



T.C.

İSTANBUL BİLİM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

HİPERTANSİF HASTALARDA STRES EKOKARDİYOGRAFI İLE  
SOL VENTRİKÜL DİYASTOLİK FONKSİYON REZERVİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ

**Tez Danışmanı**

**Prof. Dr. Saide AYTEKİN**

**Dr. Ahmet İlker TEKKEŞİN**

**Kardiyoloji Uzmanlık Tezi**

**İSTANBUL – 2010**

## TEŞEKKÜR

Kardiyoloji uzmanlık eğitimimi en iyi koşullarda tamamlamamı sağlayan, başta Türk Kardiyoloji Vakfı ve Florence Nightingale Hastaneleri kurucusu merhum Sayın Prof. Dr. Cem'i Demiroğlu'na, Türk Kardiyoloji Vakfı ve İstanbul Bilim Üniversitesi Mütevelli Heyeti Başkanı Sayın Prof. Dr. İ.C. Cemşid Demiroğlu'na, Mütevelli Heyeti 1. Başkan Yardımcısı Sayın Prof.Dr: Nuran Yazıcıoğlu'na, İstanbul Bilim Üniversitesi Kurucu Rektörü Sayın Prof. Dr. Canan Efendigil Karatay'a, Üniversitemiz Rektörü Sayın Prof. Dr. Hakan Berkkan'a ve Tıp Fakültesi Dekanı ve Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanı değerli hocam Prof. Dr. Çavlan Çiftçi'ye,

Kardiyoloji Anabilim Dalı eski Başkanı değerli hocam, tüm uzmanlık eğitimim ve invaziv kardiyoloji rotasyonu boyunca kendisinden çok şey öğrendiğim, tecrübesi ve bilgisinden faydalandığım Sayın Prof. Dr. Vedat Aytekin'e ve eğitim sürecime unutulmaz katkılarından dolayı değerli hocam merhum Sayın Prof. Dr. Remzi Özcan'a, uzmanlık eğitimim ve ekokardiyografi rotasyonum boyunca tecrübesi ve bilgisinden faydalandığım, desteğini her zaman yanımda hissettiğim, tezimin her aşamasında bilgisi, tecrübesi ile beni yönlendiren değerli hocam Sayın Prof. Dr. Saide Aytekin'e, Kardiyoloji Anabilim Dalı Öğretim üyeleri değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Murat Gülbaran ve Sayın Doç. Dr. Nurcan Arat'a, tez çalışmalarımın tüm aşamalarında bana yardımcı olan değerli uzmanım ve arkadaşım Uz. Dr. Özlem Yıldırım Türk'e ve değerli asistan doktor arkadaşlarıma,

Yaşamımda bu günlere gelmemi sağlayan, zorlu ve uzun tıp eğitimimde destekleri ile her an yanımda olan ailemin tüm fertlerine, varlığı ve sevgisinden her zaman sonsuz güç aldığım eşim Dr.Dt. Merva Soluk Tekkeşin'e ve tüm değerli dostlarıma sonsuz teşekkür ederim.

## İÇİNDEKİLER

<b>1. KISALTMALAR</b> .....	4
<b>2. ÖZET</b> .....	6
<b>3. GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER</b> .....	8
3.1 Esansiyel Primer Hipertansiyon.....	8
3.2 Kardiyak Komplikasyonlar.....	10
3.2.a Sol Ventrikül Hipertrofisi.....	11
3.2.b Diyastolik Fonksiyon Bozukluğu.....	12
3.3 Sol Ventrikül Hipertrofisi Diyastolik Fonksiyonlarının Ekokardiyografik Değerlendirilmesi.....	21
3.3.a Mitral akımın Doppler ile değerlendirilmesi.....	21
3.3.b Pulmoner Ven Doppler İncelemesi.....	23
3.3.c Doku Doppler Görüntüleme.....	25
3.4 Diyastolik Fonksiyon Bozukluğu Derecelerinin Ekokardiyografik Değerlendirilmesi.....	28
3.5 Diyastolik Stres Test.....	33
<b>4.AMAÇ</b> .....	35
<b>5.GEREÇ VE YÖNTEMLER</b> .....	36
5.1 Hasta Seçimi.....	36
5.2 Çalışma Protokolü.....	37
5.3 Biyokimyasal İncelemeler.....	37
5.4 Ekokardiyografik İncelemeler.....	38
5.5 İstatiksel Analiz.....	41
<b>6. BULGULAR</b> .....	42
6.1 Demografik Veriler.....	42
6.2 Ekokardiyografik Veriler.....	45
6.3 Korelasyon Analizleri.....	51
<b>7. TARTIŞMA</b> .....	55
<b>8. SINIRLAMALAR</b> .....	61
<b>9. SONUÇ</b> .....	61
<b>10. KAYNAKLAR</b> .....	62

## **1. KISALTMALAR :**

**SVH :** Sol ventrikül hipertrofisi

**KY :** Kalp yetmezliği

**SV:** Sol ventrikül

**DFB:** Diyastolik fonksiyon bozukluğu

**EF:** Ejeksiyon fraksiyonu

**AV :** Atriyoventriküler

**Ca<sup>++</sup>:** Kalsiyum

**SERCA:** Sarkoplazmik retikulum kalsiyum ATP'az

**SR :** Sarkoplazmik retikulum

**ATP:** Adenozin trifosfat

**ADP:** Adenozin difosfat

**ESM:** Ekstrasellüler matriks

**RAS:** Renin Anjiotensin Sistemi

**NO:** Nitrik oksit

**ACE-i:** Anjiyotensin değiştirici enzim inhibitörü

**SA:** Sol atriyum

**PW:** 'Pulsed wave'

**İVGZ:** İzovolumetrik gevşeme zamanı

**CW:** 'Continous wave'

**DZ:** Deselerasyon zamanı

**E:** Erken diyastolik akım

**A:** Geç diyastolik akım

**PVD:** Pulmoner ven diyastolik dalgası

**PVS:** Pulmoner ven sistolik dalgası  
**PVa:** Pulmoner ven atriyal geri akım dalgası  
**DDG:** Doku Doppler görüntüleme  
**s':** Anüler sistolik akım hızı  
**e':** Anüler erken diyastolik dolum hızı  
**a':** Anüler geç diyastolik dolum hızı  
**PAKB:** Pulmoner arter kama basıncı  
**SVDSÇ:** Sol ventrikül diyastol sonu çapı  
**SVSSÇ:** Sol ventrikül sistol sonu çapı  
**SVDSV:** Sol ventrikül diyastol sonu volümü  
**SVSSV:** Sol ventrikül sistol sonu volümü  
**İVSK:** İnterventriküler septum kalınlığı  
**PDK:** Posterior duvar kalınlığı  
**SAÇ:** Sol atriyum çapı  
**SAV:** Sol atriyum volümü  
**SAVİ:** Sol atriyum volüm indeksi  
**SaAÇ:** Sağ atriyum çapı  
**SaVÇ:** Sağ ventrikül çapı  
**İVKZ:** İzovolümetrik kontraksiyon zamanı  
**TK:** Total kolesterol  
**LDL-K :** Düşük dansiteli kolesterol  
**HDL-K:** Yüksek dansiteli kolesterol  
**BUN:** Kan üre azotu  
**DFRİ:** Diyastolik fonksiyon rezerv indeksi

## 2. ÖZET

**Giriş:** Dinamik egzersiz sırasındaki diyastolik fonksiyon, artmış sempatik aktivasyon, taşikardi, artan önyük ve azalmış sol ventrikül diyastolik doluş zamanı arasındaki kompleks etkileşimlerle belirlenir. Normal ventrikülün egzersize yanıtı, hızlanmış relaksasyon ve buna bağlı olarak artan elastik gevşemedir. İstirahat halinde relaksasyon bozukluğu gösteren sert miyokard, artan kardiyak debi, yükselen kan basıncı ve taşikardiyle oluşan egzersizin hemodinamik stresi altında relaksasyonunu hızlandırmayabilir ve bu durum ventriküler doluş bozukluğunda belirginleşmeye neden olabilir. Sonuç olarak, istirahatte semptomsuz olan hastalarda egzersizle dispne ve çabuk yorulma gibi semptomlar ortaya çıkar.

**Amacı:** Hipertansif hastaların diyastolik fonksiyon parametrelerinin değerlendirilmesi, bu parametrelerin egzersiz sonrası değişikliklerinin belirlenmesi ve egzersiz öncesi ve sonrası diyastolik fonksiyon parametrelerinin efor kapasitesi ile karşılaştırılmasıdır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamızda hipertansiyon tanısı olan, 30 ve 70 yaş arası 29'u(% 58) erkek, 21'i (% 42) kadın 50 adet hasta alındı. Normal sinüs ritmi dışında olan, Diabetes Mellitusu olan, koroner arter hastalığı olan, kapak yetmezliği ve kaçacağı olan hastalar, protez kapağı olan hastalar ve böbrek yetmezliği olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Tüm hastaların istirahatte ekokardiyografik değerlendirilmesinin ardından, efor sonrası diyastolik fonksiyon parametreleri ölçüldü ve istirahat öncesinde ki verilerle karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Çalışmamızda egzersiz sonrası erken diyastolik akım hızında egzersiz öncesine göre istatistiksel anlamlı ( $0.76\pm 0.11$  m/sn vs  $0.91\pm 0.14$  m/sn,  $p<0.0001$ ) artış

gözlenirken, geç diyastolik akım hızı dinlenme ve egzersiz sonrasında benzer bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ( $0.75 \pm 0.14$  m/sn vs  $0.75 \pm 0.18$  m/sn,  $p=0.77$ ). Mitral diyastolik akım E/A oranı egzersiz sonrasında önemli derecede artmış olarak bulundu ( $0.99 \pm 0.34$  vs  $1.34 \pm 0.55$ ,  $p < 0.0001$ ). E/e' oranı değerlendirildiğinde; hem ortalama değerlerde, hem de lateral ve septal bölgeden yapılan ölçümlerin ayrı ayrı değerlendirilmesi sonucunda, istirahat ve egzersiz sonrası, istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı fark olduğu gözlemlendi ( $p=0.0001$ ). 'Borg indeksi' ile hastanın istirahatte ölçülen E/e' değerleri arasında ileri derecede anlamlı ilişki tespit edildi ( $r=0.285$ ,  $p=0.008$ ). Benzer şekilde, egzersiz sonrası E/e' oranı arasında da anlamlı korelasyon vardı ( $r=0.372$ ,  $p=0.001$ ).

**Sonuç:** Bu çalışma, hipertansif hastalarda kısıtlanmış efor kapasitesinin diyastolik fonksiyon bozukluğu ile yakın ilişkili olduğunu göstermiştir. Diyastolik stres testi, sol ventrikül dolum basınçlarının egzersiz sonrası invazif olmayan değerlendirilmesinde uygulaması kolay, klinik pratikte yapılabilecek ve prognostik bilgiler verebilecek bir testtir. Çalışmamız, diyastolik stres test ile elde edilen E/e' oranının, normal ya da hafif derecede diyastolik fonksiyon bozukluğu olan hipertansif hastalarda dispnenin açıklanmasında önemli bir parametre olduğunu göstermiştir.

**Introduction:** Diastolic function which appear in exercise is determined the complex interaction between increased sympathetic activation, tachycardia, increased preload and left ventricle diastolic filling time. Normal ventricle's response to exercise is quick relaxation, and this results increased elastic relaxation. Stiff myocardium which shows relaxation failure in rest can not quicken the relaxation under hemodynamic stress of exercise which appears increased cardiac output, increased blood pressure and tachycardia. This condition causes marked increase at ventricular

filling pressure. Consequently, the symptoms as dyspnea and tiredness arise with exercise in asymptomatic patients in rest.

**Purpose:** To evaluate diastolic function parameters in hypertensive patients, to determine changes of these parameters after exercise, and the diastolic parameters before and after exercise comparison with effort capacity.

**Material and Method:** 50 patients who were hypertensive and between the age of 30 and 70 were included in the study. They consist of 29 men (58%) and 21 women (%42). Patients who have Diabetes Mellitus, abnormal sinus rhythm, coronary artery disease, valve failure and regurgitation, prosthetic valve and renal failure were excluded from the study. After the evaluation of patients echocardiography in rest, diastolic function parameters were measured after exercise and compared with the results in rest.

**Results:** Early diastolic flow rate after exercise was significantly higher than before exercise ( $0.76\pm 0.11$  m/sn vs  $0.91\pm 0.14$  m/sn,  $p<0.0001$ ), whereas there was no statistically significant differences between late diastolic flow rate after exercise and before exercise ( $0.75\pm 0.14$  m/sn vs  $0.75\pm 0.18$  m/sn,  $p=0.77$ ). Mitral diastolic flow E/A ratio was found significantly increased ( $0.99\pm 0.34$  vs  $1.34\pm 0.55$ ,  $p<0.0001$ ). When compared the E/e' ratio, both mean values and measurement of lateral and septal zones showed statistically significant differences between the results of after exercise and in rest ( $p=0.0001$ ). Statistically significant relationship was observed between Borg index and E/e' values which was measured in rest ( $r=0.285$ ,  $p=0.001$ ). Similarly, significant correlation was found between E/e' ratio after exercise ( $r=0.372$ ,  $p=0.001$ ).



**Discussion:** This study shows that there is a close relationship between restricted effort capacity and diastolic dysfunction. Diastolic stress test is an easy test to apply in clinical practice and provides prognostic information about noninvasive evaluation of left ventricle filling pressure after exercise. Our study detected that E/e' ratio finding with diastolic stress test is a significant parameter to explain the dyspnea in hypertensive patients who have normal or slightly diastolic dysfunction.

### **3. GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER :**

Hipertansiyon (HT) farklı hasta gruplarında yüksek kan basıncına yol açan değişik predispozan faktörlerin rol oynadığı heterojen bir hastalıktır. İnsanda kan basıncı değişkenliğinin %25-40'ı genetik olarak belirlenir; bu süreçte kan basıncını hem yükselten, hem de düşüren genler rol oynar<sup>1</sup>. Bir insanda kan basıncı fenotipi, yüksek düzeyde alkol tüketimi, tuz içeriği yüksek ve potasyum ve kalsiyum içeriği düşük diyetler, yaşlanma, sedanter yaşam tarzı, sosyoekonomik durum ve stres gibi

çevresel ve demografik faktörlerle etkileşen ve kan basıncını yükselten ve düşüren gen gruplarının ekspresyonuna bağlıdır<sup>2</sup>. Psikolojik stresle ilişkili olarak sempatik sinir sistemi aktivitesinde artış, endotelin ve tromboksan gibi vazokonstriktörlerin ve sodyum tutucu hormonların aşırı üretimi, potasyum ve kalsiyum alımının yetersiz olması, artmış ve uygunsuz renin salınımı, prostoglandinler ve nitrik oksit gibi vazodilatatörlerin eksiklikleri, direnç damarlarında konjenital anomaliler, diabetes mellitus, insülin direnci, obezite, damar büyüme faktörlerinde aktivite artışı ve hücrel iyon transportunda değişme gibi birçok patofizyolojik faktör, esansiyel hipertansiyonun(EHT) oluşmasında rol oynar<sup>3</sup>.

### **3.1 Esansiyel Primer Hipertansiyon**

#### **Normal Kan Basıncı**

Sistemik kan basıncı periferik arteriyel direnç ve kalp debisi parametreleri ile belirlenir. Bu denklemin bileşenlerini düzenleyen nöral, hümoral ve metabolik etkenler belirli bir dengede kaldıkça, kan basıncı 'normal' sayılan düzeylerde tutulabilmektedir. Kalp debisinin veya arteriyel direncin artması halinde bunların ürünü olan kan basıncı da artmakta, diğer ifadeyle HT ortaya çıkmaktadır<sup>4</sup>.

Esansiyel hipertansiyonun sebebi kesin olarak ortaya konulamamıştır. Ancak kan basıncı yükselmesine yol açan pek çok mekanizmanın ayrı ayrı veya etkileşim halinde işlediği anlaşılmaktadır. Bunlar arasında, genetik faktörler, sodyum, sıvı volümü ve böbreklerin rolü, merkezi ve sempatik sinir sisteminin rolü, nörohumoral faktörler (renin, anjiyotensin, aldosteron), lokal vasküler faktörler, atriyal natriüretik hormon ve vazopressinin rolü sayılabilir.

#### **KLİNİK TANI**

Hipertansiyonun genellikle uzun yıllar asemptomatik seyretmesi ve baş ağrısı, başdönmesi, kulaklarda uğultu gibi nonspesifik semptomlar sergilemesinden dolayı

hipertansiyonun klinik tanısı, sfingomanometre kullanılarak yapılan doğru kan basıncı ölçümüne dayanır.

Sistolik ve diyastolik kan basıncı ile kardiyovasküler risk arasında güçlü, sürekli, dereceli bir ilişki vardır. Ancak normal ve yüksek kan basıncı düzeylerinin sayısal ayırımı yararlıdır, çünkü klinisyene yüksek riskli kişileri ve tedavi hedeflerini belirlemek açısından yardım eder. Aşağıda kan basıncı değerlerinin JNC-7 sınıflaması gösterilmiştir(**Tablo-1**).

**Tablo1:** JNC-7 Hipertansiyon sınıflaması

JNC-VII kan basıncı kategorisi	Sistolik kan basıncı(mmHg)	Diyastolik kan basıncı(mmHg)
<b>NORMAL</b>	<120	<80
<b>PREHİPERTANSİYON</b>	120-139	80-89
<b>HİPERTANSİYON</b>		
<b>EVRE 1</b>	140-159	90-99
<b>EVRE 2</b>	≥160	≥ 100

Bu sınıflama, antihipertansif ilaç kullanmayan ve akut olarak hasta olmayan 18 yaş ve üzerinde ki kişiler için geçerlidir. Kan basıncında değişkenlik bilindiği için, hipertansiyonun tanısı ve sınıflamasını, doğru ölçüm teknikleri kullanılarak iki ayrı zamanda ve iki dakika ara ile yapılan kan basıncı ölçümlerinin ortalamasına dayanmalıdır. Bir hastanın sistolik ve diyastolik kan basınçları farklı safhalara uyuyorsa, yüksek olan safha geçerli olarak kabul edilir. Bu sınıflama sistemine dayanarak HT, sistolik kan basıncının 140 mmHg veya daha yüksek ve diyastolik kan basıncının 90 mmHg veya daha yüksek olması veya antihipertansif ilaç kullanımı olarak tanımlanır. İzole sistolik hipertansiyon, sistolik kan basıncının 160 mmHg veya daha yüksek olması ve diyastolik kan basıncının 90 mmHg'nin altında olması şeklinde tanımlanır.

### 3.2 HİPERTANSİYONUN KARDİYAK KOMPLİKASYONLARI

Hipertansiyonun ana klinik sonuçları, sadece kan basıncı yükselmesinden değil aynı zamanda HT'a karşı patofizyolojik, fonksiyonel ve yapısal yanıtlardan kaynaklanır. Kardiyak hemodinamikte en erken değişiklikler büyük ölçüde kompensatuvar olmasına rağmen, tedavi edilmemiş veya kontrol edilmemiş hipertansif hastalarda, bunlar her zaman kardiyak yapı ve fonksiyonda bozukluğa yol açarlar. Sistolik ve diyastolik kan basıncı yükseldikçe, özellikle koroner hastalık olmak üzere, kardiyovasküler hastalığın nisbi riski sürekli olarak artarken, riskin azalmaya devam etmediği bir alt sınır görünmemektedir<sup>5</sup>.

**Tablo 2:** Hipertansiyonun kardiyak komplikasyonları

<b>Sol ventrikül hipertrofisi ± Odacık dilatasyonu</b>	Sol atriyal bozukluklar
<b>Kalp yetmezliği</b>	Diyastolik fonksiyon bozukluğu ( Evre 1,2,3)
	Aseptomatik sol ventrikül disfonksiyonu
	Aseptomatik sol ventrikül dilatasyonu
<b>Koroner kalp hastalığı</b>	Semptomatik kalp yetmezliği
	Anjina pektoris
<b>Aritmiler ve ani ölüm</b>	Akut koroner sendromlar
	Atriyal aritmiler
	Ventriküler aritmiler
	Ani kardiyak ölüm

#### 3.2.a SOL VENTRİKÜL HİPERTROFİSİ

Sol ventrikül hipertrofinin (SVH) felç, akut koroner sendromlar, kalp yetmezliği (KY) ve ani ölüm riskinde artışla ilişkisi, birçok çalışma ile ortaya konmuştur. Yaş haricinde hipertansiyonu olan hastalarda, sol ventrikül (SV) kütlesinde artış kardiyak komplikasyonların, diğer risk faktörlerine göre daha iyi bir öngördürücüsüdür<sup>6</sup>.

Sol ventrikül hipertrofisi, kardiyovasküler hastalık insidansında artış, erkeklerde ve kadınlarda kardiyak ve tüm nedenlere bağlı mortalite ve koroner hastalık, KY ve felç riskinde artış açısından güçlü bağımsız bir risk faktörüdür. Sol ventrikül kütlesinin nisbi duvar kalınlığı ile olan ilişkisine göre üç SVH modeli tanımlanmıştır:

**1-Konsantrik remodeling;** ventriküler hacimde anlamlı artış olmaksızın duvar kalınlığında ki artışı tanımlar.

**2- Konsantrik SVH;** basınç yükü için tipik olan, duvar kalınlığı artmış, SV kütlesi artmış ve SV diyastolik hacmi normal olan ventrikülü tarif eder (Ör:sistemik hipertansiyon veya aort stenozu).

**3- Eksantrik SVH<sup>7</sup>** normal veya azalmış duvar kalınlığı, artmış SV kütlesi ve diyastolik hacimde artışla birlikte olan ventrikülü tarif eder ve en sık hacim yükü(Ör:aort yetmezliği veya ilerlemiş kalp yetmezliği)varlığında izlenir.

Böylece, duvar stresi minimal olur ve sistolik fonksiyon korunur, ama diyastolik fonksiyon bozular. Hipertansif bir toplumda, konsantrik SVH'sı olan hastalarda, ölüm riski ve morbidite, eksantrik hipertrofisi veya konsantrik 'remodelingi' olan hastalara göre daha yüksektir<sup>8</sup>.

### **3.2.b DİYASTOLİK FONKSİYON BOZUKLUĞU**

Diyastolik KY tanısı için konjestif kalp yetmezliğine ait belirti ve bulguların yanında, normal ya da normale yakın SV sistolik fonksiyonu, anormal SV gevşemesi, dolumu ve diyastolik sertliği gereklidir. Yakın zamana kadar diyastolik fonksiyon bozukluğu (DFB) KY'nin iyi anlaşılammış ve genelde göz ardı edilen sebeplerinden biriydi. Son

10 yıl içerisinde geliştirilen invazif ve noninvazif metodlar diyastolik fonksiyonda meydana gelen patofizyolojik değişikliklerin anlaşılmasını kolaylaştırdı. Diyastolik fonksiyon bozukluğu, normal sistol sonu basıncının olduğu ancak dolum basıncının uygun şekilde artmadığı, yetersiz SV dolumuyla karakterize bir tablodur. Normal dolum basıncının olduğu DFB'da, SV dolum kapasitesi sınırlıdır. Sol ventrikül dilate olmayıp diyastolik basıncı artmıştır ve normal ejeksiyon fraksiyonu (EF) vardır. Diğer taraftan çoğu hastada KY'nin belirti ve bulguları görülmektedir. Konsantrik SVH DFB'nun en sık sebeplerinden biridir. Çoğunlukla sistemik HT veya aort stenozu gibi basınç yükü varlığında gözlenir. Tanı genellikle ekokardiyografi ile SV EF'u, duvar kalınlıkları, duvar hareketleri, ve dolum paterni gibi parametrelerin incelenmesi ile konur. Konjestif kalp yetmezliği ile ilgili yapılan çalışmalardan elde edilen bilgilere göre prevelans yaşla artış göstermekte olup, ortalama 50 yaş civarında %15 dolaylarındadır. Prognoz altta yatan hastalığa ve hastanın yaşına göre değişmekle birlikte yıllık mortalitenin %8 civarında olduğu tahmin edilmektedir.

### **Diyastolik Fonksiyon Bozukluğunun Patofizyolojisi**

Diyastolik fonksiyon bozukluğunun patofizyolojisi erken, ara ve geç disfonksiyon olmak üzere 3 faza ayrılabilir:

**1-Erken diyastolik fonksiyon bozukluğu;** büyük oranda SV gevşemesindeki ve elastik yapısındaki anormalliklere bağlıdır.

**2- Ara diyastolik fonksiyon bozukluğu;** sol ventrikülün pasif sertliği ve azalmış esneyebilirliğinin bir sonucudur.

**3- Geç diyastolik fonksiyon bozukluğu;** sol atrial kontraksiyon ile ilişkilidir. İzovolümetrik gevşeme, ventrikül sertliği ve vizkositesindeki azalma ile bağlantılıdır. Diğer bir deyişle ventrikülün sistolik mekaniklerden diyastolik mekaniklere geçiş hızı ile ilişkilidir. Gevşeme aynı zamanda atriyoventriküler (AV) basınç gradiyenti, zirve

ventrikül dolum hızı ve “erken-geç” dolum hızı şekilleri gibi faktörlerden etkilenir. Elastik gerilim ya da ventriküler restorasyon düşük basınç volümünde ki fraksiyonel kısalmaya bağlıdır. Bu durumda negatif diyastolik basınçlar henüz dolum halinde olmayan kalpte geçici bir emici güç yaratırlar. Diyastolik basınç volüm ilişkisini etkileyen internal ve eksternal güçler vardır. İnternal güçler arasında yapısal sertlik (sarkomerler, miyositler vs.), aktif sertlik ve akışkanlık vardır. Eksternal güçler ise septal düzleşme, sağ ventrikül hareketleri ve hatta çıkış yolu gradiyentleridir. Atrial kontraksiyonda diyastolik fonksiyonun önemli parametrelerinden biridir. AV zaman aralığı, diyastol dolum süresini önemli derecede etkilemekte olup verapamil gibi kalsiyum kanal blokerleri, beta blokerler ve iki odacıklı ‘pacemaker’ların kullanımıyla olumlu yönde değiştirilebilir. Deneysel çalışmalar göstermiştir ki optimal ventrikül dolumu PR intervali 100-120 ms aralığında olduğunda gerçekleşmektedir. Atrial büyüklük, basınç ve sertlik de şaşırtıcı olarak sol ventrikül dinamiklerini etkilemektedir. Bu özellikler sol ventrikül DFB’da çoğunlukla bozulmuştur.

### **Diyastolik Fonksiyonun Moleküler ve Biyokimyasal Düzenlenmesi**

Diyastolik fonksiyonu bozarak diyastolik KY’nin gelişimine neden olan mekanizmalar; miyokardın içindeki ve dışındaki faktörler olarak ayrılabilir. Miyokarda ait faktörler kalp kası hücresi, kalp kasını saran ekstrasellüler matriks ve nörohormonların otokrin ve parakrin üretimini aktive eden yapılar olmak üzere yapısal ve işlevsel bileşenlere ayrılabilir. Her bir mekanizma DFB ve KY gelişiminden sorumlu major patolojik işlevleri etkileyebilir. Basınç yükü hipertrofisine, iskemiye ve kardiomyopatiye bağlı gelişen diyastolik KY’nde miyokarda ait, miyokard dışı, hücrel ve noröhumoral faktörlerden her biri rol oynar.

### **Kardiyomiyosit**

Diyastolik fonksiyon bozukluğu kalp kası hücresinin kendine ait intrinsek mekanizmalara bağlı oluşabilir. Bunlar kalsiyum ( $Ca^{++}$ ) homeostazisindeki değişikliklere bağlıdır. Olası sebepler;

1-) Sodyum ve  $Ca^{++}$  pompası gibi kısa ve uzun dönemde sitozolden  $Ca^{++}$  çıkışını sağlayan sarkolemmal kanalların işlevini yerine getirememesi,

2-) Sarkoplazmik retikulum  $Ca^{++}$  (SERCA) ATP'azın azalmasına bağlı olarak sarkoplazmik retikulumun(SR) yetersiz  $Ca^{++}$  geri alımı,

3-) Fosfolamban, kalmodulin ve kalsequestrin gibi SERCA'ı modifiye eden proteinlerin fosforilasyonundaki değişiklikler.

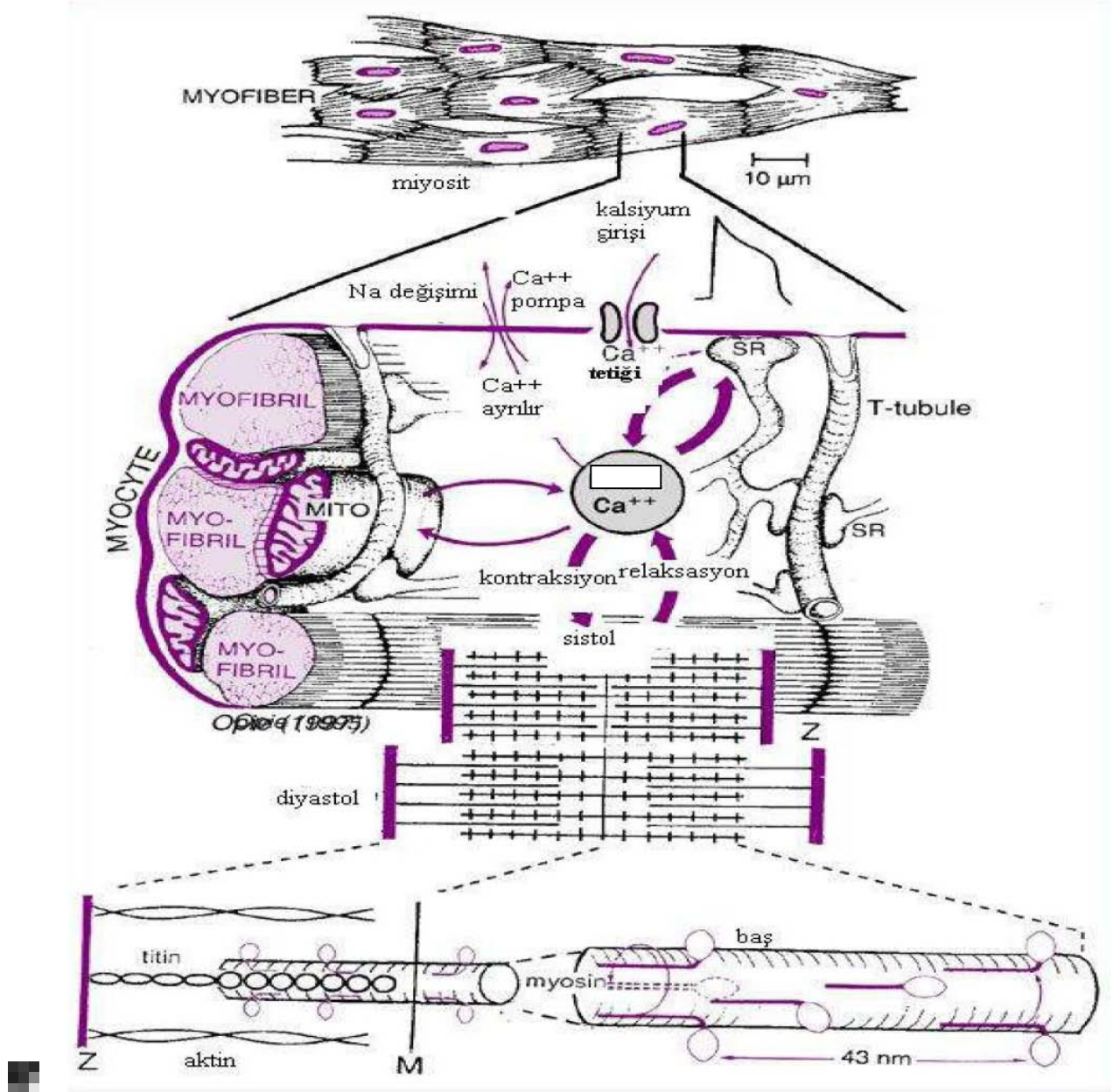
Yukarıda tarif edilen durumlardan herhangi biri artmış diyastolik  $Ca^{++}$  konsantrasyonuna,  $Ca^{++}$  akışının azalmasına ve diyastolik  $Ca^{++}$  konsantrasyonun yavaşlamış azalmasına neden olabilir. Mevcut değişikliklerin kardiyak hastalıklarda oluştuğu gösterilmiş olup hem aktif gevşemede hem de pasif sertlikte etkileri vardır<sup>9</sup>.

Kontraktıl proteinler, kalın miyozin filamentleri ve ince aktin filamentleri proteinlerinden oluşur. Aktine bağlı kompleks düzenleyici proteinler arasında Tropomiyozin, Troponin T, C ve I bulunur. Gevşeme sırasında miyozinin aktinden ayrılması için gerekli Adenozin trifosfat (ATP) hidrolizi, Troponin C'den  $Ca^{++}$  salınımını ve SR tarafından aktif olarak  $Ca^{++}$  geri alımını gerektirir. Bu adımlardan herhangi birinin, miyofilament proteinlerinin veya ATP 'azın modifikasyonu, diyastolik fonksiyonu etkileyebilir<sup>10</sup>.

Normal diyastolik fonksiyonun yerine getirilebilmesi, düşük seviyede hidrolize olmuş ATP ürün konsantrasyonu ( Adenozin difosfat(ADP) ve  $iP$  ) ve yeterli ADP/ATP oranı gibi, uygun enerji faktörlerinin varlığını gerektirmektedir. Diyastolik fonksiyon bozukluğu, mutlak ADP ve  $P_i$  konsantrasyonunun ya da rölatif ADP/ATP oranının arttığı durumlarda ortaya çıkabilir. Enerji faktörlerinde gözlenen bu anormallikler düşük fosfokreatinin seviyelerinden dolayı ADP'nin ATP'ye yeterince dönüşmemesi



sonucu oluşabilir. Kardiyomiyositin hücre iskeleti mikrotübüller, ara filamanlar (desmin), mikrofilamanlar (aktin) ve endosarkomerik proteinlerden oluşur ( titin, nebulin, a aktin, miyomesin ve M protein )<sup>11</sup>. Hücre iskeletinin temelini oluşturan bu proteinlerin yapısında meydana gelebilecek değişikliklerin diyastolik fonksiyonu etkilediği görülmüştür. Titin izotiplerindeki değişimin gevşemeyi ve vizkoelastik sertliği etkilediği gösterilmiştir. Kasılma esnasında, titin komprese olduğunda, potansiyel enerji birikimi olur ve diyastol esnasında bir vizkoelastik yay gibi hareket ederek taşıdığı potansiyel enerjiyi açığa çıkarır. Bu sayede elastik bir güç gibi hareket ederek miyokardı istirahat uzunluğuna getirmeye çalışır. Dahası titinin diyastol esnasındaki açılımı kısıtlıdır ve bu özellik miyokardın istirahat uzunluğundan daha fazla gerilmesine engel olmak içindir (Şekil-1). Dilate kardiyomiyopatilerde yapılan deneysel çalışmalarda titin izoformlarının ve bunların dağılımının diyastolik sertlikte artışa sebebiyet verecek şekilde yeniden düzenlendiği gösterilmiştir. Benzer şekilde mikrotübül dansitesi ve dağılımındaki artışın da bazı basınç artışı çeşitlerinde yapışkan bir yük gibi hareket ederek miyokardın ve kardiyomiyositlerin vizkoelastik sertliğini arttırdığı gösterilmiştir. Eğer mikrotübüller akut olarak kimyasal ve fiziksel ajanlarla depolimerize edilirse diyastolik fonksiyonda meydana gelen bu değişimler geri dönüşümlüdür<sup>12</sup>.



**Şekil 1:** Kardiyomiyositin ultrastrüktürel yapısı<sup>13</sup>

### Ekstrasellüler Matriks

Ekstrasellüler matrikste (ESM) meydana gelebilecek değişiklikler de diyastolik fonksiyonu etkileyebilir. Miyokarda ait ESM 3 önemli bileşenden;

- 1- Tip 1,3 kollajen ve elastin gibi fibriler proteinler,
- 2- Proteoglikanlar,

3- Tip 4 kollajen, laminin ve fibronektin gibi bazal membran proteinlerinden oluşur.

Fibriler kollajenin diyastolik kalp yetmezliğinin gelişiminde ESM yapıları içinde en etkili yapı olduğu ileri sürülmüştür<sup>14</sup>. Fibriler kollajendeki değişimin DFB ve diyastolik kalp yetmezliği gelişiminde önemli rol oynadığını gösteren kanıtlar şu 3 patoloji üzerinde yoğunlaşmıştır:

1- Diyastolik fonksiyonu etkileyen süreçler aynı zamanda fibriller kollajeni özellikle miktar, geometri, dağılım, çapraz bağlanma ve Tip 1 /Tip 3 kollajen oranı bakımından da etkilemektedir.

2- Fibriler kollajenin normalizasyonu ile diyastolik fonksiyonların arasında ilişki saptanmıştır.

3- Kollajen metabolizmasının kronik olarak değiştirildiği deneylerde, diyastolik fonksiyonun da değiştiği gösterilmiştir<sup>15</sup>.

Diğer fibriler proteinlerin, bazal membran proteinlerinin proteoglikanların rolü henüz tam anlamıyla anlaşılamamıştır.

Kollajen biyosentez ve yıkımında en az 3 majör etken vardır. Bunlar; fiziksel, noröhumoral ve büyüme faktörlerince düzenlenen transkripsiyonel düzenleme, kollajen çapraz bağları ile ilişkili posttranslasyonel düzenleme ve enzimatik yıkımdır. Bu süreç, kalbin iş yükünden ( önyük ve ardyük), renin angiotensin sistemini(RAS) içeren noröhumoral aktivasyondan, sempatik sinir sisteminden ve büyüme faktörlerinden etkilenir. Kollajen yıkımı, kofaktör olarak çinko kullanan proteolitik enzimlerin ve matriks metalloproteinazlarının kontrolü altındadır<sup>16</sup>. Sentez ve yıkım arasındaki denge spesifik bir zamanda belli bir patolojiye göre toplam kollajen miktarını belirler. Sentez, yıkım veya düzenlenme işlemlerinde meydana gelebilecek değişimlerin diyastolik fonksiyonu bozup KY gelişimine sebep olabileceği gösterilmiştir.

## **Endotel**

Gerek akut gerekse kronik zeminde kardiyak ve nörohumoral kökenli endotel aktivasyonunun veya inhibisyonunun DFB etkileyebileceği gösterilmiştir. Renin anjiyotensin sisteminin kronik aktivasyonu neticesinde ESM fibriler kollajen miktarının arttığı ve bunun da artmış sertlik ile ilişkili olabileceği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Bu sebeple RAS'nin inhibisyonu fibriler kollajendeki artışı önleyip beraberinde sertliği azaltabilir. Dahası endotel sistemlerinin nörohumoral ve kardiyak aktivasyonu / inhibisyonunun gevşemeyi ve sertliği etkilediği gösterilmiştir<sup>17</sup>. Akut farmakolojik girişimlerin etki süreleri kısa olduğundan, ESM'yi etkilemek için yeterli süreleri yoktur; bu nedenle ilaçların diyastolik fonksiyona etkileri direkt kardiyomiyosit üzerine olup bu sayede bir ya da daha fazla hücresel bileşeni değiştirmek şeklindedir. Örnek olarak; basınç yükü altındaki hastaların bir Nitrik Oksit (NO) donörü olan Anjiyotensin değiştirici enzim inhibitörü (ACE-i) ile tedavisi, SV basıncında düşüş, dolum miktarı ve hızında artış ile sonuçlanmaktadır. Mevcut bulgular miyokard sertliğindeki azalma ile uyumludur. Dahası kalbin en belirgin olarak endokard tabakasında gözlenen bir siklik NO salınımı vardır. Bu salınım gevşeme ve dolum dönemlerinde zirve yapmaktadır. Bu kısa zirveler gevşemenin ve sertliğin vurudan vuruya ayarlanmasını sağlar<sup>18</sup>.

## **DİYASTOLİK FAZLAR**

### **İzovolümik Gevşeme Fazı:**

Sistolün geç ejeksiyon fazında, ventrikül içinde hızla basınç düşmesi olur. Ventrikül içi basınç, aort sistolik basıncının altına indiğinde aortik kapak kapanır. Ancak bu esnada ventrikül içi basınç hala sol atriyum (SA) basıncından yüksek olduğu için mitral kapak kapalıdır. Ventrikül içi hacim sabit kalırken miyokardın gevşemesi ile

basınç azalması devam eder ve bir süre sonra ventrikül içi basınç SA basıncının altına düşüp mitral kapağın açılmasına neden olur. Aort kapağının kapalı olduğu ve mitral kapağın açılmasına kadar devam eden bu döneme izovolümik veya izovolümetrik gevşeme fazı denir. Mitral kapağın tam açılmasına kadar süren bu dönem normal insanlarda 90-110 msn arasındadır.

### **Hızlı Doluş Fazı:**

Erken diyastolik hızlı doluş fazı mitral kapak açılması ile başlar ve ventrikül içi basınç SA basıncına eşitlendiğinde veya bunu geçtiğinde sona erer. Mitral kapağın açılması ile birlikte SV'e hızla kan doluşu olur. Bu dolum bir kaç mmHg AV basınç farkı ile pasif olarak gerçekleşir. Ancak AV kan akımının hızı; AV basınç farkı yanında, her iki boşluğun esneyebilirliğine ve ventrikül gevşemesine bağlıdır ve bu faktörler SV erken diyastolik doluşunda SA basıncından çok daha önemli yere sahiptir. Her ne kadar pasif doluş fazı olarak adlandırılrsa da ventrikül gevşemesi enerji gerektiren bir süreçtir ve bu fazda ATP harcanır.

SA basıncı kanın SV'e geçmesi ile azalır ancak ventrikül gevşemesi sayesinde, ventrikül basıncıda kan doluşunun başlamasının hemen sonrasında birkaç mmHg düşer, en düşük değerlerine ulaşır ve hızlı doluş devam ettirilir. Kan SV'e geçtikçe ventrikül içi basınç artmaya başlar. Başlangıçta dengelenebilen basınç değeri miyokard gevşemesinin de azalması ile hızla yükselmeye başlar. SA basıncında ki düşüş, SV basıncında ki artış sonucunda AV basınç farkı ve dolayısıyla kanın SV'e doluşu giderek azalır. Normalde SV diyastolik doluşunun yaklaşık olarak %80' i bu safhada olmaktadır.

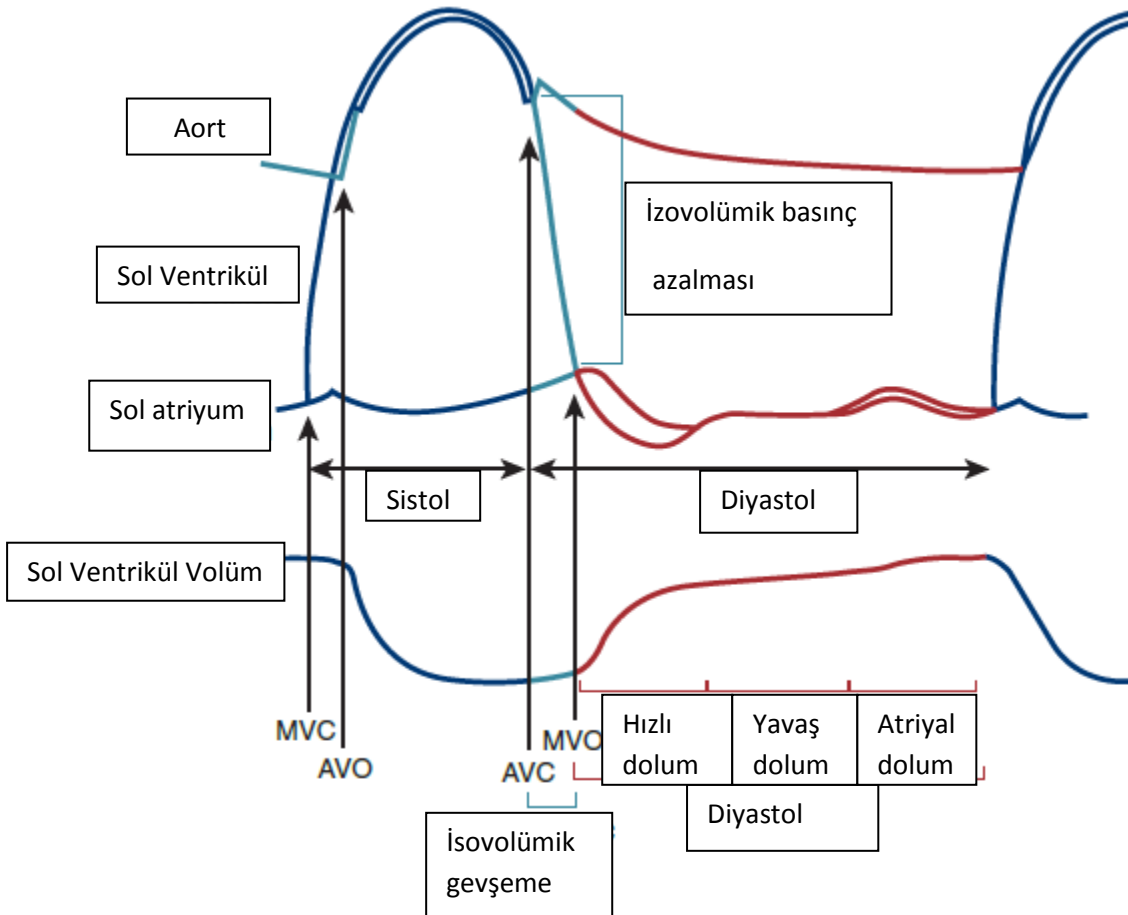
### **Diyastazis:**

Bu fazda SA ve SV basınçları hemen hemen eşittir, AV basınç farkı ortadan kalkmıştır ve pulmoner venlerden SA'a gelen kanın SV'e akması ile ilave SV doluşu

gözlenir. Bu faz, diyastolik doluş periyodu nisbi olarak uzun ise görülür ve özellikle egzersizde olduğu gibi yüksek kalp hızlarında ortadan kalkar.

### Geç Dolum Fazı:

Sinüs ritminde sol atriyal elektriksel uyarısı sonrası sol atriyal kasılma oluşur. Atriyal kasılma yeni bir transmitral basınç farkı oluşturup, diyastazis fazında yarı açık konuma gelen mitral yaprakçıkları tekrar açarak, geç diyastolde kanın atriyumdan ventriküle geçişini sağlar. Bu dönem geç dolum fazı olarak adlandırılır ve normal kalplerde tüm sol ventrikül doluşunun %15-20' si bu dönemde gerçekleşir. Atriyum kasılmasının olmadığı atriyal fibrilasyon varlığında bu katkı ortadan kalkar. Tüm bu fazlar (Şekil-2)'de görülmektedir.



Şekil-2: Sol ventrikül basınç volüm değışimi

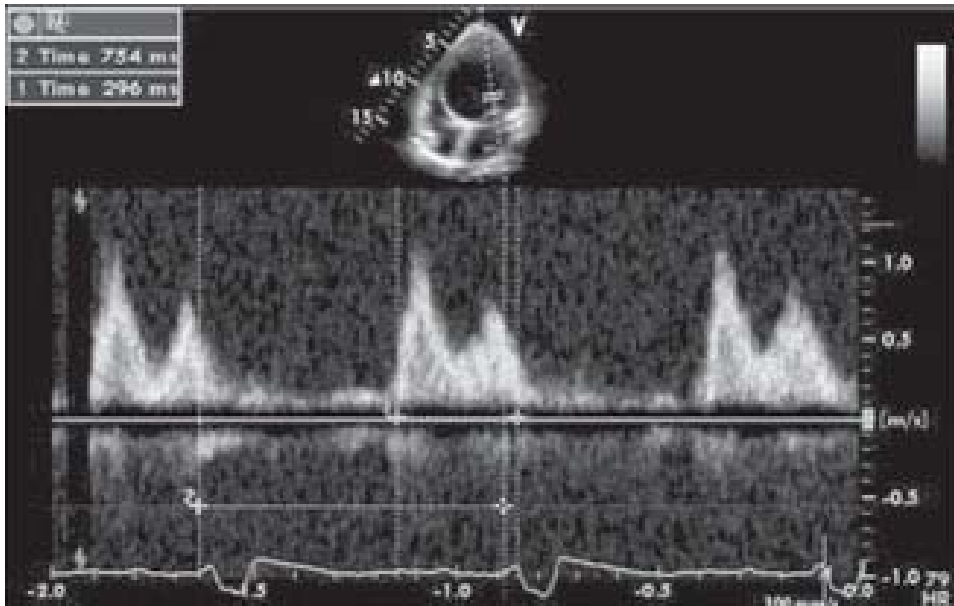
### 3.3 SOL VENTRİKÜL DİYASTOLİK FONKSİYONLARININ EKOKARDİYOGRFİK OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

### 3.3.a Mitral Akımın Doppler ile Değerlendirilmesi

Doluş basınçlarının ölçülmesinde en doğru sonuçların alındığı standart yöntem kalp kateterizasyonudur. Bu yöntemin girişimsel olması ve her hastaya uygulanamaması, zor ve pahalı bir işlem oluşu, takip amacıyla tekrarının mümkün olmayışı gibi nedenlerle pratikte kullanım alanı kısıtlı kalmıştır. Ekokardiografi ise kolay uygulanabilir, tekrarlanabilir, güvenilir ve zararsız oluşu ile gerek tanı gerekse takipte kullanılabilir. 'Pulsed wave' (PW) Doppler kullanılarak transmitral akım hızlarının kaydı ile SV diyastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesi ilk kez 1982 de Kitabake ve ark. tarafından uygulanmıştır<sup>19</sup>.

Ventriküler doluş esnasında intraventriküler gradiyentler ve Doppler hız değişiklikleri arasındaki ilişki invazif olarak SV basınç ölçümleri ile aynı anda Doppler ölçümleri yapılarak gösterilmiştir<sup>20</sup>. İzovolumetrik gevşeme zamanı (IVGZ), miyokardiyumun depolarizasyonundan önce, dış miyokard duvarının aktif gevşemesine ve hızlı SV basınç değişiminin başlamasına yol açar. IVGZ ölçümü apikal dört boşluk görüntüleme de örnek volümü mitral yaprakçıkların uçlarına yerleştirip SV çıkış yoluna doğru, aort kapağın kapanması tespit edilene kadar kaydırmakla yapılabilir. Ayrıca 'continuous wave' (CW) Doppler ile eş zamanlı aort ve mitral akım kayıtları alınarak hesaplanabilir<sup>21</sup>. Aort ileri akımının bittiği nokta ile mitral diyastolik akımının başladığı nokta arasındadır. IVGZ genellikle deselerasyon zamanıyla (DZ) paralellik gösterir. Aort kapağın kapanması ile mitral kapağın açılması üzerine etkili bütün faktörlerden etkilenir. Düşük aort diyastolik basıncı veya yüksek SA basıncı gevşeme hızından bağımsız olarak bu süreyi etkileyerek kısaltır. IVGZ uzaması sol atriyal doluş basıncı artmadan, 65-90 ms, 50 yaş üstünde 70-110 ms gibi değerler normal kabul edilir.

Ventriküler kan kütlesi sabit olurken SV diyastolik volümünde artma kavite basıncında ani ve mutlak bir azalmaya neden olur. Miyokardiyal duvar gevşemesi ve ventrikül içi basınç düşmesi devamlılık gösterdiğinden SV basıncının sol atriyal basınçtan daha düşük hale gelmesini sağlar ve böylece IVGZ biterek mitral kapak açılır. SA-SV basınç gradiyenti ve IVGZ 'yi takiben emme etkisi erken SV doluşuna (E dalgası) olanak sağlar. Erken diyastolik akım hızının (E) azalma hızı (DZ), ventrikül basıncındaki artma hızına bağlıdır. Bu süre E dalgasının tepesi ile bitimine kadar olan süredir. DZ mitral kapak açıldığında ki SA-SV basınç gradienti, SA esneyebilirliği, SV esneyebilirliği<sup>22</sup>, gevşeme hızı<sup>23</sup>, miyokard vizkoelastik güçleri, perikardial sınırlama ve gerilme ve sol, sağ ventrikül etkileşimi gibi birçok kuvvetin kombinasyonu ile belirlenir<sup>24</sup>. Basınçlar diyastol ortasında eşitlendiği anda intrinsek güçler nedeni ile içeri doğru akım devam eder. Sonrasında sol atriyal kontraksiyon, tekrar SA-SV gradiyentine yol açarak geç SV doluşuna neden olur(Geç diyastolik akım(A)). SA kasılması genellikle SV gevşemesini tamamladıktan sonra oluşması nedeniyle zirve hızı, süre, SV esneyebilirliği, atriyal volüm ve atriyal kasılmaya bağlıdır. Mitral akım, PW Doppler örnek volümünün mitral yaprakçıklarının uçları arasına yerleştirilerek kayıt edilir (**Şekil-3**).





### Şekil-3: Normal Mitral dolum örneği

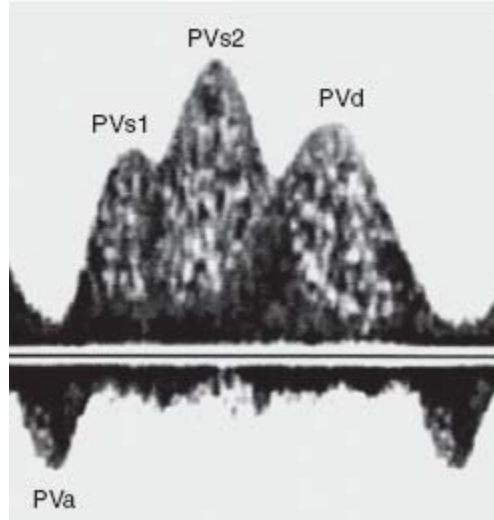
**3.3.b Pulmoner Ven Doppler İncelemesi:** Pulmoner ven akımı PW Doppler eğrisi diyastolik fonksiyon bozukluğunun iyi bir belirleyicisi olup normal örnekten ayrılmasına yardımcı olmak için kullanılmaktadır<sup>25,26</sup>. Transmitral akımın Doppler analizinin yeterli olmadığı durumlarda pulmoner ven akımının Doppler analizi faydalı ek bilgiler verebilir. Sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesi yanında, sol atriyal doluş basıncının bilinmesi gereken her durumda pulmoner ven akımı Doppler analizinin faydalı olduğu gösterilmiştir.

Pulmoner venlerin sol atriyal doluşunda Doppler hız değişikliklerini tespit etmek amacıyla kullanılır. Pulmoner ven Doppler kayıtları renkli akım rehberliğinde PW örnek volümünün 1-3 cm pulmoner ven içine akıma paralel olarak yerleştirilmesi ile elde edilir.

Ventriküler doluştan farklı olarak sol atriyal doluş, hem sistolde hem de diyastolde olur. Sonuç olarak sağlıklı insanlarda pulmoner ven akımları sistolik ve diyastolik dalgalardan oluşur. Sistolik komponent belki tekrar alt gruplara bölünebilir;erken komponent (S1 , atriyal gevşemeden ) , ve geç komponent (S' ,sağ ventriküler sistolü takip eden pulmoner venöz akımın artışına bağlı )(Şekil-4). Atriyal kasılmayı takiben sistolik doluş ayrıca SA esneyebilirliği, ortalama SA basıncı<sup>27</sup>, SV basıncı ve mitral yetmezlik varlığı ya da yokluğundan da etkilenir<sup>28</sup>. Diyastolik atriyal doluş (D dalgası) , pulmoner ven ile SA arasındaki basınç gradiyenti nedeni ile olur. Bu basınç gradiyenti AV doluş sırasında erken SV'ün diyastolü sırasında oluşur ve erken mitral akım hızı ve DZ ile aynı faktörlerden etkilenir.

Normal SA basıncı varlığında sistolik akım dominanttır, ve sol atriyumun sistolik doluş fraksiyonu genellikle %60 dan daha fazladır. S ve D dalgalarını takiben atriyal kontraksiyonu yansıtan (A dalgası ) küçük bir ters komponenti mevcuttur. Bu akım

pulmoner ven sol atriyal bileşkede kapakçıklar olmamasından kaynaklanmaktadır ve önemsizdir<sup>29</sup>. Normal gradiyent ve esneyebilirlik, atriyoventriküler doluşun SA kasılması esnasında ileri doğru olmasını sağlar<sup>30</sup>. SA basıncı arttıkça ileri sistolik akım azalır ve diyastolik dalgalar daha belirgin hale gelir<sup>31</sup>. D dalgası da mitral E dalgası ve DZ ile aynı mekanizma nedeniyle daha kısa hale gelir. Anormal SV gevşemesi ve esneyebilirliği ile SV diyastol sonu basınçtaki bir artış, atriyal kasılma ile minimal AV doluşa ve belirgin uzamış PVa dalgasının ters dönmesine neden olur. Bu süre mitral A dalgası süresinden daha uzun hale gelir. Son olarak mekanik atriyal yetersizlik sonucunda sol atriyal kasılma PVa dalgasının süre ve amplitüdünde azalmaya neden olur<sup>32</sup>. Mitral akım ve DZ'ye benzer şekilde pulmoner ven S/D oranı artan SV diyastolik disfonksiyonunu, ters dönmüş bir U paterni ile takip eder. SA basıncını azaltan valsalva, nitrogliserin, diüretik uygulaması pulmoner ven akımlarındaki bu değişikliklerin bazılarını düzeltebilir.



**Şekil-4:** Normal Pulmoner Venöz doluş örneği

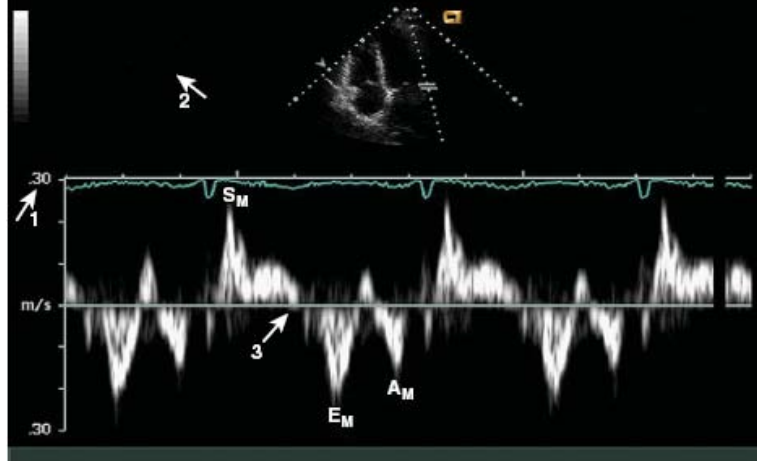
**3.3.c Doku Doppler Görüntüleme (DDG):** Doppler kayıtlarında iki ana kaynak ultrasonografik dalgaların geri yansımaya neden olur. Bunlar eritrosit ve yavaş hareket eden ventrikül duvarları ve kardiyak kapaklardan oluşan solid yapılardır. Hareket halindeki eritrositlerin hızları 150 cm /sn ulaşabilirken katı dokular 15 m /sn

'nin üzerindeki hızlara çıkabilirler<sup>33,34</sup>. Ultrason Doppler sinyalinin frekans spektrumu iki ana komponente sahiptir; kan akımına uygun şekilde yüksek frekans, düşük amplitüd bandı, ve kalbin hareketleri ile ilgili olan düşük frekans, yüksek amplitüd bandı. Kan akımı için dizayn edilmiş konvansiyonel Doppler sistemlerinde doku hareketlerinden yansıyan sinyaller 'gürültü – artefakt ' olarak kabul edilerek filtrelerle elimine edilirler. Doku Doppler görüntülemeye ise anlamlı bilgi düşük frekanslı, yüksek amplitüdü miyokardial hareket sinyallerinden elde edilir. Mitral 'PW Doppler' incelemesi global sol ventrikül doluşu ile ilişkili bilgiler verirken 'Pulsed' DDG miyokardial duvar gevşemesini değerlendirir<sup>35,36</sup>.

PW miyokardial Doppler örneklemede seçilmiş olan miyokardial bölgenin zamana karşı kayıtlarını göstererek yüksek temporal çözünürlükte, güvenilir bir şekilde direkt miyokardial gevşemenin derecelendirilmesini sağlar. Pulsed wave örnek volümü miyokardın üzerine tipik olarak da bazal miyokard segmentlere yerleştirilerek segmenter duvar hareketleri değerlendirilir. Global diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesi için mitral annüler hareketin DDG apikal 4 boşluktan alınır<sup>37,38</sup>. Septal köşeninde değerlendirilmesinin benzer sonuçlar verdiği gösterilmiştir.

Bu dalganın yönleri kalp döngüsüne uygun şekilde değişmektedir. Sistol esnasında SV ejeksiyonuna tekabül eden, QRS kompleksinin sonundan başlayarak T dalgasının sonunda biten sistolik dalga (s') ,diyastol esnasında ise iki negatif dalga; sırasıyla miyokardial gevşemeye uyan erken (e') hızlı dalga ve atriyal kasılmaya uyan geç (a') dalga görülür(**Şekil-5**). İzovolümik gevşeme zamanı DDG 'de S dalgasının bitimi veya fonografideki ikinci kalp sesinin bitimi ile erken diyastolik e' dalgasının başlangıcı arasındaki zaman aralığıdır<sup>39</sup>.

Bu parametrelerin yanında hesaplanan E/e' oranı sol ventrikül dolum basınçlarıyla yakından ilişkilidir. Ommen ve ark. yaptıkları bir çalışmada E/e' oranı <8 olan hastaların normal SV dolum basıncı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir<sup>40</sup>



**Şekil-5:** Sol ventrikül normal doku Doppler incelemesi

**Transmitral Doppler ile Doku Doppler İlişkisi:** Mitral akımdan kayıt edilen PW Doppler hızları ile mitral anüler / miyokardiyal Doppler hızları arasında direkt bir ilişki mevcuttur.

Mitral akım hızından farklı olarak tepe erken miyokardiyal anüler diyastolik hızı göreceli olarak yükten bağımsızdır ve SV doluş basıncının daha doğru değerlendirilmesini sağlar<sup>41</sup>. İnvazif olarak ölçülen izovolümik gevşeme zaman sabiti ile korelasyon gösterir<sup>42</sup>. Bifazik mitral E dalgası ve E/A oranından farklı olarak DDG e' dalgası ve e'/a' oranı ilerleyici diyastolik gevşeme anormalliği gösterir<sup>43</sup>. Böylece yalancı normal ile normal Doppler mitral akım paternini ayırtedebilir. Miyokardiyal DDG e'/a' oranı hipertansif hastalarda<sup>44</sup>, transplant reddinde<sup>45</sup> veya restriktif kardiyomyopatiye<sup>46</sup> DFB'un erken değerlendirilmesini sağlar. Son zamanlarda özellikle sağlıklı normal SV gevşemesini olan kişilerde, DDG e' dalgasının yüke bağımlı olduğunu ileri süren gözlemler<sup>47</sup> olsa da hayvan modellerinde anormal

gevşeme varlığında önyükün DDG e' dalgası üzerine minimal etkisi olduğu saptanmıştır. DDG ile değerlendirilen zamansal olaylarda, SV gevşemesini değerlendirmeye olanak verir. Miyokardiyal DDG e' dalgası ve İVGZ SV kalınlığı ile korelasyon göstermiştir. Sadece mitral A dalga hızı SVH ile korelasyon göstermiştir. SVH derecesi, mitral akım A dalgası ve miyokardiyal A dalgası arasındaki bu yakın ilişki atriyal katkının öneminin SVH'e paralel olarak arttığının göstergesidir. Konvansiyonel yöntemlerle ölçülen İVGZ 'den farklı olarak miyokardiyal DDG ile ölçülen İVGZ SVH'e paralel olarak kademeli şekilde uzamaktadır ve bu da yalancı normal ile normal mitral akım paternini ayırmada yardımcı olmaktadır.

### **3.4 Diyastolik Fonksiyon Bozukluğu Derecelerinin Ekokardiyografik Değerlendirilmesi**

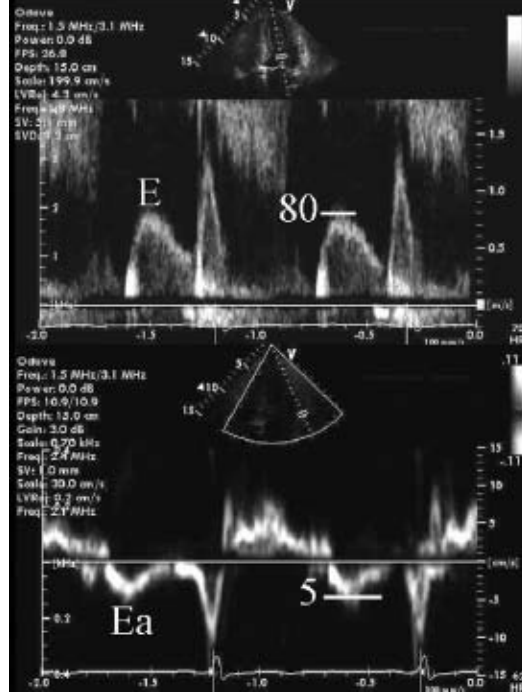
Mitral akım E/A oranı yaşa bağlıdır ve dört majör paterni mevcuttur. Normal mitral akımı olan 60 yaşa kadar sağlıklı insanlarda E/A oranı  $>1.0$ <sup>48</sup>. DFB'nun erken evrelerinde gevşeme süresi orta ya da geç diyastolde uzamıştır ve böylece SV basıncında daha yavaş bir azalmaya neden olur. Bununla beraber normal SV ve SA esneyebilirliği ile atriyal ve ventriküler basınçları normal seviyede kalır. Küçük E dalgası, uzamış İVRZ ve DZ ve E/A oranının ters dönmesi yüksek rezidüel atriyal önyük ve normal atriyal kasılmadan kaynaklanır<sup>49</sup>. SVH derecesi ile mitral A dalgası arasında yakın bir ilişkinin olması atriyal katkının SVH'nin artışıyla daha önemli hale geldiğini göstermektedir<sup>50</sup>. Sağlıklı kişilerde atriyal kasılma kardiyak debiye %20 oranında katkıda bulunurken, anormal gevşemeli hastalarda kardiyak debiye %35 katkı yapar<sup>51</sup>. İleri evrelerde ki hastalarda ise artmış miyokardial sertlik diyastolik doluş esnasında boşluk esneyebilirliğinde azalma ile sonuçlanır. Sonuç olarak sol atriyum basıncının artışı bozulmuş sol ventrikül gevşemesini aşar ve altta yatan SV

gevşeme anormalliğini gizleyerek yalancı normal mitral akıma neden olur<sup>52</sup>. Transmitral akım hızının, önyüke ve SV gevşemesine bağımlılığı, mitral akım ile invazif olarak SV diyastolik özellikleri arasında kötü korelasyona neden olur<sup>53</sup>. Valsalva manevrası, nitrogliserin veya diüretik uygulaması gibi önyük azaltan girişimler, E/A oranında azalmaya (0.5 den daha fazla bir değişim ile beraber ), DZ uzamasına neden olan yalancı normal mitral akımına, anormal gevşemeye veya hatta normal akım paternine dönüşebilir<sup>54</sup>. Ventrikül esneyebilirliğinde ki ciddi anormalliklerde, E dalga hızında belirgin artış ile karakterize ileri DFB gelişir. Nonkompliyant ventrikülde SV ve SA basınçlarının erken diyastolik doluşu takiben hızla eşitlenmesi nedeni ile DZ oldukça kısalır. Kötü sol atriyal fonksiyon ve SV diyastolik basınç yükselmesi sonucunda sınırlı geç diyastolik sol atriyum, sol ventrikül basınç gradiyenti olması nedeni ile A dalga amplitüdü küçülür. Başlangıçta restriktif mitral akım paterni valsalva manevrası, nitrogliserin veya diüretik uygulaması ile önyük azalmasına cevap olarak düzelebilir. Ancak sonuçta önyük azaltılması ile düzelmeyen geri dönüşümsüz restriktif patern oluşur.

### **Uzamış Gevşeme Paterni (Birinci Derece Diyastolik Fonksiyon Bozukluğu):**

Uzamış gevşemeye neden olan tipik örnekler; SVH, hipertrofik kardiyomiyopati ve miyokard iskemisidir. Uzamış gevşeme örneğinde İVGZ ve DZ uzar. E hızında azalma A hızında artma olur ve E/A oranı 1 den küçük olur. A hızındaki artma atriyum katkısının arttığının göstergesidir. E/A oranı 1'den küçük olduğunda daima bozulmuş ve uzamış gevşeme vardır<sup>55</sup>. Ancak ileri yaş için fizyolojiktir. Uzamış gevşeme örneğinde pulmoner ven diyastolik dalgası(PVD), E hızı ile benzerdir ve azalır, pulmoner ven sistolik dalgası (PVS) artar, PVS/PVD oranı artar. Ancak SV diyastol

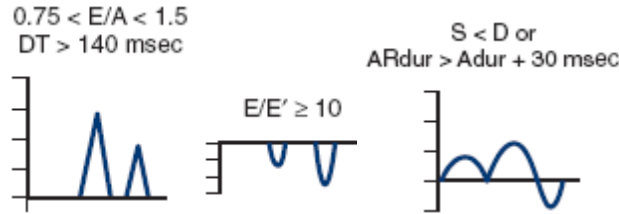
sonu basıncı yükseldiğinde, artmaya başlar. Kalp kateterizasyonu ile eş zamanlı yapılan çalışmalarda, SV diyastol sonu basıncı normal değerlerde bulunmuştur. Uzamış gevşeme örneği 1. derece DFB'da izlenir(Şekil-6).



**Şekil 6:** Birinci derece diyastolik fonksiyon bozukluğu örneği

**Yalancı Normal Patern (İkinci Derece Diyastolik Fonksiyon Bozukluğu):** Uzamış gevşeme örneğinin görüldüğü evre 1 diyastolik fonksiyon bozukluğundan daha ileri diyastolik fonksiyon bozukluklarına geçişte, transmitral akım PW Doppler analizinde, normal diyastolik doluş örneğine benzeyen kayıtların alındığı bir dönemle karşılaşılır. E/A oranı 1 ile 1,5 arasındadır ve DZ normaldir (160- 200 msn). Bu durum SA basıncında ki orta düzeyde olan artışın, gevşeme bozukluğuna eklenmesi ile oluşur. Burada yalancı normal örnekte SV doluş basıncı normalin üst sınırlarını aşmış olup genelde bu değer 15 mmHg'nın üstü olarak belirlenmiştir<sup>56</sup>. Yalancı normal örneğin birbirinden ayrılması oldukça önemlidir. Bu noktada en önemli yardımcılarından biri pulmoner ven akımı PW Doppler eğrisidir. Sol atriyum doluş basıncında ki artma durumunda PVS dalga hızı azalır, PVD dalga hızı artar ve PVS/PVD oranı tersine

döner. Pulmoner ven atriyal geri akım dalga (PVa) 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 gevşemeden şüphelenmemizi sağlayabilir<sup>57</sup>. İlave olarak ayırımın yapılabilmesi için ön yükü düşürücü veya yükseltici çeşitli testler geliştirilmiştir. Valsalva manevrası ve nitrogliserin, yalancı normal örnekte altta yatan SV gevşeme bozukluğunu ortaya çıkarabilir<sup>58</sup>. E hızında anlamlı derecede düşme olur, A hızında düşme olmaz veya artma vardır ve sonuçta E/A oranı  $< 1.0$  olur(**Şekil-7**). Böylece yalancı normal örnek uzamış gevşeme paternine döner. Oysa ki gerçek normal örnekte, E ve A hızlarında orantılı bir düşüş meydana gelir. E/A oranı 1-2 arasında seyreder.

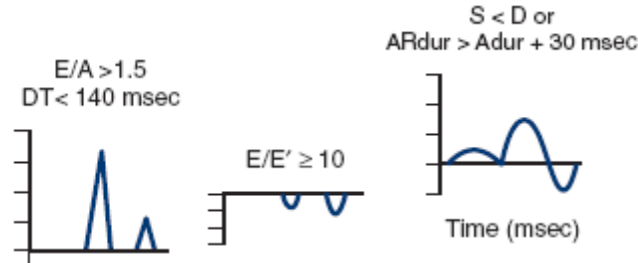


**Şekil-7:** İkinci derece diyastol fonksiyon bozukluğu

**Geri Dönüşümlü Restriktif Patern (Üçüncü Derece Diyastolik Fonksiyon Bozukluğu):** Restriktif diyastolik doluş terimi veya restriktif fizyoloji, restriktif kardiyomyopati'den ayrılmalıdır. Restriktif fizyoloji SV esneyebilirliğinde azalma ve SA basıncında belirgin artış yapan herhangi bir kalp hastalığı sonucu görülebilir. Dekompanse konjestif kalp yetersizliğine ilerlemiş restriktif kardiyomiyopati, ciddi koroner arter hastalığı, akut ciddi aort yetersizliği örnekleri sayılabilir. SA basıncında



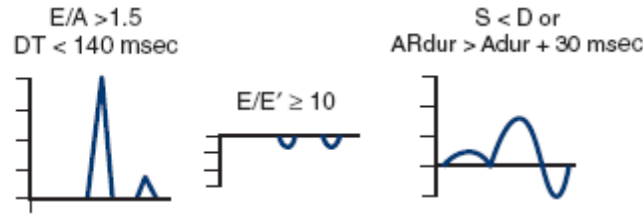
meydana gelen artış sonucunda mitral kapak daha erken açılır, İVGZ kısalır ve büyük bir başlangıç transmitral basınç farkı ile yüksek E hızı gelişir. Erken diyastolik doluş, SV esneyebilirliği kısıtlı olduğundan erken diyastolik basınç hızlı bir artış gösterir, SA ve SV basınçları çabuk eşitlenir ve bu da kısa bir DZ 'ye neden olur. Atriyal kasılma SA basıncını artırır, ancak A hızı ve süresi kısadır, çünkü SV basıncı önceden hızlı bir şekilde yükselmiştir. SV diyastolik basıncı belirgin yükseldiğinde, diyastol ortasında veya atriyal gevşeme anında diyastolik mitral kaçak görülebilir. Sonuçta restriktif fizyoloji; artmış E hızı (  $> 1$  m/sn ), azalmış A hızı (  $A < E$  ), kısalmış DZ (  $< 160$  ) ve İVGZ (  $< 70$  msn ) ile karakterizedir. Tipik olarak E/A oranı  $> 2$  dir ve bazen 5 den büyük olabilir (**Şekil-8**). Bu dönemde ki bulgular testlerle geri çevrilebilir olduğundan geri dönüşümlü restriktif örnek olarak adlandırılır ve üçüncü derece DFB gösterir.



**Şekil 8:** Üçüncü derece diyastolik fonksiyon bozukluğu

**Geri Dönüşümsüz Restriktif Örnek (Dördüncü Derece Diyastolik Fonksiyon Bozukluğu):** Mevcut kalp hastalığının ilerlemesi, SV esneyebilirliğinin daha da azalması ve SA basıncındaki artış neticesinde saptanan bulgular testlere cevap vermez hale gelir. Geri dönüşümsüz restriktif örnek olarak adlandırılan bu dönem grade 4 DFB bozukluğunu gösterir. Bu bulgu SV sistolik fonksiyon bozukluğuna bağlı olmaksızın kötü prognozun işaretidir<sup>59</sup>. Fonksiyonel kapasite NYHA sınıf 4 ile

uyumludur. Restriktif örnekte doluş basıncı çeşitli çalışmalarda 25 mmhg 'nın üzerinde tespit edilmiştir<sup>60</sup>. Geri dönüşümsüz restriktif örnekte, yüksek sol atriyum basıncı belirgin olarak azalmış SV esneyebilirliğinde hızlı ve kısa süreli doluşa neden olur ve yükselen SV basıncı A hızının ileri derecede azalmasına neden olur. Aynı zamanda artmış art yük nedeniyle PVa ters akım kaybolması da izlenir (**Şekil-9**). Bu dönemde atriyum fibrozuna bağlı atriyum fonksiyon bozukluğu ve atriyal sistolik yetersizlik tespit edilmiştir. Bazen sağlıklı gençlerde hızlı gevşeme ve hızlı emme nedeniyle yüksek sol ventrikül doluş basınçlı restriktif örneği taklit eden normal örneklere rastlanabilir.



**Şekil-9:** Dördüncü derece diyastolik fonksiyon bozukluğu

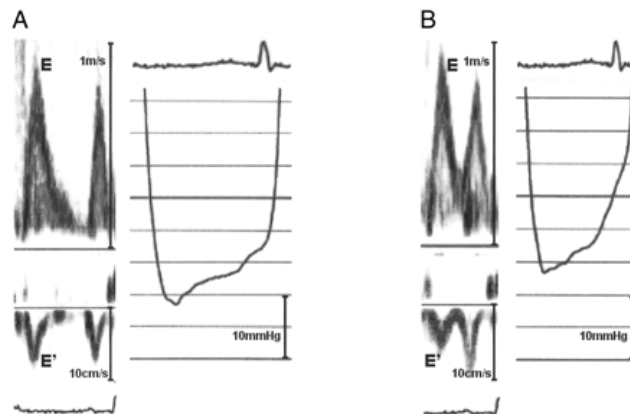
### 3.5 Diyastolik Stres Test

Normal ventrikülde, egzersizin yol açtığı sempatik aktivasyon gevşeme hızını artırarak (lusiotropik etki) elastik gevşemede artışa neden olur<sup>61</sup>. Buna ek olarak, artan kalp debisi ve önyük hem E, hem de A dalga hızlarının artmasına yol açar<sup>62,63,64</sup>. Gevşemenin bozulduğu hastalarda egzersizin ve dolayısıyla sempatik aktivasyon ile artan elastik gevşemenin ne derecede etkili olduğu, taşikardi ve artan önyük ile yükselen doluş basıncının transmitral akım paterninde ne gibi değişiklikler oluşturacağı tam olarak değerlendirilmemiştir.

Kalp yetmezliği kliniği ile başvuran hastaların 1/3'ünden fazlasında sistolik fonksiyonlar normaldir ve klinik semptomlar DFB'na bağlanmaktadır<sup>65,66,67</sup>. Diyastolik fonksiyon bozukluğunda KY semptomlarının ortaya çıkışı, patolojik miyokard gevşemesinin ve/veya artmış duvar sertliğinin, SV diyastolik doluşuna direnci artırarak sol atriyal basıncı ve dolayısıyla pulmoner arter kama basıncını (PAKB) yukseltmesiyle açıklanmaktadır.

Dinamik egzersiz sırasında diyastolik fonksiyon, artmış sempatik aktivasyon, taşikardi, artan önyük ve azalmış SV diyastolik doluş zamanı arasındaki kompleks etkileşimlerle belirlenir. Normal ventrikülün egzersize yanıtı, hızlanmış relaksasyon ve buna bağlı olarak artan elastik gevşemedir. Hem E hem de A hızlarının yukarıda belirtilen kompleks etkileşimler sonucunda egzersiz ile arttığı gösterilmiştir. İstirahat halinde relaksasyon bozukluğu gösteren sert miyokard, artan kardiyak debi, yükselen kan basıncı ve taşikardiyle oluşan egzersizin hemodinamik stresi altında relaksasyonunu hızlandırmayabilir ve bu durum ventriküler doluş bozukluğunda belirginleşmeye neden olabilir. Doluştaki direnç nedeniyle kanın yeterince ve hızla sol ventriküle girememesi, egzersiz sırasında ihtiyaç duyulan kardiyak debideki artışı sınırlar ve doluş basıncını yükseltir. Sonuç olarak, istirahatte semptomsuz olan hastalarda egzersizle dispne ve çabuk yorulma gibi semptomlar ortaya çıkar

**(şekil10).**



**Şekil 10:** Dinlenme (A) esnasında normal SV diyastol sonu basıncı olan hastanın egzersiz sonrası (B) artan SV diyastol sonu basıncı ve mitral ve anüler hızlara etkisi.

Koroner arter hastalığı olmasa bile, hipertrofik miyokard varlığında, koroner akım rezervinin egzersize azalmış yanıtı nedeniyle oluşan subendokardiyal iskemi, egzersiz sırasında DFB'u daha da belirginleştirebilir.

Normal bireylerde istirahatte ölçülen diyastolik performansın egzersiz kapasitesi üzerine olan etkilerinin incelendiği bir araştırmada, yüksek E/A oranı, yüksek vital kapasite, düşük beden kütle indeksi, genç yaş ve hemogloblin konsantrasyonunun daha iyi egzersiz kapasitesinin bağımsız belirleyicileri olduğu gösterilmiştir<sup>68</sup>. Yine normal kişilerde yapılan bir çalışmada, E/A oranı egzersiz kapasitesini belirleyen faktör olarak saptanırken<sup>69</sup>, hipertansif ve sağlıklı kişilerin karşılaştırıldığı başka bir araştırmada istirahatteki SV Doppler doluş indekslerinin egzersiz kapasitesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

#### **4. AMAÇ**

Bizde bu bulgulardan yola çıkarak, kliniğimize efor dispnesi ile başvuran hipertansif hastaların diyastolik fonksiyon parametrelerinin değerlendirilmesi, bu parametrelerin egzersiz sonrası değişikliklerinin belirlenmesi ve egzersiz öncesi ve sonrası diyastolik fonksiyon parametrelerinin efor kapasitesi ile karşılaştırılması amacıyla bu çalışmayı planladık.

## 5. GEREÇ VE YÖNTEMLER :

### 5.1 Hasta Seçimi :

Çalışmamızda 01.11.2010 ile 21.12.2010 tarihleri arasında hastanemiz kardiyoloji polikliniğine efor dispnesi tarifleyen ve HT öntanısıyla başvuran, yapılan efor testinde iskemik değişiklik saptanmayan SV fonksiyonları normal olan hastalar alındı. Yaşları ortalama  $51.0 \pm 8.96$  olan, toplam 50 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya alınan 50 hastanın 29'u (%58) erkek, 21'i (%42) kadındı.

#### *Dışlanma Kriterleri :*

1. Normal sinüs ritmi dışında ritmi olan
2. Diabetes mellitüsü olan hastalar
3. Koroner arter hastalığı olan hastalar
4. Yapılan ekokardiyografide hafif derecenin üzerinde mitral yetersizlik/darlık veya aort yetersizlik/darlık saptananlar
5. Başka kardiyak hastalığı olanlar (kardiyomyopati, kalp yetmezliği hikayesi vb. olanlar)
6. Yapılan treadmill testinde iskemiye ait bulgu saptanan hastalar
7. Protez kalp kapağı olanlar
8. Üre, kreatinin yüksekliği ya da böbrek yetmezliği olan hastalar

9. Yakın zamanda geçirilmiş serebrovasküler hastalığı olanlar

10. 30 yaş altı ve 70 yaş üzerinde ki hastalar çalışma dışı bırakıldı.

## **5.2 Çalışma Protokolü :**

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların yaş, cinsiyet, sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, nabız basıncı, beden-kitle indeksi (BKİ), KVH risk faktörleri ve mevcut tedavileri kaydedildi. Tüm hastalarda 12 saatlik açlık sonrası brakial venden venöz kan örnekleri alındı. Alınan kan örneklerinden; total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliserid, açlık kan şekeri (AKŞ), kan üre azotu (BUN), kreatinin düzeylerine hastanemiz biyokimya laboratuvarında bakıldı. Tüm hastaların glomerular filtrasyon hızı (GFR) hesaplandı. Tüm hastalara Bruce protokolü ile efor testi yapıldı ve iskemik değişiklik olmadığı gösterildi. Tüm hastaların rutin TTE incelemesi yapıldı. Sol ventrikül fonksiyonları değerlendirilerek çalışmaya alınıp alınmayacakları belirlendi.

Çalışma yerel etik komite tarafından onaylandı. Tüm hastalar çalışma konusunda bilgilendirildi ve aydınlatılmış onam formu imzalatıldı.

## **5.3 Biyokimyasal İncelemeler :**

Hastalardan 12 saatlik açlığı takiben açlık kan şekeri, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliserid, BUN, kreatinin ölçümü için minimal turnike uygulaması ile brakial venden antikoagülsüz tüplere toplam 10 ml kan örneği alındı.

Erkekler için : [ (140-yaş) x ağırlık(kg) ] / 72 x serum kreatinin (mg/dl) şeklinde ifade edilen Mayo Klinik “Cockcroft-Gault” formülü ile GFR hesaplandı. Kadınlarda GFR hesaplamak için bu formülle bulunan değer 0.85 ile çarpıldı.

#### **5.4 Ekokardiyografik İncelemeler:**

Tüm hastalara, doktor tarafından istirahat halinde, 45° sol yan dekübitus pozisyonunda ekokardiyografik inceleme yapıldı. M-mode, iki boyutlu ve renkli akım Doppler kayıtları, “Siemens Acuson Sequoia C256” ve “General Electric Vivid 3” ekokardiyografi cihazları kullanılarak yapıldı. 2.5-3.5 MHz’lik transdüserler, gerektiğinde harmonik görüntüleme kullanıldı. Parasternal kısa ve uzun aks görüntüleri ile, apikal dört boşluk ve iki boşluk pozisyonunda, iki boyutlu görüntüleme yapıldı. Ekokardiyografik inceleme sırasında eş zamanlı elektrokardiyografi (EKG) ve kalp hızı takibi yapıldı. Tüm ölçümler en az üç kez tekrar edilip ortalamaları alındı.

Standart M-mode ölçümleri, Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti’ nin önerilerine göre yapıldı ve interventriküler septum ile sol ventrikül arka duvar kalınlığı ölçüldü<sup>70</sup>.

Sol ventrikül bölgesel duvar hareketleri Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti’ nin önerilerine göre 17 segment modeline göre dikkatle incelendi. Sol ventrikül sistolik ve diyastolik volümleri ile, ejeksiyon fraksiyonu (EF); iki planlı apikal (2 ve 4 boşluk) görüntülerde, “modifiye Simpson” metodu kullanılarak hesaplandı<sup>67</sup>. Normal sol ventrikül sistolik fonksiyonu; normal sol ventrikül diyastol sonu ve sistol sonu çapları, majör bölgesel kasılma kusurunun olmaması, EF’nin > % 50 olması olarak tanımlandı.

Apikal dört boşluk görüntüsünde, renkli Doppler kullanılarak mitral kapak, aort ve triküspit kapak yapı ve fonksiyonları değerlendirildi. "CW Doppler" tekniği kullanılarak, pik triküspit yetersizlik akım hızı elde edildi ve "modifiye Bernoulli" denklemi yardımıyla sağ ventrikül-sağ atriyum arasındaki pik basınç gradiyenti hesaplandı. Bu değere sağ atrium basıncı eklenerek sistolik pulmoner arter basıncı (SPAB) elde edildi<sup>71</sup>. Sağ atrium basıncı subkostal pencereden inferiyor vena kavanın maksimum çapı ve inspiyumdaki kollaps derecesine göre hesaplandı<sup>72</sup>. Pulmoner hipertansiyon SPAB  $\geq$  40 mm Hg olması olarak tanımlandı<sup>73</sup>

### **Diyastolik Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi :**

Tüm hastaların SV diastolik fonksiyonları değerlendirildi. Bu amaçla hastaların mitral akım hızlarını değerlendirmek için apikal dört boşluk görüntüleme 'PW Doppler' örnek volümü diyastolde mitral yaprakçıkların ucuna gelecek şekilde yerleştirildi ve akım hız profilleri kaydedildi. Bu kayıttan Erken diyastolik dolum hızı, geç diyastolik dolum hızı, geç diyastolik dolum hızının süresi, izovolümik gevşeme zamanı ve deselerasyon hızı hesaplandı.

Tüm hastaların pulmoner venöz akım örnekleri apikal 4 boşluk görüntüde 'PW Doppler' örnek volümü pulmoner ven akımının 0,5 mm içine yerleştirilerek alındı. Hastaların sistolik dalga hızı, diyastolik dalga hızı, atriyal geri akım hızı ve atriyal geri akım süresi hesaplandı.

Tüm hastalarda 'PW doku Doppler görüntüleme' apikal görüntüleme mitral anüler akım hızları ölçülerek yapıldı. Örnek volümü sol ventrikülün lateral ve septal duvarında mitral anulus bileşkesinin 0,5-1 cm üzerine konularak sistolik ve diyastolik akım örneği alındı. Erken diastolik, geç diyastolik ve sistolik hızları ölçüldü<sup>74</sup>.



Bu elde edilen veriler kullanılarak tüm hastaların istirahat E/A ve E/e' oranları hesaplandı. Hastalar diyastolik fonksiyon bozukluğuna göre sınıflandırıldı. Hastaların E/e' oranları, sekizden büyük ve küçük değerde olmalarına göre iki gruba ayrılarak egzersiz öncesi ve sonrası ortaya çıkan diyastolik parametrelerle ve efor kapasitesiyle karşılaştırıldı.

### **Egzersiz Stres Protokolü:**

İstirahat halinde yapılan konvansiyonel ve doku Doppler ekokardiyografik incelemenin sonrasında hastalara dikey bisiklet ergometri ile 50 watt'lık 3 dakikalık egzersiz yapıldı. Hastalara egzersiz öncesinde ve sonrasında 'Borg' skalası (*Tablo-4*) kullanılarak dispne düzeyleri belirlendi<sup>75</sup>.

**Tablo 4:** Dispne değerlendirilmesinde kullanılan 'Borg' skalası

<b>'Borg' Skalası</b>			
0	Hiç bir şey yok	6	
1	Çok hafif	7	Çok zor
2	Oldukça hafif	8	
3	Orta	9	
4	Bazen zor	10	Çok çok zor
5	Sabit		

### **Egzersiz Sonrasında Değerlendirme:**

Hastalara yapılan bisiklet egzersiz stres sonrasında hastalardan Doppler ve doku Doppler ekokardiyografi ile egzersiz öncesi değerlendirilen parametreler tekrar

değerlendirildi ve istirahatte ölçülen parametrelerle arasında ki fark karşılaştırıldı. Ayrıca hastaların diyastolik fonksiyon rezerv indeksleri (DFRİ)

**DFRİ=(istirahat e'- egzersiz e') x istirahat e'** formülü kullanılarak hesaplandı.

### **5.5- İstatiksel Analiz:**

Çalışmada elde edilen veriler değerlendirilirken, istatistiksel analizler için "Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 17" programı kullanıldı ve tamamlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma) yanısıra, niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırılmalarında 'Oneway Anova' testi ve 'Student's t' testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren parametreler arasındaki ilişkinin değerlendirilmesinde 'Pearson' korelasyon testi, normal dağılım göstermeyen parametreler arasındaki ilişkinin incelenmesinde 'Spearman's rho' korelasyon testi kullanıldı. 'Pearson' korelasyon analizlerinde, korelasyon katsayısı (r) hesaplandı. Korelasyon katsayısı (0 ile 0.25) arasında olanlar çok zayıf derecede, (0.25 ile 0.50) arasında olanlar zayıf derecede, (0.50 ile 0.69) arasında olanlar orta derecede, (0.70 ile 0.89) arasında olanlar yüksek derecede ve (0.90 ile 1.0) arasında olanlar çok yüksek derecede korele olarak tanımlandı. Hastaların egzersiz sonrası 'Borg' indeksinin, istirahat ve egzersiz sonrası E/e' ile öngördürücü değerlerinin tanımlanması için "receiver operating curve" (ROC) analizi yapıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık p<0.05 düzeyinde değerlendirildi.

## 6. BULGULAR

### 6.1 Demografik Veriler

Çalışmaya 50 hipertansif hasta dahil edildi. Bu hastaların 29'u (%58) erkek, 21'i (%42) kadındı. Çalışmaya alınan erkek hastaların yaş ortalaması  $48.03 \pm 8.8$ , kadın hastaların yaş ortalaması  $55.1 \pm 6.6$  olarak bulundu ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik verileri **Tablo-5**'de gösterilmiştir. Tüm hastalar değerlendirildiğinde yaş ortalaması  $51.0 \pm 8.6$  olarak bulundu.

**Tablo 5:** Çalışmaya alınan hastaların demografik verileri

Tüm hastalar(n=50)	
Yaş (yıl)	$51.0 \pm 8.96$
Cinsiyet	
Erkek (%)	29 (58)
Kadın (%)	21 (42)
Boy (cm)	$165.8 \pm 8.0$
Kilo (kg)	$77.8 \pm 8.8$
Vücut kitle indeksi ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	$28.23 \pm 3.19$
Vücut yüzey alanı ( $\text{m}^2$ )	$1.85 \pm 0.13$

<b>Sistolik kan basıncı (mmHg)</b>	130.8±11.2
<b>Diyastolik kan basıncı (mmHg)</b>	84.8±9.7
<b>Ortalama kan basıncı</b>	100.4±10.49
<b>Nabız Basıncı</b>	46.0±6.9
<b>Kalp hızı (vuru/dak)</b>	73.7±10.2

Hastalar kardiyovasküler risk faktörlerinden sigara kullanımı, hiperlipidemi varlığı, obezite ve aile hikayesi açısından değerlendirilerek bu bilgiler Tablo-6'da özetlenmiştir.

**Tablo-6:** Kardiyovasküler risk faktörleri

	<b>Hastalar (n=50)</b>
<b>Sigara kullanımı (%)</b>	17 (34)
<b>Aile öyküsü (%)</b>	15 (30)
<b>Obezite (%)</b>	13 (26)

Çalışmaya dahil edilen hastaların kolesterol düzeyleri, plazma glukozları, kan üre azotu (BUN) ve kreatinin düzeyleri değerlendirildi. Kreatinin değerleri Cockcroft Gault formülü ile değerlendirilerek glomerüler filtrasyon değerleri belirlendi (**Tablo-7**).

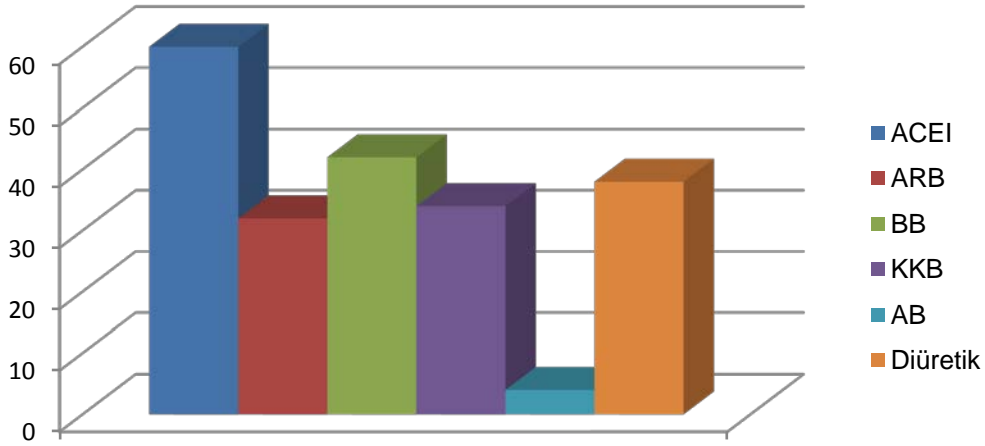
**Tablo-7:** Hastaların biyokimyasal değerleri

	<b>Hastalar (n=50)</b>
<b>Total kolesterol (mg/dl)</b>	216,1 ± 31.0
<b>HDL kolesterol (mg/dl)</b>	46.1 ± 7.6
<b>LDL kolesterol (mg/dl)</b>	137.3 ± 26.7
<b>Trigliserid (mg/dl)</b>	166.0 ± 32.5
<b>Açlık plazma glukozu (mg/dl)</b>	98.6 ± 3.2
<b>BUN (mg/dl)</b>	16.0 ± 1.9

<b>Kreatinin (mg/dl)</b>	0.91 ± 0.10
<b>GFR (ml/dak)</b>	97,7± 23,5

BUN: kan üre azotu, GFR: glomerüler filtrasyon hızı, HDL: yüksek dansiteli lipoprotein, LDL: düşük dansiteli lipoprotein

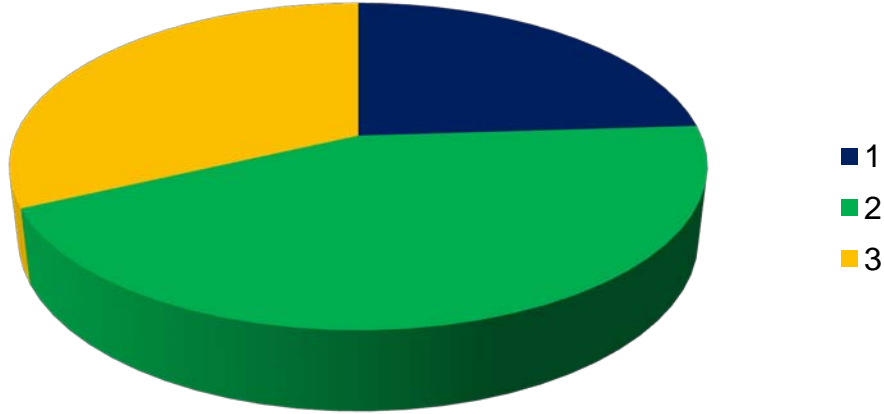
Bu hastaların hepsi New York Kalp Cemiyeti sınıflamasına göre sınıf I-II efor dispnesi tariflemekteydi. Hastalar mevcut kullandıkları antihipertansif tedaviler açısından değerlendirildi. Hastaların 30'u (%60) anjiyotensin değıştirici enzim inhibitörü (ACEI) kullanırken, 21'i (%42) beta-bloker tedavi altındaydı. Hastaların kullandıkları diğer antihipertansif tedaviler ile ilgili bilgi **Şekil- 11**'de gösterilmiştir.



**Şekil-11** : Kullanılan antihipertansiflerin dağılımı

Hastaların kullandığı antihipertansif ilaçlar değerlendirildiğinde; tek ilaç ile tansiyon değerleri kontrol altında olan hasta sayısı 12 (%24) idi. Kan basıncı kontrolü amacıyla kullanılan antihipertansif tedavi dağılımı **Şekil- 12**'de gösterilmiştir.

## Anti-hipertansif tedavi



Sekil-12: Antihipertansif ilaç sayısı dağılımı

### 6.2 Ekokardiyografik Veriler

Hastaların ekokardiyografik parametreleri Tablo-8'de verilmiştir. Hastaların SV diyastolik ve sistolik çapları ve diyastolik ve sistolik volümleri normal sınırlarda tespit edildi. Benzer şekilde SVEF'ları normal sınırlar içerisindeydi. Hastaların SV Kitle indeksleri değerlendirilerek, SV hipertrofisi olan hastalar belirlendi. Hastaların 24'ünde (%48) SV hipertrofisi mevcuttu. SV hipertrofisi olan hastalar beraberinde göreceli duvar kalınlığı ile değerlendirildiğinde; 19 (%38) hastada konsantrik SV hipertrofisi gözlenirken, 5 (%10)'unda egzantrik SV hipertrofisi tespit edildi.

Tablo-8: Hastaların konvansiyonel ekokardiyografik değişkenleri

	Hastalar (n=50)
Sol ventrikül diyastol sonu çap (cm)	5.01±0.22
Sol ventrikül sistol sonu çap (cm)	3.42±0.22
Sol ventrikül diyastol sonu volüm (ml)	127.5±16.9
Sol ventrikül sistol sonu volüm (ml)	55.5±10.7

<b>Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyon (%)</b>	61.9±3.4
<b>İnterventriküler septum kalınlığı (cm)</b>	1.13±0.12
<b>Arka duvar kalınlığı (cm)</b>	1.09±0.12
<b>Sol atriyum çapı (cm)</b>	3.83±0.18
<b>Sol atriyum alanı (cm<sup>2</sup>)</b>	20.4±3.1
<b>Sol atriyum volüm (ml)</b>	59.6±16.5
<b>Sol atriyum volüm indeksi (ml/m<sup>2</sup>)</b>	32.4±9.5
<b>Sağ atriyum çapı (cm)</b>	3.42±0.11
<b>Sağ ventrikül çapı (cm)</b>	2.4±0.11
<b>Atım volümü (ml)</b>	5.28±1.13
<b>Kardiyak debi (L/dk)</b>	71.31±9.10
<b>Kardiyak indeks (L/dk/m<sup>2</sup>)</b>	3.86±0.54

Hastaların sol atriyum çapları, sol atriyum maksimum alanları ve volüm indeksleri normal sınırlar içerisindeydi. Tüm grupta sağ atriyum ve sağ ventrikül sistolik çapı normal olarak bulundu. Hastaların atım volümü, kardiyak debi ve kardiyak indeks verileri normal sınırlar içerisinde izlendi. Hastalar diyastolik fonksiyon bozukluğu evrelerine göre sınıflandırıldı. Birinci derece diyastolik fonksiyon bozukluğu olan 10 hasta (%20), ikinci derece DFB olan 6 hasta (%12) bulundu (Tablo-9).

**Tablo-9:** Hastalarda tespit edilen diyastolik fonksiyon bozukluğu dereceleri

	<b>Hastalar (n=50)</b>
<b>Normal diyastolik fonksiyon</b>	34 (%68)
<b>1. derece diyastolik fonksiyon bozukluğu</b>	10 (%20)
<b>2. derece diyastolik fonksiyon bozukluğu</b>	6 (%12)

Hastaların istirahat ve egzersiz sonrası kalp hızı, kan basınçları, mitral diyastolik akım hızları ve mitral annuler akım hızları değerlendirildi (**Tablo-8 ve 10**). İstirahat ve egzersiz sonrası kalp hızı, sistolik ve diyastolik kan basınçları arasında önemli

derecede anlamlı fark tespit edildi. 'Borg' skalasına göre tanımlanan efor dispnesi egzersiz ile belirgin olarak artmış olarak gözlemlendi.

**Tablo-10:** İstirahat ve egzersiz sonrası hemodinamik veriler

	İstirahat	Egzersiz Sonrası	p değeri
<b>Kalp hızı (vuru/dk)</b>	73.7±10.2	101.9±5.3	<0.0001
<b>SKB (mmHg)</b>	130.8±11.2	151.2±8.4	<0.0001
<b>DKB (mmHg)</b>	84.8±9.7	97.4±7.5	<0.0001
<b>OKB (mmHg)</b>	100.4±10.4	117.8±8.2	<0.0001
<b>Borg İndeksi</b>	0.24±0.62	2.98±1.39	<0.0001

DKB: diyastolik kan basıncı, OKB: ortalama kan basıncı, SKB: sistolik kan basıncı

Mitral diyastolik akım üzerinden ölçülen erken diyastolik akım hızının (E) egzersiz sonrası önemli derecede arttığı gözlemlendi ( $0.76\pm 0.11$  m/sn vs  $0.91\pm 0.14$  m/sn,  $p<0.0001$ ). Geç diyastolik atriyal akım (A) hızı, istirahat ve egzersiz sonrasında benzer olarak bulundu ve aralarında istatistiksel anlamlı fark izlenmedi ( $0.75\pm 0.14$  m/sn vs  $0.75\pm 0.18$  m/sn,  $p=0.77$ ). Mitral diyastolik akım E/A oranı egzersiz sonrasında önemli derecede artmış olarak gözlemlendi ( $0.99\pm 0.34$  vs  $1.34\pm 0.55$ ,  $p<0.0001$ ).

Pulmoner ven akımı üzerinden sistolik (S) ve diyastolik (D) akım hızları belirlendi. S/D oranının egzersiz sonrasında belirgin düzeyde azaldığı tespit edildi ( $0.92\pm 0.21$  vs  $0.85\pm 0.20$ ,  $p=0.033$ ). Pulmoner ven akımı üzerinden belirlenen atriyal geri akım hızında (PV-A) egzersiz sonrası istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış gözlemlendi ( $0.29\pm 0.11$  m/sn vs  $0.33\pm 0.09$  m/sn,  $p=0.012$ ).

Mitral annuler bölgeden doku Doppler ile e' ve a' hızları, hem septal hem de lateral bölgeden hesaplandı. Ortalama değerleri göz önüne alındığında, istirahat ve egzersiz



sonrası değerlerde anlamlı fark tespit edilmedi. Ancak E/e' oranı değerlendirildiğinde; hem ortalama değerlerde, hem de lateral ve septal bölgeden yapılan ölçümlerin ayrı ayrı değerlendirilmesi sonucunda, istirahat ve egzersiz sonrası, istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı fark olduğu gözlemlendi (**Tablo-11**).

**Tablo-11:** Hastaların istirahat ve egzersiz sonrası diyastolik fonksiyon verileri

	<b>İstirahat</b>	<b>Egzersiz sonrası</b>	<b>p değeri</b>
<b>MK E dalga hızı (m/sn)</b>	0.76±0.11	0.91±0.14	<0.0001
<b>MK A dalga hızı (m/sn)</b>	0.75±0.14	0.75±0.18	0.779
<b>Deselerasyon zamanı (msn)</b>	205.7±36.9	233.4±61.6	0.002
<b>IVGZ (msn)</b>	105.6±18.2	109.7±21.5	0.242
<b>MK E/A oranı</b>	0.99±0.34	1.34±0.55	<0.0001
<b>PV-S dalga hızı (m/sn)</b>	0.59±0.10	0.57±0.10	0.271
<b>PV-D dalga hızı (m/sn)</b>	0.67±0.14	0.69±0.15	0.312
<b>PV S/D oranı</b>	0.92±0.21	0.85±0.20	0.033
<b>PV-A dalga hızı (m/sn)</b>	0.29±0.11	0.33±0.09	0.012
<b>MK-A dalga-PV A dalga farkı</b>	5.06±15.46	-10.32±17.04	<0.0001

(msn)			
e'	0.11±0.02	0.11±0.01	0.446
a'	0.11±0.01	0.11±0.01	0.849
E/e'	6.36±0.73	8.22±1.98	<0.0001
Lateral E/ e'	5.99±0.94	8.22±2.27	<0.0001
Septal E/ e'	6.90±0.85	8.26±1.78	<0.0001

A: mitral kapak diyastolik geç atriyal akım hızı, E: mitral kapak erken diyastolik akım hızı, IVRZ: isovolümik gevşeme zamanı, PV- S: pulmoner sistolik akım, PV-A: pulmoner ven diyastolik akım hızı, e': mitral annulus doku Doppler erken diyastolik hızı, a': mitral annulus doku Doppler geç atrial hız

Hastalar E/e' değerlerinin 8'in altında ve üzerinde olmasına göre 2 alt gruba ayrıldı.

Bu iki alt grupta hemodinamik ve ekokardiyografik veriler incelendi (**Tablo-12 ve 13**).

Hastaların hemodinamik verileri açısından gruplar arasında anlamlı fark gözlenmedi.

**Tablo-12:** E/e' değerine göre hemodinamik verilerin karşılaştırılması

	E/e'<8 (n=21)	E/e'≥8 (n=29)	p değeri
Yaş	50.19±7.64	51.59±9.47	0.58
VKI (kg/m <sup>2</sup> )	24.5±2.5	28.7±3.5	0.19
SKB (mmHg)	134.2±10.0	128.2±11.5	0.06
DKB (mmHg)	86.6±10.8	83.4±8.7	0.25
OKB (mmHg)	102.8±11.3	98.6±9.6	0.16
Nabız basıncı	47.6±7.6	44.8±6.3	0.16
Kalp hızı (vuru/dak)	70.0±8.8	76.4±10.5	0.02
Kardiyak debi	73.3±9.85	69.8±8.39	0.18
Atım volümü	5.39±1.13	5.21±1.13	0.58
Kardiyak indeks	4.0±0.56	3.77±0.51	0.14

DKB: diyastolik kan basıncı, OKB: ortalama kan basıncı, SKB: sistolik kan basıncı, VKİ: vücut kitle indeksi

Ekokardiyografik veriler incelendiğinde; SV sistol sonu çapı E/e' yüksek olan hastalarda daha geniş olarak saptandı ( $3.32\pm 0.18$  cm vs  $3.50\pm 0.22$  cm,  $p=0.005$ ). Sol ventrikül sistol sonu volümü de bu hasta grubunda artmış olarak tespit edildi ( $50.6\pm 9.5$  ml vs  $59.0\pm 10.2$  ml,  $p=0.005$ ). Hastaların SVEF'u değerleri, duvar kalınlıkları, sol atriyum, sağ atriyum ve sağ ventrikül değişkenleri arasında gruplar arasında anlamlı fark gözlenmedi (**Tablo-13**).

**Tablo-13:** Sol ventrikül diastolik dolum basınçlarına göre hastaların ekokardiyografik verileri.

	<b>E/e' &lt;8</b> <b>(n=21)</b>	<b>E/e' ≥8</b> <b>(n=29)</b>	<b>p değeri</b>
<b>SVDSÇ (cm)</b>	4.96±0.22	5.04±0.21	0.200
<b>SVSSÇ (cm)</b>	3.32±0.18	3.50±0.22	0.005
<b>SVDSV (ml)</b>	122.9±20.8	130.9±12.7	0.09
<b>SVSSV (ml)</b>	50.6±9.5	59.0±10.2	0.005
<b>SVEF (%)</b>	61.05±3.33	61.9±3.50	0.345
<b>IVSK (cm)</b>	1.09±0.14	1.16±0.11	0.07
<b>ADK (cm)</b>	1.07±0.12	1.11±0.12	0.372
<b>SV kitle indeksi</b>	105.3±22.2	112.6±16.6	0.19
<b>GDK</b>	0.42±0.05	0.43±0.04	0.48
<b>SoA çapı (cm)</b>	3.83±0.15	3.83±0.20	0.91
<b>SoA alan (cm<sup>2</sup>)</b>	20.42±3.32	20.48±3.09	0.946
<b>SoAVİ (ml/m<sup>2</sup>)</b>	33.8±10.8	31.4±8.6	0.389
<b>SAÇ (cm)</b>	3.4±0.13	3.4±0.10	0.442
<b>SVÇ (cm)</b>	2.43±0.14	2.48±0.07	0.113
<b>DFRİ</b>	10.23±7.29	12.03±7.83	0.414

ADK: arka duvar kalınlığı, IVSK: interventriküler septum kalınlığı, DFRİ: diyastolik fonksiyon rezerv indeksi, GDK: göreceli duvar kalınlığı, SoA: sol atriyum, SAÇ: sağ atriyum çapı, SVÇ: sağ ventrikül çapı, SV: sol ventrikül, SVEF: sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, SVDSÇ: sol ventrikül diyastol sonu çapı, SVSSÇ: sol ventrikül sistol sonu çapı, SVDSV: sol ventrikül diyastol sonu volümü, SVSSV: sol ventrikül sistol sonu volümü

Egzersiz sonrası SV diyastolik dolum basınçlarının artışı ile ilgili bağımsız değişkenler değerlendirildi. Sistolik ve diyastolik KB'larının yanı sıra VKİ, SVH'si, SoAVİ'nin bağımsız öngördürücü olduğu tespit edildi (**Tablo-14**).

**Tablo-14.** Egzersiz sonrası yükselen sol ventrikül diyastolik dolum basıncını öngördüren değişkenler

	$\beta$	p değeri
<b>SKB (mmHg)</b>	-1.197	0.007
<b>DKB (mmHg)</b>	1.348	0.002
<b>SVEF (%)</b>	-0.459	0.002
<b>SoAVİ (ml/m<sup>2</sup>)</b>	-0.575	<0.0001

DKB: diyastolik kan basıncı, SKB: sistolik kan basıncı, SVEF: sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, SoVİ: sol atriyum volüm indeksi

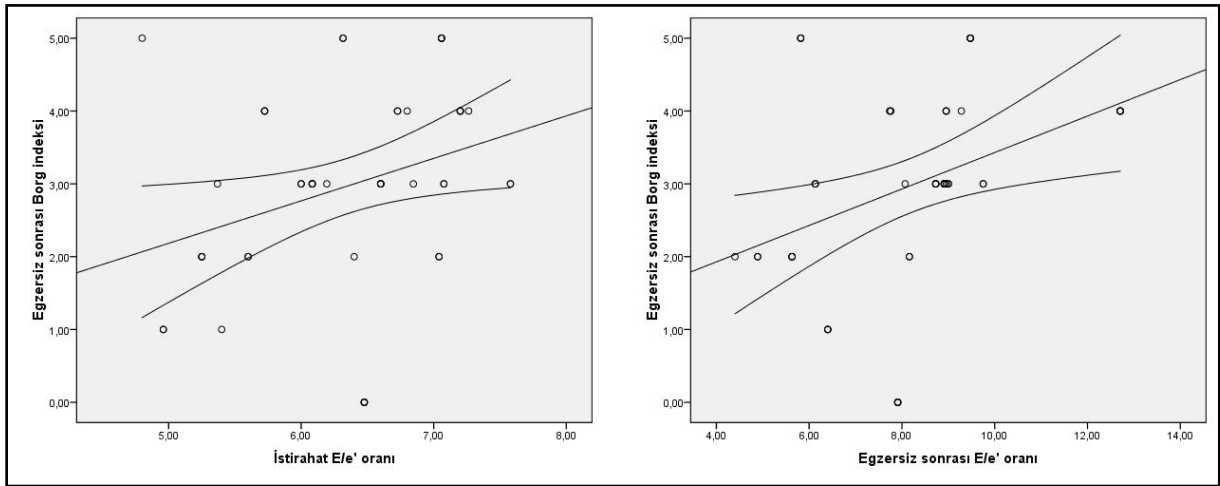
Sol ventrikül hipertrofisi olan hastaların istirahat halinde ölçülen E/A oranı SVH'i olmayan hastalara göre anlamlı oranda daha düşüktü ( $0.85\pm 0.22$  vs.  $1.12\pm 0.38$ ,  $p=0,005$ ). Sol ventrikül hipertrofisi olan hastaların istirahat halinde ölçülen E/e' oranı da SVH'i olmayan hastalara oranla anlamlı derecede daha yüksek saptandı ( $6.62\pm 0.50$  vs.  $6.12\pm 0.83$ ,  $p=0.013$ ). Egzersiz sonrası SVH olan hastaların E/A oranında ki artış SVH'i olmayan hastalara göre anlamlı derecede daha az oldu ( $1.13\pm 0.21$  vs.  $1.52\pm 0.69$ ,  $p=0.01$ ). Egzersiz sonrası SVH olan hastaların E/e' düzeylerindeki artış SVH olmayan hastalara oranla istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek bulundu ( $8.85\pm 2.04$  vs.  $7.59\pm 1.76$ ,  $p=0.02$ ) (**Tablo-15**).

**Tablo-15:** Sol ventrikül hipertrofisi ile istirahat ve egzersizde ölçülen E/A ve E/e' oranları arasındaki ilişki

	SVH olanlar (n=24)	SVH olmayanlar (n=26)	p değeri
İstirahat E/A	0.85±0.22	1.12±0.38	0.005
İstirahat E/e'	6.62±0.50	6.12±0.83	0.013
Egzersiz E/A	1.13±0.21	1.52±0.69	0.01
Egzersiz E/e'	8.85±2.04	7.59±1.76	0.02

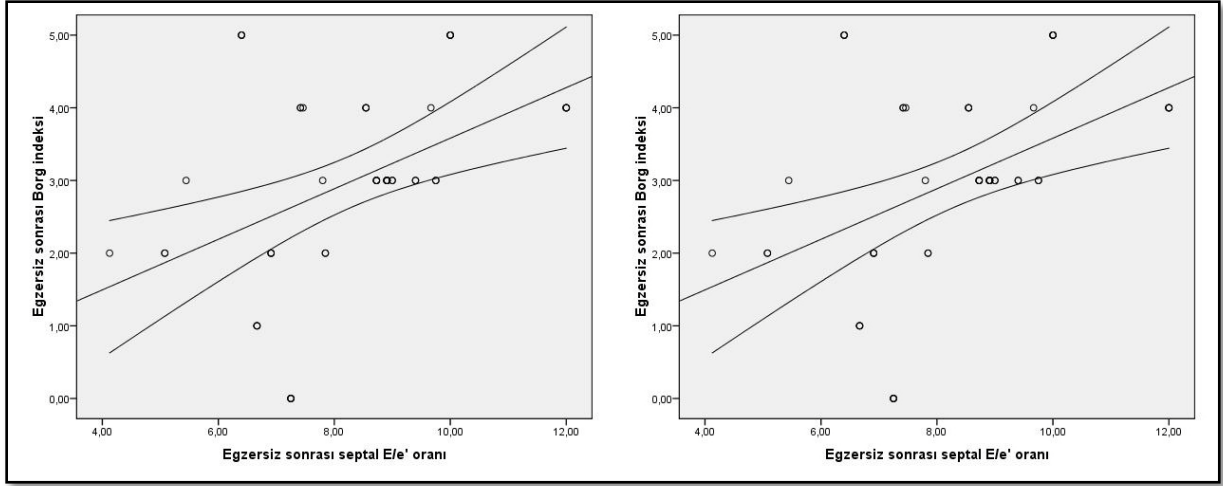
### 6.3 Korelasyon Analizleri

Hastaların egzersiz sonrasında değerlendirilen Borg dispne indeksleri ile ekokardiyografik verileri arasındaki ilişki araştırıldı. Borg indeksi ile hastanın istirahatte ölçülen E/e' oranı arasında ileri derecede anlamlı ilişki tespit edildi ( $r=0.285$ ,  $p=0.008$ ). Benzer şekilde, egzersiz sonrası E/e' oranı arasında da anlamlı korelasyon vardı ( $r=0.372$ ,  $p=0.001$ ) (**Şekil- 13**).



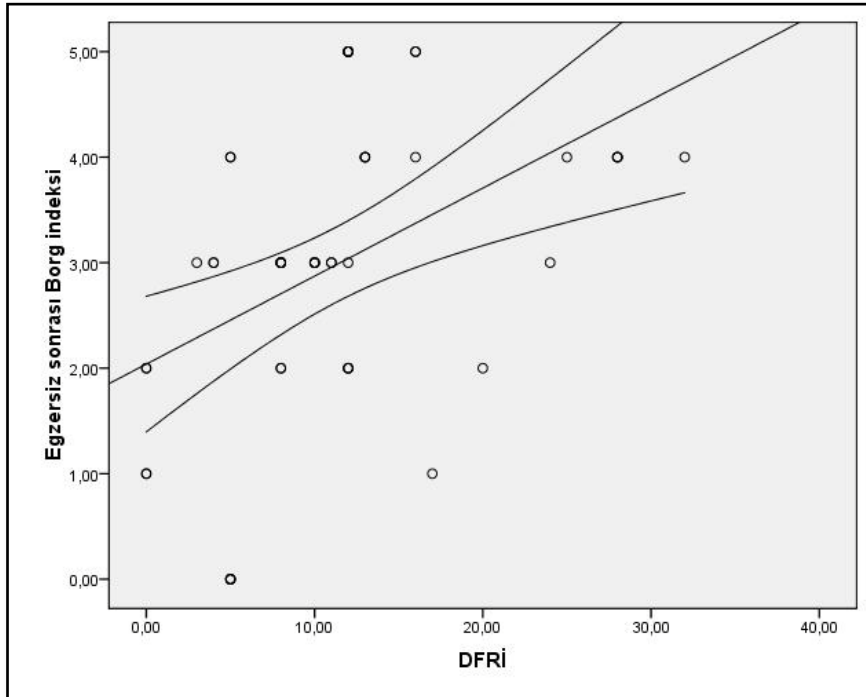
**Şekil- 13:** Egzersiz sonrası Borg indeksi ile E/e' oranı arasındaki korelasyon analizi

Aynı ilişkinin mitral annulus lateral bölgesinden ( $r=0.310$ ,  $p=0.004$ ) ve septal bölgesinden ( $r=0.364$ ,  $p=0.001$ ) değerlendirilen E/e' oranı içinde devam ettiği tespit edildi (**Şekil-14**).



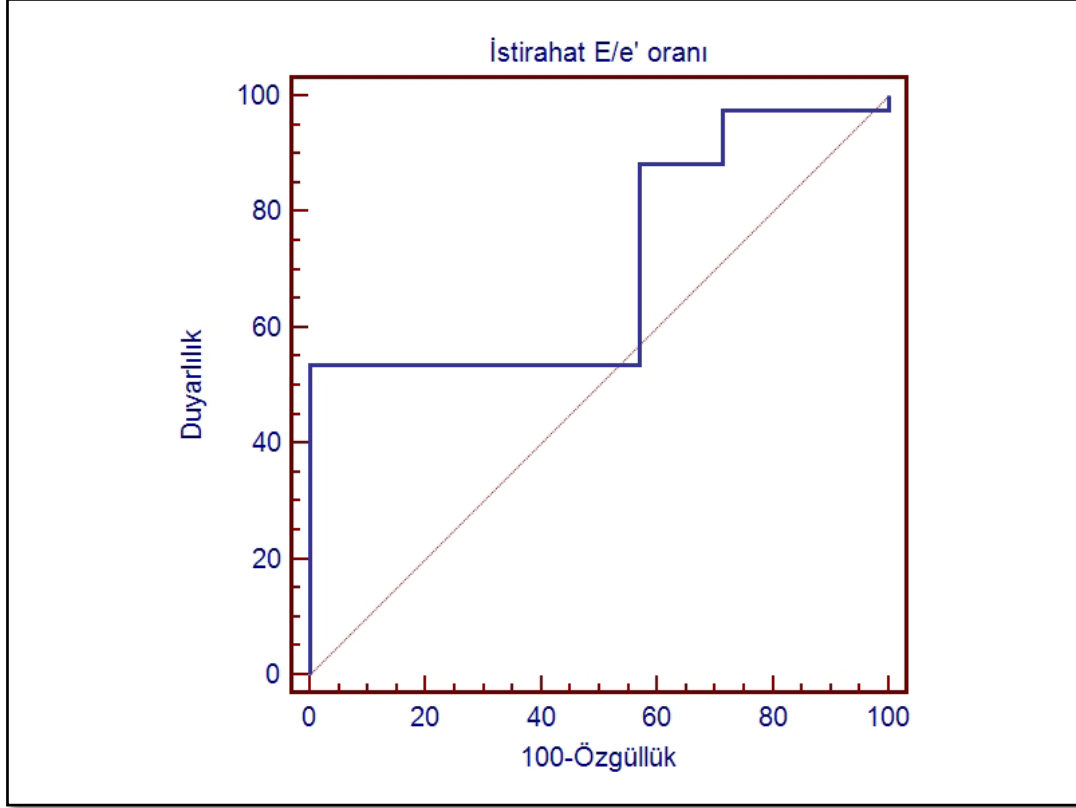
**Şekil-14:** Egzersiz sonrası Borg indeks değerleri ile lateral ve septal E/e' oranı arasındaki ilişki

Yapılan incelemede Borg indeksi ile istirahat E/A oranı arasında anlamlı ilişki gözlenmedi. Borg indeksi ile DFRİ arasında pozitif yönde önemli derecede korelasyon saptandı ( $r=0.412$ ,  $p<0.0001$ ) (**Şekil-15**).

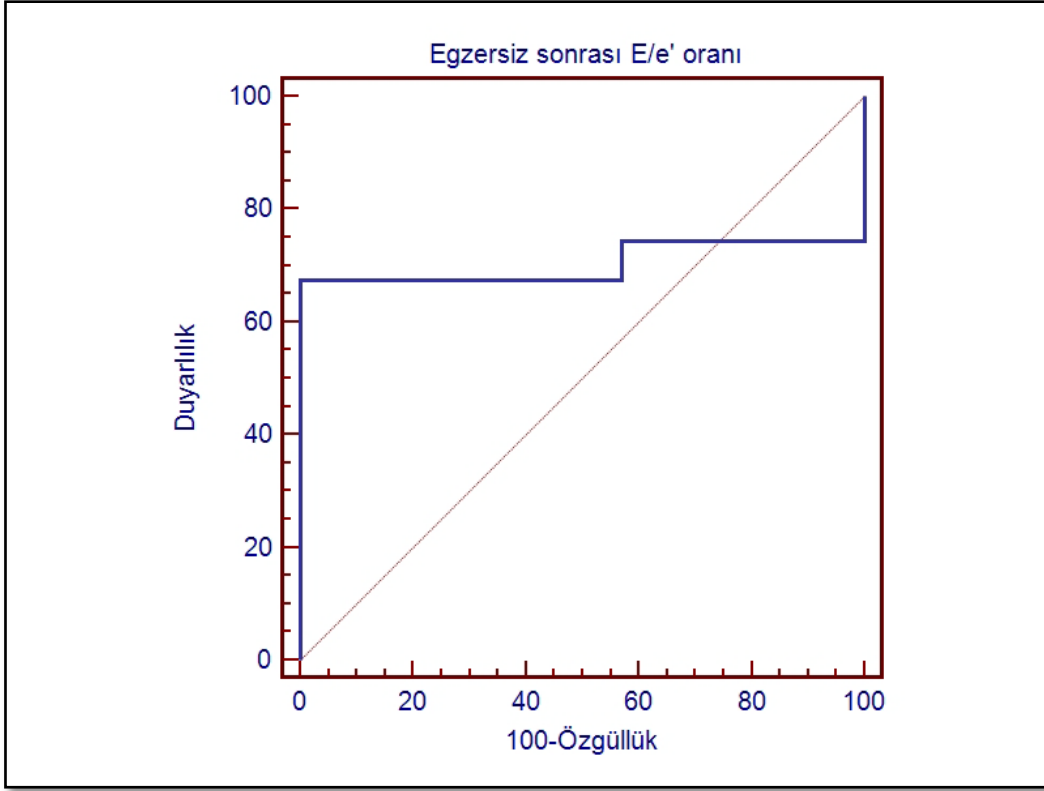


**Şekil-15:** Borg indeksi ile diyastolik fonksiyon rezerv indeksi arasındaki ilişki

Egzersiz sonrası Borg indeksini belirleyen, istirahat ve egzersiz sonrası E/e' oranları için ROC (receiver operating characteristics) analizi yapıldı. İstirahat E/e' oranı >6.4 için; eğri altında kalan alan: 0.711, güven aralığı: 0.565-0.830, p=0.02, duyarlılığı:%53, özgüllük: %100, negatif tahmin ettirici değeri:%42, pozitif tahmin ettirici değeri:%94 olarak hesaplandı (**Şekil-16**).



**Şekil-16:** İstirahat E/e' oranı için ROC analizi



**Şekil-17:** Egzersiz sonrası E/e' oranı için ROC analizi

Egzersiz sonrası E/e' oranı >7.9 için; eğri altında kalan alan: 0.704, güven aralığı: 0.558-0.825,  $p=0.03$ , duyarlılığı:%67, özgüllük: %100, negatif tahmin ettirici değeri:%76, pozitif tahmin ettirici değeri:%46 olarak hesaplandı (**Şekil-17**).

## 7.TARTIŞMA

Diyastolik fonksiyon bozukluğunun en sık sebebi hipertansif kalp hastalığıdır<sup>76</sup>. Bu yüzden biz çalışmamızda diyastolik fonksiyonları ve hipertansif hastalarda egzersiz sonrası oluşan diyastolik fonksiyon parametrelerinde gelişen değişiklikleri değerlendirdik. Çalışmamızın demografik verileri daha önce yapılan diyastolik stres ekokardiyografi çalışmaları ile benzerdi<sup>77</sup>. Hastaların ilaç kullanım oranları ve şekilleri daha önce Türkiye'de Onat ve ark. tarafından yapılan klinik çalışmaya benzerlik



gösteriyordu<sup>78</sup>.Çalışmaya dahil edilen hastaların kardiyovasküler risk faktörleri oranı da ülkemiz popülasyonunda yapılmış olan gene Onat ve ark. tarafından yapılan çalışmadaki oranlara benzer olarak bulundu<sup>79</sup>.

Çalışmaya alınan hipertansif hastaların %48'inde SVH saptandı ve bu hastaların göreceli duvar kalınlığı ile değerlendirildiğinde bu hastaların %38'inde konsantrik hipertrofisi olduğu belirlendi. Ganau ve ark.'larını yaptığı bir çalışmada tedavi altında olmayan hastaların %48'inde SVH tespit edilmiştir<sup>80</sup>. Hipertansif hastalarda SV'ün kronik basınç yüküne cevabı konsantrik hipertrofi şeklinde olmaktadır<sup>81</sup>. Bizim hasta grubumuzda konsantrik hipertrofi sıklığı daha fazla görüldü. Bu sonuç hastalarımızın ortalama kan basıncı ölçümleri çok yüksek olmasa da, kan basıncı kontrolünün yeterli olmadığını göstermektedir. Hipertansif hastalarda diyastolik fonksiyon bozukluğu görülme oranı %33 olarak bulunmuştur<sup>82</sup>.

Dinamik egzersiz sırasındaki diyastolik fonksiyon, artmış sempatik aktivasyon, taşikardi, artan önyük ve azalmış sol ventrikül diyastolik doluş zamanı arasındaki kompleks etkileşimlerle belirlenir<sup>83</sup>. Normal ventrikülün egzersize yanıtı, hızlanmış relaksasyon ve buna bağlı olarak artan elastik gevşemedir. Hem E hem de A hızlarının yukarıda belirtilen kompleks etkileşimler sonucunda egzersiz ile arttığı gösterilmiştir. İstirahat halinde gevşeme bozukluğu gösteren sertleşmiş miyokard, artan kardiyak debi, yükselen kan basıncı ve taşikardiyle oluşan egzersizin hemodinamik stresi altında gevşemesini hızlandıramayabilir ve bu durum ventriküler doluş bozukluğunda belirginleşmeye neden olabilir. Doluştaki direnç nedeniyle kanın yeterince ve hızla sol ventriküle girememesi, egzersiz sırasında ihtiyaç duyulan kardiyak debideki artışı sınırlar ve doluş basıncını yükseltir. Sonuç olarak, istirahatte semptomsuz olan hastalarda egzersizle dispne, çabuk yorulma şeklinde semptomlar ortaya çıkar. Hipertansif hastaların incelendiği bir çalışmada, bisiklet ergometrisi ile

E ve A hızlarındaki artış yanıtının normotansif kişilere benzer olduğu gösterilmiştir<sup>84</sup>. Bu bulguya paralel olarak, hipertrofisi olmayan ya da hafif derecede olan hipertansif hastalarda treadmill egzersizi ile E ve A hızlarında normal kişilere benzer artışlar saptanırken, E/A oranında veya DZ'de belirgin bir fark saptanmamıştır<sup>85</sup>. Bizim çalışmamızda egzersiz sonrası erken diyastolik akım hızında egzersiz öncesine göre istatistiksel anlamlı artış gözlenirken, geç diyastolik akım hızı dinlenme ve egzersiz sonrasında benzer bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi. Mitral diyastolik akım E/A oranı egzersiz sonrasında önemli derecede artmış olarak bulundu. Diyastolik doluş hızı atriyoventriküler basınç gradiyenti ile belirlenir. Atriyoventriküler basınç gradiyenti ise sırasıyla sol ventrikülün aktif (gevşeme) ve pasif (esneyebilirlik) özelliklerinden etkilenir. Bu özellikler üzerinde doğrudan etkili olan yüklenme koşulları, kontraktilite ve kalp hızı atriyoventriküler basınç gradiyentini değiştirerek erken doluş paternini etkiler. Egzersiz sırasında beta adrenerjik uyarı ile elastik gevşeme ve düzeltici güçler aktive olmaktadır. İnotropik ajanların uygulanması azalmış erken gevşemeyi normale döndürebilir; ayrıca, yüklenme durumunun azaltılması, sol ventriküler diyastol sonu duvar stresini azaltarak düzeltebilir<sup>86</sup>. Araştırma grubumuzda, egzersiz ile atriyoventriküler diyastolik gradiyent, artan sol atriyal basınç ve sol ventrikül relaksasyon hızına bağlı olarak, erken doluş fazı hızı yaklaşık iki kat yükselmiş, ancak muhtemelen yüksek gradiyentle hızla dolan sol ventrikülden ani basınç yükselmesi diyastolün son evresinde atriyoventriküler gradiyenti azaltmış ve A dalgasındaki hız artışının küntleşmesi ile sonuçlanmıştır. E hızında artış, buna karşılık A hızında anlamlı derecede daha az (küntleşmiş) artış, diyastolik fonksiyonun erken pasif doluş fazında nispeten iyileştiği, hatta (gevşemede) egzersize bağlı artış olduğu anlamına gelebilir. Buna karşılık, zaten maksimal düzeyine yakın çalışan atriyal kontraksiyon ile oluşan

aktif doluşun çok fazla değişemediği; yani, miyokard sertliğindeki değişimin gevşemedeki iyileşme ile karşılaştırıldığında daha az olduğu düşünülebilir. Buna karşın sağlıklı bireylerde Ha ve ark. yaptığı bir çalışmada E ve A hızı egzersiz sonrasında istatistiksel olarak anlamlı bir oranda artarken, E/A hızı sabit olarak kalmıştır<sup>87</sup>. Nair ve ark. E/A oranının 1'den küçük olduğu hipertansif hastalarda, treadmill egzersizinde diyastolik fonksiyon bozukluğunun kötüleştiğini ve E/A oranının psödonormal paterne geldiğini, DZ'nin ise normotansiflere göre anlamlı derecede kısaldığını gözlemlemişlerdir<sup>88</sup>. Hasta grubumuzda çoğunluğun hipertansif olmasına rağmen hiçbirinde egzersizle E/A oranının yalancı normal paterne gelmemesi, DZ'nin ise hala oldukça uzun olması, hipertansif diyastolik fonksiyon bozukluğu hastalarda, özellikle egzersize yanıt açısından geniş bir klinik ve ekokardiyografik dağılım olduğunu ve bu konuda daha fazla sayıda araştırma gerektiğini göstermektedir.

Pulmoner venöz akım üzerinde ölçülen S dalgası ile sol atriyum basıncı arasında önemli bir korelasyon mevcuttur. Ayrıca normal sol ventrikül fonksiyonu olan hastalarda S/D oranı sol atriyum basınç değişikliği ile pozitif korelasyon göstermektedir. Bu durumda S/D oranında ki değişikliğin sol atriyum rezervuar fonksiyonunu öngörmede önemli bir parametre olduğunu gösterir<sup>89</sup>. Sol ventrikül diyastol sonu basıncının arttığı durumlarda A dalgasının hızı ve süresinde de artış izlenir<sup>90</sup>. Bizim çalışmamızda da S/D oranının egzersiz sonrasında belirgin düzeyde azaldığı tespit edildi. Pulmoner ven akımı üzerinden belirlenen atriyal geri akım hızında (PV-A) egzersiz sonrası istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış gözlemlendi.

Egzersiz sırasında Doppler E dalga hızındaki artışın doku Doppleri ile mitral anulus e' hızındaki artışa oranı incelendiğinde, artan doluş basıncı ile Doppler E hızı artarken, doku Doppleri e' hızının değişmediği ve E/e' oranının diyastolik fonksiyon bozukluğunda yüksek doluş basınçlarını yansıttığı gösterilmiştir<sup>91</sup>. Bu oranın

egzersiz sırasında ölçümünün, yüksek doluş basıncı tanısında, özellikle egzersizle semptomatik olan diyastolik fonksiyon bozukluğu olan hastaların yüksek basınçlı olarak sınıflanmasında yeri olabileceği ileri sürülmektedir. Yine başka bir doku Doppler araştırmasında, egzersizde ölçülen diyastolik longitudinal hızın e' egzersiz kapasitesi kötü olan hipertansif hastaların tanısında kullanılabileceği gösterilmiştir<sup>92</sup>. Yüksek sol ventrikül doluş basıncının hastalarda görülen efor dispnesi ve kalp yetmezliğine bağlı semptomların en önemli nedeni olduğu gösterilmiştir<sup>93</sup>. Daha önce yapılan çalışmalarda da mitral akım profili ile egzersiz kapasitesi veya sol ventrikül diyastol sonu basıncı arasında göreceli zayıf veya uyumsuz ilişki olduğu gösterilmiştir<sup>94,95</sup>. Bunun nedeni olarak transmitral akım hızlarının sol ventrikül gevşeme hızının yanında önyük, kalp hızı, yaş ve sol ventrikül esneyebilirliğinden de aynı şekilde etkilenmesine bağlıdır<sup>96</sup>. Buna karşın, bazı çalışmalarda E/e' ile sol ventrikül doluş basınçları veya pulmoner arter kama basıncı arasında çok iyi bir korelasyon olduğu gösterilmiştir<sup>97,98</sup>. Hasta grubumuzda egzersiz kapasitesi açısından 'Borg' dispne indeksi ile değerlendirildi. İstirahat öncesi ve sonrası 'Borg' değerleri açısından istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı artış izlendi. Hastaların egzersiz sonrasında değerlendirilen 'Borg' dispne indeksleri ile ekokardiyografik verileri arasındaki ilişki araştırıldı. 'Borg' indeksi ile hastaların istirahatte ölçülen E/e' arasında ileri derecede anlamlı ilişki tespit edildi. Benzer şekilde, egzersiz sonrası E/e' oranı arasında da anlamlı korelasyon vardı. Aynı ilişkinin mitral annulus lateral bölgesinden ve septal bölgesinden değerlendirilen E/e' oranı içinde devam ettiği tespit edildi.

Artmış sol ventrikül doluş basınçlarının gösterilmesinin terapötik açıdan etkileri net değildir. Buna karşın epidemiyolojik veriler göstermiştir ki diyastolik fonksiyon bozukluğu olan hastalarda hipertansiyonun kontrol altına alınması hastaların

kardiyovasküler riskini azaltmaktadır<sup>99</sup>. İskemi olmadan egzersiz ile artmış sol ventrikül doluş basıncı olan hastalarda hipertansiyonun dikkatli kontrolü ile sol ventrikül doluş basınçlarında azalma gösterilebilir ve bu durumda da prognozda iyileşmenin sağlanabileceği gösteren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bizim çalışmamız da mitral annuler bölgeden doku Doppler ile e' ve a' hızları, hem septal hem de lateral bölgeden hesaplandı. Ortalama değerleri göz önüne alındığında, istirahat ve egzersiz sonrası değerlerde anlamlı fark tespit edilmedi. Ancak E/e' oranı değerlendirildiğinde; hem ortalama değerlerde, hem de lateral ve septal bölgeden yapılan ölçümlerin ayrı ayrı değerlendirilmesi sonucunda, istirahat ve egzersiz sonrası, istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı fark olduğu gözlemlendi. Holland ve ark.<sup>100</sup> tarafından yapılan bir çalışmada egzersiz sırasında ortaya çıkan yüksek sol ventrikül doluş basınçlarının kardiyovasküler açıdan kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu bulgular iki açıdan önemlidir. Birincisi, eforla ilişkili semptomları olan hastalarda diyastolik fonksiyon bozukluğunun gösterilmesi açısından egzersiz ekokardiyografi ile E/e' ölçümünün klinik açıdan önemliliğidir. İkincisi, bu bulgular her ne kadar gösterilebilir iskemiden bağımsız da olsa, bu hastaların takiplerinde kalp yetmezliğine bağlı semptomların yanında iskemik semptomların görülmesinde istatistiksel olarak anlamlı bir artışla ilişkilidir. Bizim çalışmamızda ki hastalarda E/e' değerlerinin 8'in altında ve üzerinde olmasına göre 2 alt gruba ayrıldı. Bu iki alt grupta hemodinamik ve ekokardiyografik veriler incelendi. Hastaların hemodinamik verileri açısından gruplar arasında anlamlı fark gözlemlenmedi. Ekokardiyografik veriler incelendiğinde; SV sistol sonu çapı E/e' yüksek olan hastalarda daha geniş olarak saptandı. Sol ventrikül sistol sonu volümü de bu hasta grubunda artmış olarak tespit edildi, ancak bu değerler de normal sınırlarda idi.

Hastaların SVEF'u değerleri, duvar kalınlıkları, sol atriyum, sağ atriyum ve sağ ventrikül değişkenleri arasında gruplar arasında anlamlı fark gözlenmedi.

## **8.SINIRLAMALAR**

Literatürde diyastolik fonksiyonların egzersiz ekokardiyografi ile değerlendirilmesi ile ilgili çalışmaların büyük çoğunluğu kısıtlı sayıda hasta ile yapılmıştır. Bizim çalışmamıza da 50 hasta dahil edilmiştir. Ancak daha geniş gruplarda analizlerin yapılmasının özellikle özgülük ve duyarlılık oranlarının belirlenmesinde önemli olabileceğini düşünmekteyiz.

## **9. SONUÇ**

Bu çalışma, hipertansif hastalarda kısıtlanmış efor kapasitesinin diyastolik fonksiyon bozukluğu ile yakın ilişkili olduğunu göstermiştir. Diyastolik stres testi, SV dolum basınçlarının egzersiz sonrası invazif olmayan değerlendirilmesinde uygulaması kolay, klinik pratikte yapılabilecek ve prognostik bilgiler verebilecek bir testtir. Çalışmamız, diyastolik stres test ile elde edilen E/e' oranının, normal olan ya da hafif derecede diyastolik fonksiyon bozukluğu olan hipertansif hastalarda dispnenin açıklanmasında önemli bir parametre olduğunu göstermiştir.

## 10. KAYNAKLAR

---

<sup>1</sup> Lifton RP. Molecular genetics of human blood pressure variation. Science 1996;272:676-680.

<sup>2</sup> Harrap SB. Genetics. Ln: Oparil S, Weber MA, et al. Hypertension: companion to Brenner and Rector's The kidney. Philadelphia, PA : WB Saunders, 1999: ch. 4.

<sup>3</sup> Crawford Kardiyoloji 1.Baskı 2.Cilt, Michael H Crawford, John P DiMarco, Bolum 3: Hipertansif Kalp Hastalığı, Sayfa:111-116.

<sup>4</sup> Abaoğlu-Aliksanyan: Semptomdan Teşhise 10. Baskı, Cilt1, İstanbul 2003, sayfa 574-594.

- 
- <sup>5</sup> Van den Hoogen PCW, Feskens EJM, Nagelkerke NJD, et al. The relation between blood pressure and mortality due to coronary heart disease among men in different parts of the world. *N Engl J Med* 2000;342:1-8.
- <sup>6</sup> Liao Y Cooper RS, McGee DL, Mensah G, Ghali JK. The relative effects of left ventricular hypertrophy, coronary artery disease, and ventricular dysfunction on survival among black adults *JAMA* 1995;273:1529-1527.
- <sup>7</sup> Ganau A, Devereux RB, Roman MJ, et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodelling in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:1550.
- <sup>8</sup> Koren MJ, Devereux RB, Casale PN, Savage DD, Laragh JH. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann Intern Med* 1991;114:345-352.
- <sup>9</sup> Apstein CS, Morgan JP. Cellular mechanisms underlying left ventricular diastolic dysfunction. In: Gaasch WH, LeWinter MM, eds. *Left Ventricular Diastolic Dysfunction and Heart Failure*. Philadelphia, Pa: Lea & Febiger; 1994:3–24
- <sup>10</sup> Ingwall JS. Energetics of the normal and failing human heart: focus on the creatine kinase reaction. *Adv Org Biol*. 1998;4:117–141.
- <sup>11</sup> Kostin S, Hein S, Arnon E, et al. The cytoskeleton and related proteins in the human failure heart. *Heart Failure Rev*. 2000;5:271–280.
- <sup>12</sup> Tagawa H, Wang N, Narishige T, et al. Cytoskeletal mechanics in pressure overload cardiac hypertrophy. *Circ Res*. 1997;80:281–289.
- <sup>13</sup> Cazolla O, Freiburg A, Helmes M, et al. Differential expression of cardiac titin isoforms and modulation of cellular stiffness. *Circ Res*. 2000;86:59–67.
- <sup>14</sup> Weber KT, Brilla CG. Pathological hypertrophy and cardiac interstitium: fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system. *Circulation*. 1991;83:1849–1865.



- 
- <sup>15</sup> Alil JE, Doering CW, Janicki JS, et al. Fibrillar collagen and myocardial stiffness in the intact hypertrophied rat left ventricle. *Circ Res.* 1989; 64: 1041–1050.
- <sup>16</sup> Spinale FS, Coker ML, Bond BR, et al. Myocardial matrix degradation and metalloproteinase activation in the failing heart: a potential therapeutic target. *CardiovascRes.* 2000;46:225–238.
- <sup>17</sup> Brutsaert DL, Franssen P, Andries LJ, et al. Cardiac endothelium and myocardial function. *Cardiovasc Res.* 1998;38:281–290.
- <sup>18</sup> Paulus WJ. Beneficial effects of nitric oxide on cardiac diastolic function: "the flip side of the coin." *Heart Failure Rev.* 2000;5:337–344.
- <sup>19</sup> Kitabake A, Inoue M, Asa m. Transmitral blood flow reflecting diastolic behaviour of the left ventricle in health and disease: a study by pulsed Doppler technique. *Jpn J Circ.* 1982;46:92-102.
- <sup>20</sup> Brun P, Triboilloy C, Duval AM, et al. Left ventricular flow propagation during early filling is related to wall relaxation; a color M mode Doppler analysis. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:420–432.
- <sup>21</sup> Appleton CP, Jensen JL, Hatle LK, Oh JK. Doppler evaluation of left and right ventricular diastolic function: a technical guide for obtaining optimal flow velocity recordings. *J Am Soc Echocardiogr* 1997;10:271–291.
- <sup>22</sup> Appleton CP, Hatle L, Popp RL. Relation of transmural velocity patterns to left ventricular diastolic dysfunction; new insights from a combined hemodynamic and Doppler echocardiographic study. *J Am Coll Card* 1988;12:426-440.
- <sup>23</sup> Little WC, Ohno M, Kitzman DW, et al. Determination of left ventricular chamber stiffness from the time for deceleration of early left ventricular filling, *Circ.* 1995;92:1933-1939.

- 
- <sup>24</sup> Courtois M, Kovasc SJ, Ludbrook PA, et al. Transmitral pressure flow velocity relation; importance of regional pressure gradients in the left ventricle during diastole. *Circulation*.1988;78:661-667.
- <sup>25</sup> Masuyama T, Lee JM, Tamai M, et al . Pulmonary venous flow velocity pattern as assessed with transthoracic PW doppler echocardiography in subjects without cardiac disease. *Am J Cardiol*.1991;67:1396-1402.
- <sup>26</sup> Appleton CP, Gonzales MS, Basnight MA et al. Relationship of left atrial pressure and pulmonary venous flow velocities. *J Am Soc Echocardiogr* 1994;264:275-281.
- <sup>27</sup> Keren G, Sherez J, Megidish R; et al. Pulmonary venous flow pattern its relation to cardiac dynamics; a pulsed doppler echocardiographic study. *Circulation* 1985;71: 1105-1111.
- <sup>28</sup> De marchi SF , Bodenmuller M, Lai DL, et al. Pulmonary Venous flow velocity patterns in 404 individuals without cardiovascular disease. *Heart* 2001;85:23-29.
- <sup>29</sup> Rossvoll O, Hatle LK, et al. Pulmonary venous flow velocities recorded by transthoracic Doppler ultrasound: relation to left ventricular diastolic pressures. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:1787-1796.
- <sup>30</sup> Plehn JF, Southworth J, Cornwell GG III. Brief report: atrial systolic failure in primary amyloidosis. *N Engl J Med*. 1992;327:1570-1573.
- <sup>31</sup> Keren G, Bier A, Sherez J, Miura D, Keefe D, LeJemtel T. Atrial contraction is an important determinant of pulmonary venous flow. *J Am Coll Cardiol* 1986;7:693–695.
- <sup>32</sup> Fleming AD, McDicken WN, Sutherland GR, Hoskins PR. Assessment of color Doppler tissue imaging using test-phantoms. *Ultrasound Med Biol*. 1994;20:937-951.
- <sup>33</sup> Miyatake K, Yamagishi M, Tanaka N, et al. 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;25:717-724.

- 
- <sup>34</sup> Derumeaux G, Ovize M, Loufoua J, et al. Doppler tissue imaging quantitates regional wall motion during myocardial ischemia and reperfusion. *Circulation* 1998;97:1970-1977.
- <sup>35</sup> Kondo H, Masuyama T, Ishira K, et al. Digital subtraction high-frame-rate echocardiography in detecting delayed onset of regional left ventricular relaxation in ischemic heart disease. *Circulation* 1995;91:304-312.
- <sup>36</sup> Nagueh SF, Mikati I, Kopelen HA, et al. Doppler Estimation of left ventricular filling pressure in sinus tachycardia: A new application of tissue Doppler imaging. *Circulation* 1998;98:1644-1650.
- <sup>37</sup> Nagueh SF, Kopelen HA, Quinones MA. Assessment of left ventricular filling pressures by Doppler in the presence of atrial fibrillation. *Circulation* 1996;94:2138-2145.
- <sup>38</sup> Garcia-Fernandez MA, Azevedo J, Moreno M, et al. Segmental isovolumic relaxation time of the left ventricular myocardium by pulsed Doppler tissue imaging: a new index of regional diastolic function and normal pattern description. *Eur Heart J* 1996;17(suppl):30-50.
- <sup>39</sup> Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, et al. 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.
- <sup>40</sup> Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, Miller FA, Oh JK, Redfield MM et al. Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: a comparative simultaneous Doppler-catheterization study. *Circulation* 2000;102:1788–1794.

- 
- <sup>41</sup> Farias CA, Rogriguez L, Garci MJ, et al. Assessment of diastolic function by tissue doppler echocardiography: comparison with standart transmitral and pulmonary venous flow. *J Am Soc Echocardiogr* 1999;12:609-617.
- <sup>42</sup> Azevedo J, Torrecilla E, San Roman D, et al. Pulsed Doppler tissue imaging in the functional study of arterial hypertension: the tissue pattern and its clinical significance in assessing the regional diastolic function of the ventricular myocardium. *Rev Port Cardiol* 1997;16:75-79.
- <sup>43</sup> Puleo JA, Aranda JM, Weston MW, et al. Noninvasive detection of allograft rejection in heart transplant recipients by use of Doppler tissue imaging. *J Heart Lung Transplant* 1998;17:176-184
- <sup>44</sup> Garcia MJ, Rodriguez L, Ares M, et al. 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;27:108-114.
- <sup>45</sup> Jacques D, Pinsky MR, Harrigan P, Gorcsan III J. Influence of acute alterations in loading conditions on mitral anular diastolic velocities measured by tissue Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:43-49.
- <sup>46</sup> Naqvi TZ, Neyman G, Broyde A et al. Compparison of tissue Doppler with conventional transmitral doppler in left ventricular hypertrophy. *J Am Soc Echocardiogr* 2001;14:1153-1160.
- <sup>47</sup> Nagueh SF, Sun H, Kopelen HA, et al. Hemodynamic determinants of the mitral annulus diastolic velocities by tissue Doppler *J AM Coll Cardiol* 2002;37:278-285.
- <sup>48</sup> Klein AL, Burstow DJ, Tajik AJ, Zachariah PK, Bailey KR, Seward JB. Effects of age on left ventricular dimensions and filling dynamics in 117 normal persons. *Mayo Clin Proc* 1994;69:212–224.

- 
- <sup>49</sup> Ha JW, Oh JK, Redfield MM, Ujino K, et al. Triphasic mitral inflow velocity with middiastolic filling: clinical implications and associated echocardiographic findings. *J Am Soc Echocardiogr* 2004;17:428–431.
- <sup>50</sup> Westermann D, Kasner M, Steendijk P, et al. Role of left ventricular stiffness in heart failure with normal ejection fraction. *Circulation* 2008;117:2051–2060.
- <sup>51</sup> Naqvi TZ, Neyman G, Broyde A, et al. Comparison of myocardial tissue doppler with conventional transmitral doppler in left ventricular hypertrophy. *J. Am Soc. Echo* 2001;14:1153-1160.
- <sup>52</sup> Matsuda Y, Tomöa Y; Moritani K, et al. Assessment of left atrial function in patients with hypertensive heart disease. *Hypertension* 1986;779-789.
- <sup>53</sup> Courtois M, Verrd Z, Barzilai B et al. The transmitral pressure –flow velocity relation ;effect of abrupt preload reduction. *Circ.* 1988;78:1459-1468.
- <sup>54</sup> Sohn DW, Chai IH, Lee DJ, et al. Assessment of mitral annular velocity by Doppler tissue imaging in evaluation of left ventricular diastolic dysfunction. *J Am Coll. Cardiol.* 1997;30:760-768.
- <sup>55</sup> Appleton CP, Hatle LK, Popp RL, et al. 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;12:426–440.
- <sup>56</sup> Brunnazzi MC, Chirillo F, Pasquillani M, et al. Estimation of left ventricular diastolic pressures from precordial pulsed wave doppler analysis of pulmonary venous and mitral flow. *Am Heart J* 1994;128:293.
- <sup>57</sup> Hansen A, Hass M, Zugck C, et al. Prognostic value of Doppler echocardiographic mitral inflow patterns: implications for risk stratification in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1049–1055.

- 
- <sup>58</sup> Hurrell D, Nishimura RA, Ilstrup DM, et al. Utility of preload alteration in assessment of left ventricular filling pressure by Doppler echocardiography: a simultaneous catheterization and Doppler echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:459–467.
- <sup>59</sup> Faris R, Coats A, Henein M, et al. Echocardiography-derived variables predict outcome in patients with non-ischemic dilated cardiomyopathy with or without a restrictive filling pattern. *Am Heart J* 2002;144:343–350.
- <sup>60</sup> Nishimura RA, Abel MD, Hatle HK, et al. Relation of pulmonary vein to mitral flow velocities by transesophageal doppler echocardiography; Effect of different loading condition. *Circulation* 1990;81:1488-1494.
- <sup>61</sup> Pouleur H. Abnormalities in cardiac relaxation and other forms of diastolic dysfunction. In: Hosenpud JD, Greenberg BH, editors. *Congestive heart failure*. New York: Springer; 1994. p.68-81.
- <sup>62</sup> Harrison MR, Clifton GD, Pennell AT, et al. Effect of heart rate on left ventricular diastolic transmitral flow velocity patterns assessed by Doppler echocardiography in normal subjects. *Am J Cardiol* 1991;67:622-627.
- <sup>63</sup> Di Bello V, Santoro G, Talarico L, et al. Left ventricular function during exercise in athletes and in sedentary men. *Med Sci Sports Exerc* 1996;28:190-196.
- <sup>64</sup> Kapuku GK, Seto S, Mori H, et al. Impaired left ventricular filling in borderline hypertensive patients without cardiac structural changes. *Am Heart J* 1993;125:1710-1716.
- <sup>65</sup> Dougherty AH, Naccarelli GV, Gray EL, et al. Congestive heart failure with normal systolic function. *Am J Cardiol* 1984;54:778-782.
- <sup>66</sup> Soufer R, Wohlgeleit D, Vita NA, et al. Intact systolic left ventricular function in clinical congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1985;55:1032-1036.

- 
- <sup>67</sup> Marantz PR, Tobin JN, Wassertheil-Smoller S, et al. The relationship between left ventricular systolic function and congestive heart failure diagnosed by clinical criteria. *Circulation* 1988;77:607-612.
- <sup>68</sup> Okura H, Inoue H, Tomon M, et al. Impact of Doppler-derived left ventricular diastolic performance on exercise capacity in normal individuals. *Am Heart J* 2000;139:716-722.
- <sup>69</sup> Vanoverschelde JJ, Essamri B, Vanbutsele R, et al. Contribution of left ventricular diastolic function to exercise capacity in normal subjects. *J Appl Physiol* 1993;74:2225-2233.
- <sup>70</sup>.Sahn, D.J, De Maris, A., Kisslo, J. et al. For the committee on M-mode standardization of the American Society of Echocardiography Recommendation regarding quantitation in M-mode echocardiographic measurements. *Circulation* 1978;58:1072-1083
- <sup>71</sup>.Yock, P.G., Popp, R.L. Noninvasive estimation of right ventricular systolic pressure by Doppler ultrasound in patients with tricuspid regurgitation. *Circulation* 1984;70:657-662.
- <sup>72</sup>.Kircher BJ, Himelman RB, Schiller NB, et al. Noninvasive estimation of right atrial pressure from the inspiratory collapse of the inferior vena cava. *Am J Cardiol.* 199;66:493-496.
- <sup>73</sup>.McQuillan BM, Picard MH, Leavitt M, et al. Clinical correlates and reference intervals for pulmonary artery systolic pressure among echocardiographically normal subjects. *Circulation* 2001;104:2797–2802

- 
- <sup>74</sup> Nagueh FS, Appleton CP, Gillebert TC. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography. *Eur J Echocard.* 2009;10:165-193
- <sup>75</sup> Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc* 1982;14:377– 381
- <sup>76</sup> Borlaug BA, Paulus WJ. Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Eur Heart J.* December 7, 2010; (2010) epub.
- <sup>77</sup> Peters RM, Silberstein T. Changes in left ventricular filling dynamics with treadmill exercise in normal and hypertensive subjects. *J Clin Basic Cardiol* 1999; 2:89-91.
- <sup>78</sup> Onat A, Sansoy V, Yıldırım B ve ark. Erişkinlerimizde kan basıncı: 8-yıllık seyri, tedavi oranı, koroner kalp hastalığı ile ve bazı etkenlerle ilişkileri. *Türk Kardiyol Dern Arş* 1999;27:136-143
- <sup>79</sup> Onat A ve ark. Risk factors and cardiovascular disease in Turkey. *Atherosclerosis* 2001;156:1-10
- <sup>80</sup> Ganau A, Devereux RB, de Simone G, et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:1550-1558.
- <sup>81</sup> Maeder MY, Kaye DM. Heart failure with normal ejection fraction. *J Am Coll Card.* 2009;53(11): 905 - 918.
- <sup>82</sup> Diez J, Gonzalez A, Lopez B, et al. Mechanisms of disease: pathologic structural remodeling is more than adaptive hypertrophy in hypertensive heart disease *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2005;2:209-216.



- 
- <sup>83</sup> Pouleur H. Abnormalities in cardiac relaxation and other forms of diastolic dysfunction. In: Hosenpud JD, Greenberg BH, editors. Congestive heart failure. New York: Springer; 1994. p. 68-81.
- <sup>84</sup> Kapuku GK, Seto S, Mori H, Mori M, Utsunomia T, Suzuki S, et al. Impaired left ventricular filling in borderline hypertensive patients without cardiac structural changes. *Am Heart J* 1993;125:1710-1716.
- <sup>85</sup> Lakoumentas JA, Benroubis AD, Panou FK, Bonou MS, et al. Correlations between Echo-Doppler indexes and exercise testing in the elderly. *Hellenic J Cardiol* 2003;44:251-255.
- <sup>86</sup> Komamura K, Shannon RP, Pasipoularides A, et al. Alterations in left ventricular diastolic function in conscious dogs with pacing-induced heart failure. *J Clin Invest* 1992;89:1825-1838.
- <sup>87</sup> Ha JW, Lulic F, Bailey KR, et al. Effects of treadmill exercise on mitral inflow and annular velocities in healthy adults. *Am J Cardiol* 2003;91:114-115
- <sup>88</sup> Nair VM, Tekin UN, Khan IA, et al. Worsening of left ventricular diastolic dysfunction during exercise causes decreased exercise tolerance in hypertension. *Clin Cardiol* 2000;23:660-664.
- <sup>89</sup> Tabata T, Thomas JD, Klein AL. Pulmonary venous flow by Doppler echocardiography: revisited 12 years later. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:1243–1250.
- <sup>90</sup> Rosvoll O, Hatle LK. Pulmonary venous flow velocities recorded by transthoracic Doppler ultrasound: relation to left ventricular diastolic pressures. *J Am Coll Cardiol*. 1993;21:1687-1691.
- <sup>91</sup> Ha JW, Oh JK, Pellikka PR et al. Diastolic stress echocardiography: a novel noninvasive diagnostic test for diastolic dysfunction using supine bicycle exercise Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18:63-68

- 
- <sup>92</sup> Kim HK, Kim YJ, Cho YS, et al. Determinants of exercise capacity in hypertensive patients: new insights from tissue Doppler echocardiography. *Am J Hypertens* 2003;16:564-569.
- <sup>93</sup> Skaluba SJ, Litwin SE. Mechanisms of exercise intolerance: Insights from tissue Doppler imaging. *Circulation* 2004;109:972-977.
- <sup>94</sup> Nagueh SF, Mikati I, Kopelen HA, et al. Doppler estimation of left ventricular filling pressure in sinus tachycardia: a new application of tissue Doppler imaging. *Circulation*. 1998;98:1644-1650.
- <sup>95</sup> Dagdelen S, Eren N, Karabulut H, et al. Estimation of left ventricular end-diastolic pressure by color M-mode Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2001;14:951-958.
- <sup>96</sup> Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, et al. Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: a comparative simultaneous Doppler-catheterization study. *Circulation*. 2000;102:1788-1794.
- <sup>97</sup> Nagueh SF, Sun H, Kopelen HA, et al. Hemodynamic determinants of the mitral annulus diastolic velocities by tissue Doppler. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:278-285.
- <sup>98</sup> 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.
- <sup>99</sup> Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JCJ, et al. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA*. 2003;289:194-202.
- <sup>100</sup> Holland DJ, Sandhir BP. Prognostic implications of left ventricular filling pressure with exercise. *Circ Cardiovasc Imaging* 2010;3:149-156.