunders Company. 1982; 23-24.

-
- 17-Hotchkiss JH, Vecchio AJ. Nitrosamines in fried-out bacon fat in cooking oil. *Food Technol.* 1985; 39:67-75.
- 18-Colling PF, Sarji NM, Williams JF. An automated method for determination of hydrogen cyanide in cigarette smoke. *Tobacco Sci.* 1970; 14:12-15.
- 19-Dontenwill W. Experimental investigations on the effect of cigarette smoke inhalation on small laboratory animals. *Inhalation Carcinogenesis. AEC Symposium Series.* 1970; 18:389-409.
- 20-Egle JL, Hudgins PM, Lai FM. Cardiovascular effects of intravenous acetaldehyde and propionaldehyde in the anesthetized rat. *Toxicol Appl. Pharmacol.* 1973; 24:636-644.
- 21-Pryor W A. Cigarette smoke radicals and the role of free radicals in chemical carcinogenicity. *Environmental Health Perspective Supplements.* 1997; 105:875-883.
- 22-Wurzel H, Yeh CC, Gairola C, Chow CK. Oxidative damage and antioxidant status in the lungs and bronchoalveolar lavage fluid of rats exposed chronically to cigarette smoke. *J.Biochem. Toxicol.* 1995; 10: 11-17.
- 23-Pryor W A, Prier DG, Church DF. Electron-spin resonance study of mainstream and sidestream cigarette smoke: nature of the free radicals in gas-phase smoke and in cigarette tar. *Environ Health Perspect* 1983; 47:345-355.
- 24-Church OF, Pryor W A. Free radical chemistry of cigarette smoke and its toxicological implications. *Environ Health Perspect.* 1985; 64: 111-126.
- 25-Stone K, Bermudez E, Pryor W A. Aqueous extracts of cigarette tar containing the tar free radical cause DNA nicks in mammalian cells. *Environ Health Perspect.* 1994; 102: 173-178.
- 26-Whitehead JK, Rothwell K. The mouse skin carcinogenicity of cigarette smoke condensate: fractionated by solvent partition methods. *Br J Cancer* 1969; 23:840-857.

-
- 27-Hoffman D, Rathkamp G, Nesnow S, Wynder EL. Fluoranthenes: quantitative determination in cigarette smoke, formation by pyrolysis, and tumor-initiating activity. *J. Natl Cancer Inst* 1972; 49: 1165-1175.
- 28-Roe FJC, Clack JC, Bishop D, Peto R. Comparative carcinogenicity for mouse-skin of smoke condensate prepared from cigarettes made from the same tobacco cured by two processes. *Br J Cancer* 1970; 24: 107-121.
- 29-Health Consequences of Smoking. US Department of Health, Education and Welfare (DHEW) 1971; 265.
- 30-Wynder EL, Hoffman DA. A study of tobacco carcinogenesis. X. Tumor promoting activity. *Cancer* 1969; 24:289-301.
- 31-Van Duuren BL, Swak A, Katz C, Melchionne S. Cigarette smoke carcinogenesis; important tumor promoters. *J Natl Cancer Inst* 1971;47:235-240.
- 32-Buck FG, Swain AP, Stedman RL. Composition studies on tobacco. XLIV. Tumor promoting activity of subfractions of the weak acid fraction of cigarette smoke condensate. *J Natl Cancer Inst.* 1971; 47:429-436.
- 33-Nandi M, Jick H, Slone D, Shapiro S, Lewis G. Cadmium content of cigarettes. *Lancet.* 1969; 2: 1329-1330.
- 34-Sunderman FW. The current status of nickel carcinogenesis. *Ann Clin Lab Sci.* 1973; 3: 156-180.
- 35-Gilman AG, Goodman LS, Gilman A. Goodman and Gilman's The pharmacological Basis of Therapeutics 6th. Ed. New York; Mac Millan Publishing Co. 1980; 558.
- 36-Gilman AG, Goodman LS, Gilman A. Goodman and Gilman's The pharmacological Basis of Therapeutics. 6 th. Ed. New York; Mac Millan Publishing Co. 1980; 213.
- 37-Turner JAM, Sillett RW, Mc Nicol MW. Effect of cigar smoking on carboxyhaemoglobin and plasma nicotine concentrations in primary pipe and cigar smokers and ex-cigarette smokers. *Br Med J.* 1977; 2:1387-1389.

-
- 38-Armitage A, Dollery C, Hauseman T, Kochner E, Lewis PJ, Turner D. Absorbtion of nicotine from small cigars. Clin Pharmacol Ther, 1978; 23:143-151.
- 39-Russel MAH, Feyerabend C. Cigarette smoking: a dependence on high nicotine level boli: Drug Metab. Rev. 1978; 8:29-57.
- 40-Wynder EL, Hoffman D. Tobacco and Health a societal Challenge. N Engl J Med 1979; 300:894-903.
- 41-Corrao MA, Guindon GE, Cokkinides V, Sharma N, Building the evidence base for global tobacco control. Bulletin of the World Health Organization 2000; 78(7): 884-890.
- 42-Onat A,Şenocak M,Örnek E ve ark:Türkiye'de Erişkinlerde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri Sıklığı taraması:5.Hipertansiyon ve sigara içimi.Türk Kardiyol Dern Arş 1991;19:139:177
- 43-Wilhemsson C,Elmfeldt D et al:Smoking and myocardial infarction.Lancet 1975;1:415-19
- 44-Cigarette smoking-attributable mortality and years of potential life lost United States, 1990. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1993;42:645-649.
- 45-Smoking-related deaths and financial costs: estimates for 1990. Rev. ed. Washington DC: Office of Tecnology Assessment, 1993.
- 46-Doll R, Peto R. Mortality in relation to smoking: 20 years observations on male British doctors. BMJ 1976;2:1525- 1536.
- 47-Willet WC, Green A, Stamfer MJ, et al. Relative and absolute excess risks of coronary heart disease among women who smoke cigarettes. N Engl J Med 1987;317: 1303-1309.
- 48-Krupski WC. The peripheral vascular consequences of smoking. Ann Vasc Surg 1991;5:291-304.
- 49-McBride PE. The health consequences of smoking: cardiovascular diseases. Med Clin North Am 1992;76:333-353.
- 50-Celermajer DS. Sorensen KE, Georgakopoulos D, et al. Cigarette

smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. *Circulation* 1993;88:2149-55.

51-Sugiishi M, Takatsu F. Cigarette smoking is a major risk factor for coronary spasm. *Circulation* 1993;87:76-79.

52-McBride PE. The health consequences of smoking: cardiovascular diseases. *Med Clin North Am* 1992;76:333-353.

53-Deanfield JE, Shea MJ, Wilson RA, Horlock P, de Landsheere CM, Selwyn AP. Direct effects of smoking on the heart:silent ischemic disturbances of coronary flow. *Am J Cardiol* 1986;57: 1005-1009.

54-Barry J, Mead K, Nabel EG, et al. Effect of smoking on the activity of ischemic heart disease. *JAMA* 1989;261 :398-402.

55-HallstormAP, Cobb LA, Ray R. Smoking as a risk factor for recurrence of sudden cardiac arrest. *N Engl J Med* 1986;314:271-275.

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

57-Muscat JE, Harris RE, Haley NJ, Wynder EL. Cigarette smoking and plasma cholesterol. *Am Heart J* 1991; 121: 141- 147

58-Cavendr JB, Rogers WJ, Fisher LD, et al. Effects of smoking on survival and morbidity in patients randomised to medical or surgical therapy in the Coronary Artery Surgery Study (CASS): 10 year follow-up. CASS Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:287-294.

59-Howard G, Wagenknecht LE, Burke GL, et al. Cigarette smoking and progression of atherosclerosis:The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *JAMA* 1998;297: 119-124.

60-Haapanen A, Koskenvuo M, Kaprio J, Kesaniemi YA, Hikkila K. Carotid arteriosclerosis in identical twins discordant for cigarette smoking. *Circulation* 1989;80:10-16.

61-Glantz SA, Parmley WW. Passive smoking and heart disease:

-
- epidemiology, physiology, and biochemistry. *Circulation* 1991;83:1-12.
- 62-Steenland K. Passive smoking and the risk of heart disease. *JAMA* 1992;267:94-99.
- 63-Aronow WS. Effect of passive smoking on angina pectoris. *N Engl Med* 1978;299:21-24.
- 64-Ohkubo C. Some acute cardiopulmonary effects of mainstream and sidestream cigarette smoke in man. *Prev Med* 1982; 11: 173-186.
- 65-Repace J. Exposure assessment in passive smoking. In: *Environmental Tobacco Smoke: A Compendium of Information*. Washington, DC: Indoor Air Division, Environmental Protection Agency;1989.
- 66-Cummings K, Mahoney M, Bhargava A. Measurement of current exposure to environmental tobacco smoke. *Arch Environ Health*. 1990;45:75-79.
- 67-Haley N, Colosimo S, Axelrad C, et al. Biochemical validation of self-reported exposure to ETS. *Environ Res*. 1989;49:127-135.
- 68-Wald N, Ritchie C. Validation of studies on lung cancer in nonsmokers married to smokers. *Lancet*. 1984;1:1067.
- 69-National Research Council. *Environmental Tobacco Smoke: Measuring Exposure and Assessing Health Effects*. Washington, DC: National Academy Press; 1986.
- 70-Surgeon General. *The Health Consequences of Involuntary Smoking: A Report of Surgeon General*. Rockville, Md: US Public Health Service, Dept of Health and Human Services; 1986.
- 71-Helsing K, Sandler D, Comstock G, et al. Heart disease mortality in nonsmokers living with smokers. *Am J Epidemiol*. 1988; 127:915-922.
- 72-Glantz S, Parmley W. Passive smoking and heart disease. *Circulation*. 1991;83:1-12.

73-Allred E, Bleecker E, Chaitman B, et al. Short-term effects of carbon monoxide exposure on the exercise performance of subjects with coronary artery disease. *N Engl J Med.* 1989;321: 1426- 1475.

74-Sheps D, Herbst M, Hinderliter A. Production of arrhythmias by elevated COHb in patients with coronary artery disease. *Ann Intern Med,* 1990;113:343-351.

75-Stern F, Halperin W, Hornung R. Heart disease mortality among bridge and tunnel officers exposed to carbon monoxide. *Am J Epidemiol.* 1988; 128: 1276- 1288.

76-Surgeon General. The Health Benefits of Smoking Cessation:A Report of Surgeon General. Rockville, Md:US Public Health Service, Dept of Health and Human Services; 1990.

77-Feldman J, Shenker I, Etzel R. Passive smoking alters lipid profiles in adolescents. *Pediatrics.* 1991;2:259-264.

78-Gordon T, Kannel WB, McGee D, Dawber TR. Death and coronary attacks in men after giving up cigarette smoking. A report from the Framingham Study. *Lancet* 1974;2: 1 345-1348.

79-Wilhelmsen C, Vedin JA, Elmfeldt D, Tibblin G, Wilhelmsen L. Smoking and myocardial infarction. *Lancet* 1975; 1:4 15-419.

80-Hermanson B, Omenn GS, Kronmal RA, Gersh BJ. Beneficial six-year outcome of smoking cessation in older men and women with coronary heart disease. Results from the CASS registry. *N Engl J Med* 1988;319: 1365- 1369.

81-Tei C new non-invasive index for combined systolic and diastolic ventricular function. *J Cardiol* 1995; 26: 396-404

82-Chen W, Gibson D. Relation of isovolumic relaxation to left ventricular wall movement in man. *Br Heart J* 1979; 42: 51-6.

83-Appleton CP, Hatle LK, Popp RL. Relation of transmitral flow velocity patterns to left ventricular diastolic function: New insights from a combined hemodynamic and Doppler echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol*

1988; 12:426-40.

84-Rakowski H, Appleton C, Chan K-L, et al. Canadian consensus recommendations for the measurement and reporting of diastolic dysfunction by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1996; 9:736-760.

85-DeMaria AN, Blanchard D. The hemodynamic basis of diastology. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34:1659-1662.

86-Nishimura RA, Housmans PR, Hatle LK, Tajik AJ. Assessment of diastolic function of the heart: Background and current applications of Doppler echocardiography: Part I. Physiologic and pathophysiologic features. *Mayo Clin Proc* 1989; 64:71-81.

87-Nishimura RA, Hatle LK, Abel MD, Tajik AJ. Assessment of diastolic function of the heart: Background and current applications of Doppler echocardiography: Part II. Clinical studies. *Mayo Clin Proc* 1989; 4:181-204.

88-Klein AL, Hatle L, Burstow DJ, et al. Doppler characterization of left ventricular diastolic function in cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13:1017-1026.

89-Thomas JD, Weyman AE. Echocardiographic Doppler evaluation of left ventricular diastolic function: Physics and physiology. *Circulation* 1991; 84:977-990.

90-Feigenbaum H. *Echocardiography*. 5th ed. Pennsylvania: Lea & Febiger, 1994: 151-8.

91-Quinones MA. Doppler assessment of left ventricular diastolic function. In: Nanda, N., ed. 2nd ed. Pennsylvania: Lea & Febiger 1993:197-215.

92-Little WC, Downes TR. Clinical evaluation of left ventricular diastolic performance. *Prog Cardiovasc Dis* 1990; 32: 273-90.

93-Stoddard MF, Pearson AC, Kern MJ, Ratcliff J, Mrosek DG, Labovitz AJ. Left ventricular diastolic function: comparison of pulsed Doppler

echocardiographic and hemodynamic indexes in subjects with and without coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13: 327-36.

94-Cohen GI, Pietrolungo JF, Thomas JD, Klein AL. A practical guide to assessment of ventricular diastolic function using Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27:1753-1760.

95-Thomas JD, Weyman AE. Echocardiographic Doppler evaluation of left ventricular diastolic function: Physics and physiology. *Circulation* 1991; 84:977-990.

96-Pai RG, Suzuki M, Heywood JT, et al. Mitral A velocity wave transit time to the outflow tract as a measure of left ventricular diastolic stiffness: Hemodynamic correlations in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1994; 84:553-557.

97-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.

98-Appleton CP, Hatle LK, Popp RL. Cardiac tamponade and pericardial effusion: Respiratory variation in transvalvular flow velocities studied by Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1988; 11:1020-1030.

99-Xie G-Y, Berk MR, Smith MD, et al. Prognostic value of Doppler transmitral flow patterns in patients with congestive heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24:132-139.

100-Pozzoli M, Traversi E, Cioffi G, et al. Loading manipulations improve the prognostic value of Doppler evaluation of mitral flow in patients with chronic heart failure. *Circulation* 1997; 95:1222-1230.

101-Temporelli PL, Corra U, Imparato A, et al. Reversible restrictive left ventricular diastolic filling with optimized oral therapy predicts a more favorable prognosis in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31:1591-1597.

102-Miyatake K, O'Kamoto M, Knoshita N, et al. Augmentation of atrial contribution to left ventricular inflow with aging as assessed by

intracardiac Doppler flowmetry. *Am J Cardiol* 1984; 53:586-589.

103-Bryg RJ, Williams GA, Labovitz AJ. Effect of aging on left ventricular diastolic filling in normal subjects. *Am J Cardiol* 1987; 59:971-974.

104-Appleton C, Carucci M, Henry C, Olajos M. Influence of incremental changes in heart rate on mitral flow velocity: Assessment of lightly sedated, conscious dogs. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17:227-236.

105-Dabestani A, Takenaka K, Allen B, et al. Effects of spontaneous respiration on left ventricular filling assessed by pulsed Doppler echocardiography. *Am J Cardiol* 1988;61:1356-1358.

106-Drinkovic N, Smith MD, Wisenbaugh T, et al. Influence of sampling site upon the ratio of atrial to early diastolic transmitral flow velocities by Doppler (abstr). *J Am Coll Cardiol* 1987; 9:16A.

107-Pearson AC, et al. Effect of sample volume location on pulsed Doppler-echocardiographic evaluation of left ventricular filling. *Am J Cardiac Imaging* 1988;21:40.

108-Dittrich HC, Blanchard DG, Wheeler K, et al. Influence of Doppler sample location on the assessment of changes in mitral inflow velocity profiles. *J Am Soc Echocardiogr* 1990; 3:303-309.

109-Choong CY, Abascal VM, Thomas JD, et al. Combined influence of ventricular loading and relaxation on the transmitral flow velocity profile in dogs measured by Doppler echocardiography. *Circulation* 1988; 78:672-683.

110-Berk MR, Xie G, Kwan OL, et al. Reduction of left ventricular preload by lower body negative pressure alters Doppler transmitral filling patterns. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16:1387-1392.

111-Vasan RS, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, clinical features and prognosis of diastolic heart failure: An epidemiologic perspective. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26(7):1565-1574.

112-Vasan RS, Benjamin EJ, Levy D. Congestive heart failure with normal

left ventricular systolic function. *Arch Intern Med* 1996; 156:146-157.

113-Cohen GI, Bietrolungo JF, Thomas JD, Klein AL. A practical guide to assessment of ventricular diastolic function using Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27:1753-1760.

114-Douglas PS. Diastolic dysfunction: Old dog, new tricks. *Am Heart J* 1999; 137:777- 778.

115-Garcia- Fernandez MA, Zamorano J, Azevedo J. Doppler tissue imaging echocardiography. First Edition. Madrid, McGraw- Hill, 1998: 1-5, 7- 44, 45- 46 ve 63-85.

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

117-Sutherland GR, Stewart MJ, Groundstroem WE, Moran CM, Fleming A, Guell- Peris FJ, Riemersma RA, Fenn LN, Fox KAA, McDicken WN. Color Doppler myocardial imaging: A new technique for assessment of myocardial function. *J Am Soc Echocardiogr* 1994; 7: 441-58.

118-Miyateke K, Yamagishi M, Tanaka N, Uematsu M, Yamazaki N, Mine Y, Sano A, HIRAMA M. New method for evaluating left ventricular wall motion by color- coded tissue Doppler imaging: in vitro and in vivo studies. *J Am Coll Cardiol* 1995; 1: 717-24.

119-Fleming AD, Palha P, McDicken WN, Fenn LN, Sutherland GR. Verification of cardiac Doppler tissue images using grey-scale M Mode images. *Ultrasound Med Biol* 1996; 22: 573-81.

120-Palka P, Lange A, Fleming AD, Sutherland GR, Fenn LN, McDicken WN. Doppler tissue imaging: myocardial wall motion velocities in normal subjects. *J Am Soc Echocardiogr* 1995; 8: 659-68.

121-Bach DS. Quantitative Doppler tissue imaging as a correlate of left ventricular contractility. *Int J Card Imaging* 1996; 12: 191-5

122-Yamada H, Oki T, Tabata T, Iuchi A, Ito S. Assessment of left ventricular systolic wall motion velocity with pulsed tissue Doppler

imaging: comparison with peak dp/dt of the left ventricular pressure curve. J Am Soc Echocardiogr 1998; 11: 442-9.

123-Galinto L, Ignore G, DeMaria AN. Contraction and relaxation velocities of the normal left ventricle using pulsed wave tissue Doppler echocardiography. Am J Cardiol 1998; 1 : 609-14.

124-Garcia MJ, Thomas JD, Klein AL. New Doppler echocardiographic applications for the study of diastolic function. J Am Coll Cardiol 1998; 32:865-875.

125-Garcia MJ, Rodriguez L, Ares M, Griffin BP, Klein AL, Stewart WS, Thomas JD. Myocardial wall velocity assessment by pulsed Doppler tissue imaging: characteristic findings in normal subjects. Am Heart J 1996; 132: 648-56.

126-Zamorano J, Wallbridge DR, Ge J, Drozd J, Nesscr J, Erbel R. Non-invasive assessment of cardiac physiology by tissue Doppler echocardiography. A comparison with invasive haemodynamics. Eu Heart J 1997; 18: 330-9.

127-Garcia MJ, Smedira NG, Greenberg NL, et al. Color M-mode Doppler flow propagation velocity is a preload insensitive index of left ventricular relaxation: Animal and human validation. J Am Coll Cardiol 2000; 35:201-208.

128-Ommen S, Nishimura A. A clinical approach to the assesment of left ventricular diastolic function by doppler echocardiography. Heart 2003; 89:12-23.

129-Bonow RO, Bacharach SL, Green MV, Kent KM, Rosing DR, Lipson LC, Leon MB, Epstein SE. Impaired left ventricular filling in patients with coronary artery disease: assessment wiyh radionuclide angiography. Circulation 1981; 64: 315-23.

130-Bonow RO, Vitale DF, Bacharach SL, Fredick TM, Kent KM, Green MV. Asynchroneous left ventricular regional function and impaired global diastolic filling in patients with coronary artery disease: reversal after

coronary angioplasty. *Circulation* 1985; 71: 297-307.

131-Popp R. high time for noninvasive assessment of regional ventricular diastolic ischemic dysfunction. *Circulation* 1995; 91: 552-61.

132-Garcia- Fernandez MA, Moreno M, Coleman P, Azevedo J, San Roman D, Torrecilla E, Delcan JL. Regional left ventricular diastolic dysfunction evaluated by tissue Doppler imaging as an earlier signal of myocardial ischemia. *Eu Heart J* 1995; 16: 129, 788.

133-Bach DS, Armstrong WF, Donovan CL, Muller DW. Quantitative Doppler tissue imaging for assessment of regional myocardial velocities during transient ischemia and reperfusion. *Am Heart J* 1996; 132: 721-5.

134-Nixdorff U, Rupprecht HJ, Mohr- Kahaly S, Kremer M, Bickel C, Meyer J. Tissue Doppler echocardiography: a new method of evaluating perfusion dependent myocardial function during PTCA. *Int J Card Imaging* 1997; 13: 99-103.

135-Derumeaux G, Ovize M, Loufona J, Andre- Fouet X, Minaire Y, Cribier A, Letac B. Doppler tissue imaging quantitates regional wall motion during myocardial ischemia and reperfusion. *Circulation* 1998; 19: 1970-1977.

136-Garcia- Fernandez MA, Azevedo J, Moreno M, Bermejo J, Perez-Castellano N, Puerta P, Desco M, Antoranz C, Serrano JA, Garcia E, Delcan JL. Regional diastolic function in ischemic heart disease using pulsed wave Doppler tissue imaging. *Eu Heart J* 1999; 20: 496-505.

137-US Department of Health and Human Services. The Health Consequences of Smoking: Cardiovascular Disease-A Report of the Surgeon General. Washington, DC: Office of Smoking and Health, US Government Printing Office; 1983.

138-Castelli WP, Garrison RJ, Dawber TR, et al. The filter cigarette and coronary heart disease: The Framingham story. *Lancet* 1981; 2:109.

139-Fielding JE, Phenow KJ. Health effects of involuntary smoking. *N Engl J Med* 1988; 319:1452.

140-Glantz SA, Parmley WW. Passive smoking and heart disease: Mechanisms and risk. *JAMA* 1995; 273:1047.

141-He J, Vupputuri S, Allen K, et al. Passive smoking and the risk of coronary heart disease: A meta-analysis of epidemiologic studies. *N Engl J Med* 1999; 340:920.

142-Frei B, Forte TM, Ames BN, et al. Gas phase oxidants of cigarette smoke induce lipid peroxidation and changes in lipoprotein properties in human blood plasma: Protective effects of ascorbic acid. *Biochem J* 1991; 277:133.

143-Celermajer DS, Sorensen KE, Georgakopoulos D, et al. Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible improvement of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. *Circulation* 1993; 88:2149.

144-Rival J, Riddle JM, Stein PD. Effects of chronic smoking on platelet function. *Thromb Res* 1987; 45:75.

145-Störk T, Müller RM, Piske G, Ewert CO, Hochrein H. Noninvasive measurement of left ventricular filling pressures by means of transmitral pulsed Doppler ultrasound. *Am J Cardiol* 1989;64:655-60.

146-Rodriguez L, Garcia M, Ares M, Griffin BP, Nakatani S, Thomas JD. Assessment of mitral annular dynamics during diastole by Doppler tissue imaging: Comparison with mitral Doppler inflow in subjects without heart disease and in patients with left ventricular hypertrophy. *Am Heart J* 1996;131:982-7.

147-Sohn DW, Chai IN, Lee DJ, et al. Assessment of mitral annulus velocity by Doppler tissue imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:474-80.

148-Garcia MJ, Rodriguez L, Ares M, Griffin BP, Thomas JD. Differentiation of constrictive pericarditis from restrictive cardiomyopathy: Assessment of left ventricular diastolic velocities in longitudinal axis by

Doppler tissue imaging. J Am Coll Cardiol 1996;27:108-14.

149-Farias CA, Rodriguez L, Sun JP, Garcia MJ, Klein AL, Thomas JD. Assessment of diastolic dysfunction by conventional Doppler and Doppler tissue imaging (abstr.). Circulation 1997;96:1-343.

150-Mahbutul Alam, MD, PhD, FESC, Bassem A. Samad, MD, PhD, Johan Wardell, BMA, Eva Anderson, BMA, Christer Höglund, MD, PhD and Rolf Nordlander, MD, PhD, FACC, J Am Soc Echocardiogr 2002;15:1232-7.

151-Harada K, Tamura M, Toyono M, Katsuyuki O, Takada G. Assessment of global left ventricular function by tissue Doppler Imaging. The American Journal of Cardiology 2001;88:927-932

152-Oh JK, Seward JB, Tajik AJ. The echo manual, 2nd edn. Lippincott Williams and Wilkins. Philadelphia, p55