



1993

**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**Kardiyoloji Anabilim Dalı**

**RESİSTİN DÜZEYİNİN SOL VENTRİKÜL DİYASTOL SONU  
BASINCI VE KORONER ARTER HASTALIĞI İLE İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Özge TURGAY**

**Ankara-2015**



1993

**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**

**Kardiyoloji Anabilim Dalı**

**RESİSTİN DÜZEYİNİN SOL VENTRİKÜL DİYASTOL SONU  
BASINCI VE KORONER ARTER HASTALIĞI İLE İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Özge TURGAY**

**Tez Danışmanı: Prof. Dr. Aylin YILDIRIR**

**Ankara-2015**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince sağladığı imkanlardan dolayı Başkent Üniversitesi kurucu rektörü *Prof. Dr. Mehmet Haberal'a*,

Kardiyoloji eğitimim süresince hekimlik mesleğine yaklaşımıyla ve tıbbi etikten ödün vermemesiyle bizlere örnek olan çok değerli hocam *Prof. Dr. Haldun Müderrisoğlu'na*,

Asistanlığa başlamamla birlikte hep yanımda olduğunu hissettiğim, kardiyolojiye sevgisiyle ve mesleğe yaklaşımıyla bana örnek olan, kapısını çalmaktan hiç çekinmediğim tez danışmanım *Prof. Dr. Aylin Yıldırım'a*

Çalışkanlığıyla hepimize örnek olan, tezimin ekokardiyografi kısmının geliştirilmesi ve yazımında fikirlerinden yararlandığım *Prof. Dr. L. Elif Sade'ye*

Uzmanlık eğitiminde bilgilerinden faydalandığım, klinikte ve hasta başı vizitlerinde hastaya yaklaşımıyla bizlere örnek olan *Prof. Dr. Bülent Özün'e*

Her zaman yanımda olduğunu hissettiren, daha iyi olmamız için çabalamamızı öğütleyen ve davranışlarıyla bize örnek olan *Prof. Dr. İlyas Atar'a*, girişimsel kardiyoloji eğitimimize katkıları olan ve hayat tarzıyla kendisini örnek aldığım *Doç. Dr. Alp Aydınalp'e*

Ekokardiyografi eğitimimde önemli yer tutan sayın hocalarım *Prof. Dr. Melek Uluçam'a*, *Doç. Dr. Bahar Pirat'a* ve *Doç. Dr. Serpil Eroğlu'na*, ekokardiyografi teknisyenimiz *Vahide Şimşek'e*,

Tezimin hasta alımı aşamasında destekleri olan, uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım *Yard. Doç. Dr. Kaan Okyay'a*, *Yard. Doç. Dr. Uğur Abbas Bal'a*, *Yard. Doç. Dr. Orçun Çiftçi'ye* ve *Yard. Doç. Dr. Emir Karaçağlar'a*,

Çalışmamın istatistiksel analizinde yardımlarını esirgemeyen *Doç. Dr. Canan Yazıcı'ya*

Asistanlığım boyunca beraber çalışmaktan büyük keyif aldığım başta eşkıdemlim *Dr. Senem Has Hasırcı* olmak üzere *Dr. Gürkan İş'e*, *Dr. Emre Özçalık'a*, *Dr. Hatice Kozan'a*, *Dr. Kadirhan Akyol'a*, *Dr. Afag Özyıldız'a*, *Dr. Ersin Doğanözü'ne* ve eğitimim süresince uzmanlığını almış tüm diğer *çalışma arkadaşlarıma*,

Ekokardiyografi teknisyenimiz *Bengü Baydan'a* ve efor teknisyenimiz *Hilal Kuzay'a*

Tez çalışmasındaki yardımlarından dolayı, *kateter laboratuvarı teknisyen, hemşire, personel ve sekreterlerine*,

Beni yetiştiren, bugünlere gelmemi sağlayan, haklarımı asla ödeyemeyeceğimi bildiğim *canım aileme*,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

**Dr. Özge Turgay**

Ankara, 2015

## ÖZET

### RESİSTİN DÜZEYİNİN SOL VENTRİKÜL DİYASTOL SONU BASINCI İLE İLİŞKİSİ

Resistin birçok çalışmada ateroskleroz, koroner arter hastalığı (KAH) ve kalp yetersizliği ile ilişkisi irdelenmiş, sisteinden zengin bir peptittir. Literatür incelendiğinde serum resistin düzeyleri ile sol ventrikül diyastol sonu basıncı (SVDSB) ilişkisini ele alan çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamızın birincil amacı; resistin düzeyi ile invaziv ölçülen bir parametre olan SVDSB'nin tahmin edilip edilemeyeceğinin değerlendirilmesidir. Çalışmamızın ikincil amaçları resistin düzeyi ile KAH ciddiyeti, karotid intima-media kalınlığı (KİMK) ve ekokardiyografik diyastolik disfonksiyon parametreleri arasındaki ilişkinin irdelenmesidir.

Çalışmaya klinikte invaziv koroner anjiyografi (KAG) endikasyonu konulan, diyabetik olmayan 128 hasta dahil edilmiştir. Çalışmadan övolemik olmayan hastalar, diyabet, insülin direnci, akut koroner sendrom, ciddi kapak hastalığı, kreatinin yüksekliği, obezite, aktif enfeksiyon, malignite tanısı olan hastalar dışlanmıştır. Ciddi KAH en az bir koroner arterde  $\geq$ %50 darlık olması olarak tanımlanmıştır. Resistin düzeyleri ELISA yöntemiyle KAG öncesi ölçülmüştür. Koroner arter hastalığı ciddiyeti Gensini skoru ile, SVDSB sol kalp kateterizasyonu sırasında ölçülmüştür. Ekokardiyografik değerlendirme KAG uygulamasından  $\pm$  12 saat zaman aralığında yapılmıştır.

Hastaların yaş ortalaması  $59.0 \pm 12.5$  yıl ve 85 (%66.4)'i erkekti. Koroner anjiyografi sonuçlarına göre 60 hasta (%46.9) ciddi KAH grubuna, 68 hasta (%53.1) ciddi KAH olmayan gruba alındı. Ortalama SVDSB, ciddi KAH ve ciddi KAH olmayan grupta benzerdi ( $19.1 \pm 8.0$  mmHg,  $18.2 \pm 7.2$  mmHg, sırasıyla,  $p=0.480$ ). Gruplar arasında resistin düzeyleri açısından fark saptanmadı (ciddi KAH grubunda  $2626.2 \pm 1513.3$  pg/ml, ciddi KAH olmayan grupta  $3031.9 \pm 1638.6$  pg/ml,  $p=0.154$ ). Karotid intima-media kalınlığı ile gruplar arasında anlamlı fark saptandı (ciddi KAH grubunda  $0.99 \pm 0.34$  mm, ciddi KAH olmayan grupta  $0.7 \pm 0.19$  mm,  $p=0.000$ ). Serum resistin düzeyleri ile atım oranı (EF) ( $r=0.110$ ,  $p=0.228$ ), SVDSB ( $r=-0.045$ ,  $p=0.627$ ), KİMK ( $r=0.082$ ,  $p=0.457$ ), yaş ( $r=-0.056$ ,  $p=0.535$ ), Gensini skoru ( $r=-0.091$ ,  $p=0.328$ ) arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Resistin düzeyleri ve KİMK arasında hipertansif hastalarda ( $r=0.282$ ,  $p=0.041$ ) ve ciddi KAH grubunda ( $r=0.485$ ,  $p=0.002$ ) anlamlı ilişki saptandı. Resistin

düzeyleri ile ekokardiyografik diyastolik disfonksiyon parametreleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Gensini skoru ile PW doku Doppler ile lateral ve septal duvar e' hızları ortalaması ( $r=-0.364$ ,  $p=0.000$ ), mitral E dalga hızının PW doku Doppler ile ölçülen lateral ve septal duvar e' dalga hızı ortalamasına oranı ( $r=0.251$ ,  $p=0.012$ ), renkli doku Doppler ile elde edilen tüm duvarların e' dalga hızı ortalaması ( $r=-0.450$ ,  $p=0.000$ ), mitral E dalga hızının renkli doku Doppler ile ölçülen tüm duvarlar e' dalga hızı ortalamasına oranı ( $r=0.486$ ,  $p=0.000$ ), sol atriyum hacim indeksi (SAHi) ( $r=0.232$ ,  $p=0.038$ ) ve izovolümetrik gevşeme zamanı (İVGZ) ( $r=0.336$ ,  $p=0.001$ ) arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptandı. Atım oranı bozulmamış ( $EF \geq 40$ ) olan hastalarda ekokardiyografide diyastolik disfonksiyon parametreleri ile Gensini skoru arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, mitral E dalga hızının renkli doku Doppler ile ölçülen tüm duvarlar e' dalga hızı ortalamasına oranı ( $r=0.327$ ,  $p=0.006$ ), PW doku Doppler ile lateral ve septal duvar e' hızları ortalaması ( $r=-0.351$ ,  $p=0.001$ ), renkli doku Doppler ile elde edilen tüm duvarların e' dalga hızı ortalaması ( $r=-0.355$ ,  $p=0.002$ ) ve mitral E/A oranı ( $r=-0.203$ ,  $p=0.044$ ) arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptandı.

Sonuç olarak resistin düzeyi ile SVDSB, KİMK, KAH ciddiyeti, EF ve ekokardiyografik diyastolik disfonksiyon parametreleri arasında ilişki saptanmamıştır. Hipertansif ve ciddi KAH hastalarında resistin düzeyi KİMK açısından belirteç olarak kullanılabilir. Resistinin klinik kullanımında etkinliğini belirlemek amaçlı diyabetik ve EF'si düşük olan hastaları da içeren daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Resistin, sol ventrikül diyastol sonu basıncı, koroner arter hastalığı, karotid intima-media kalınlığı, diyastolik disfonksiyon

## ABSTRACT

### RELATIONSHIP BETWEEN RESISTIN LEVELS AND LEFT VENTRICULAR END-DIASTOLIC PRESSURE

Resistin is a cysteine-rich peptide evaluated in several studies to search its relationship with atherosclerosis, coronary artery disease (CAD) and heart failure. There is no data in the literature about the relationship between serum resistin levels and left ventricular end-diastolic pressure (LVEDP). The primary endpoint of this study is to evaluate the association between resistin levels with LVEDP. Secondary endpoints of this study are; to evaluate the relationship between resistin levels and severity of CAD, carotid intima-media thickness (CIMT), echocardiographic diastolic dysfunction parameters.

One hundred and twenty-eight nondiabetic patients with the indications of invasive coronary angiography (CAG) were included in the study. Patients with hypervolemia, diabetes mellitus, insulin resistance, acute coronary syndrome, severe valvular disease, high creatinine, obesity, active infection, malignancy were excluded from the study. Severe CAD is defined as  $\geq 50\%$  stenosis in at least one of major coronary arteries. Serum resistin levels were measured by ELISA method before CAG. Severity of CAD was evaluated by Gensini score and LVEDP was measured during left heart catheterization. Echocardiographic evaluation was performed in the range of  $\pm 12$  hours from the time of CAG.

Mean age of the study population was  $59 \pm 12.5$  and 85 (66.4%) were male. After CAG, 60 patients (46.9%) had severe CAD, whereas 68 patients (53.1%) did not have severe CAD. The mean LVEDP's were similar for patients with and without severe CAD ( $19.1 \pm 8.0$  mmHg vs  $18.2 \pm 7.2$  mmHg, respectively,  $p=0.480$ ). Serum resistin levels also did not differ between the groups ( $2626.2 \pm 1513.3$  pg/ml for patients with severe CAD and  $3031.9 \pm 1638.6$  pg/ml for those without severe CAD,  $p=0.154$ ). There were statistically significant difference between groups with respect to CIMT ( $0.99 \pm 0.34$  mm for patients with severe CAD and  $0.7 \pm 0.19$  mm for those without severe CAD,  $p=0.000$ ). Serum resistin levels were not significantly correlated with ejection fraction (EF) ( $r=0.110$ ,  $p=0.228$ ), LVEDP ( $r=-0.045$ ,  $p=0.627$ ), CIMT ( $r=0.082$ ,  $p=0.457$ ), age ( $r=-0.056$ ,  $p=0.535$ ) and Gensini score ( $r=-0.091$ ,  $p=0.328$ ). However there were statistically significant correlations between resistin levels and CIMT in hypertensive patients ( $r=0.282$ ,  $p=0.041$ ).

and patients with severe CAD ( $r=0.485$ ,  $p=0.002$ ). There were no significant correlation between resistin levels and echocardiographic diastolic dysfunction parameters. Gensini score was correlated with average  $e'$  velocity of lateral and septal wall gained by PW Doppler ( $r=-0.364$ ,  $p=0.000$ ), ratio of mitral E wave to average  $e'$  velocity of lateral and septal wall gained by PW Doppler ( $r=0.251$ ,  $p=0.012$ ), average  $e'$  velocity of all walls gained by color tissue Doppler ( $r=-0.450$ ,  $p=0.000$ ), ratio of mitral E wave to average  $e'$  velocity of all walls gained by color tissue Doppler ( $r=0.486$ ,  $p=0.000$ ), left atrium volume index (LAVi) ( $r=0.232$ ,  $p=0.038$ ) and isovolumetric relaxation time (IVRT) ( $r=0.336$ ,  $p=0.001$ ). In preserved EF patients ( $EF \geq 40\%$ ), Gensini score was correlated with ratio of mitral E wave to average  $e'$  velocity of all walls gained by color tissue Doppler ( $r=0.327$ ,  $p=0.006$ ), average  $e'$  velocity of lateral and septal wall gained by PW Doppler ( $r=-0.351$ ,  $p=0.001$ ), average  $e'$  velocity of all walls gained by color tissue Doppler ( $r=-0.355$ ,  $p=0.002$ ) and mitral E/A ratio ( $r=-0.203$ ,  $p=0.044$ ).

In conclusion, serum resistin levels were not correlated with LVEDP, CIMT, severity of CAD, EF and echocardiographic diastolic dysfunction parameters. Resistin levels may be used as a biomarker in hypertensive and severe CAD patients to evaluate CIMT. Further studies with larger patient populations including diabetic patients and patients with low EF are required to predict the value of resistin in clinical use.

**Key words:** Resistin, left ventricular end-diastolic pressure, coronary artery disease, carotid intima-media thickness, diastolic dysfunction

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
İNGİLİZCE ÖZET.....	vi
İÇİNDEKİLER.....	viii
KISALTMALAR.....	xi
ŞEKİL BAŞLIKLARI.....	xiii
TABLO BAŞLIKLARI.....	xiv
1. GİRİŞ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1.Resistin.....	3
2.1.1.Resistin.....	3
2.1.2.Resistin ve ateroskleroz ilişkisi.....	4
2.1.3.Resistin ve koroner arter hastalığı ilişkisi.....	4
2.1.4.Resistin ve kalp yetersizliği ilişkisi.....	6
2.2.Kalp Yetersizliği.....	7
2.2.1.Kalp yetersizliği tanımı.....	7
2.2.2.Kalp yetersizliği ile ilişkili tanımlamalar.....	7
2.2.2.1.Akut veya kronik kalp yetersizliği.....	7
2.2.2.2.Sol veya sağ kalp yetersizliği.....	7
2.2.2.3.Sistolik veya diyastolik kalp yetersizliği.....	8
2.2.2.4.Sol ventrikül diyastolik disfonksiyonunun sınıflandırılması..	9
2.2.2.4.1.Evre 1 diyastolik disfonksiyon (gecikmiş relaksasyon).....	9
2.2.2.4.2.Evre 2 diyastolik disfonksiyon (yalancı normalleşme).....	9
2.2.2.4.3.Evre 3 diyastolik disfonksiyon (restriktif doluş – geri dönüşümlü).....	9
2.2.2.4.4.Evre 4 diyastolik disfonksiyon (restriktif doluş – geri dönüşümsüz).....	9
2.2.2.5. Sol ventrikül diyastolik işlevinin ekokardiyografik değerlendirilmesi.....	10
2.2.2.5.1.Mitral giriş yolu.....	10



2.2.2.5.2.Renkli M-Mod akım yayılma hızı (Vp).....	12
2.2.2.5.3.Mitral anulus hızı doku Doppleri.....	12
2.2.2.5.4.Pulmoner ven akım örnekleri.....	14
2.2.2.5.5.Sol atriyal hacim.....	15
2.3.Kalp Kateterizasyonu İle Hemodinamik Değerlendirme.....	16
2.3.1.Giriş.....	16
2.3.2.Basınç ölçüm sistemleri.....	17
2.3.2.1.Sıvı-dolu sistemler.....	17
2.3.2.2.Mikromanometre kateterleri.....	17
2.3.3.Sağ kalp kateterizasyonunda basınç ölçümü.....	18
2.3.4.Sol ventrikül basıncı ölçümü.....	19
2.3.5.Sol ventrikül diyastol sonu basıncını etkileyen durumlar.....	20
2.4.Kararlı Koroner Arter Hastalığı.....	22
2.4.1.Tanım.....	22
2.4.2.Miyokart iskemisinin mekanizmaları.....	22
2.4.3.Belirti ve bulgular.....	22
2.4.4.Kararlı koroner arter hastalığı şüphesi olan hastaya yaklaşım.....	23
2.4.5 Koroner anjiyografi skorlama sistemleri.....	25
2.4.5.1.Gensini skoru.....	25
2.4.5.2.CASS skoru (Coronary Artery Surgery Study Score).....	27
2.4.5.3.Jenkins skoru.....	27
2.4.5.4.SYNTAX skoru.....	28
2.5.Karotid İntima-Media Kalınlığı.....	28
2.5.1.Ultrason ile karotid intima-media kalınlığı ölçümü.....	28
2.5.2.Karotid intima-media kalınlığı ve kardiyovasküler hastalık ilişkisi.....	29
<b>3. GEREÇ ve YÖNTEM.....</b>	<b>31</b>
3.1.ELISA Yöntemi ile Resistin Ölçümü.....	32
3.2.Koroner Anjiyografi ve Diyastol Sonu Basıncı Değerlendirilmesi.....	32
3.3.Ekokardiyografik Değerlendirme.....	34
3.4.Karotid İntima-Media Kalınlığı Ölçümü.....	38
3.5.İstatistiksel Analiz.....	39
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>40</b>
4.1. Çalışmaya Alınan Hastaların Klinik ve Laboratuvar Özellikleri.....	40
4.2. Ciddi KAH Olan ve Olmayan Hastaların Karşılaştırılması.....	41

4.3. Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonun Sonuçlara Etkisinin Değerlendirilmesi.	47
4.4. Diyastolik Fonksiyona Ait Analizler.....	48
4.5. Karotid İntima Media Kalınlığına Ait Analizler.....	49
4.6. Korelasyon Analizleri.....	51
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>56</b>
<b>6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....</b>	<b>63</b>
<b>7. KAYNAKLAR.....</b>	<b>64</b>



## KISALTMALAR

<b>A</b>	: Mitral A dalgası
<b>ACCF/AHA</b>	: American College of Cardiology Foundation / American Heart Association
<b>ADEİ</b>	: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü,
<b>Ar</b>	: Atriyal geri akım,
<b>Ar-A</b>	: AR dalga süresi ile transmitral A dalga süresi farkı
<b>ARB</b>	: Anjiyotensin reseptör blokörü
<b>ARIC</b>	: Atherosclerosis Risk in Communities Study
<b>BNP</b>	: $\beta$ -natriüretik peptit
<b>CAPS</b>	: Carotid Atherosclerosis Progression Study
<b>CAS</b>	: Koroner ateroskleroz skoru
<b>CASS skoru</b>	: Coronary Artery Surgery Study Score
<b>CCS</b>	: Kanada kalp damar hastalıkları derneği derecelendirmesi
<b>CRP</b>	: C-reaktif protein
<b>D</b>	: Pulmoner ven diyastolik dalga,
<b>DD</b>	: Doku Doppler
<b>E</b>	: Mitral e dalgası,
<b>EF</b>	: Atım oranı
<b>EKG</b>	: Elektrokardiyografi
<b>e'</b>	: Erken diyastolik doku hızı
<b>HDL-K</b>	: Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol
<b>FFR</b>	: Fraksiyonel akım yedeği
<b>İVGZ</b>	: İzovolemik gevşeme zamanı,
<b>KABG</b>	: Koroner arter by-pass ameliyatı
<b>KAG</b>	: Koroner anjiyografi
<b>KAH</b>	: Koroner arter hastalığı
<b>KİMK</b>	: Karotid intima-media kalınlığı
<b>KKAH</b>	: Kararlı koroner arter hastalığı
<b>LDL-K</b>	: Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol
<b>LURIC</b>	: The Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study
<b>MACCE</b>	: Major advers serebrovasküler ve kardiyak olaylar
<b>MACE</b>	: Major advers kardiyak olaylar
<b>MDZ</b>	: Mitral deselerasyon zamanı

<b>ME</b>	: Miyokart enfarktüsü
<b>MRG</b>	: Manyetik rezonans görüntüleme
<b>MPS</b>	: Miyokart perfüzyon sintigrafisi
<b>NYHA</b>	: New York Kalp Cemiyeti
<b>PAH</b>	: Periferik arter hastalığı,
<b>PCWP</b>	: Pulmoner kapiller köşe basıncı
<b>PW</b>	: Pulsed wave
<b>S</b>	: Pulmoner ven sistolik dalga
<b>SAHi</b>	: Sol atriyum hacim indeksi
<b>SVDSB</b>	: Sol ventrikül diyastol sonu basıncı
<b>SVO</b>	: Serebrovasküler olay
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	: Tümör nekroz faktör- $\alpha$
<b>TÖÖ</b>	: Test öncesi olasılık
<b>VKİ</b>	: Vücut kitle indeksi
<b>Vp</b>	: Mitral propagasyon zamanı,

## ŞEKİL BAŞLIKLARI

Şekil 2.1. Resistin.....	3
Şekil 2.2. Mitral giriş yolu PW Doppler kaydı.....	11
Şekil 2.3. Belirlenen alandaki PW doku Doppler değerlendirmesi.....	14
Şekil 2.4. Normal sağ kalp kateterizasyonu basınç örnekleri.....	19
Şekil 2.5. Sol ventrikül kateterizasyonunda basınç eğrisi.....	20
Şekil 2.6. Gensini skorunda kullanılan lezyon yüzdesine göre çarpım faktörleri.....	26
Şekil 2.7. Gensini skorunda kullanılan damar segmentine göre çarpım faktörleri.....	27
Şekil 2.8. Distal a. carotis communisten KİMK ölçümü.....	29
Şekil 3.1. Sol atriyum hacmi ölçümü.....	34
Şekil 3.2. Pulmoner ven PW Doppler akım analizi.....	35
Şekil 3.3. Renkli M-mod mitral akım yayılma hızı ölçümü.....	36
Şekil 3.4. Lateral duvar renkli doku Doppler ölçümü.....	37
Şekil 3.5. Karotid intima-media kalınlığı ölçümü.....	38
Şekil 4.1. Cinsiyetlere göre ciddi KAH olmayan ve ciddi KAH grupları arasında resistin düzeylerinin karşılaştırılması.....	45
Şekil 4.2. Normal koronerler, minimal KAH ve ciddi KAH saptanan hastalarda resistin düzeylerinin karşılaştırılması.....	46
Şekil 4.3. Atım oranlarına göre ciddi KAH olmayan ve ciddi KAH grupları arasında resistin düzeylerinin karşılaştırılması.....	47
Şekil 4.4. Diyastolik disfonksiyon evrelerine göre resistin düzeylerinin karşılaştırılması..	48
Şekil 4.5. Normal koronerler, minimal KAH ve ciddi KAH saptanan hastalarda KİMK ölçümlerinin karşılaştırılması.....	49
Şekil 4.6. Gensini skoru ve KİMK, renkli doku Doppler E/e', PW doku Doppler ile lateral ve septal duvar e' hızları ortalaması, renkli doku Doppler ile elde edilen tüm duvarların e' dalga hızı ortalaması değerlerini gösteren saçılma grafiği.....	53
Şekil 4.7. SVDSB ve EF, E/e' ve SAHi değerlerini gösteren saçılma grafiği.....	54

## TABLO BAŞLIKLARI

<b>Tablo 2.1.</b> Diyastolik disfonksiyon evrelerinde ekokardiyografik diyastolik disfonksiyon parametrelerinin karşılaştırılması.....	16
<b>Tablo 2.2.</b> Sol ventrikül diyastol sonu basıncını artıran ve azaltan durumlar.....	21
<b>Tablo 2.3.</b> Göğüs ağrısının geleneksel klinik sınıflandırması.....	23
<b>Tablo 2.4.</b> Kararlı göğüs ağrısı belirtileri olan hastalarda klinik test öncesi olasılıklar.....	24
<b>Tablo 2.5.</b> İnvaziv KAG'ın iskemi sınıflandırılması amaçlı kullanımı.....	25
<b>Tablo 3.1.</b> Gensini skoru hesaplanmasında kullanılan puan ve çarpım faktörleri.....	33
<b>Tablo 4.1.</b> Hastaların klinik özellikleri.....	40
<b>Tablo 4.2.</b> Hastaların laboratuvar parametreleri.....	41
<b>Tablo 4.3.</b> Ciddi KAH olmayan ve ciddi KAH olan hasta grupları arasında klinik özelliklerin karşılaştırılması.....	41
<b>Tablo 4.4.</b> Ciddi KAH olmayan ve ciddi KAH olan hasta grupları arasında laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması.....	42
<b>Tablo 4.5.</b> Ciddi KAH olmayan ve ciddi KAH olan hasta grupları arasında ilaç tedavilerinin karşılaştırılması.....	43
<b>Tablo 4.6.</b> Ciddi KAH olmayan ve ciddi KAH olan hasta grupları arasında ekokardiyografi parametrelerinin karşılaştırılması.....	44
<b>Tablo 4.7.</b> Hastaların KİMK ile klinik özelliklerinin karşılaştırılması.....	50
<b>Tablo 4.8.</b> Çalışmaya alınan hastalarda değerlendirilen çeşitli parametrelerin korelasyon analizi tablosu.....	51

# 1. GİRİŞ

Kardiyovasküler hastalıklar tüm dünyada en sık görülen ölüm sebebidir. 2004 yılında kardiyovasküler hastalıkların 17 milyon ölüme neden olduğu tahmin edilmektedir (1). Ülkemizde de kardiyovasküler hastalık görülme sıklığı artmaya devam etmektedir. Kardiyovasküler hastalıklarının görülme sıklığındaki artışa paralel olarak kardiyak fonksiyonları değerlendiren invaziv olan ve invaziv olmayan pek çok yöntem geliştirilmiştir. Bu invaziv yöntemlerden biri de kalp kateterizasyon işlemidir. Kalp kateterizasyon işlemleri sineanjiyogramlar yoluyla anatomik bilgi sağlamanın yanı sıra hemodinamik ölçümler aracılığıyla fizyolojik bilgiler elde edilmesini sağlamaktadır. İnvaziv olarak ölçülen parametrelerden biri, sol kalp kateterizasyonu sırasında ölçülen sol ventrikül diyastol sonu basıncıdır. Sol ventrikül diyastol sonu basıncı (SVDSB), hipervolemi, kalp yetersizliği, azalmış sol ventrikül kompliyansı gibi durumlarda yükselmektedir ve kateterizasyon sırasında ölçümü tanı ve tedaviye yol göstermektedir.

İnsan resistini 108 aminoasit sekansından oluşan sisteinden zengin bir peptittir (2). Resistinle yapılan ilk insan çalışmalarında obez ve diyabetik hastalarda resistin yüksekliği saptanmıştır (3-5). Daha sonra resistinin ateroskleroz ve diğer kardiyovasküler hastalıklarla olan ilişkisini göstermeyi amaçlayan birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaların bazılarında hastanın kalp yetersizliği semptomları arttıkça resistin düzeyinin de arttığı gözlenmiştir (6, 7). Resistin düzeyinin yüksekliğinin kalp yetersizliği gelişimini öngördüğünü gösteren yayınlar da mevcuttur (8, 9). Koroner arter hastalığı (KAH) ve resistin ilişkisini araştıran çalışmaların bazılarında akut koroner sendromla başvuran hastalarda resistin düzeyi daha yüksek bulunmuştur (10, 11). Bir diğer grup çalışmada koroner anjiyografide (KAG)  $>50\%$  darlık olan koroner arter sayısı arttıkça resistin düzeyinin de arttığı saptanmıştır (12, 13). Bu çalışmaların aksine KAH ile resistin düzeyi arasında ilişki olmadığını gösteren yayınlar da mevcuttur (14-16). Ancak resistin ile sol ventrikül fonksiyonlarının invaziv bir göstergesi olan SVDSB arasındaki ilişkiyi irdeleyen bir çalışmaya literatür taramasında rastlanmamıştır.

Bu çalışmada öncelikli amaç; invaziv ölçülen bir parametre olan SVDSB'nin basit bir ELISA yöntemi ile kanda ölçülen resistin düzeyi ile tahmin edilip edilemeyeceğinin değerlendirilmesidir. Eğer kan resistin düzeyi ile SVDSB arasında bir ilişki çıkması halinde sol kalp kateterizasyonu yapılmadan SVDSB'nin tahmin edilmesi sağlanacak ve bu

sayede hastanın tanısı ve tedavisi daha hızlı ve kolay olarak yapılacaktır. Bu çalışmadaki ikincil amaçlar resistin düzeyi ile KAH ciddiyeti arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi, resistin ile karotid intima-media kalınlığı (KİMK) arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi ve resistin ile ekokardiyografik diyastolik kalp yetersizliği parametrelerinin arasındaki ilişkinin değerlendirilmesidir.





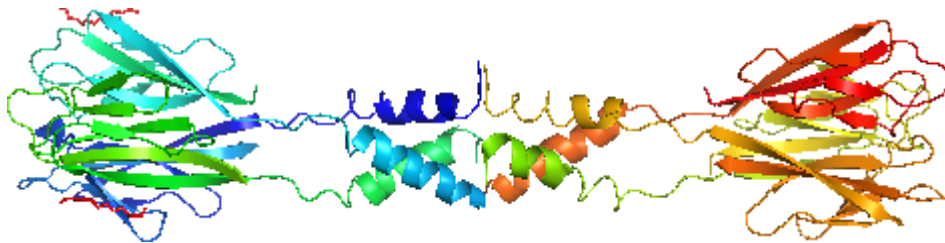
## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1.Resistin

#### 2.1.1.Resistin

Resistin 2001 yılında fare deneylerinde keşfedilmiş bir proteindir ve adını insülin direnci ile ilişkisinden almıştır (3). Resistin, 12kDa ağırlığında resistin-benzeri molekül ailesinden gelen, sisteinden zengin bir polipeptittir (17). Kemirgenlerde resistin beyaz adipoz dokusundan salgılanır ve diyetle bağlı obezitede, diyabetik genetik fare modelinde (db/db) ve obez genetik fare modelinde (ob/ob) resistin düzeyleri artar (18). Resistinin farede adipoz doku dışında, mide, ince bağırsak ve kalın bağırsak epiteli, adrenal bez, iskelet kası hücrelerinden ve astrositlerden de salgılandığı tespit edilmiştir (19, 20).

İnsan resistini 12,5 kDA ağırlığında 108 aminoasit sekansından oluşan sisteinden zengin bir peptittir. İnsan resistin geni 19. Kromozomda yerleşmiştir. İnsan ve fare resistini aminoasit düzeyinde %59 oranında benzerdir (2). Fare ve insan resistin genlerinin farklı promotor bölgelerinin olması doku dağılımında, fonksiyonlarında ve düzenleme mekanizmalarında farklılık olduğunu göstermektedir (2, 21). İnsanda primer olarak resistin, yağ dokusu dışında dokulardan salgılanır. Bu dokular perifer kan mononükleer hücreler, makrofaj ve kemik iliği hücreleridir. (22, 23). Bazı çalışmalar olgun adipositlerin resistin ekspresyonu yapmadığını belirtirken, bazı çalışmalar matür adipositlerin resistin ekspresyonu yaptığını söylemektedir (22, 24, 5).



Şekil 2.1. Resistin (25)

Obez ve diyabetik hastalarda serum resistin konsantrasyonunun artmış olduğu birçok çalışmayla gösterilmiştir (3-5). Resistinin ateroskleroz gelişmesi ve kardiyovasküler hastalık gelişimi, alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı, romatolojik hastalıklar, malign

tümörler, astım, inflamatuvar bağırsak hastalığı ve kronik böbrek yetmezliği ile ilişkisi saptanmıştır (26, 27).

### **2.1.2.Resistin ve ateroskleroz ilişkisi**

Ateroskleroz ve resistin ilişkisini gösteren ilk önemli çalışma 2005 yılında Reilly ve arkadaşları (28) tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada artmış resistin düzeyi ile koroner kalsiyum skoru arasında ilişki olduğu saptanmıştır. Bu ilişkiyi KAG yapılan hastalarda resistin düzeyi çalışan başka çalışmalar takip etmiş ve mevcut bulguları destekleyen sonuçlar elde edilmiştir (12, 29).

### **2.1.3.Resistin ve koroner arter hastalığı ilişkisi**

KAH varlığı veya ciddiyeti ile resistin ilişkisini araştıran birçok çalışma yapılmıştır. Ohmori ve arkadaşlarının (12) yaptığı bir çalışmada KAG'da %50 üstünde darlık olan damar sayısı arttıkça resistin düzeyinin de arttığı saptanmıştır. Pischon ve arkadaşlarının (29) kadın hastalarda yaptığı bir çalışmada KAG ile tespit edilmiş KAH olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında resistin yüksekliği ile KAH varlığı arasında ilişki saptanmıştır. Wang ve arkadaşlarının (13) yaptığı bir çalışmada göğüs ağrısı ile başvuran hastalarda resistin düzeyleri incelenmiştir. Akut koroner sendrom ile başvuran hastalar, kararlı anjina pektoris ve normal kontrol grubu ile karşılaştırıldığında resistin düzeyleri daha yüksek bulunmuştur. Kararlı KAH olan hastalarda %50'den fazla darlığı olan koroner arter sayısı arttıkça resistin düzeyinin de arttığı belirlenmiştir.

Çok damar hastalığı olan hastaların bir yıllık takiplerinde resistin düzeyi ile MACCE (major advers serebrovasküler ve kardiyak olaylar) arasında ilişki bulunmuştur (30). Perkütan koroner girişim yapılan hastaların takip edildiği bir çalışmada resistin düzeyinin MACE (majör advers kardiyak olaylar) açısından bağımsız bir öngördürücü faktör olduğu saptanırken, yine aynı çalışmada stent restenozu ile resistin arasında ilişki bulunmamıştır (31). Diyabetik hastalarda yapılan başka bir çalışmada ise resistin düzeyleri ile stent restenozu arasında ilişki saptanmıştır (32).

Kararsız anjinası olan hastalarla kararlı anjina ve kontrol grubunu karşılaştıran başka bir çalışma kararsız anjinası olan hastalarda resistin düzeyinin daha yüksek olduğunu saptamıştır. Kararlı anjinası olan hastalar ve kontrol grubunda resistin düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır (10).

Chu ve arkadaşlarının (33) yaptığı bir çalışmada da akut koroner sendrom ile başvuran hastalarda başvuru sırasında ve 24 saat içindeki resistin düzeylerindeki artış, kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Bu artışın bir hafta süreyle devam ettiği ve ve miyokart enfarktüsü (ME) geçiren hastalarda, kararsız anjina pektoris hastalarına göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Lubos ve arkadaşlarının (11) yaptığı başka bir çalışmada kararlı anjina ile karşılaştırıldığında resistin düzeyinin kararsız anjina, ST yükselmeli ve ST yükselmez ME'de arttığı saptanmıştır. Çalışmada 2,6 yıl izlem sonrasında resistin düzeyi ile kardiyovasküler ölüm insidansı arasında ilişki olduğu görülmüştür.

Koroner arter hastalığı ile artmış resistin düzeyi arasında ilişki olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur. Bunlardan biri Yaturu ve arkadaşlarının (14) KAH olduğu bilinen 57 hastayı 45 kontrol ile resistin düzeyleri bakımından karşılaştırdığı çalışmadır. Çalışmada KAH'nın varlığı ME öyküsü, KAG veya miyokart perfüzyon sintigrafisi sonucu ile belirlenmiş olup KAH olanlar ile kontrol grubu arasında resistin düzeyleri bakımından anlamlı fark saptanmamıştır.

Hoelfe ve arkadaşlarının (15) yaptığı başka bir çalışmada kararlı KAH değerlendirilmesi için KAG planlanmış 547 hastada resistin düzeyleri değerlendirilmiş ve hastalar 4 yıllık süre ile majör kardiyak olay gelişim sıklığı açısından takip edilmiştir. Bu çalışmada anjiyografi sonucuna göre koroner darlığı olmayan 217 hasta ile  $\geq$ %50 koroner arter lezyonu bulunan hastalar karşılaştırılmıştır. Gruplar arasında resistin düzeyleri açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Bu hastaların 4 yıllık takiplerinde resistin düzeyleri ile major kardiyak olaylar arasında da anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Koroner anjiyografi yapılan hastalarda resistin düzeylerini inceleyen başka bir çalışma da LURIC (The Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study) çalışmasıdır (16). Bu çalışmaya 1162 KAG yapılan hasta alınmıştır. KAH en az bir koroner damarda  $\geq$ %20 lezyon olması olarak tanımlanmıştır. Anjiyografi sonucuna göre 911 hasta KAH grubuna alınırken, 251 hasta KAH olmayan grupta tanımlanmıştır. Resistin düzeyleri incelendiğinde gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Damar lezyon sınırı  $\geq$ %50 alınarak gruplar karşılaştırıldığında resistin düzeyleri arasında yine anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu çalışmaya alınan hastalarda, akut koroner sendrom ile kararlı anjina pektoris ile başvuran hastalar karşılaştırıldığında yine resistin düzeyleri ile anlamlı bir fark saptanmamıştır (16).

#### 2.1.4. Resistin ve kalp yetersizliği ilişkisi

Resistin düzeyi ile kalp yetersizliğinin tanısı ve prognozu arasında ilişki olduğu gösteren çok sayıda veri mevcuttur. Takeishi ve arkadaşlarının (6) yaptığı bir çalışmada kalp yetersizliği olan hastalarda resistin düzeyinin daha yüksek olduğu ve New York Kalp Cemiyeti (NYHA) sınıfı arttıkça resistin düzeyinin de arttığı saptanmıştır. Bu hasta grubunda resistin düzeyi arttıkça kardiyak olay sıklığının da arttığı gözlenmiştir.

Framingham offspring çalışmasında 2739 hasta 6 yıl izlenmiştir. Bu çalışmada serum resistin düzeyinde her standart sapma düzeyinde artışta (7,45 ng/ml) kalp yetersizliği riskinde %26 artış saptanmıştır (8).

Butler ve arkadaşlarının (9) yaptığı bir çalışmada 70-79 yaş arası 2902 hasta, kalp yetersizliği gelişimi açısından 9 yıl izlenmiştir. Resistin düzeyleri ile normal atım oranı (EF>%40) olan ve düşük atım oranı (EF<%40) olan hastalarda kalp yetersizliği gelişimi arasında ilişki bulunmuştur.

Zhang ve arkadaşlarının (34) yaptığı bir çalışmada bilinen KAH olan 980 hasta ortalama 6,1 yıl izlenmiştir. Bu izlemde resistin düzeyi en yüksek çeyrekte olan hastalarda kalp yetersizliği ve ölüm riskinin en yüksek olduğu tespit edilmiştir.

Wu ve arkadaşlarının (35) yaptığı bir çalışmada EF<%50 olan 108 hasta ortalama 776 gün izlenmiştir. Bu çalışmada resistin düzeyi yüksek olan grupta mortalitenin fazla olduğu saptanmıştır.

Baldasseroni ve arkadaşlarının (7) yaptığı bir çalışmada koroner arter hastalığı olan hastalar; sol ventrikül sistolik disfonksiyonu olmayan (grup 1), sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu olup kalp yetersizliği semptomu olmayan (grup 2) ve sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu olup kalp yetersizliği semptomu olan (grup 3) koroner arter hastaları olarak üç gruba ayrılmıştır. Resistin düzeylerinin grup 1'den grup 3'e doğru progresif olarak arttığı ve grup 3 ile grup 1 ve 2 arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görölmüştür.

## **2.2.Kalp Yetersizliği**

### **2.2.1.Kalp Yetersizliği Tanımı**

Kalp yetersizliği, bozulmuş miyokart performansı ve ilerleyici nöroendokrin sistem aktivasyonu sonucu gelişen dolaşım yetmezliği ve konjesyon ile karakterize kompleks bir klinik sendromdur (36). Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin 2012 yılında yayınladığı kılavuza göre klinik olarak kalp yetersizliği, kalpteki yapısal veya işlevsel bozukluktan kaynaklanan, hastalarda tipik belirti (nefes darlığı, ayak bileğinde şişme ve halsizlik gibi) ve bulguların (artmış juguler ven basıncı, akciğerde krepitasyon ve kalp tepe atımının yer değiştirmesi gibi) görüldüğü klinik bir sendrom olarak tanımlanmaktadır (37).

### **2.2.2.Kalp yetersizliği ile ilişkili tanımlamalar**

#### **2.2.2.1.Akut veya kronik kalp yetersizliği**

Akut kalp yetersizliği sendromu (akut dekompanse kalp yetersizliği) acil tedavi ihtiyacıyla sonuçlanan kalp yetersizliği semptom ve bulgularında kısa dönemli veya hızlı değişiklik olarak tanımlanır. Bu semptomlar kısa bir zaman diliminde gerçekleşebilir, bazen ventrikülün akut bölgesel iskemisi veya nekrozu, yeni başlangıçlı atriyal fibrilasyon, diğer aritmiler, veya papiller kas veya korda tendinea rüptürü sonucu olan kapak fonksiyonundaki ani kayıp gibi tanımlayıcı bir olayla birliktelik gösterebilir (38).

Kronik kalp yetersizliği rölatif olarak daha stabil ama semptomatik durumu ifade eder, çoğu durumda kompanse kalp yetersizliği olarak ifade edilir. Kronik kalp yetersizliğinde yorgunluk, sınırlı kardiyak debi ile yetersiz perfüzyonlu ve hasarlı iskelet kasından gelen nörolojik sinyaller sonucunda oluşabilir. Sıvı birikimi oluşabilir, konjestif kalp yetersizliği olan pulmoner konjesyon ve periferik ödeme neden olur (38).

#### **2.2.2.2.Sol veya sağ kalp yetersizliği**

Sol kalp yetersizliği (veya pompa yetersizliği) klinik olarak pulmoner venler ve kapillerlerdeki artmış basınç ve konjesyona bağlı semptom ve bulgularla seyreden durumdur. Sağ kalp yetersizliği terimi jugüler venöz angorjman ve hepatik konjesyonla karakterize sistemik ven ve kapillerlerdeki artmış basınç ve konjesyona bağlı oluşan semptom ve bulguları işaret eder. Bozulmuş ileri doğru akımı olan anormal sol ventrikül

fonksiyonu sağ ventrikülüne sadece artmış pulmoner basınçtan dolayı zorlamaz aynı zamanda ortak septum aracılığıyla da etkiler. Bu yüzden sağ taraflı kalp yetersizliği sıklıkla sol taraflı kalp yetersizliğinden sonra oluşur. Ancak önemli miktarda sodyum ve su retansiyonu ve takibinde periferik ödem oluşumu sağ taraflı kalp yetersizliğinin hemodinamik durum kanıtı olmadan saf sol taraflı kalp yetersizliği ile birlikte oluşabilir (38).

### **2.2.2.3.Sistolik veya diyastolik kalp yetersizliği**

Sistolik kalp yetersizliği sol ventrikülün kasılmasında bozulma sonucunda atım oranının (EF)  $<40-50$  olması olarak tanımlanır. Kasılmadaki azalma sol ventrikül genişlemesine veya atım hacmindeki azalmaya bağlı olabilir. Sistolik disfonksiyon için EF sınırı net değildir ve EF korunmuş kalp yetersizliğinde de benzer morbidite ve mortalite ile karşılaşılmaktadır (36).

Diyastolik kalp yetersizliği (atım oranı korunmuş kalp yetersizliği), konjestif kalp yetersizliği bulgu ve semptomları olan, sol ventrikül EF  $>50$  ve dilate olmayan sol ventrikülü olan, sol ventrikül dolmuş basınçlarının yüksek olması olarak tanımlanmıştır. Asıl patoloji diyastol evresindedir. Sol ventrikül dolmuş basınçlarının yüksek olması 3 yoldan biriyle gösterilebilir.

- Pulmoner kapiller köşe basıncı (PCWP)  $> 12$  mmHg veya SVDSB  $> 16$  mmHg
- Ekokardiyografide sol ventrikül dolmuş basınçlarının artışını gösteren kanıtlar olması ( $E/e' > 15$ )
- Net olmayan ekokardiyografik kanıt olması ( $8 < E/e' < 15$ ) ve  $\beta$ -natriüretik peptit (BNP) pozitifliği (NT-BNP  $> 220$  pg/mL veya BNP  $> 200$  pg/mL) (39).

Diyastolik disfonksiyon ve diyastolik kalp yetersizliği aynı kavramlar değildir. Diyastolik disfonksiyon, sol ventrikül diyastolik gevşeme, dolmuş ve gerilebilmesindeki bozukluğa bağlı gelişir. Atım oranının normal veya anormal olmasına veya hastanın semptomatik olup olmamasında bağlı değildir. Yani diyastolik disfonksiyon sol ventrikülün mekanik özelliklerindeki bozukluğa bağlıdır. Diyastolik kalp yetersizliği ise normal atım hacmi olan hastada kalp yetersizliği belirti ve bulgularının görülmesidir (40).

#### **2.2.2.4. Sol ventrikül diyastolik disfonksiyonunun sınıflandırılması**

Diyastolik disfonksiyon varlığının değerlendirmesi, kardiyak fonksiyonun değerlendirilmesinde çok önemli bir yer tutar çünkü kalp yetersizliği hastalarının yaklaşık %50'si korunmuş EF'ye sahiptir (41).

Diyastolik disfonksiyon, diyastolik doluş paternine göre sınıflandırılabilir.

##### **2.2.2.4.1.Evre 1 diyastolik disfonksiyon (gecikmiş relaksasyon)**

Bu evrede miyokart gevşemesi bozulmaktadır. Anormal gevşemeye neden olan durumlar arasında sol ventrikül hipertrofisi, hipertrofik kardiyomyopati, miyokart iskemi veya enfarktı ve yaş verilebilir (41).

##### **2.2.2.4.2.Evre 2 diyastolik disfonksiyon (yalancı normalleşme)**

Bu evrede diyastolik disfonksiyon ilerler ve mitral akım paterni normal paterne benzer. E/A oranı 1-1,5 arasındadır ve deselerasyon zamanı 160-240 msn olarak izlenir. Bu bulgular gecikmiş miyokart gevşemesi ve sol atriyum basınç artmasının bileşik sonucudur ve mitral akım doluş paterninin yalancı normalleşmesi olarak adlandırılır. Bu durum hipertrofi veya iskeminin ilerlemesi, yüklenme durumunun değişmesi, sistolik disfonksiyon gibi nedenlerle gelişebilir (41).

##### **2.2.2.4.3.Evre 3 diyastolik disfonksiyon (restriktif doluş – geri dönüşümlü)**

Bu durum sol ventrikül kompliyans azalması ve artmış sol atriyum basıncı ile giden kardiyak durumlarda görülebilir. Dekompanse sistolik kalp yetersizliği, ileri restriktif kardiyomyopati, ciddi koroner arter hastalığı, akut ciddi aort yetersizliği ve restriktif perikardit etiyolojisinde yer alan nedenlerin başlıcalarıdır (41). Bu evre, diürezle ya da diğer ön yük azaltma yöntemleri ile diyastolik fonksiyonun daha erken evrelerinden birine dönebilir (42).

##### **2.2.2.4.4.Evre 4 diyastolik disfonksiyon (restriktif doluş – geri dönüşümsüz)**

Diyastolik disfonksiyonun bu evresi restriktif doluşun geri dönüşümsüz aşamasıdır. Böyle olgularda valsalva manevrası gibi ön yük manevraları doluş örneğinde ya da klinik durumda bir düzelmeye yol açmaz (42).

### **2.2.2.5. Sol ventrikül diyastolik işlevinin ekokardiyografik değerlendirilmesi**

Sol ventrikül dolum basınçlarını belirlemek için altın standart yöntem kalp kateterizasyonudur. Ancak bu yöntemin girişimsel oluşu, her hastaya uygulanamaması ve hasta takibinde tekrar yapılamaması kullanım alanını kısıtlamaktadır. Diyastolik işlevin Doppler ekokardiyografi ile elde edilen bulguları, girişimsel yöntemlerle elde edilen bulgulara benzerlik göstermektedir (43). Ekokardiyografi girişimsel olmaması ve kolay uygulanabilmesi nedeniyle diyastolik işlevi değerlendirmede güvenilir ve yaygın olarak tercih edilen bir yöntemdir.

#### **2.2.2.5.1.Mitral giriş yolu**

Diyastolik fonksiyonu değerlendirmede mitral giriş yolu Doppler kayıtlarının kullanımı, kalp siklusu boyunca alınan hız eğrisinin sol atriyum ile sol ventrikül arasındaki anlık basınç gradiyentini yansıttığı önermesine dayanır. Basınç farkı büyük olduğunda ona karşılık gelen anda hız da yüksek olur. Eğer gradient yoksa o zaman akım da kesilecektir. Mitral giriş yolu dalga morfolojileri ve hızları incelenerek sol ventrikül doluşuna ait bilgiler edinilebilir.

Mitral giriş yolu akımı apikal dört boşluk görüntüden kaydedilir. Görüntü tam olarak ayarlandıktan sonra örneklem hacmi mitral kapakların ucuna yerleştirilir (Şekil 2.2). Örneklem hacmini mitral anülüse çok yakın yerleştirmekten kaçınılmalıdır çünkü bu daha düşük hızlara ve hatalı E/A oranına sebep olur. Ölçümler ekspirasyon sonunda kaydedilmeli ve birçok atımın ortalaması alınmalıdır.

Doppler kaydı en uygun hale getirildikten sonra ölçümler alınmalıdır. Temel ölçümler pik erken doluş hızı (E dalgası), atriyal sistol sırasındaki pik doluş hızı (A dalgası), E/A oranı ve erken doluş hızının deselerasyon zamanını (MDZ) içerir. Deselerasyon zamanı, pik erken giriş yolu hızından (E dalgası) hızlı erken doluş periyodunun kesilmesine kadar geçen zaman aralığı olarak tanımlanır. Maksimum E dalga hızından bazal çizgiye azalma eğrisinin çizilmesiyle elde edilir. Birçok hastada E dalgasının deselerasyon kolu sıfır çizgisine ulaşmaz. Bu olgularda çizgi, deselerasyon zamanını belirleyebilmek için bazal çizgiye kadar uzatılmalıdır. Mitral giriş yolu akımını etkileyen etkenler arasında E ve A dalgasında birleşme eğilimi yaratan sinüs taşikardisi ve

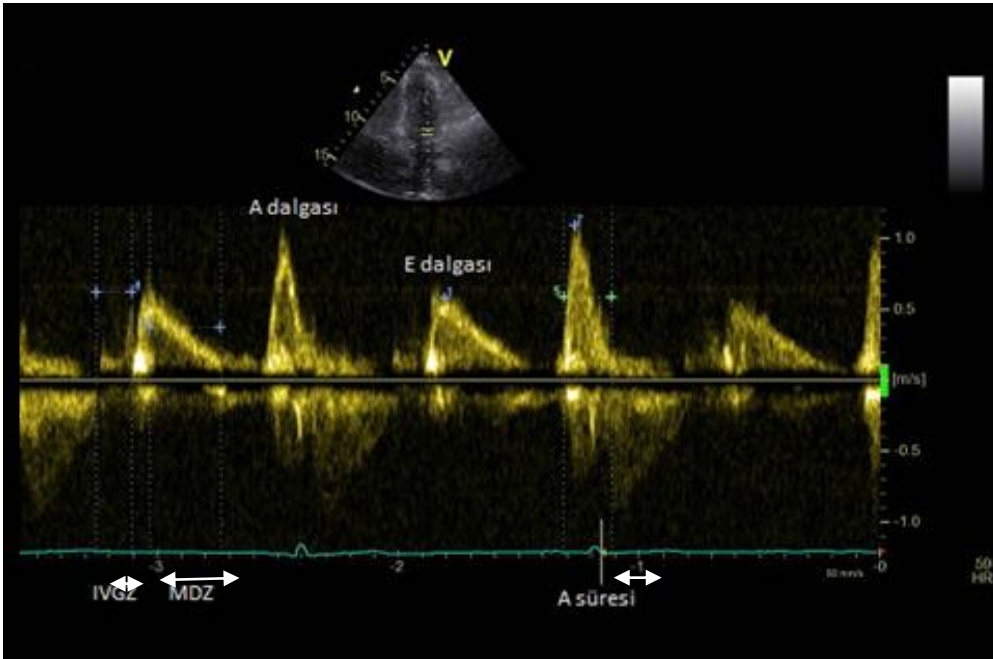


birinci derece atriyoventriküler blok, A dalgasını ortadan kaldıran atriyal fibrilasyon ve hız örneğini bağımsız şekilde değiştiren mitral kapak hastalığı bulunur (42).

İzovolumik Gevşeme zamanı (İVGZ) ölçümü sol ventrikül erken diyastolik gevşeme hızına ilişkin bir kavrayış sağlar. Gevşeme uzadığında mitral kapak açılması gecikir ve İVGZ uzar. Tersine sol atriyal basınç yükseldiğinde mitral kapak açılması daha erken olur ve İVGZ kısalır. İVGZ mitral kapak açılmadan önceki gevşeme süresidir.

İzovolumik gevşeme zamanı apikal dört boşluk görüntüden pulsed wave (PW) Doppler kullanılarak elde edilir. Amaç sol ventrikül giriş ve çıkış yolu akımlarını eş zamanlı alacak şekilde ayarlamaktır. Bu görüntü bir kez elde edildiğinde, mitral ve aortik akımların eş zamanlı yakalanması için Doppler örneklem hacim giriş yolu ve çıkış yolu akım alanları ortasına yerleştirilir. İVGZ, aortik kapanma kliği ortasından mitral akımın E dalgasının başlangıcına kadar geçen zaman ölçülerek elde edilir. Ölçümler ekspirasyonda yapılır. En az üç İVGZ ölçümü elde edilir ve ortalaması alınır. İVGZ normali 70-90 ms'dir.

İzovolumik gevşeme zamanı miyokardiyal gevşeme hızının bir göstergesidir. Başlıca sakıncası İVGZ süresini etkileyen çok sayıda etken bulunmasıdır. Örneğin, bozulmuş gevşeme İVGZ'yi uzatırken sol atriyal basıncadaki artışlar İVGZ'yi kısaltır. İVGZ yaşla artar ve kalp hızı ve sistolik fonksiyondaki değişikliklere duyarlıdır (42).



Şekil 2.2. Mitral giriş yolu PW Doppler Kaydı

Mitral E dalgası, erken diyastolde sol atriyum-sol ventrikül basınç gradiyenti ile ilişkilidir, bu yüzden ön yük ve sol ventrikül gevşemesindeki değişikliklerden etkilenir (44). Mitral A dalgası ise geç diyastolde sol atriyum-sol ventrikül basınç gradiyenti ile ilişkilidir ve sol ventrikül kompliyans ve sol atriyum kasılmasından etkilenir. MDZ, sol ventrikül gevşemesi, mitral kapak kapanması sonrası sol ventrikül diyastolik basınçları ve sol ventrikül kompliyansından etkilenir. Kısa İVGZ, kısa MDZ, artmış E/A hız oranı ileri evre diyastolik fonksiyon, artmış sol atriyum basıncı göstergesidir (45).

#### **2.2.2.5.2. Renkli M-Mod akım yayılma hızı (Vp)**

Mitral kapak açıldığında akım kapak açıklığından sol ventrikül apeksine doğru hızlanır. Diyastol boyunca yayılma hızı renkli M mod Doppler ile ölçülebilir. Apikal dört boşluk görüntüden, M mod kursorü mitral giriş yolu akım kolonunun ortasına, akım yönüne olabildiğince paralel olacak şekilde yerleştirilir. Bu zamansal olarak E dalgasına rastlayan erken diyastolde uygulanır. Renkli bazal çizgisi düşük bir Nyquist değerine kaydırılarak, aliasing sınırı kolonun ortasına yakın elde edilir. Bu sınır tamamen doğrusal olmamakla birlikte erken diyastoldeki akım yayılma hızını temsilen, mitral kapaktan 4 cm distale teğet çizilir. Bu çizginin eğimi sol ventrikül bazalinden apeksine olan gradiyent hızına karşılık gelir. Temel belirleyici faktör miyokardiyal gevşeme hızı ya da boşluğun diyastoldeki elastik recoilidir. Bu nedenle bozulmuş gevşeme akımın yayılmasını yavaşlatacak ve böylece çizgi eğimi azalacaktır. Bu ölçümü etkileyen faktörler arasında ventrikül geometrisi, boşluk hacmi, bölgesel disenkroni, sistolik fonksiyon ve kan boşluğa girer girmez oluşan akım girdap örneğinin karmaşıklığı yer alır.

Mitral E hızının Vp'ye oranı sol atriyum basıncı ile uyumludur ve sol ventrikül dolum basınçlarını tahmin etmek için kullanılabilir (45). Düşük EF'si olan hastalarda E/Vp  $\geq 2.5$  olması PCWP > 15mmHg olduğunu gösterir (46).

#### **2.2.2.5.3. Mitral anulus hızı doku Doppleri**

Mitral anulus hızı kalp siklusu boyunca doku Doppler yöntemi kullanılarak kaydedilebilir. Apikal dört boşluk görüntüden, örneklem hacmi mitral kapağın yapışma yerinin yakınında anülüse yerleştirilir. Septal ve lateral, her iki noktadan kayıt alınmalıdır. Ölçüm ekspiryum sonunda, üç ya da dört ardışık siklustan alınmalıdır.

Çeşitli hız ölçümleri yapılabilmeyle birlikte en yararlısı erken diyastoldeki pik anülüs hızıdır ( $e'$ ).  $e'$  hızı temel olarak sol ventrikül gevşemesine bağlıdır. Diyastolik fonksiyon anormal olduğunda  $e'$ , ön yükten görece bağımsızdır.

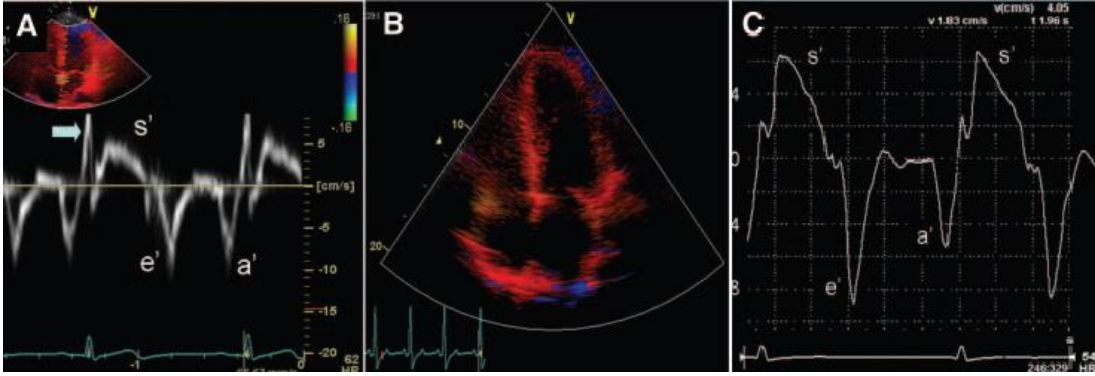
$E/e'$  ölçümü septal ve lateral lokalizasyonlardan yapılmalıdır. Çoğu hastada lateral  $e'$ , septal değerden daha yüksek olacaktır. Bu nedenle  $E/e'$  oranı lateral pozisyon kullanılırsa daha düşük, septal pozisyon kullanılırsa daha yüksek olacaktır. Normal EF durumunda lateral  $e'$ 'nin dolum basınçlarına daha iyi uyum sağladığı gösterilmiştir. Ayrıca bölgesel bir duvar hareket bozukluğu, komşu anulus hızını etkileme eğiliminde olacaktır. Bu nedenlerle  $e'$ 'nin ve  $E/e'$  oranının septal ve lateral değerlerin ortalaması olarak verilmesi önerilmektedir.

$E/e'$  oranının temel kullanım alanı anormal diyastolik fonksiyon durumunda dolum basıncının tahmin edilmesidir. Bu yöntemin kısıtlı bir yanı E ve  $e'$ 'nin farklı kalp siklusları ve farklı zamanlarda alınmasıdır. Değişkenliği en aza indirmek için mitral giriş yolu ve anülüs hızlarının kaydı birbirine yakın zamanlarda yapılmalıdır. Yaş, ön yük ve sistolik fonksiyon da bu değişkenleri etkileyebilir (42).

Renkli doku Doppler ekokardiyografide duvar hareketleri hız ve yönlere göre farklı renklerle kodlanır. Geleneksel renkli Doppler tekniğinde olduğu gibi transdüser doğru hareket eden kardiyak dokular kırmızı, transdüserden uzaklaşan dokular mavi renkte kodlanırlar. Renkli doku Doppler ekokardiyografide ölçümlerin sağlıklı ve güvenilir olması için 120-140 frame/sn gibi yüksek frame sayısında toplanması gerekir (47).

İki boyutlu renkli doku Doppler tekniğinde görüntüler hafızaya alınarak post-processing tekniği ile doku hızları kantitatif olarak değerlendirilebilmektedir (48). Renkli doku Doppler de PW doku Doppler ile aynı mekanik bilgiyi vermesine rağmen pik hızlarda farklılıklar saptanmaktadır. PW doku Doppler ile ölçülen hızlar, renkli doku Doppler ile ölçülen hızlardan %20-30 kadar daha yüksektir. Bu fark  $E/e'$  oranı ile sol ventrikül dolum basıncı tahmin edilirken dikkate alınmalıdır (Şekil 2.3) (49).

Erken diyastolik doku hızı ( $e'$ ) invaziv ölçülen diyastolik fonksiyon parametreleri ile uyumludur (42). Düşük  $e'$  (hipertansif popülasyonda  $<3,5$  cm/sn ve düşük EF olan popülasyonda  $<3$  cm/sn) mortalitede prognostik bir faktör olarak tespit edilmiştir (50, 51). Mitral E dalga hızı ve  $e'$  oranı diyastolik dolum basıncıyla yakın ilişki içindedir (52).



**Şekil 2.3.** A: Belirlenen alandaki PW doku Doppler değerlendirmesi. B: Renkli doku Doppler ile kayıt sonrası doku hızını belirlemek amaçlı örneklem hacmi istenilen bölgeye koyulabilir. C: Apikal görüntü değerlendirildiğinde bazal kısım sistolde apekse doğru hareket ederek pozitif yönde s' dalgasını oluşturur. Sonrasında apeksten uzaklaşarak negatif yönlü e' ve a' diyastolik dalgalarını oluşturur (49).

#### 2.2.2.5.4. Pulmoner ven akım örnekleri

Pulmoner ven akım hızı, sol atriyum ve pulmoner venlerin birleşim yerinden kaydedilir. Pulmoner akımını elde etmek için apikal dört boşluk kullanılmalıdır. Pulsed Doppler örneklem hacmi venin atriyumla birleştiği yerin 5 mm içine yerleştirilmelidir. Ölçümler ekspiryum sonunda ardışık üçten fazla siklustan elde edilmelidir.

Pulmoner ven akımı üç temel bileşenden oluşmaktadır: öne doğru sistolik bir dalga (sıklıkla iki piki vardır, S1 ve S2), diyastolik bir dalga (D), ve atriyal sistole karşılık gelen geriye doğru bir dalga (Ar). Yaş arttıkça S/D oranı artar. Sol atriyal kompliyans azaldığında ve basınç arttığında S/D oranı azalır ve sistolik fraksiyon genelde %40'dan küçüktür. Sinüzal bradikardi ve birinci derece blok varlığında olduğu gibi iki ayrı sistolik (S1 ve S2) hız varsa, ikinci değer (S2) kullanılması önerilir (42).

Sol atriyum basıncında ve kompliyansındaki düşüş S dalga hızında düşüşe ve D dalga hızında yükselmeye yol açarak  $S/D < 1$  olması ile sonuçlanır. SVDSB artışı ile Ar hızı ve süresi uzar. Ar süresi ile mitral A dalga süresi arasındaki fark da artar. Ar-A süreleri arasındaki farkın 30 msn üzerinde olması SVDSB yüksekliğini gösterir (45).

Hemodinamik çalışmalarda pulmoner ven örneklerinin rutin kullanımında önemli kısıtlılıklar vardır. Kayıt almadaki teknik güçlükler ek olarak yaş, kalp hızı, PR aralığı,

mitral yetersizliği ve sistolik fonksiyon da pulmoner venöz akımı etkiler. Sistolik fonksiyon normal olduğunda bu değişkenlerin sınırlı doğruluğa sahip olduğu gösterilmiştir.

#### **2.2.2.5.5.Sol atriyal hacim**

Hemodinamik bir değişken olmamakla birlikte sol atriyal hacmin belirlenmesi diyastolik fonksiyon belirlenmesinin temel bir parçasıdır. Sol atriyum boyutlarında artış kronik diyastolik disfonksiyonun morfolojik bir ifadesidir. Nonspesifik kabul edilmekle birlikte, hastalığın ciddiyetini ve süresini yansıtır. Boşluk hacmi apikal dört ve iki boşluk görüntülerden iki planlı yaklaşım kullanılarak elde edilmelidir. Sol atriyum alanı sistol sonunda, mitral kapak açılmadan hemen önce, hacim en büyük olduğu zaman ölçülmelidir.

Hacim hesaplaması için iki yaklaşım kullanılmaktadır. Alan-uzunluk yöntemi boşluğun düzlemsel yüzölçümü ve anulus düzeyinden boşluğun üst sınırına kadar uzaklığın ölçümünü gerektirir. Uzunluk ve alan her iki dikey görüntüden elde edilir ve hacmi elde etmek için birleştirilir. İkinci yaklaşım hacim belirlemesi için Simpson yöntemini kullanır ve iki görüntüden boşluğun yalnızca düzlemsel yüzölçümü gerekir. Yüzölçüm alınırken pulmoner venleri dışarıda bırakmaya dikkat edilmelidir. Ayrıca eğilim sol atriyum alanını çizirken mitral anulusun alt sınır olarak kullanılmasıdır. Atriyum büyüklüğü ile vücut büyüklüğü arasındaki ilişki nedeniyle hacmin vücut yüzey alanına göre düzeltilmesi önerilir ve mL/m<sup>2</sup> olarak hesaplanır

Sol atriyum hacmi diyastolik fonksiyon değerlendirmesinde hem tanısal ve hem de prognoza ilişkin değere sahiptir. Ancak sol atriyal genişleme başka faktörlerden de kaynaklanabilir, bu nedenle özgülüğü azdır. Özellikle mitral kapak hastalığı sıklıkla sol atriyal genişlemeye sebep olacaktır. Diyastolik fonksiyonun normal Doppler göstergeleri varken sol atriyal hacim artmış bulunursa bu olasılık her zaman düşünölmelidir (42).

Atriyal fibrilasyon ve valvöler kalp hastalığı olmayan 6657 hastanın kapsandığı bir çalışmada sol atriyum hacim indeksinin (SAHi)  $\geq 34$  mL/m<sup>2</sup> olmasının ölüm, kalp yetmezliği, atriyal fibrilasyon ve iskemik inmenin bağımsız öngördürücüsü olduğu görölmüştür (53). Maksimal SAHi  $\geq 34$  mL/m<sup>2</sup> olması sol ventriköl dolum basıncı artışını göstermektedir (45).

**Tablo 2.1.** Diyastolik disfonksiyon evrelerinde ekokardiyografik diyastolik disfonksiyon parametrelerinin karşılaştırılması (42, 45).

Değişken	Normal	Evre 1	Evre 2	Evre 3	Evre 4
İVGZ (ms)	70-90	$\geq 100$	60-100	$< 70$	$< 70$
E/A Oranı	0.9-1.5	$< 0,8$	0.8-1.5	$> 1.8$	$> 2.0$
Valsalva ile değişiklik	E ve A azalır, oran değişmez	E ve A azalır, oran değişmez	E azalır, A artar, oran tersine döner	Oran azalır ancak hala $> 1$	Yanıt yok
MDZ (ms)	140-240	$> 200$	160-200	$< 160$	$< 130$
e' (cm/s) (Septum)	$\geq 8$	$< 8$	$< 8$	$< 5$	$< 5$
e' (cm/s) (Lateral)	$\geq 10$	$< 10$	$< 10$	$< 10$	$< 10$
E/e' (Septum)	5-10				
E/e' (ortalama)		$\leq 8$	9-12	$\geq 13$	$\geq 13$
S/D	$S \geq D$	$S > D$	$S \leq D$	$S \ll D$	$S \ll D$
A-Ar (ms)	$< 0$	$< 0$	$\geq 30$	$\geq 30$	$\geq 30$
Vp (cm/s)	$> 50$	$< 50$	$< 50$	$< 50$	$< 50$
SAHi (ml/m <sup>2</sup> )	16-28	$> 28$	$> 28$	$> 35$	$> 35$

İVGZ: izovolemik gevşeme zamanı, E: mitral e dalgası, A: mitral A dalgası, MDZ: mitral deselerasyon zamanı, e': erken diyastolik doku hızı, S: pulmoner ven sistolik dalga, D: pulmoner ven diyastolik dalga, Ar: Atriyal geri akım, Vp: mitral propagasyon zamanı, SAHi: sol atriyum hacim indeksi

## 2.3. Kalp Kateterizasyonu İle Hemodinamik Değerlendirme

### 2.3.1. Giriş

Kalp kateterizasyonu işlemleri ile sineanjiyogramlar yoluyla anatomik bilgi sağlamanın yanı sıra hemodinamik ölçümler aracılığıyla fizyolojik bilgiler elde edilmektedir. Kalp kateterizasyonunun temel amacı basınç dalgalarını düzgün bir şekilde kaydetmek ve bu basınç dalgalarından elde edilen hemodinamik verileri doğru olarak

yorumlamak olmalıdır. Basınç dalgası kalp kasılması ile oluşur, süre ve genliği ise çeşitli mekanik ve fizyolojik özelliklerden etkilenir. Bir kalp boşluğunun oluşturduğu basınç dalgasının özelliklerini; kasılan kalp boşluğu, etrafındaki oluşumlar, perikart, akciğerler ve vasküler yapılar belirler. Kalp hızı ve solunum sayısı da basınç dalgasının özelliklerini etkiler. Bu nedenle kalp siklusunu oluşturan bileşenlerin özelliklerinin bilinmesi kateter laboratuvarında elde edilen hemodinamik verilerin doğru yorumlanabilmesi için gereklidir (54).

### **2.3.2.Basınç ölçüm sistemleri**

#### **2.3.2.1.Sıvı-dolu sistemler**

Intravasküler basınç ölçümleri tipik olarak bir basınç transdüserine bağlı içi sıvı dolu sistemler aracılığıyla yapılır. Basınç dalgası kateter ucundan transdüser kateter içindeki sıvı kolonu aracılığıyla iletilir. Basınç dalgası transdüser içindeki diyafram veya teli uyarır. Böylelikle enerji, basıncın büyüklüğü ile orantılı olarak bir elektriksel uyarıya dönüşür. Bu uyarı amplifiye edilerek bir analog sinyale çevrilir (55).

Basınç transdüseri bilinen bir basınca göre kalibre edilmeli, sıfır referansı kalp kateterizasyonu işleminin başında belirlenmelidir. Transdüseri sıfırlamak için transdüser atriyum seviyesine getirilmelidir. Transdüser bir manifolda bağlı ve işlem sırasında değişken pozisyonlarda ise ikinci bir sıvı-dolu sistem transdüserine bağlanmalı ve göğüs duvarının orta düzeyinde tutulmalıdır. Transdüser ile kateter arasındaki mesafe ne kadar kısa tutulabilirse basınç ölçümü o kadar güvenli olacaktır.

Hemodinamik basınç değerlendirmelerinde hatalı ölçümler kateter ucunun hareketine, kalp duvarına dayanmasına, kalp kasına ve kapaklarına ait yapılarla tıkanmasına veya ince olması durumunda akım hızının artışına bağlı olabilmektedir (54).

#### **2.3.2.2.Mikromanometre kateterleri**

Ucunda basınç transdüseri bulunan kateterlerin kullanımı yukarıda bahsedilen hata kaynaklarının önemli bir bölümünü ortadan kaldırmaktadır. Ancak bu kateterlerin kullanımı maliyeti önemli ölçüde artırdığı gibi kalibrasyonları ve kullanımları ek zaman kaybına neden olmaktadır. Hareket artefaktı daha az ve basınç trasesi daha düzgün bu tip kateterlerde sıvı dolu kateter sistemlerinde gözlenen 30-40 milisaniyelik gecikmeler

olmamaktadır. Mikromanometre sistemleri sol ventrikül basınç artış hızı ( $dP/dt$ ), duvar gerilimi, sol ventrikül basınç azalma hızı ( $-dP/dt$ ), gevşeme zaman sabiti ve ventrikül basınç/hacim ilişkilerinin değerlendirilmesi amaçlı kullanılabilir (54).

### 2.3.3.Sağ kalp kateterizasyonunda basınç ölçümü

Bazı patolojilerin doğru tanımlanabilmesi için kardiyak kateterizasyonda basınç dalgalarının doğru değerlendirilmesi gerekmektedir. Bir kalp boşluğuna sıvı girişi olması veya o kalp boşluğunun kasılması sonrası basınç artar. Bir kalp boşluğundan sıvı çıkması veya gevşemesi sonrası genellikle basınç azalır. Bunun istisnası ventrikülün diyastolik doluşunun erken safhasında görülür. Bu safhada ventrikülün içindeki kan hacminin artmasına karşın mitral kapağın açılmasını takiben ventrikülün gevşemesinin aktif olarak devam etmesi nedeniyle ventrikül içi basınç azalmayı sürdürür (56).

Sağ atriyum basınç trasesi a, c ve v dalgaları olmak üzere üç pozitif dalga içerir. Bunlardan a dalgası atriyal sistol dalgası olup yüzeysel EKG’inde P dalgasını takip eder. A dalgasının büyüklüğü atriyum kasılması ve sağ ventrikül doluş direnci ile ilişkilidir. Bu dalgayı atriyumun gevşemesini ve kasılmaya başlayan ventrikülün triküspit kapağı aşağı doğru çekişini temsil eden x inişi izler. Bu x inişi bir diğer küçük pozitif dalga olan c dalgası ile kesintiye uğrar. C dalgasını kapalı triküspit kapağın sağ atriyuma protrüzyonu oluşturur. Atriyum basıncı x inişini takiben atriyumun pasif olarak doluşu ile birlikte artar ve atriyum basıncı sağ ventrikülün sistolini temsil eden v dalgası ile birlikte tepe noktasına ulaşır. Triküspit kapağın açılışı ile birlikte sağ atriyumdan sağ ventriküle akış başlar ve y inişi oluşur (54).

Sağ ve sol ventrikül basınç traseleri birbirine benzer olmakla birlikte temel farkları sistolik ve diyastolik basınçların sol ventrikül ölçümlerinde yüksek olmasıdır. Sol ventrikülde sistol süresi, izovolümik kasılma ve gevşeme süresi sağ ventrikülden daha uzunken ejeksiyon süresi daha kısadır. Sağ ventrikül ve pulmoner arter arasında küçük (5 mmHg) sistolik gradient vardır (56).

Normal sağ ventrikül sistolik basıncı 15-30 mmHg ve diyastolik basıncı 1-7 mmHg arasındadır.

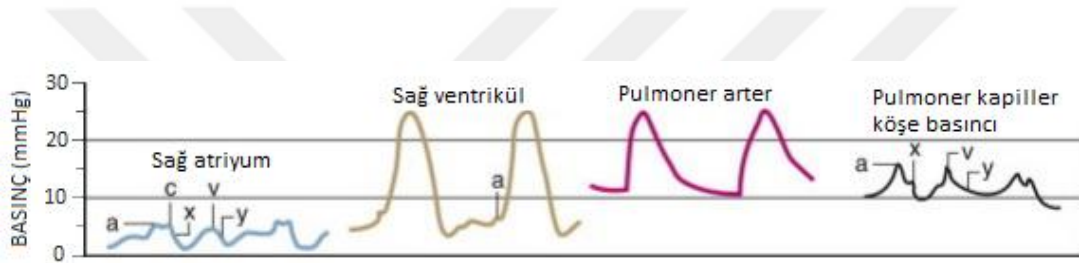
Pulmoner arter basınç trasesi, sağ ventrikül sistolü sırasında pulmoner artere geçen hızlı akımın oluşturduğu sistolik basıncı gösterir. Sistolde pulmoner arter dalga yapısı,



pulmoner kapak açıkken, morfoloji ve büyüklük olarak sağ ventriküle benzer. Sağ ventrikül sistolü sona erdiğinde pulmoner arter basıncı ve sağ ventrikül basıncı azalır ve sağ ventrikül basıncı pulmoner arter basıncı altına indiğinde pulmoner kapak kapanır.

Normal pulmoner arter sistolik basıncı 15-30 mmHg ve diyastolik basıncı 4-12 mmHg arasındadır (54).

PCWP dalga yapısında a, c, v pozitif dalgaları ile x ve y inişleri izlenir. A dalgası atriyal kasılmaya, v dalgası sol ventrikül kasılmasına bağlı sol atriyum doluşuna, c dalgası mitral kapak kapanmasına bağlı oluşur. X inişi, sol atriyum gevşemesine, y inişi ise sol ventrikül diyastolüne bağlı gelişir. Normal PCWP 4-12 mmHg arasındadır (56).



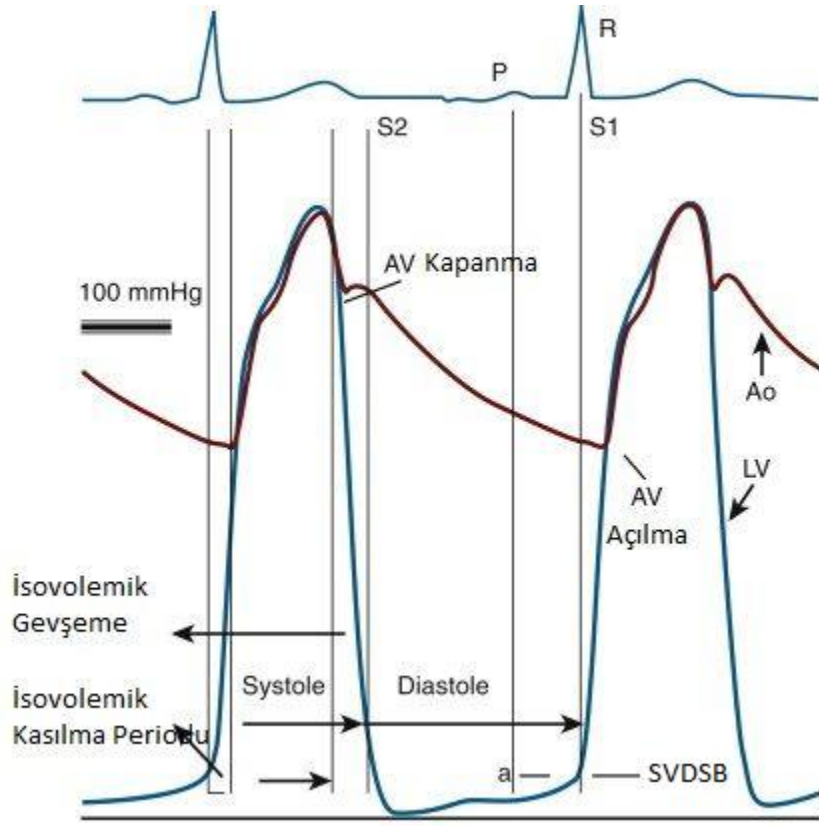
Şekil 2.4. Normal sağ kalp kateterizasyonu basınç örnekleri (56).

### 2.3.4.Sol ventrikül basıncı ölçümü

Sol ventrikül sistolü, sol ventrikül basıncında hızlı bir artışa neden olur. Bu basınç, sol atriyum basıncını geçtiğinde mitral kapak kapanır. Basınç artmaya devam ettikçe aort basıncı da aşılır ve aort kapağı açılır. Pik sistolik basıncının geçilmesi sonrası sol ventrikül diyastolü başlar ve basınçta hızlı bir düşüş olur. Sol ventrikül basıncının aort basıncının altına düşmesi sonrası aort kapak kapanır. Sol ventrikül basıncı düşmeye devam eder ve sol atriyum basıncının altına düşmesi sonrası mitral kapak açılır. Böylece sol atriyumun ventriküle kanı iletmesi başlar ve sol ventrikül diyastolü başlamış olur.

Sol ventrikül diyastolü 3 evreden oluşur: Hızlı doluş, yavaş doluş ve atriyal kasılma. Sol atriyal kasılma sonrası a dalgası oluşur. Bu dalganın hemen sonrasındaki basınç, SVDSB gösterir. Normal sol ventrikül SVDSB 5-12 mmHg arasındadır. Diyastol sonu basıncı izovolumetrik kasılmanın başlangıcı ile birlikte ventrikül basıncının artmaya başladığı nokta olan C-noktasından ölçülür. C-noktasının net olarak tanımlanamadığı

durumlarda ise eş zamanlı EKG trasesinin R dalgasından çizilen düz çizginin ventrikül basınç trasesini kestiği nokta diyastol sonu basıncı olarak kabul edilir (Şekil 2.5) (54, 56).



Şekil 2.5. Sol ventrikül kateterizasyonunda basınç eğrisi (57).

SVDSB, sol ventrikülün hemodinamik durumunu gösterebilen bir parametredir. Kontrast ventrikülografi öncesi SVDSB ölçümü yapılması, sağ kalp kateterizasyonu yapılarak PCWP ölçümü yapılması gereksinimini çoğu hastada ortadan kaldırmıştır.

### 2.3.5.Sol ventrikül diyastol sonu basıncını etkileyen durumlar

SVDSB dalgasını inceleyerek sol ventrikül kasılma ve gevşemesi yorumlanabilir. Basınç dalgası ventriküler kompliyansın bir göstergesidir ve dolaylı yoldan ventriküler performansı etkileyen klinik durumları gösterir.

SVDSB'nın doğru ölçümünde zorluklar karşımıza çıkmaktadır. Örneğin çok delikli pigtail kateter ile basınç ölçümü yapıldığında, inspirasyon veya kalp atımı sırasında kateter aort kapağından girip çıkabilir. Bu durumda diyastol sonu basıncı yüksek ölçülebilir. Bu artefakt basınç dalga morfolojisine ve diyastol başlangıcındaki en düşük sol ventrikül basıncına bakılarak anlaşılabilir.

Mitral ve aort kapak yetmezliği, ventriküler septum distalinde olan yüksek hacimli şant gibi sol ventrikülün diyastolik yükünü artıran durumlar SVDSB yükselmesine neden olabilir. Miyokart kasılmasındaki bozulmalar diyastolik basınç-hacim ilişkisini değiştirerek SVDSB artmasına neden olabilir.

Önyük, diyastol sırasında miyofibrilleri gerer ve diyastol sonu sarkomer uzunluğunu belirler. Bu yük sol ventrikül için SVDSB ile çoğunlukla tahmin edilebilir. Bu basınç, sol ventrikül duvar kalınlığı ve çapı ile diyastol sonu duvar stresini belirler. Bu, diyastol sonunda miyokardiyal fibrillerin gerilmesini sağlayan kuvveti öngörür. Bu kuvvete miyokardiyum elastisitesi veya sertliği karşı koyar. Örneğin miyokart yaygın fibrotik veya amiloid ile infiltre durumda ise normal bir diyastol sonu sarkomer uzunluğu elde etmek için uygulanması gereken kuvvet normalden çok daha fazla olmalıdır. Bu durumda SVDSB çok fazla olması beklenir (58).

Hipertansiyon veya kapak darlıklarına bağlı konsantrik hipertrofi, restriktif veya infiltratif kardiyomiyopati gibi miyokart kas elastisitesini bozan durumlar basınç-volüm dengesini bozarak SVDSB'nı artırır. SVDSB etkileyen durumlar Tablo 2.2'de özetlenmiştir.

**Tablo 2.2.** Sol ventrikül diyastol sonu basıncını artıran ve azaltan durumlar (54-56)

Yüksek SVDSB Görülen durumlar	Düşük SVDSB Görülen Durumlar
Hipervolemi	Hipovolemi
Hipertrofi	Mitral darlık
Azalmış kompliyans	
Kalp yetersizliği	
Tamponat	
Aort yetmezliği	
Mitral yetmezliği	
Hipertrofi	
Perikardiyal konstriksiyon	
Yüksek hacimli şant akımları	

SVDSB: Sol ventrikül diyastol sonu basıncı

## **2.4.Kararlı Koroner Arter Hastalığı**

### **2.4.1.Tanım**

Kararlı koroner arter hastalığı (KKAH) egzersiz, duygusal veya başka tip streslerle tetiklenen, tekrarlayabilen, ancak kendiliğinden de gelişebilen, iskemi veya hipoksi ile ilişkili, geri dönüşümlü miyokart ihtiyaç/sunum dengesizliği atakları şeklinde tanımlanır. Bu tip iskemi/hipoksi atakları sıklıkla göğüste geçici sıkıntı hissi (anjina pektoris) ile ilişkilidir. KKAH, bir akut koroner sendrom sonrasındaki kararlı hale gelmiş ve sıklıkla asemptomatik seyreden dönemleri de kapsamaktadır (59).

### **2.4.2.Miyokart iskemisinin mekanizmaları**

KKAH'ın değişik klinik tabloları altta yatan farklı mekanizmalarla ilişkilidir. Bunlar:

- Epikardiyal arterlerin plaklar nedeniyle tıkanması
- Normal veya plaklı arterlerin bölgesel veya yaygın spazmı
- Mikrovasküler işlev bozukluğu
- Geçirilmiş akut miyokart nekrozu ve/veya hibernasyonun neden olduğu sol ventrikül işlev bozukluğudur.

Bu mekanizmalar, tek başına veya birlikte etkili olabilir. Ancak, önceden revaskülarizasyon olsun veya olmasın kararlı koroner plaklar klinik olarak tamamen sessiz de kalabilir (59).

### **2.4.3.Belirti ve bulgular**

Anjina pektorisin özelliklerini oluşturan semptomlar 4 ana özellik içerir. Bu özellikler ağrının yerleşimi, tetikleyici bir olayla bağlantısı, karakteri ve süresidir.

Anjina pektoriste rahatsızlık hissi sıklıkla boyun, omuzlar, kollar, çene, epigastriyum ve sırta yayılım gösterip retrosternal alanda yerleşir. Semptomlar genelde fizik aktivite, emosyonel stres, soğuk maruziyeti, ağır yemek yeme sonrası ve sigarayla tetiklenir. Hastalar anjinayı belli belirsiz bir göğüs rahatsızlık hissi olarak tarifleyebileceği gibi sıkıştırıcı, yanıcı, ezici, ağırlık gibi, boğucu ve nadiren sıcak veya soğuk hissi şeklinde

tarif edebilirler. Bazı hastalar anjinayı ağrı olarak algılamaz. Bazılarında herhangi bir göğüs rahatsızlığı olmadan dispne, artan yorgunluk, halsizlik, baş dönmesi, bulantı, aşırı terleme, mental durum değişikliği veya senkop görülür. Bu semptomlar sıklıkla anjina eşdeğeri olarak kabul edilir. İskemi ile ilişkili ağrı tipik olarak 3 ila 5 dakika sürer. İskemik ağrı ME olmadan 30 dakikadan fazla sürmez (60).

Tipik ve atipik anjinanın tanımları Tablo 2.3 'te özetlenmiştir. Atipik anjina yeri ve şekli açısından tipik anjinaya benzer, nitratlara cevabı vardır fakat tetikleyici bir faktör gözlenmez. Ağrı genellikle düşük şiddette başlar, 15. dakikada en yüksek şiddetine ulaşır ve sonrasında azalır. Bu şekilde olan ağrı koroner vazospazmı akla getirmelidir. Bir başka atipik anjina şekli de yerleşim ve şekil olarak tipik anjinaya benzeyen, egzersizle tetiklenen fakat efordan bir süre sonra başlayan anjinadır. Bu anjinanın nitrat yanıtı yoktur. Bu tip anjina ile karşılaşıldığında mikrovasküler anjina akla getirilmelidir (59).

**Tablo 2.3.** Göğüs ağrısının geleneksel klinik sınıflandırması (61).

Tipik anjina (kesin)	Aşağıdaki üç özelliğin tamamını karşılar: <ul style="list-style-type: none"><li>• Göğüste sternum arkasında tipik nitelik ve sürede rahatsızlık hissi</li><li>• Efor veya duygusal stres ile tetiklenme</li><li>• İstirahat ve/veya nitratlar ile dakikalar içinde rahatlama</li></ul>
Atipik anjina (olası)	Bu özelliklerin iki tanesini karşılar.
Anjina dışı göğüs ağrısı	Bu özelliklerin yalnızca birini karşılar ya da hiçbiri yoktur.

#### **2.4.4. Kararlı koroner arter hastalığı şüphesi olan hastaya yaklaşım**

Avrupa Kardiyoloji Derneği 2013 kararlı koroner arter hastalığı yönetimi kılavuzu, KKAH şüphesi olan hastalarda karar vermek için 3 adımdan oluşan bir yaklaşımı önermektedir. Süreç, belirli bir hastada KKAH mevcudiyetinin klinik olasılığının yani test öncesi olasılığın (TÖO) değerlendirilmesiyle başlar. Test öncesi olasılığın temel belirleyicileri yaş, cinsiyet ve belirtilerin şeklidir (Tablo 2.4). Kılavuz, düşük TÖO (<%15) olan ve yüksek TÖO (>%85) olan hastalara hiç test yapılmamasını, düşük TÖO olan hasta

grubunun obstrüktif koroner arter hastalığı olmadığı, yüksek TÖO olan hasta grubunun obstrüktif koroner arter hastalığı olduğunun varsayılmasını önermektedir. Düşük sol ventrikül EF (<%50) ve tipik anjinası olan hastalar yüksek kardiyovasküler olay riski altındadır ve başka bir tetkik istemeden invaziv KAG önerilmelidir (59).

**Tablo 2.4.** Kararlı göğüs ağrısı belirtileri olan hastalarda klinik test öncesi olasılıklar (62)

Yaş	Tipik anjina		Atipik anjina		Anjina dışı ağrı	
	Erkek	Kadın	Erkek	Kadın	Erkek	Kadın
30-39	59	28	29	10	18	5
40-49	69	37	38	14	25	8
50-59	77	47	49	20	34	12
60-69	84	58	59	28	44	17
70-79	89	68	69	37	54	24
>80	93	76	78	47	65	32

İkinci aşamada TÖO orta düzeyde (%15-85) olan hastalarda KKAH veya tıkayıcı olmayan ateroskleroz tanısı koymaya yönelik invaziv olmayan testler planlanmalıdır. Eğer TÖO %15-65 arasında ise ve EF $\geq$ %50 ise egzersiz EKG veya diğer stres görüntüleme testleri (ekokardiyografi, kardiyak manyetik rezonans, tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi, pozitron emisyon tomografisi) önerilmektedir. TÖO %66-85 arasında veya tipik anjina olmadan EF<%50 ise öncelikle stres görüntüleme testleri (ekokardiyografi, kardiyak manyetik rezonans, tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi, pozitron emisyon tomografisi), kaynaklar mevcut değilse egzersiz EKG stres testi önerilmektedir. TÖO %15-50 arasında olan hastalarda aday uygunsa koroner bilgisayarlı tomografik anjiyografi yapılabilir. (59).

Bir kez KKAH tanısı konduğunda, optimal tıbbi tedavi başlanır ve izleyen gelecekteki olay riskinin sınıflaması yapılır. Olay riski genellikle mevcut non-invaziv testlere dayanarak sınıflandırılır ve invaziv incelemelerden ve revaskülarizasyondan yararlanacak hastaların seçilmesi amacıyla taşır. Semptomların şiddetine bağlı non-invaziv testleri atlayarak, erken invaziv koroner anjiyografi yapılabilir. Düşük olay riski (mortalite <%1/yıl) olan hastalarda öncelikle optimal tıbbi tedavi denenir, medikal tedaviye rağmen semptomların devam etmesi durumunda invaziv KAG düşünülür. Orta olay riski olan hastalarda (mortalite %1-3/yıl) optimal tıbbi tedavi uygulanır ve hastanın komorbidite ve

tercihlerine göre invaziv KAG düşünülür. Yüksek olay riski olan hastalara (mortalite  $\geq$  %3/yıl) invaziv KAG önerilir ve optimal tıbbi tedavi başlanır (59).

İnvaziv KAG'ın iskemi sınıflandırılması amaçlı kullanımında kılavuz önerileri aşağıdaki tabloda belirtilmiştir.

**Tablo 2.5.** İnvaziv KAG'ın iskemi sınıflandırılması amaçlı kullanımı (59).

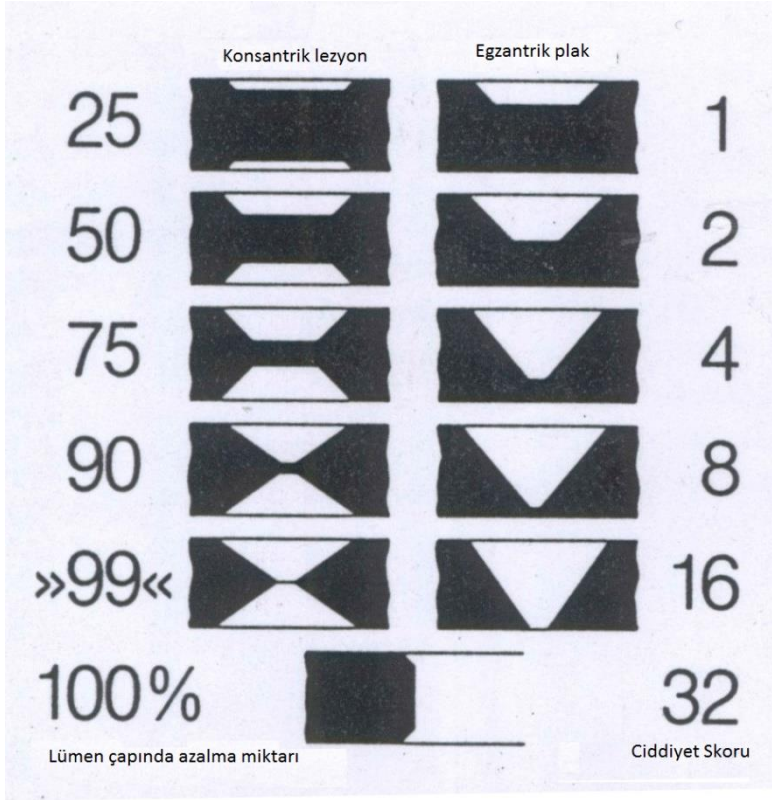
Öneriler	Öneri sınıfı	Kanıt düzeyi
İnvaziv KAG (gerekirse FFR ile); ciddi kararlı anjinası olan (CCS 3) veya klinik tablosu yüksek bir olay riskini düşündüren hastalarda, özellikle semptomlar tıbbi tedaviye yetersiz cevap veriyorsa, risk sınıflaması için önerilir.	1	C
İnvaziv KAG (gerekirse FFR ile); tıbbi tedavi ile asemptomatik veya orta derecede semptomatik olan, non-invaziv risk sınıflaması yüksek olay riskine işaret eden ve prognozu iyileştirmek için revaskülarizasyon düşünülen hastalara önerilir	1	C
İnvaziv KAG (gerekirse FFR ile), non-invaziv testlerle kesin tanı konamayan ya da farklı non-invaziv test yöntemleriyle çelişkili sonuçlar alınan hastalarda olay riskinin sınıflaması için düşünülmelidir	IIa	C

KAG: koroner anjiyografi, FFR: fraksiyonel akım yedeği, CCS: Kanada kalp damar hastalıkları derneği derecelendirmesi

## 2.4.5 Koroner anjiyografi skorlama sistemleri

### 2.4.5.1.Gensini skoru

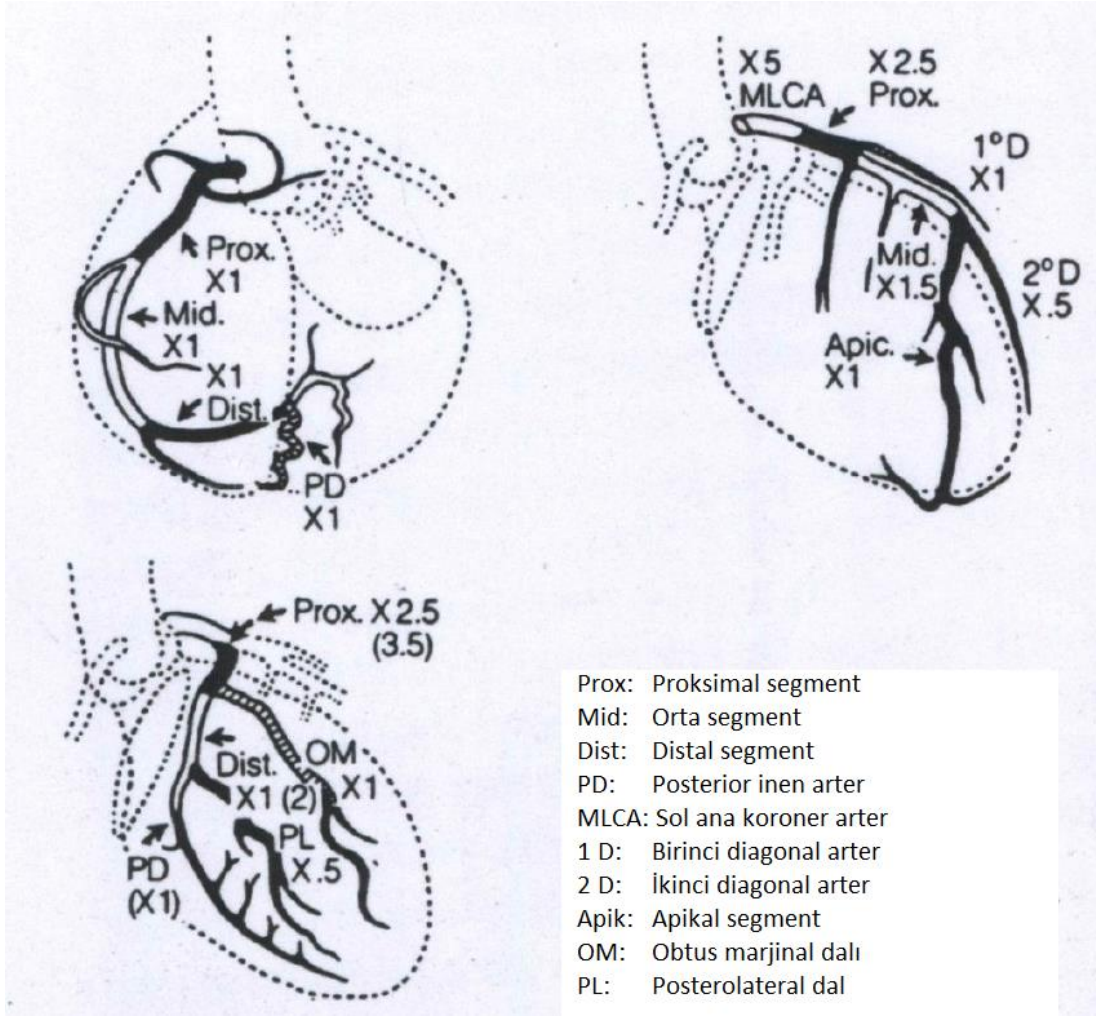
Gensini skorlama sistemi en çok kullanılan ve araştırmalarda en çok tercih edilen skorlama sistemidir (63). Gensini skoru KAH'ın ciddiyetini, darlığın yüzdesi ve lezyonun yerine göre tanımlayan 1983 yılında geliştirilmiş bir skorlama yöntemidir. Anjiyografik stenoz derecesine göre; %0-25 arası darlık için 1 puan, %25-50 arası darlık için 2 puan, %50-75 arası darlık için 4 puan, %75-90 arası darlık için 8 puan, %90-99 arası darlık için 16 puan %100 total lezyon için 32 puan verilir (Şekil 2.6) (64).



**Şekil 2.6.** Gensini skorunda kullanılan lezyon yüzdesine göre çarpım faktörleri (64).

Damar stenoz derecesine göre belirlenen puanlar daha sonra her koroner arter ve her segment için belirlenmiş katsayı ile çarpılır ve sonuçlar toplanır (64). Damar segmentine göre belirlenen katsayılar Şekil 2.7’de belirtilmiştir.





Şekil 2.7. Gensini skorunda kullanılan damar segmentine göre çarpım faktörleri. Sirkumfleks dalı dominant ise parantez içindeki değerler kullanılır (64).

#### 2.4.5.2.CASS skoru (Coronary Artery Surgery Study Score)

Bu skora sistemi Ringqvist ve arkadaşları (65) tarafından geliştirilmiştir. Üç ana koroner arter her birinde  $\geq$  %70 darlık varsa 1 puan verilir. Sol ana koroner arterde  $\geq$  %50 darlık 2 damar hastalığı kabul edilir ve 2 puan verilir. Toplam puan tek, iki veya üç damar hastalığına karşılık gelir. Modifiye CASS skora sistemi ise lezyon ciddiyeti  $\geq$  %50 olarak belirlenmiştir

#### 2.4.5.3.Jenkins skoru

Jenkins skora sistemi koroner damarlar 8 proksimal segment olarak bölünmüştür, damarların distal kısımları değerlendirmeye alınmamıştır. Bu proksimal segmentlere, damar darlık yüzdelerine göre puanlar verilmiştir. Bu sisteme göre darlık

%50 altında ise 1 puan, %50-74 arasında ise 2 puan, %75-99 arasında ise 3 puan ve %100 tıkanma varsa 4 puan verilmiştir. Sonrasında tüm puanlar toplanarak koroner ateroskleroz skoru (CAS) elde edilir (66).

#### **2.4.5.4.SYNTAX skoru**

SYNTAX skora sistemi SYNTAX çalışması sırasında koroner arter hastalığının ciddiyetini değerlendirmek amacıyla geliştirilmiştir. Bu sistem KAG sonucunda ortaya çıkan damar lezyonlarının yerine, sayısına ve yapısına göre değerlendirme yapar. Bu sistem perkütan koroner girişim veya KABG aday hastalarda tedavinin karar verilmesi açısından yol göstericidir (67).

SYNTAX skorunun hastanın klinik özelliklerini içermemesi nedeniyle SYNTAX II skora sistemi geliştirilmiştir. SYNTAX II skoru, anatomik SYNTAX skoru, yaş, kreatinin klirensi, sol ventrikül EF, korunmamış sol ana koroner hastalığı, periferik arter hastalığı, kadın cinsiyet ve kronik obstruktif akciğer hastalığını içeren 8 parametre kapsar. SYNTAX II skorunun uzun dönem mortaliteyi öngörmede, SYNTAX skoruna göre daha iyi olduğu saptanmıştır (68).

### **2.5.Karotid İntima-Media Kalınlığı**

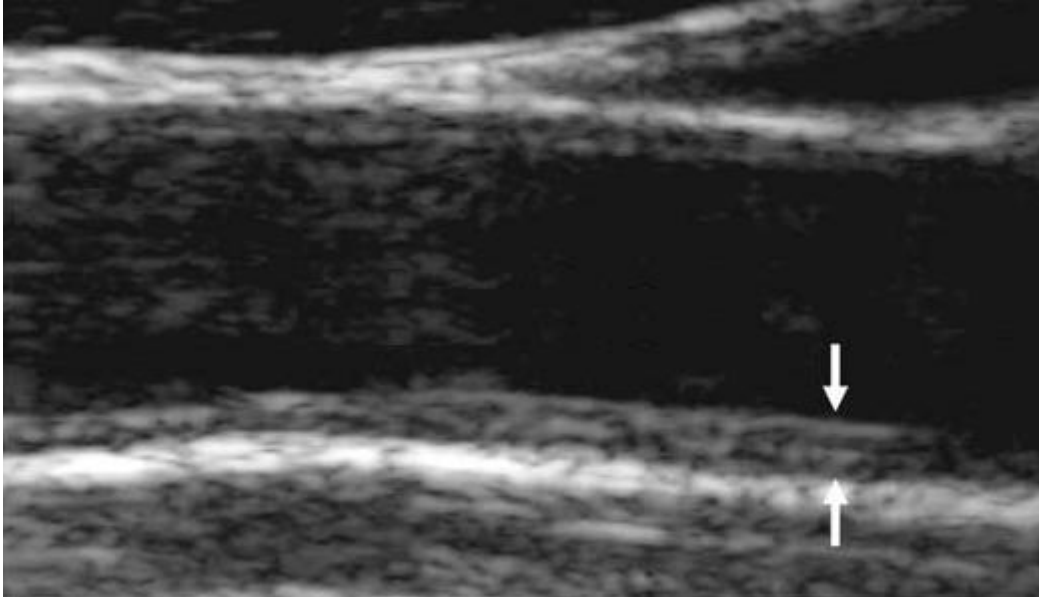
Aterosklerozun görüntülenmesi ve dolaylı yoldan kardiyovasküler hastalıklar ile ilgili öngöründe bulunabilmek amacıyla son yıllarda çok sayıda teknik geliştirilmiş ve çalışmalar yapılmıştır. Bu amaçla geliştirilen tetkiklerden en çok araştırılan ve kullanılan KİMK ölçümüdür.

#### **2.5.1.Ultrason ile karotid intima-media kalınlığı ölçümü**

Karotid intima-media kalınlığı MRG veya ultrason ile ölçülebilirse de ucuz olması ve ulaşılabilirliği nedeniyle ultrason ile ölçüm daha yaygın olarak kullanılmaktadır. Karotid arterler yüksek rezolüsyonlu B-mode lineer transdüserler ile görüntülenebilmektedir. KİMK çoğunlukla a. carotis communisin uzak duvarından ölçülmektedir. Bu bölge dışında ultrasonografik görüntüler distal a. carotis communis yakın duvarından, bifurcatio carotidisten ve a. carotis internanın proksimal kısımlarından da yapılabilir (69).

Karotid intima-media kalınlığını araştıran çalışmalarda önceleri karotid arterlerdeki aterosklerotik plaklar da incelemeye dahil edilmişlerdir. Fakat aterosklerotik plakların ultrasonografik olarak değerlendirilmesi operatör bağımlı olması ve kalitatif olarak yapılması nedeniyle, daha sonraki çalışmalarda dışlanmıştır (70).

Karotid intima-media kalınlığı ölümü için karotid arterin longitudinal görüntüsü elde edilmelidir. Bu görüntüde lümen-intima ve media-adventisyanın üstüste göründüğü çift çizgi (double-line pattern) görünümü elde edilmelidir (71). Tipik olarak a. carotis communisten llen KİMİK 10 yaş civarında 0.4-0.5 mm civarında iken, 50 yaş sonrası 0.7-0.8 mm ve üstüne doğru ilerler.



**şekil 2.8.** Distal a. carotis communisten KİMİK lm. KİMİK:1.17mm olarak ölçmüştür (72). KİMİK:karotid intima-media kalınlığı.

### **2.5.2.Karotid intima-media kalınlığı ve kardiyovasküler hastalık ilişkisi**

Karotid intima-media kalınlığı ölümü aterosklerozun doğrudan bir göstergesi olup kardiyovasküler olay olasılığını öngörmede kullanılabilir güvenli, ucuz ve kolay ulaşılabilir bir tekniktir (72).

Karotid intima-media kalınlığı, orta yaşlı ve ileri yaş populasyonunda iskemik koroner olay ve inme riskini öngören bağımsız bir parametredir (73). Finli erkeklerde yapılan bir çalışmada KİMİK'taki 0,1 mm artış ile ileride ME geçirme riskinin %11 arttığı grlmştr

(74). Karotid intima-media kalınlığının >1mm olduğu grupta 3 yıl içinde akut ME geçirme riski 2 kat fazladır. ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities Study) çalışması orta yaş popülasyonda KİMK'teki 0,19 mm artışın ölüm ve ME riskinde %36 artışa neden olduğunu saptamıştır (75).

ARIC çalışmasında 13145 hastanın 15 yıllık takipleri sonucunda, KİMK ve plak varlığının geleneksel risk faktörlerine eklenmesinin kardiyovasküler hastalık risk değerlendirmesini geliştirdiği görülmüştür. Yine aynı çalışmada karotid intima-media kalınlığı ve plak varlığının risk değerlendirmesine eklenmesinin en çok orta riskli grupta yarar sağladığı gösterilmiştir (76). Bunun tersi bir sonuç CAPS (Carotid Atherosclerosis Progression Study) çalışmasında elde edilmiştir. Bu araştırmaya bilinen kardiyovasküler hastalığı olmayan 4904 kişi alınmıştır. Çalışmada karotid arterin herhangi bir bölgesinden alınan KİMK ölçümlerinin geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerine katkı sağlamadığı görülmüştür (77).

Epidemiolojik çalışmalardan elde edilen verilere göre KİMK yıllık ortalama  $\leq 0.03$ mm civarında kalınlaşma gösterir ve bu kalınlaşma kardiyovasküler olay riski ile ilişkili görülmektedir (78). Bu ilerleme kolesterol düşürücü tedavi (statin ve niasin) ve diğer risk faktörü modifikasyonları ile yavaşlayabilmektedir (69).

2010 yılında yayınlanan ACCF/AHA (American College of Cardiology Foundation / American Heart Association) asemptomatik hastalarda kardiyovasküler risk değerlendirme kılavuzu, orta riskli hastalarda karotid intima-media kalınlığı ölçümünü sınıf IIa öneri olarak belirlemiştir. Düşük, yüksek ve mevcut kardiyovasküler hastalığı olan gruplarda ilgili öneri yapılmamıştır (69).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya, Şubat 2014-Eylül 2014 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi' ne başvuran ve KAG için endikasyonu olan 128 hasta dahil edildi. Çalışma için Başkent Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu' ndan KA 14/68 proje numarası ile etik kurul onayı alındı. Hastalar çalışma hakkında bilgilendirildi ve yazılı onayları alındı.

Bu çalışmada dışlama kriterleri aşağıdaki gibi belirtilmiştir:

- Kateterizasyon sırasında klinik olarak övolemik olmayan hastalar
- Kateterizasyon sırasında taşikardik olan hastalar (Kalp hızı >100 atım/dakika)
- 18 yaş altı hastalar
- Akut koroner sendrom ile başvuran hastalar
- Ciddi kapak yetmezliği (Kapak yetmezlik derecesi>2+)
- Ciddi kapak darlığı (kapak alanı<1,0 cm<sup>2</sup>)
- Kreatinin yüksekliği olan hastalar (Kreatinin > 1.4 mg/dl)
- Obez hastalar (VKİ>30 kg/m<sup>2</sup>)
- Diyabet tanısı ve insülin direnci olan hastalar
- Astım tanısı olan hastalar
- Ciddi karotis darlığı olan hastalar
- Aktif enfeksiyonu olan hastalar
- Kronik inflamatuvar hastalığı olan hastalar
- Bilinen malignite öyküsü olan hastalar

Bütün hastalar demografik özellikleri, kardiyovasküler risk faktörleri ve kullandıkları ilaçlar açısından sorgulandı ve fizik muayeneleri yapıldı. Bütün hastaların son 1 ay içerisinde değerlendirilmiş olan böbrek fonksiyonları, lipit profilleri, açlık kan şekeri ve tam kan sayımı değerleri çalışmaya dahil edildi. Açlık kan şekeri düzeyi 126 mg/dl ve üstü olan veya oral antidiyabetik ilaç ve insülin kullanan hastalar diyabetik, sistolik kan basıncı 140 mmHg ve üstü, diyastolik kan basıncının ise 90 mmHg ve üstü olan veya antihipertansif ilaç kullanan hastalar hipertansif kabul edildi. Dislipidemi ise düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-K) > 100 mg/dl veya yüksek yoğunluklu

lipoprotein kolesterol (HDL-K) erkekte < 40 mg/dl, kadında < 50 mg/dl veya trigliserid > 150 mg/dl veya lipid düşürücü ilaç tedavisi altında olmak olarak tanımlandı.

### **3.1.ELISA Yöntemi ile Resistin Ölçümü**

Koroner anjiyografi laboratuvarına alınan hastalardan, KAG amacıyla konulmuş olan arter kılıfından kontrast enjeksiyonu yapılmadan önce biyokimya tüpüne 5 ml kan örneği alındı. Örnekler biyokimya laboratuvarında 3500 G' de 15 dakika boyunca santrifüj edildi. Elde edilen serum örnekleri plastik pipet ile cam tüplerine aktarıldı. Serumlar ölçüm yapılınca kadar -20 °C' de dondurularak saklandı.

Çalışmamızda resistin ölçümü Human Resistin Platinum ELISA BMS2040/BMS2040TEN kiti (eBioscience, Vienna, Austria) kullanılarak yapıldı. Bu ELISA kiti serumdaki resistini kantitatif olarak belirlenmek için kullanılmaktadır. Kit üzerinde insan resistin özgül antikorlarla kaplanmış 96 oyuklu plaka bulunmaktadır. Önceden saklanan serum örnekleri oda ısısında çözdürüldükten sonra 1:10 oranında seyreltildi. Sonra 50 ul örnek oyuklu plakalara koyularak, üzerine 50 µl biotin eklendi ve 2 saat oda ısısında bırakıldı. Ardından seyreltilmiş 100 µl Streptavidin-HRP solusyonu eklendi ve 1 saat bekletildi. Sonrasında 100 µl TMP substrat solusyonu eklendi, 10 dakika bekletildi ve 100 µl durdurma solüsyonu eklenerek reaksiyon durduruldu. Sonuçlar 450 nm spektrofotometre ile çalışıldı. Çalışılan kit ile 3,1 pg/ml kadar olan değerler saptanabilmekte olup bu özellik kitin duyarlılığının yüksek olduğunu göstermektedir.

### **3.2.Koroner Anjiyografi ve Diyastol Sonu Basıncı Değerlendirilmesi**

Koroner anjiyografi modifiye Seldinger tekniğiyle femoral veya radyal yaklaşımla uygulandı.SVDSB, koroner görüntülenme öncesi sol kalp kateterizasyonu yapılarak ölçüldü.

Koroner arterler sağ ve sol oblik planda kraniyal ve kaudal angulasyonlar kullanılarak ve sol lateral plandan görüntülendi. Koroner anjiyografide kontrast ajan olarak iohexal kullanıldı. Koroner anjiyografi görüntüleri üç tecrübeli kardiyolog (Dr. H. M., Dr. A.Y., Dr. A.A.) tarafından değerlendirildi. Koroner arterlerdeki darlığın derecesine, en fazla darlığın gösterildiği projeksiyon esas alınarak karar verildi. Çalışmaya katılan hastaların ciddi KAH olmayan hasta grubu (minimal koroner arter hastalığı veya normal koroner arterler saptanan hastalar) ve ciddi KAH olan hasta grubu olmak üzere 2 grup

şeklinde alınması planlandı. Ciddi KAH en az bir koroner arterinde  $\geq$ %50 darlık saptanması olarak belirlendi. Koroner arter hastalığının ciddiyeti Gensini skoru kullanılarak hesaplandı. Gensini skorunda kullanılan puanlamalar ve çarpım faktörleri Tablo 3.1’de belirtilmiştir (64). Elde edilen puanlar toplanarak Gensini skoru elde edildi.

**Tablo 3.1.** Gensini skoru hesaplanmasında kullanılan puan ve çarpım faktörleri

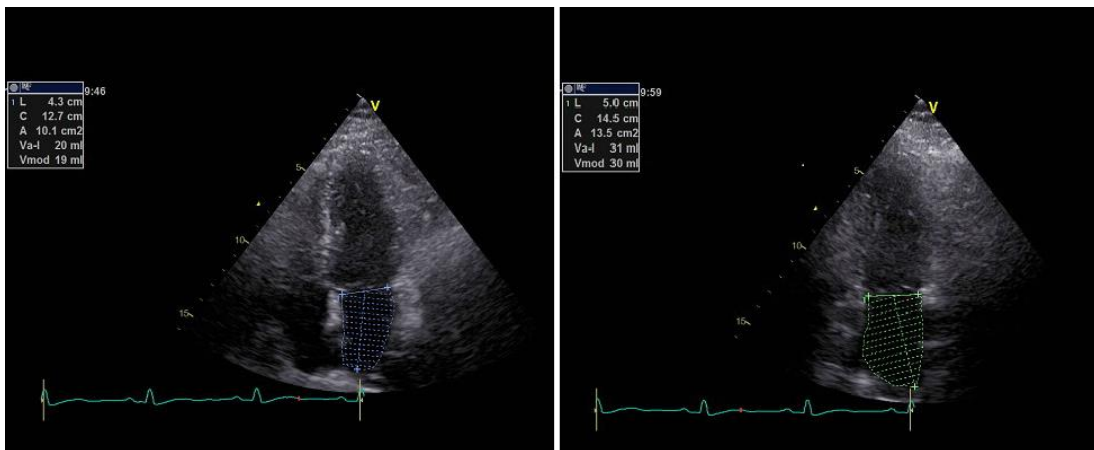
Lümen Darlığı	Skor	Çarpım Faktörü
$\leq$ %25	1	
%26-50	2	
%51-75	4	
%76-90	8	
%91-99	16	
%100	32	
<b>Sol ana koroner arter</b>		
Sol ana koroner arter		5
<b>Sol anterior inen arter</b>		
Proksimal segment		2.5
Orta segment		1.5
Apikal segment		1
1.Diyagonal		1
2.Diyagonal		0.5
<b>Sirkumfleks arter</b>		
Proksimal segment		2.5 (3.5)*
Orta segment		1 (2)*
Distal segment		1 (2)*
Obtus marginal dal		1
Posterolateral dal		0.5
<b>Sağ koroner arter</b>		
Proksimal segment		1
Orta segment		1
Distal segment		1
Posterior inen arter		1
*Sirkumfleks arter dominant ise çarpım faktörü olarak parantez içi değer kullanıldı.		

### 3.3.Ekokardiyografik Değerlendirme

Tüm hastalara sol lateral dekübitus pozisyonunda iken General Electric Vivid E9 ultrason sistemi ile 1,5-4,6 MHz transdüser kullanılarak transtorasik yaklaşımla ekokardiyografik inceleme yapıldı. Ekokardiyografik değerlendirme KAG uygulamasından  $\pm 12$  saat zaman aralığında yapıldı. Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti kılavuzunda yer alan standart görüntüler ve tekniklere uyuldu. Parasternal uzun aks ve kısa aks, apikal iki boşluk, dört boşluk, beş boşluk, apikal uzun eksen görüntüleri elde edildi. Renkli doku Doppler görüntüleme için değerlendirilmek üzere apikal iki boşluk, dört boşluk ve apikal uzun eksen görüntü kayıtları  $>150$  frame/sn üzerinde olacak şekilde alındı. İki boyutlu ölçümlerin yanında, sürekli ve kesintili akım (continuous ve pulse wave) Doppler örnekleri, M-mod ölçümleri ve doku Doppler görüntülemeyi içeren ayrıntılı değerlendirme yapıldı.

Parasternal uzun aks ve apikal dört boşluk görüntüler kullanılarak atriyum ve ventriküllerin çapları, interventriküler septum ve arka duvarın diyastol sonu kalınlıkları ölçüldü. Sol ventrikül oransal kısalma değeri hesaplandı.

Sol atriyum hacimleri apikal dört boşluk ve apikal iki boşluk görüntülerin modifiye Simpson yöntemi ile ölçülmesi ve sonrasında ortalamasının alınması ile elde edildi (Şekil 3.1). Sol atriyal hacim indeksi sol atriyal hacmin vücut yüzey alanına oranlanması ile hesaplandı.



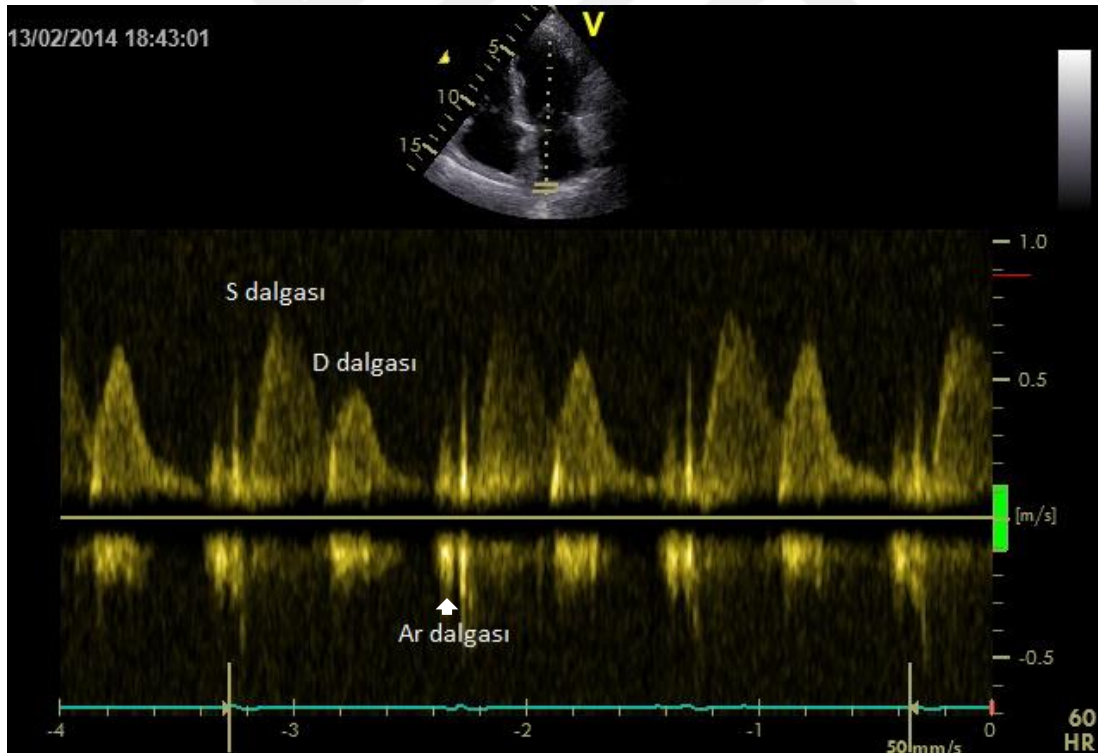
Şekil 3.1. Sol atriyum hacmi ölçümü



Sol ventrikül sistol ve diyastol sonu hacimleri, atım hacmi ve EF, apikal dört ve iki boşluk görüntüleri üzerinden modifiye Simpson metodu ile hesaplandı.

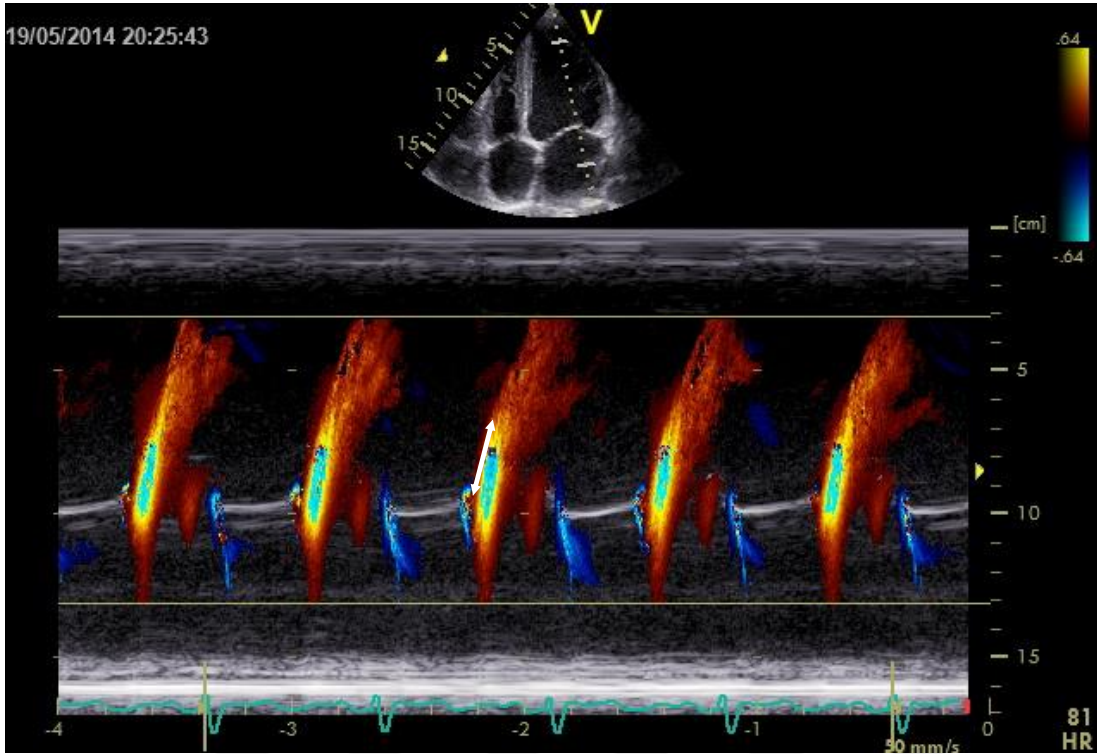
Mitral giriş yolu akımı apikal dört boşluk görüntüden elde edildi. Görüntü tam olarak ayarlandıktan sonra örneklem hacmi mitral kapakların ucuna yerleştirildi. PW Doppler yöntemi ile mitral akım örneği elde edildi. Bu örnekten pik erken doluş hızı (E dalgası), atriyal sistol sırasındaki pik doluş hızı (A dalgası), erken doluş hızının deselerasyon zamanı (MDZ), izovolümetrik gevşeme zamanı (İVGZ), A dalga süresi ölçüldü. E/A oranı hesaplandı.

Pulmoner ven PW Doppler akım analizinde sistolik dalga (S), diyastolik dalga (D), atriyal sistole karşılık gelen dalga (Ar) süresi ölçüldü (Şekil 3.2). S/D oranı ve Ar dalga süresi ile mitral A dalgası süresi farkı (Ar-A) hesaplandı.



Şekil 3.2. Pulmoner ven PW Doppler akım analizi

Renkli M-mod Doppler görüntüleme ile apikal dört boşluk görüntüden  $V_p$  ölçüldü (Şekil 3.3).

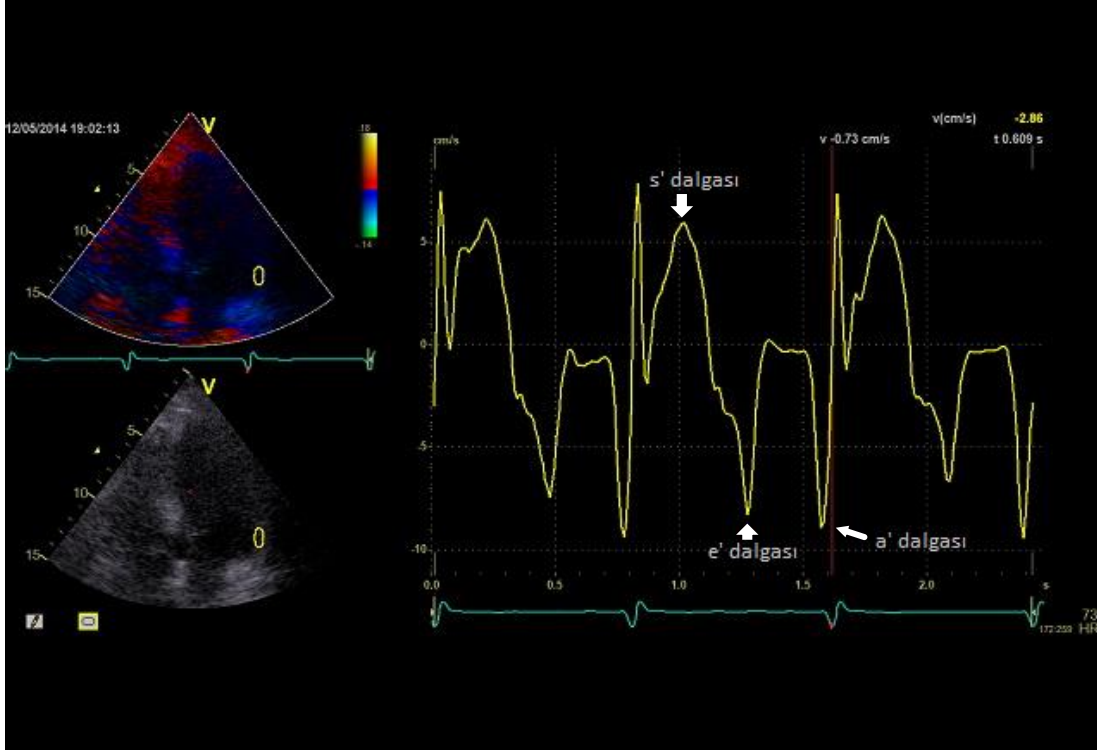


Şekil 3.3. Renkli M-mod mitral akım yayılma hızı ölçümü

Apikal dört boşluk görüntüde anüler düzlemde mitral kapağın lateral ve septal kenarına örneklem hacmi yerleştirilerek PW Doppler yöntemi ile yapılan doku Doppler görüntülemeye diyastolde  $e'$  dalgasının hızları ölçüldü. Lateral  $e'$  ve septal  $e'$  hızlarının aritmetik ortalaması hesaplandı. Analizlerde Mitral E dalga hızı ile lateral  $e'$  oranı, Mitral E dalga hızı ile inferoseptal  $e'$  oranı ve Mitral E dalga hızı ile lateral ve inferoseptal  $e'$  hızlarının ortalamasının oranı ayrı ayrı hesaplanarak kullanıldı.

Renkli doku Doppler incelemesi amaçlı alınan görüntülerden mitral kapak komşuluğuna örneklem hacmi yerleştirilerek lateral duvar  $e'$ , inferoseptal duvar  $e'$ , inferior duvar  $e'$ , anterior duvar  $e'$ , posterior duvar  $e'$  ve anteroseptal duvar  $e'$  dalga hızları ölçüldü (Şekil 3.4). Lateral duvar  $e'$  ve septal duvar  $e'$  dalga hızlarının aritmetik ortalaması ve tüm duvarlardan ölçülen  $e'$  dalga hızlarının aritmetik ortalaması hesaplandı. Analizlerde Mitral E dalga hızı ile lateral duvar  $e'$  dalga hızı oranı, Mitral E dalga hızı ile inferoseptal duvar  $e'$

dalga hızı oranı, mitral E dalga hızı ile lateral ve septal duvar e' dalga hızlarının ortalamasının oranı ve mitral E dalga hızı ile tüm duvarlardan ölçülen e' dalga hızlarının aritmetik ortalamasının oranı kullanıldı.



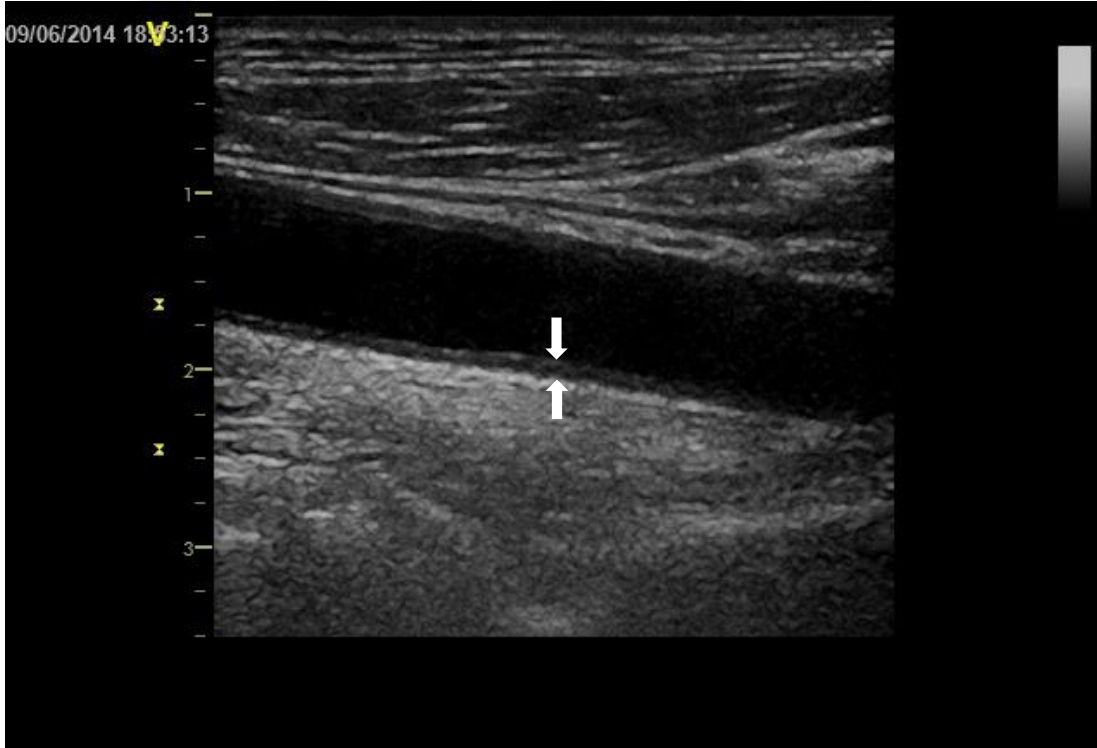
Şekil 3.4. Lateral duvar renkli doku Doppler ölçümü

Diyastolik disfonksiyon derecelendirmesi 2009 yılında yayınlanan Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti önerilerine göre yapıldı. Septal  $e' \geq 8$  cm/sn, lateral  $e' \geq 10$  cm/sn ve sol atriyum hacim indeksi  $< 34$  ml/m<sup>2</sup> olması normal diyastolik disfonksiyon olarak değerlendirildi. Diyastolik disfonksiyon, septal  $e' < 8$  cm/sn, lateral  $e' < 10$  cm/sn ve sol atriyum hacim indeksi  $\geq 34$  ml/m<sup>2</sup> olması olarak belirlendi. Evre 1 diyastolik disfonksiyon, mitral E ve A dalga hızları oranının (E/A)  $< 0,8$  olması, MDZ  $> 200$  ms ve İVGZ  $\geq 100$  ms olması, mitral E dalgasının doku Doppler ile alınan lateral ve septal e' dalga hızı ortalamasına oranının (E/ort e')  $\leq 0,8$  olması ve Ar dalga süresi ile mitral A dalga süresi farkının (Ar-A)  $< 0$  ms olması olarak belirlendi. Evre 2 diyastolik disfonksiyon, E/A 0,8-1,5 arası olması, MDZ 160-200 ms, E/ort e' oranının 9-12 arası

olması ve Ar-A  $\geq 30$  ms olması olarak belirlendi. Evre 3 diyastolik disfonksiyon ise E/A oranının  $\geq 2$  olması, MDZ  $< 160$  ms, E/ort e' oranının  $\geq 13$  ve Ar-A farkının  $\geq 30$ ms olması olarak belirlendi (45).

### 3.4.Karotid İntima-Media Kalınlığı Ölçümü

Tüm hastalara General Electric Vivid E9 ultrason sistemi ile 4,5-12,0 MHz lineer transdüser kullanılarak KİMK ölçümleri yapıldı (Şekil 3.5). Hastaların her iki arteria kommunis ayrıntılı olarak incelenmesi sonrası arka duvarın distal 1 cm'lik kısmında ölçümler yapıldı ve elde edilen değerlerin ortalaması alındı. Aterosklerotik plaklı segmentler kullanılmadı.



Şekil 3.5. Karotid intima-media kalınlığı ölçümü

### 3.5. İstatistiksel Analiz

Resistin düzeyleri ve diğer değişkenler ciddi KAH olmayan ve ciddi KAH grupları arasında karşılaştırılmıştır. Sürekli değişkenlerin dağılımlarının normalliği Shapiro-Wilk testi, grup varyanslarının homojenliği Levene testi ile kontrol edilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama  $\pm$  standart sapma, en düşük – en yüksek değer; kategorik değişkenler için vaka sayısı ve (%) olarak ifade edilmiştir. Grupların bazal değerlerinin karşılaştırılması için bağımsız gruplar t-testi kullanılmıştır. Normal dağılım gösteren ikiden fazla sayıda bağımsız gruplar ANOVA testi ile karşılaştırılmıştır. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanılmıştır. Korelasyon analizleri Pearson korelasyon testi kullanılarak yapılmıştır.  $p < 0.05$  değeri anlamlı kabul edilmiştir. Veri setinin analizinde SPSS 20.0 istatistik paket programı kullanıldı (IBM SPSS Ver. 20.0, IBM Corp, Armonk NY, USA)

## 4. BULGULAR

Çalışmaya poliklinikte değerlendirilmesi sonrası elektif KAG kararı alınan 128 hasta alınmıştır. Koroner anjiyografi yapılan hastaların 63 (%49.6)'ünde semptom nedeni, 48 (%37.8)'inde stres testi pozitifliği nedeni, 17 (%12.6)'sinde ise diğer nedenlerle (EKG'de iskemi göstergeleri, ekokardiyografide duvar hareket bozukluğu, vs.) KAG endikasyonu konulmuştur. Bu hastaların 68'i invaziv KAG sonrası ciddi KAH olmayan hasta grubuna, 60'ı ciddi KAH grubuna alınmıştır.

### 4.1. Çalışmaya Alınan Hastaların Klinik ve Laboratuvar Özellikleri

Hastaların 85 (% 66.4)' i erkek, 43 (% 33.6)' ü kadındı ve yaş ortalaması  $59.0 \pm 12.5$  yıl idi. Klinik özellikleri değerlendirildiğinde, hastaların 83 (%65.4)' ünde hipertansiyon, 69 (%54.3)'unda dislipidemi, 2 (%1.6)'sinde serebrovasküler olay öyküsü, 2 (%1.6)'sinde periferik arter hastalığı öyküsü mevcuttu. Hastaların 41 (%35.3)'i aktif sigara içicisi idi ve 61 (%59.8)'inde ailede KAH öyküsü mevcuttu. Çalışmaya alınan 128 hastanın klinik özellikleri Tablo 4.1'de, laboratuvar verileri Tablo 4.2'de mevcuttur.

**Tablo 4.1.** Hastaların klinik özellikleri

Özellik	Sayı (n=128)	%
Yaş (yıl)	59.0±12.5	
Cinsiyet (Erkek)	85	66.4
Hipertansiyon	83	65.4
Dislipidemi	69	54.3
SVO öyküsü	2	1.6
Periferik Arter Hastalığı	2	1.6
Sigara	41	35.3
Ailede KAH öyküsü	61	59.8

KAH: koroner arter hastalığı, SVO: serebrovasküler olay

**Tablo 4.2.** Hastaların laboratuvar parametreleri

Özellik	Ortalama $\pm$ standart sapma	Dağılım aralığı
Açlık kan şekeri (mg/dl)	97.6 $\pm$ 9.9	75.0 – 123.0
Kreatinin (mg/dl)	0.9 $\pm$ 0.2	0.59 – 1.33
HDL kolesterol (mg/dl)	46.7 $\pm$ 18.4	22.0 – 141.0
LDL kolesterol (mg/dl)	128.7 $\pm$ 56.0	51.0 – 486.0
Trigliserit (mg/dl)	152.4 $\pm$ 87.8	44.0 – 521.0
Hemoglobin (g/dl)	14.5 $\pm$ 1,5	10.7 – 17.4
Beyaz küre (bin/uL)	7.8 $\pm$ 1,9	4.2 – 14.65
Trombosit (bin/uL)	255.4 $\pm$ 73.2	123.0 – 521.0
Resistin (pg/ml)	2845.1 $\pm$ 1588.9	878.0 – 8732.7

LDL: düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol, HDL: yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol

#### 4.2. Ciddi KAH Olan ve Olmayan Hastaların Karşılaştırılması

Çalışmaya alınan hastaların klinik özelliklerine bakıldığında gruplar arasında yaş (p=0,033) ve cinsiyet (p=0,002) açısından istatistiksel olarak anlamlı derecede fark saptanmıştır. Hastaların gruplara göre klinik özellikleri Tablo 4.3'te özetlenmiştir.

**Tablo 4.3.** Ciddi KAH olmayan ve ciddi KAH olan hasta grupları arasında klinik özelliklerin karşılaştırılması

Özellik	Ciddi KAH olmayan grup (n=68)	Ciddi KAH grubu (n=60)	P değeri
Yaş (yıl)	56.7 $\pm$ 12.0	61.5 $\pm$ 12.6	<b>0.033</b>
Cinsiyet (Erkek) n (%)	37 (54.4)	48 (80.0)	<b>0.002</b>
Hipertansiyon n (%)	41 (60.3)	42 (71.2)	0.198
Dislipidemi n (%)	34 (50.0)	35 (59.3)	0.293
SVO n (%)	0 (0)	2 (3.4)	0.126
Periferik Arter Hastalığı n (%)	0 (0)	2 (3.4)	0.126
Sigara n (%)	24 (38.7)	17 (31.5)	0.417
Ailede KAH öyküsü n (%)	35 (59.3)	26 (60.5)	0.907

KAH: koroner arter hastalığı, SVO: serebrovasküler olay

Hastaların laboratuvar parametrelerine bakıldığında gruplar arasında kreatinin değerleri açısından istatistiksel anlamlı derecede fark saptanmıştır (p=0.006). Diğer laboratuvar parametreleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır. Hastaların gruplara göre laboratuvar özellikleri Tablo 4.4'te özetlenmiştir.

**Tablo 4.4.** Ciddi KAH olmayan ve ciddi KAH olan hasta grupları arasında laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

Özellik	Ciddi KAH olmayan grup (n=68)	Ciddi KAH grubu (n=60)	P değeri
Açlık kan şekeri (mg/dl)	96.0 ± 9.3	99.7 ± 10.4	0.061
Kreatinin (mg/dl)	0.8 ± 0.1	0.9 ± 0.2	<b>0.006</b>
HDL kolesterol (mg/dl)	49.3 ± 19.8	43.6 ± 16.6	0.228
LDL kolesterol (mg/dl)	129.5 ± 48.6	127.9 ± 63.8	0.880
Trigliserit (mg/dl)	153.1 ± 99.2	151.7 ± 75.6	0.936
Hemogloblin (g/dl)	14.5 ± 1.4	14.6 ± 1.7	0.844
Lökosit (bin/uL)	7.4 ± 1.8	8.1 ± 2.0	0.077
Trombosit (bin/uL)	259.8 ± 50.7	250.8 ± 91.7	0.542
Resistin (pg/ml)	3031.9 ± 1638.6	2626.2 ± 1513.3	0.154

KAH: koroner arter hastalığı, LDL: düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol, HDL: yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol

Ciddi KAH olan ve ciddi KAH olmayan hastalar arasında resistin düzeyleri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı saptanmıştır (p=0.154).

Çalışmaya alınan hastaların ilaç kullanımları incelendiğinde gruplar arasında asetilsalisilik asit (p=0.006), klopidogrel (p=0.005), anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (ADEİ) veya anjiyotensin reseptör blokörü (ARB) (p=0.004), beta blokör (p=0.032), kalsiyum kanal blokörü (p=0.004), nitrat (p=0.027) ve statin (p=0.001) kullanımı yönlerinden istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmıştır. Hastaların gruplara göre ilaç tedavileri Tablo 4.5'te özetlenmiştir.



**Tablo 4.5.** Ciddi KAH olmayan ve ciddi KAH olan hasta grupları arasında ilaç tedavilerinin karşılaştırılması

İlaç	Ciddi KAH olmayan grup (n=68)	Ciddi KAH grubu (n=60)	P değeri
ASA n (%)	22 (32.4)	33 (56.9)	<b>0.006</b>
Klopidogrel n (%)	3 (4.4)	12 (20.7)	<b>0.005</b>
ADEİ/ARB n (%)	25 (36.8)	37 (62.7)	<b>0.004</b>
Beta Blokör n (%)	24 (35.3)	32 (54.2)	<b>0.032</b>
Kalsiyum Kanal Blokörü n (%)	4 (5.9)	14 (23.7)	<b>0.004</b>
Alfa Blokör n (%)	0 (0)	1 (1.7)	0.285
Trimetazidin n (%)	3 (4.4)	5 (8.5)	0.347
Nitrat n (%)	2 (2.9)	8 (13.6)	<b>0.027</b>
Spirolakton n (%)	2 (3.0)	1 (1.7)	0.635
Statin n (%)	13 (19.1)	28 (47.5)	<b>0.001</b>
Furosemid n (%)	1 (1.5)	4 (6.8)	0.125

KAH: koroner arter hastalığı, ASA: asetilsalisilik asit, ADEİ: anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, ARB: anjiyotensin reseptör blokörü

Çalışmaya alınan hastaların ekokardiyografik parametreleri incelendiğinde gruplar arasında atım oranı (p=0.003) ve İVGZ (p=0.010) yönünden istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmıştır. PW doku Doppler ile ölçülen parametreler incelendiğinde; lateral duvar e' dalga hızı (p=0.019), septal duvar e' dalga hızı (p=0.006), lateral ve septal duvar e' dalga hızı ortalaması (p=0.004) ve mitral E dalga hızının lateral ve septal duvar e' dalga hızı ortalamasına oranı (p=0.023) gruplar arasında karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmıştır. Renkli doku Doppler ile ölçülen parametreler incelendiğinde; lateral duvar e' dalga hızı (p=0.01), inferoseptal duvar e' dalga hızı (p=0.003), lateral ve inferoseptal duvar e' dalga hızı ortalaması (p=0.002), tüm duvarların e' dalga hızı ortalaması (p=0.001), mitral E dalga hızının lateral e' dalga hızına oranı (p=0.003), mitral E dalga hızının inferoseptal e' dalga hızına oranı (p=0.001), mitral E dalga hızının lateral ve septal duvar e' dalga hızı ortalamasına oranı (p=0.001) ve mitral E dalga hızının tüm duvarlar e' dalga hızı ortalamasına oranı (p=0.001) gruplar arasında karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmıştır. Gruplar arasında ekokardiyografi parametrelerinin karşılaştırılması Tablo 4.6'da özetlenmiştir.

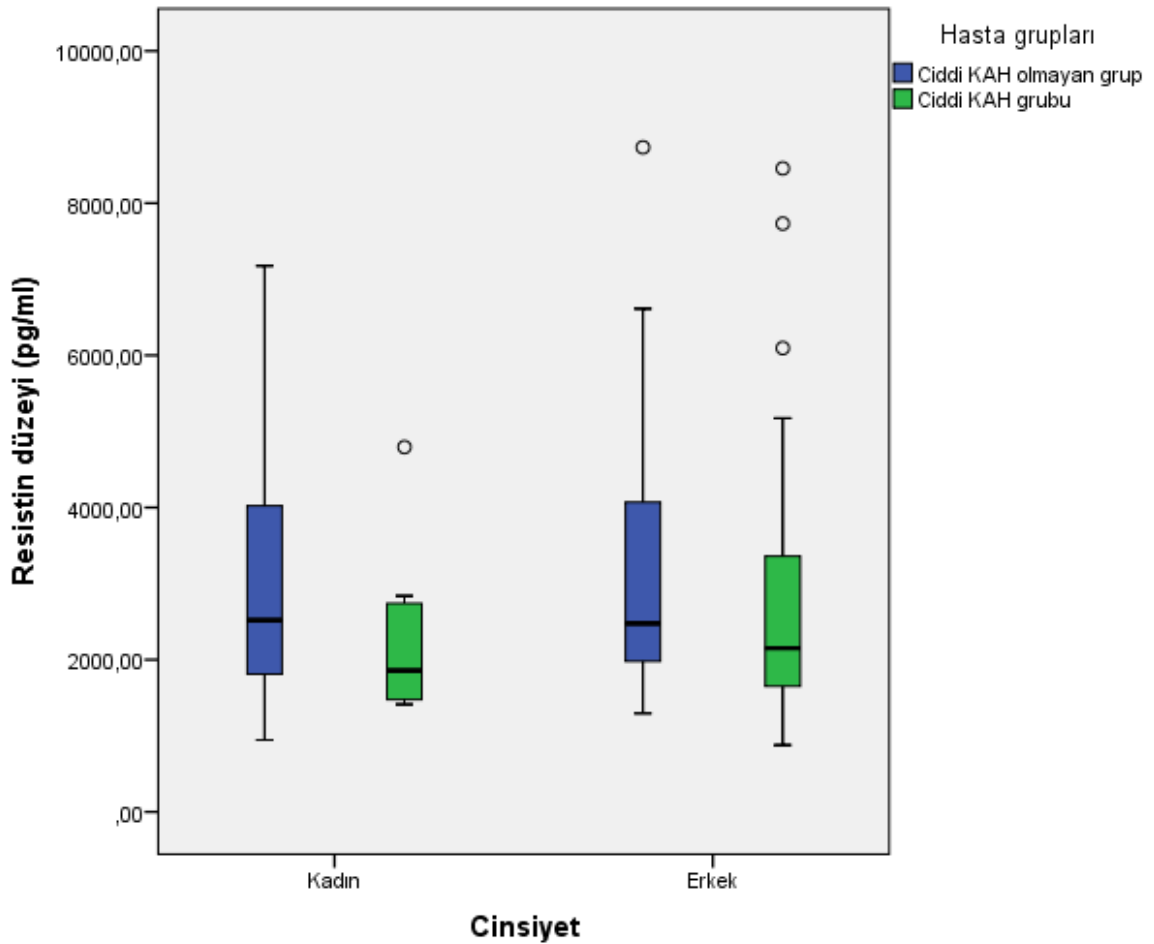
**Tablo 4.6.** Ciddi KAH olmayan ve ciddi KAH olan hasta grupları arasında ekokardiyografi parametrelerinin karşılaştırılması

Ekokardiyografi parametreleri	Ciddi KAH olmayan grup (n=68)	Ciddi KAH grubu (n=60)	P değeri
EF (%)	55.1 ± 8.0	49.8 ± 10.9	<b>0.003</b>
Mitral E dalgası (cm/sn)	65.7 ± 16.2	66.1 ± 20.0	0.907
Mitral A dalgası (cm/sn)	69.2 ± 17.6	75.3 ± 19.4	0.077
MDZ (msn)	209.6 ± 48.7	212.0 ± 52.5	0.806
İVGZ (msn)	83.1 ± 21.6	96.0 ± 27.5	<b>0.010</b>
Mitral E/A oranı	1.0 ± 0.3	0.9 ± 0.5	0.469
Pulmoner S/D oranı	1.3 ± 0.3	1.3 ± 0.3	0.359
Ar – A süresi (msn)	-22.4 ± 25.2	-22.2 ± 28.2	0.950
Mitral propagasyon hızı (Vp) (msn)	45.9 ± 13.5	42.9 ± 12.8	0.327
Mitral E/Vp oranı	1.4 ± 0.4	1.6 ± 0.5	0.283
Sol atriyum hacim indeksi (ml/m <sup>2</sup> )	19.4 ± 5.3	20.8 ± 6.5	0.269
<b>Doku Doppler Ölçümleri</b>			
Lateral duvar e' dalga hızı (cm/sn)	9.5 ± 2.3	8.4 ± 2.3	<b>0.019</b>
Septal duvar e' dalga hızı (cm/sn)	7.8 ± 1.8	6.9 ± 1.8	<b>0.006</b>
Lateral ve septal duvar e' dalga hızı ortalaması (cm/sn)	8.6 ± 1.9	7.6 ± 1.9	<b>0.004</b>
Mitral E/ lateral e' oranı	7.3 ± 2.1	8.2 ± 2.8	0.053
Mitral E/septal e' oranı	8.7 ± 2.6	9.3 ± 3.9	0.352
Mitral E/lateral ve septal duvar e' ortalaması oranı	7.9 ± 2.1	8.9 ± 2.7	<b>0.023</b>
<b>Renkli Doku Doppler Ölçümleri</b>			
Lateral duvar e' dalga hızı (cm/sn)	7.4 ± 2.4	6.0 ± 2.3	<b>0.010</b>
İnferoseptal duvar e' dalga hızı (cm/sn)	6.4 ± 2.0	5.1 ± 1.9	<b>0.003</b>
Lateral ve inferoseptal duvar e' dalga hızı ortalaması (cm/sn)	6.9 ± 1.9	5.6 ± 1.9	<b>0.002</b>
Tüm duvarlarda e' dalga hızı ortalaması (cm/sn)	6.7 ± 1.9	5.5 ± 1.7	<b>0.001</b>
Mitral E/ lateral e' oranı	9.1 ± 2.5	12.0 ± 5.6	<b>0.003</b>
Mitral E/inferoseptal e' oranı	10.3 ± 2.6	13.0 ± 4.0	<b>0.001</b>
Mitral E/Lateral ve inferoseptal duvar e' ortalaması oranı	9.5 ± 2.2	12.0 ± 4.1	<b>0.001</b>
Mitral E/tüm duvarlar e' ortalaması oranı	9.7 ± 2.1	12.0 ± 3.6	<b>0.001</b>

KAH: koroner arter hastalığı, EF: atım oranı, E:mitral e dalgası, A: mitral A dalgası, MDZ: mitral deselerasyon zamanı, İVGZ: izovolemik gevşeme zamanı, S:pulmoner ven sistolik dalga, D: pulmoner ven diyastolik dalga, Ar:Atriyal geri akım, Vp: mitral propagasyon zamanı

Ciddi KAH olmayan grupta SVDSB  $18.2 \pm 7.2$  mmHg ve ciddi KAH olan grupta SVDSB  $19.1 \pm 8.0$  mmHg olarak saptanmıştır. Gruplar arasında SVDSB karşılaştırıldığında; istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ( $p=0.480$ ).

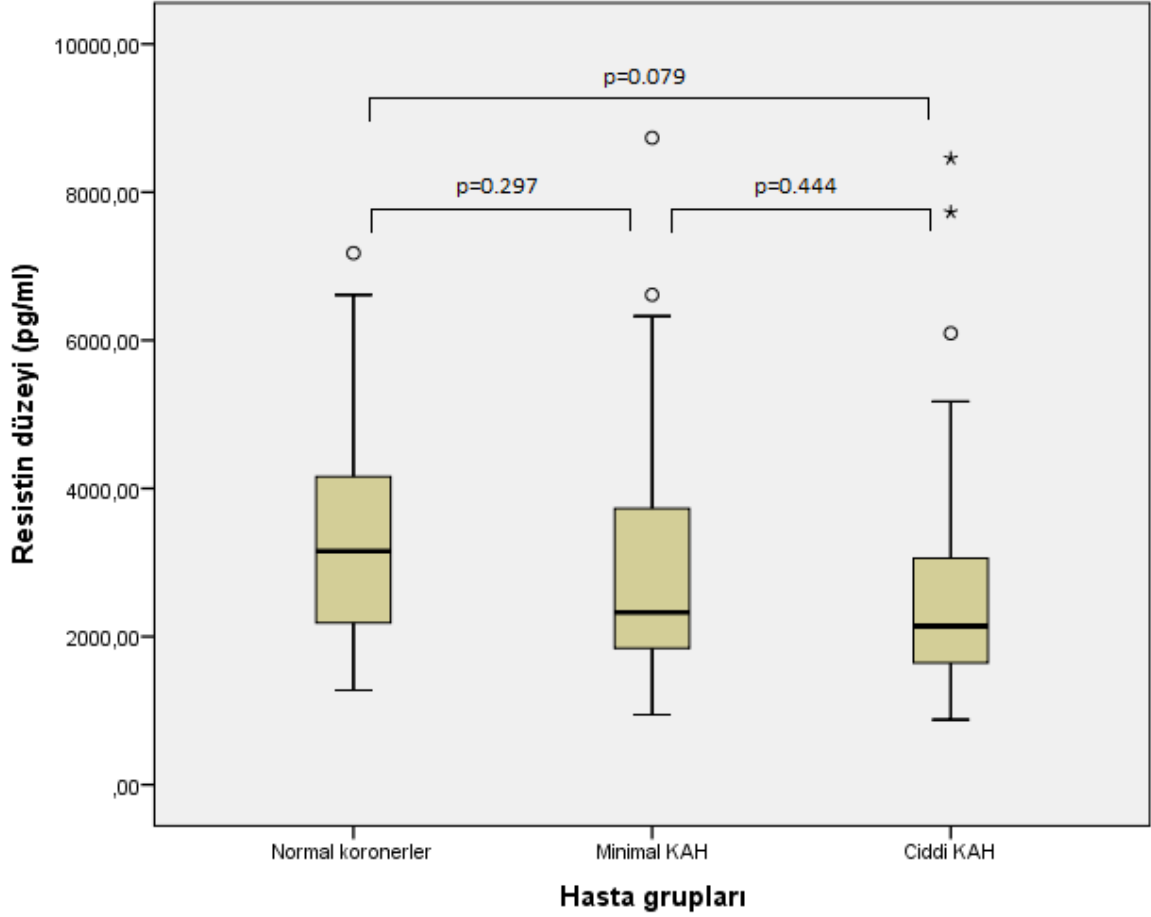
Erkek hastalar ( $n=85$ ) ve kadın hastalar ( $n=43$ ) için kendi içinde ciddi koroner arter hastalığı olan ve olmayan hasta grupları arasında resistin düzeylerini karşılaştırmak için yapılan analizde kadın hastalarda (sırasıyla  $2199.3 \pm 982.6$  pg/ml,  $3003.3 \pm 1716.1$  pg/ml,  $p=0.136$ ) ve erkek hastalarda (sırasıyla  $2737.5 \pm 1613.6$  pg/ml,  $3056.0 \pm 1594.3$  pg/ml,  $p=0.372$ ) istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (Şekil 4.1).



**Şekil 4.1.** Cinsiyetlere göre ciddi KAH olmayan ve ciddi KAH grupları arasında resistin düzeylerinin karşılaştırılması. KAH: koroner arter hastalığı

Koroner anjiyografi yapılan hastalar; normal koronerler ( $n=22$ ), minimal KAH (koroner arterlerdeki darlıkların  $< \%50$  olması) ( $n=46$ ) ve ciddi KAH ( $n=60$ ) olarak

gruplara ayrıldıklarında; aralarında resistin düzeyleri açısından (sırasıyla  $3334.0 \pm 1587.5$  pg/ml,  $2887.5 \pm 1660.1$  pg/ml,  $2646.4 \pm 1518.8$  pg/ml) istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0.225$ ). Gruplar kendi aralarında ikili olarak değerlendirildiklerinde istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamış olup elde edilen p değerleri Şekil 4.2’de verilmektedir.

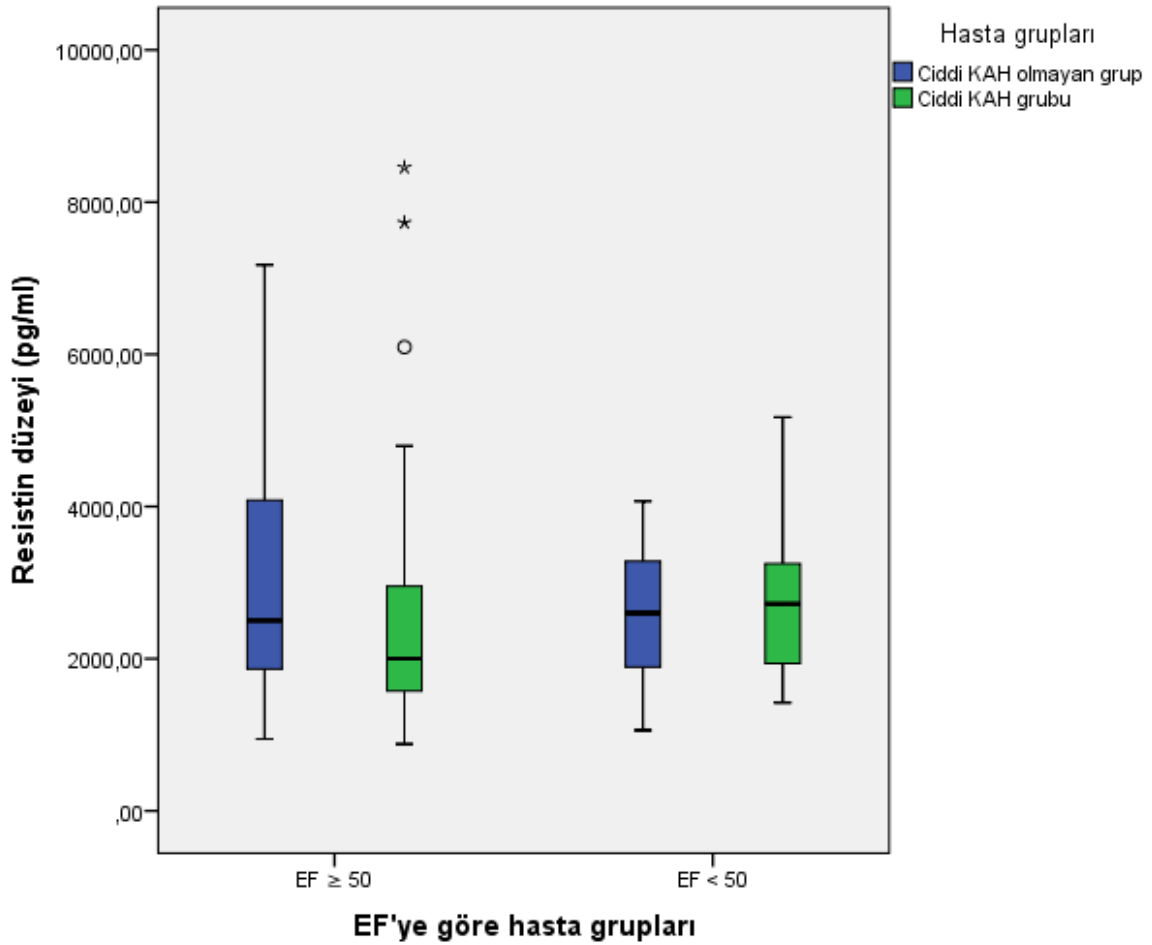


**Şekil 4.2.** Normal koronerler, minimal KAH ve ciddi KAH saptanan hastalarda resistin düzeylerinin karşılaştırılması. KAH: koroner arter hastalığı

### 4.3. Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonun Sonuçlara Etkisinin Değerlendirilmesi

Atım oranı korunmuş ( $EF \geq 50$ ) olan ( $n=98$ ) ve  $EF < 50$  olan ( $n=30$ ) hastalarda resistin düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (sırasıyla  $2878.9 \pm 1647.4$  pg/ml,  $2675.4 \pm 1009.2$  pg/ml,  $p=0.531$ ).

Atım oranı korunmuş ( $n=98$ ) hastalarda ( $EF \geq 50$ ) ciddi KAH olan ( $n=39$ ) ve ciddi KAH olmayan ( $n=59$ ) hasta grupları arasında resistin düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (sırasıyla  $2629.5 \pm 1778.1$  pg/ml,  $3032.1 \pm 1558.2$  pg/ml,  $p=0.257$ ).  $EF < 50$  olan hastalarda ( $n = 30$ ) ciddi KAH olan ( $n=21$ ) ve ciddi KAH olmayan ( $n=9$ ) hasta grupları arasında resistin düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (sırasıyla  $2751 \pm 1029.3$  pg/ml,  $2505.8 \pm 1000.8$  pg/ml,  $p=0.553$ ) (Şekil 4.3).

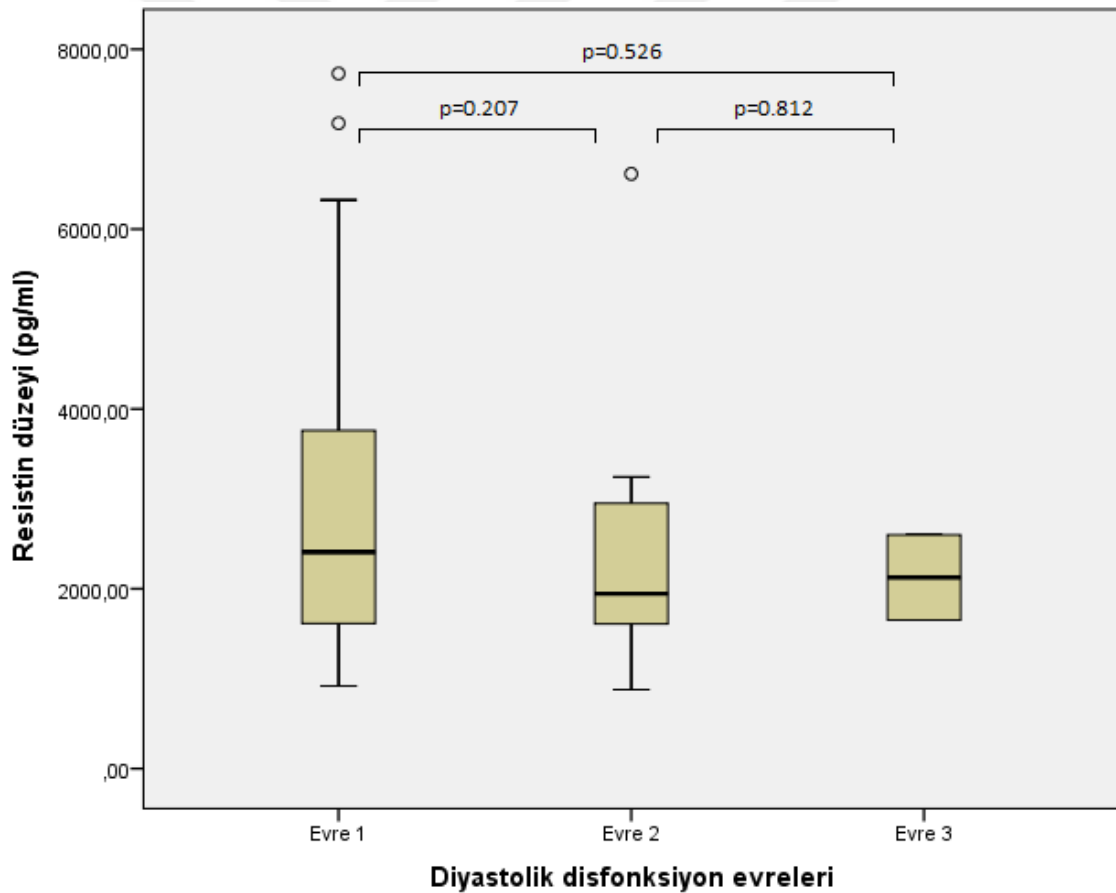


Şekil 4.3. Atım oranlarına göre ciddi KAH olmayan ve ciddi KAH grupları arasında resistin düzeylerinin karşılaştırılması. KAH: koroner arter hastalığı, EF: atım oranı.

#### 4.4. Diyastolik Fonksiyona Ait Analizler

Çalışmaya alınan 118 hasta diyastolik fonksiyon açısından değerlendirilebildi. Diyastolik fonksiyonu normal olan (n=44) ve diyastolik disfonksiyonu olan (n=74) hastalarda resistin düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (sırasıyla  $3081.2 \pm 1561.9$  pg/ml,  $2712.8 \pm 1528.4$  pg/ml,  $p=0.216$ ).

Diyastolik disfonksiyonu olan hastalar evre 1 (n=53), evre 2 (n=19) ve evre 3 (n=2) olmak üzere gruplara ayrıldıklarında resistin düzeyleri arasında (sırasıyla  $2869.9 \pm 1629.0$  pg/ml,  $2344.5 \pm 1244.2$  pg/ml,  $2125.7 \pm 474.2$  pg/ml) istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0.383$ ). Gruplar kendi aralarında ikili olarak değerlendirildiklerinde istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamış olup elde edilen p değerleri Şekil 4.4'de verilmektedir.

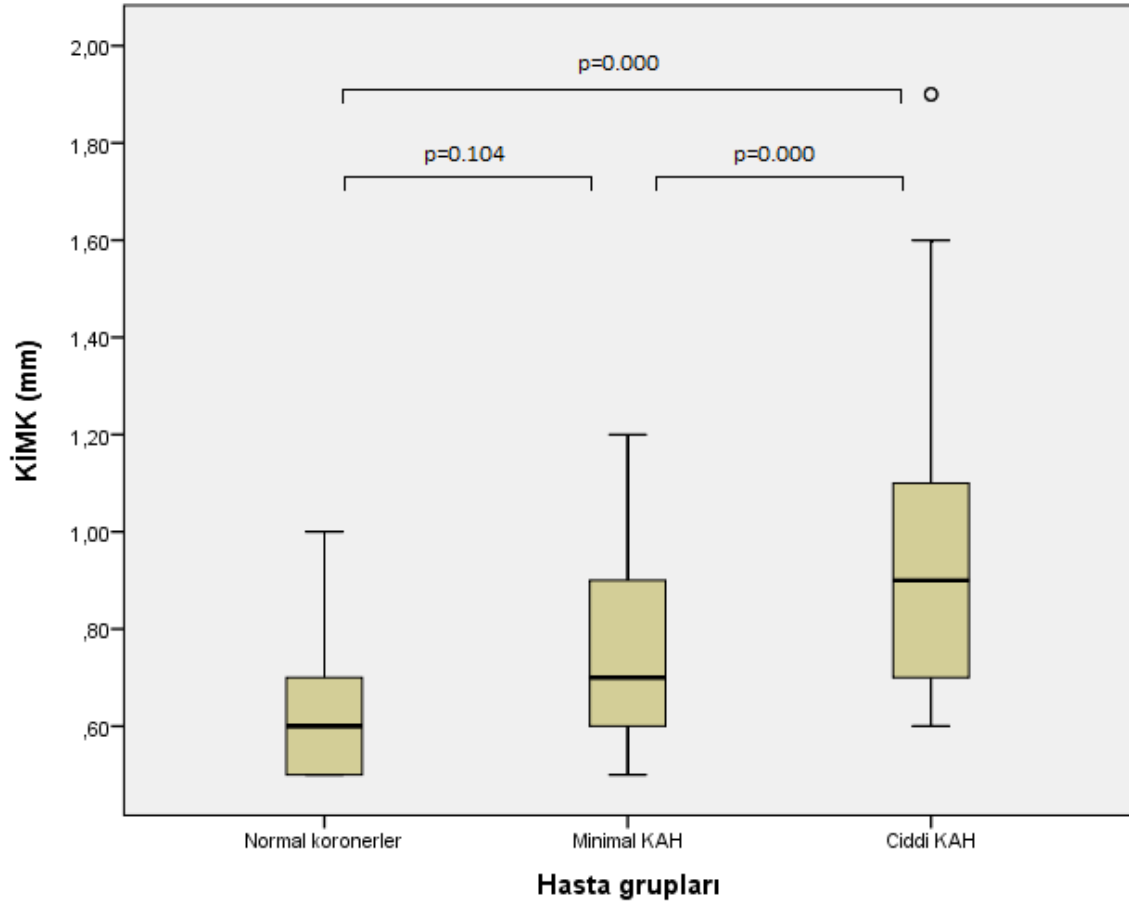


Şekil 4.4. Diyastolik disfonksiyon evrelerine göre resistin düzeylerinin karşılaştırılması

#### 4.5. Karotid İntima Media Kalınlığına Ait Analizler

Çalışmaya alınan 86 hastaya KİMK ölçümü yapılabildi. Ciddi KAH olmayan grupta KİMK  $0.7 \pm 0.19$  mm iken ciddi KAH olan grupta KİMK  $0.99 \pm 0.34$  mm olarak ölçülmüştür. Gruplar birbirleriyle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ( $p=0.000$ ).

Koroner anjiyografi yapılan hastalar; normal koronerler ( $n=15$ ), minimal KAH ( $n=30$ ) ve ciddi KAH ( $n=41$ ) olarak gruplara ayrıldıklarında KİMK ölçümleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmıştır (sırasıyla  $0.63 \pm 0.16$  mm,  $0.73 \pm 0.20$  mm,  $0.99 \pm 0.34$  mm,  $p=0.000$ ). Gruplar ikili karşılaştırıldığında elde edilen p değerleri Şekil 4.5'te verilmiştir. Ciddi KAH grubu, minimal KAH ve normal koronerler gruplarıyla ayrı ayrı karşılaştırıldığında ve ciddi KAH olmayan grupla karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark saptandığı gözlenmiştir.



**Şekil 4.5.** Normal koronerler, minimal KAH ve ciddi KAH saptanan hastalarda KİMK ölçümlerinin karşılaştırılması. KAH: koroner arter hastalığı, KİMK: karotid intima-media kalınlığı

Çalışmaya alınan hastaların KİMK ile klinik özellikleri karşılaştırıldığında hipertansiyon öyküsü olanlarda KİMK hipertansiyon öyküsü olmayanlardan sınırdan anlamlı olarak daha yüksek saptanırken (p=0.049), diğer klinik özelliklerin KİMK üzerine anlamlı etkisinin olmadığı gözlenmiştir (Tablo 4.7).

**Tablo 4.7.** Hastaların KİMK ile klinik özelliklerinin karşılaştırılması

	<b>Öykü pozitif hastada KİMK (mm)</b>	<b>Öykü negatif hastada KİMK (mm)</b>	<b>P</b>
<b>Erkek cinsiyet</b>	0.88 ± 0.33	0.75 ± 0.46	0.061
<b>Hipertansiyon</b>	0.88 ± 0.31	0.75 ± 0.29	<b>0.049</b>
<b>Dislipidemi</b>	0.79 ± 0.26	0.88 ± 0.34	0.183
<b>SVO öyküsü</b>	0.90 ± 0.28	0.83 ± 0.31	0.763
<b>PAH</b>	0.90 ± 0.28	0.83 ± 0.31	0.763
<b>Sigara</b>	0.84 ± 0.32	0.85 ± 0.30	0.856
<b>Ailede KAH öyküsü</b>	0.81 ± 0.25	0.81 ± 0.33	0.989

KİMK: karotid intima-media kalınlığı, SVO: serebrovasküler olay, PAH: periferik arter hastalığı, KAH: koroner arter hastalığı



#### 4.6. Korelasyon Analizleri

**Tablo 4.8.** Çalışmaya alınan hastalarda değerlendirilen çeşitli parametrelerin korelasyon analizi tablosu

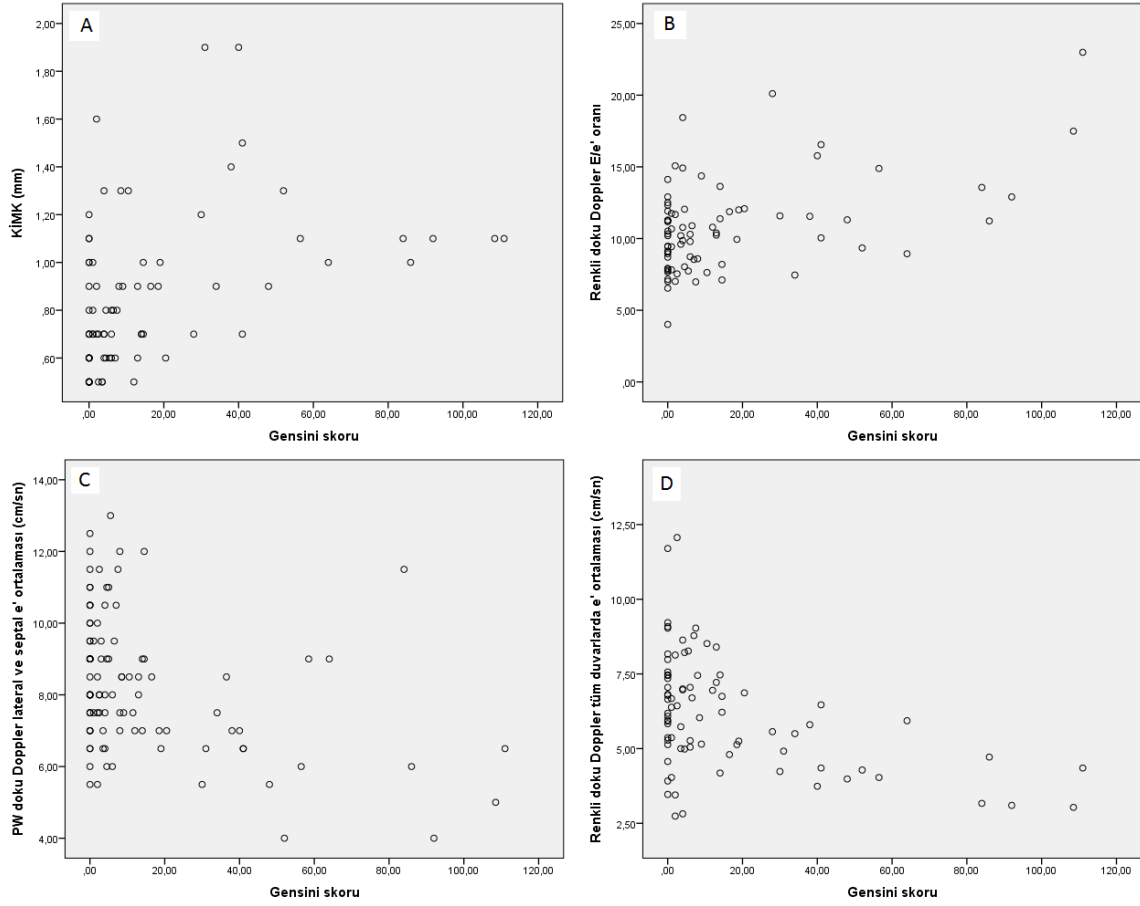
		Resistin	Gensini skoru	SVDSB	KİMK	Yaş	EF
Resistin	p		0.328	0.627	0.457	0.535	0.228
	r		-0.091	-0.045	0.082	-0.056	0.110
Gensini skoru	p	0.328		0.938	<b>0.000</b>	<b>0.004</b>	<b>0.000</b>
	r	-0.091		0.007	<b>0.438</b>	<b>0.259</b>	<b>-0.514</b>
SVDSB	p	0.627	0.938		0.660	0.327	<b>0.039</b>
	r	-0.045	0.007		0.049	0.090	<b>-0.191</b>
KİMK	p	0.457	<b>0.000</b>	0.660		<b>0.001</b>	0.133
	r	0.082	<b>0.438</b>	0.049		<b>0.347</b>	-0.162
Yaş	p	0.535	<b>0.004</b>	0.327	<b>0.001</b>		0.220
	r	-0.056	<b>0.259</b>	0.090	<b>0.347</b>		-0.111
EF	p	0.228	<b>0.000</b>	<b>0.039</b>	0.133	0.220	
	r	0.110	<b>-0.514</b>	<b>-0.191</b>	-0.162	-0.111	
e' ortalama (PW DD)	p	0.210	<b>0.000</b>	0.060	<b>0.013</b>	<b>0.038</b>	<b>0.000</b>
	r	0.122	<b>-0.364</b>	-0.184	<b>-0.276</b>	<b>-0.199</b>	<b>0.385</b>
E/e' (PW DD)	p	0.468	<b>0.012</b>	<b>0.019</b>	0.114	0.889	<b>0.004</b>
	r	-0.072	<b>0.251</b>	<b>0.231</b>	0.180	0.014	<b>-0.275</b>
e' ortalama (renkli DD)	p	0.738	<b>0.000</b>	0.211	<b>0.001</b>	<b>0.000</b>	<b>0.001</b>
	r	0.037	<b>-0.450</b>	0.139	<b>-0.348</b>	<b>-0.618</b>	<b>0.360</b>
E/e' (renkli DD)	p	0.117	<b>0.000</b>	0.741	<b>0.010</b>	<b>0.000</b>	<b>0.001</b>
	r	-0.174	<b>0.486</b>	0.038	<b>0.280</b>	<b>0.374</b>	<b>-0.349</b>
E/A	p	0.847	0.881	0.525	0.326	<b>0.000</b>	0.889
	r	0.018	-0.014	0.060	-0.109	<b>-0.364</b>	-0.013
MDZ	p	0.828	0.584	0.417	0.338	<b>0.002</b>	0.328
	r	0.022	0.057	-0.083	0.106	<b>0.305</b>	0.099
SAHi	p	0.432	<b>0.038</b>	<b>0.000</b>	0.138	<b>0.013</b>	<b>0.006</b>
	r	-0.087	<b>0.232</b>	<b>0.389</b>	0.162	<b>0.270</b>	<b>-0.298</b>
Vp	p	0.391	0.551	<b>0.046</b>	0.427	0.106	<b>0.008</b>
	r	0.102	-0.072	<b>-0.236</b>	-0.093	-0.188	<b>0.303</b>
E/Vp	p	0.158	0.994	<b>0.021</b>	0.694	0.540	0.074
	r	-0.171	-0.001	<b>0.278</b>	0.047	-0.073	-0.212
İVGZ	p	0.866	<b>0.001</b>	0.633	<b>0.012</b>	<b>0.000</b>	<b>0.000</b>
	r	-0.017	<b>0.336</b>	0.050	<b>0.274</b>	<b>0.362</b>	<b>-0.395</b>

SVDSB: sol ventrikül diyastol sonu basıncı, KİMK: karotid intima-media kalınlığı, EF: atım oranı, e': erken diyastolik doku hızı (e'), PW: pulsed wave, DD: doku Doppler, E: mitral e dalgası, A: mitral A dalgası, MDZ: mitral deselerasyon zamanı, SAHi: sol atriyum hacim indeksi, Vp: mitral propagasyon zamanı, İVGZ: izovolemik gevşeme zamanı

Çalışmaya alınan hastaların resistin düzeyleri ile KİMK ve EF arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı olmayan ilişki saptanırken; Gensini skoru, SVDSB, yaş arasında negatif yönlü, istatistiksel açıdan anlamlı olmayan ilişki saptanmıştır. Resistin düzeyleri ile diyastolik fonksiyon parametreleri arasında yapılan korelasyon analizinde istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanmamıştır. Elde edilen p ve r değerleri Tablo 4.8’de özetlenmiştir.

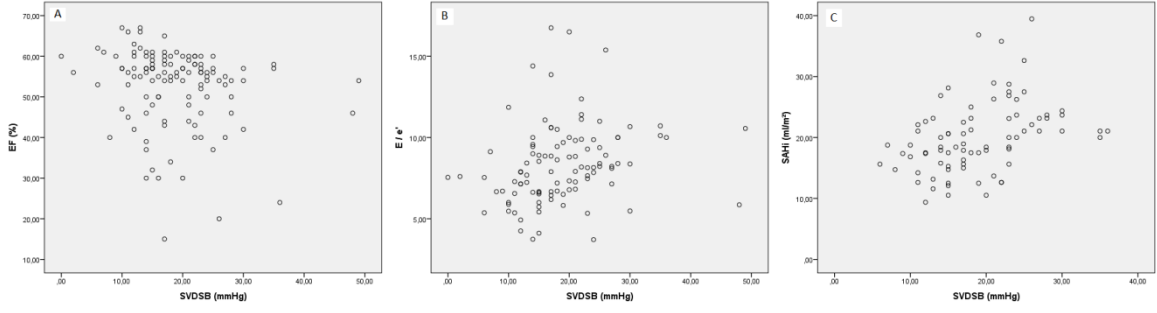
Koroner anjiyografi sonuçlarına göre elde edilen Gensini skoru ile KİMK ( $r=0.438$ ,  $p=0.000$ ), yaş ( $r=0.259$ ,  $p=0.004$ ), mitral E dalga hızının PW doku Doppler ile ölçülen lateral ve septal duvar e’ dalga hızı ortalamasına oranı ( $r= 0.251$ ,  $p=0.012$ ), mitral E dalga hızının renkli doku Doppler ile ölçülen tüm duvarlar e’ dalga hızı ortalamasına oranı ( $r=0.486$ ,  $p=0.000$ ), SAHi ( $r=0.232$ ,  $p=0,038$ ) ve İVGZ ( $r=0.336$ ,  $p=0.001$ ) arasındaki ilişkiyi belirlemek için yapılan korelasyon analizinde istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönde ilişki saptanmıştır (Tablo 4.8) (Şekil 4.6).

Gensini skoru ile EF ( $r=-0.514$ ,  $p=0.000$ ), PW doku Doppler ile lateral ve septal duvar e’ hızları ortalaması ( $r=-0.364$ ,  $p=0.000$ ) ve renkli doku Doppler ile elde edilen tüm duvarların e’ dalga hızı ortalaması ( $r=-0.450$ ,  $p=0.000$ ) arasındaki ilişkiyi belirlemek için yapılan korelasyon analizinde istatistiksel olarak anlamlı, negatif yönde ilişki saptanmıştır (Tablo 4.8) (Şekil 4.6).



**Şekil 4.6.** Gensini skoru ve KİMK (A), renkli doku Doppler E/e' oranı (B), PW doku Doppler ile lateral ve septal duvar e' hızları ortalaması (C), renkli doku Doppler ile elde edilen tüm duvarların e' dalga hızı ortalaması (D) değerlerini gösteren saçılma grafiği. KİMK: karotid intima-media kalınlığı, E/e': mitral E dalga hızının renkli doku Doppler ile ölçülen tüm duvarlar e' dalga hızı ortalamasına oranı.

Sol ventrikül diyastol sonu basıncı ile EF ( $r=-0.191$ ,  $p=0.039$ ) ve  $V_p$  ( $r=-0.236$ ,  $p=0.046$ ) arasındaki ilişkiyi değerlendiren korelasyon analizinde negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanırken; mitral E dalga hızının PW doku Doppler ile ölçülen lateral ve septal duvar e' dalga hızı ortalamasına oranı ( $r=0.231$ ,  $p=0.019$ ), SAHi ( $r=0.389$ ,  $p=0.000$ ) ve mitral E dalga hızı ile  $V_p$  oranı ( $r=0.278$ ,  $p=0.021$ ) arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (Tablo 4.8) (Şekil 4.7).



**Şekil 4.7.** SVDSB ve EF (A), E/e' (B) ve SAHi (C) değerlerini gösteren saçılma grafiği. EF: atım oranı, SVDSB: sol ventrikül diyastol sonu basıncı, E/e': mitral E dalga hızının PW doku Doppler ile ölçülen lateral ve septal duvar e' dalga hızı ortalamasına oranı, SAHi: Sol atriyum hacim indeksi.

Karotid intima-media kalınlığı ile yaş ( $r=0.347$ ,  $p=0.001$ ), mitral E dalga hızının renkli doku Doppler ile ölçülen tüm duvarlar e' dalga hızı ortalamasına oranı ( $r=0.280$ ,  $p=0.010$ ) ve İVGZ ( $r=0.274$ ,  $p=0.012$ ) korelasyon analizi ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönlü ilişki saptanırken; PW doku Doppler ile lateral ve septal duvar e' hızları ortalaması ( $r=-0.276$ ,  $p=0.013$ ) ve renkli doku Doppler ile elde edilen tüm duvarların e' dalga hızı ortalaması ( $r=-0.348$ ,  $p=0.001$ ) arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü ilişki saptanmıştır (Tablo 4.8).

Yaş ile PW doku Doppler ile lateral ve septal duvar e' hızları ortalaması ( $r=-0.199$ ,  $p=0.038$ ) ve renkli doku Doppler ile elde edilen tüm duvarların e' dalga hızı ortalaması ( $r=-0.618$ ,  $p=0.000$ ), mitral E/A oranı ( $r=-0.364$ ,  $p=0.000$ ) arasında negatif yönlü, istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanırken; mitral E dalga hızının renkli doku Doppler ile ölçülen tüm duvarlar e' dalga hızı ortalamasına oranı ( $r=0.374$ ,  $p=0.000$ ), MDZ ( $r=0.305$ ,  $p=0.002$ ), SAHi ( $r=0.270$ ,  $p=0.013$ ) ve İVGZ ( $r=0.362$ ,  $p=0.000$ ) arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönlü ilişki saptanmıştır (Tablo 4.8).

Atım oranı ile PW doku Doppler ile lateral ve septal duvar e' hızları ortalaması ( $r=0.385$ ,  $p=0.000$ ), renkli doku Doppler ile elde edilen tüm duvarların e' dalga hızı ortalaması ( $r=0.360$ ,  $p=0.001$ ) ve Vp ( $r=0.303$ ,  $p=0.008$ ) arasında pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanırken; mitral E dalga hızının PW doku Doppler ile ölçülen lateral ve septal duvar e' dalga hızı ortalamasına oranı ( $r=-0.275$ ,  $p=0.004$ ), mitral E dalga hızının renkli doku Doppler ile ölçülen tüm duvarlar e' dalga hızı ortalamasına oranı ( $r=-$

0.349, p=0.001), SAHi (r=-0.298, p=0.006) ve İVGZ (r=-0.395, p=0.000) ile negatif yönlü istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (Tablo 4.8).

Atım oranı bozulmamış ( $EF \geq 40$ ) olan hastalarda ekokardiyografide diyastolik disfonksiyon parametreleri ile Gensini skoru arasındaki ilişki korelasyon analizi ile değerlendirildiğinde, mitral E dalga hızının renkli doku Doppler ile ölçülen tüm duvarlar e' dalga hızı ortalamasına oranı (r=0.327, p=0.006) ile pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanırken; PW doku Doppler ile lateral ve septal duvar e' hızları ortalaması (r=-0.351, p=0.001), renkli doku Doppler ile elde edilen tüm duvarların e' dalga hızı ortalaması (r=-0.355, p=0.002) ve mitral E/A oranı (r=-0.203, p=0.044) arasında negatif yönlü, istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanmıştır.

Hipertansif hastalarda KİMK ve resistin düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (r=0.282, p=0,041).

Ciddi KAH grubunda KİMK ve resistin düzeyleri arasındaki ilişki (r=0.485, p=0.002) incelendiğinde pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır.

## 5. TARTIŞMA

Resistin birçok çalışmada kardiyovasküler hastalıklarla ilişkisi gösterilmiş bir peptittir (79). Sol ventrikül diyastol sonu basıncı sol ventrikülün hemodinamik durumu gösteren sol kalp kateterizasyonu ile ölçülebilen bir parametredir. Bu çalışmada invaziv ölçülen bir parametre olan SVDSB düzeyinin daha önce hipervolemi, semptomatik kalp yetersizliği gibi durumlarda arttığı gösterilen bir biyobelirteç olan resistin düzeyi ile tahmin edilip edilemeyeceğinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Çalışmaya klinikte KAG endikasyonu koyulan 128 hasta alınmıştır. Resistinin inflamatuvar bir mediatör olması (79) ve diğer bazı çalışmalarda enfeksiyon, malignensi, diyabet, akut koroner sendrom gibi klinik durumlarda arttığı gösterilmesi nedeniyle bu hastalar çalışmadan dışlanmıştır (3-5, 26, 27, 33, 79). Çalışmanın sonucunda ciddi KAH olan ve olmayan gruplar arasında ve çalışmaya alınan tüm hastalarda korelasyon analizinde resistin düzeyleri ile SVDSB arasında ilişki saptanmamıştır.

Kalp yetersizliği ve resistin ilişkisini inceleyen çok sayıda araştırma yapılmıştır. Semptomatik kalp yetersizliği hastalarında resistin düzeyinin arttığını gösteren iki çalışma Takeishi ve arkadaşlarının (6) ve Baldasseroni ve arkadaşlarının (7) yaptığı çalışmalardır. Takeishi ve arkadaşlarının (6) yaptığı çalışmada kalp yetersizliği semptomları ile hastaneye başvuran 126 hasta ve 18 hastadan oluşan kontrol grubu incelenmiştir. Bu çalışmada NYHA sınıfı arttıkça resistin düzeyinin de arttığı gösterilmiştir. Çalışmamıza benzer olarak akut koroner sendrom, kreatinin yüksekliği, aktif hepatik ve pulmoner hastalığı olan hastalar çalışmaya alınmamıştır fakat çalışmamızdan farklı olarak diyabetik hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Bu çalışmada diyabetik hastalar tüm hasta popülasyonunun %16'sını oluşturmaktadır. Çalışma sonucunda kalp yetersizliği olan hastalarda kontrol grubuna göre resistin düzeyleri yüksek saptanmıştır. Bu çalışmada çalışmamızdan farklı olarak hipervolemi semptomları olan ve hastaneye başvuran hastalar çalışmaya alınmıştır. Bizim çalışmamızda ise hipervolemik hastalar ve semptomatik hastalar dışlanmıştır. Bu çalışma ile bizim çalışmamızın sonuçlarının farklı olmasının, çalışmamıza alınan hasta grubunun tamamının övolemik hasta grubundan seçilmesine ve bizim çalışmamızda diyabetik hastaların dışlanmasına bağlı olabileceği düşünülmüştür. Baldasseroni ve arkadaşlarının (7) yaptığı çalışmada ise koroner arter hastalığı olan 107 hasta; sol ventrikül sistolik disfonksiyonu olmayan (grup 1), sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu olup kalp yetersizliği semptomu olmayan (grup 2) ve sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu

olup kalp yetersizliği semptomu olan (grup 3) grup olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır. Çalışmada hastaların en az 1 major epikardiyal koroner arterinde %75 stenoz vardır. Grup 1'de  $EF \geq \%55$ , grup 2 ve 3'te  $EF < \%40$  olarak sınır belirlenmiştir. Sonuçta grup 1'den grup 3'e doğru resistin seviyelerinin arttığı saptanmıştır. Grup 3 ile grup 1 ve 2 karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır. Grup 1 ve 2 karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Çalışmamızda  $EF \geq \%50$  ve  $EF < \%50$  olan ve kalp yetersizliği semptomları tariflemeyen koroner arter hastalarında resistin düzeyleri karşılaştırıldığında Baldesseroni ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya benzer olarak istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Çalışmamızda gruplara ayrılırken ciddi koroner arter hastalığı için sınır en az bir koroner arterde  $\geq \%50$  darlık olması olarak tanımlanmıştır. Benzer şekilde çalışma grupları oluşturulan çalışmalardan biri Ohmori ve arkadaşlarının (12) çalışmasıdır. Bu çalışmada koroner anjiyografi planlanan 230 hasta çalışmaya alınmıştır ve ME, kararlı olmayan anjinası ve koroner girişim öyküsü olan hastalar çalışmaya alınmamıştır. KAH saptanan hastalarda resistin düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek düzeyde bulunmuştur ve  $> \%50$  darlık olan koroner arter sayısı arttıkça resistin düzeyinin de arttığı saptanmıştır. Bu çalışmaya alınan hastaların %17.8'i diyabetiktir. Wang ve arkadaşlarının (13) yaptığı çalışmada da kararlı anjinası olan grupta  $> \%50$  darlık olan koroner arter sayısı arttıkça resistin düzeylerinin arttığı saptanmıştır. Bizim çalışmamızda bu çalışmalardan farklı olarak diyabetik hastalar dışlanmıştır ve koroner arter hastalığı ciddiyeti  $> \%50$  darlık olan damar sayısına göre değil Gensini skoruna göre belirlenmiştir. Çalışmamızda KAH ciddiyeti ile resistin düzeyleri arasında ilişki saptanmamıştır. Hoefle ve arkadaşlarının (15) yaptığı bir çalışmada ise bizim çalışmamızla benzer bulgular saptanmıştır. Bu çalışmaya 547 kararlı anjina pektoris şüphesi olan hasta çalışmaya alınmıştır. En az bir koroner arterinde  $\geq \%50$  darlık olan hastalar ciddi KAH grubuna,  $< \%50$  darlık olan hastalar ve normal koroner hastaları ciddi KAH olmayan hasta grubuna ayrılmıştır. Bu çalışmada koroner arter hastalığı olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında resistin düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Ciddi KAH olan ve ciddi KAH olmayan hastalar karşılaştırıldığında da resistin düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Koroner arter hastalığının ciddiyetini Gensini skoru ile belirleyen başka bir çalışma Sinan ve arkadaşlarının (80) yaptığı çalışmadır. Bu çalışmada kararlı anjina pektoris, kararlı olmayan anjina pektoris ve ME ile başvuran ve KAG yapılan 214 hastanın resistin

düzeyleri ve Gensini skorları karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada Gensini skoru ile resistin düzeyleri arasında pozitif yönde anlamlı ilişki saptanmıştır. Bizim çalışmamızda kararlı olmayan anjina pektoris ve ME dışlama kriterlerindedir. Çalışmalar arasındaki farkın bu nedenle olabileceği düşünülmüştür. Aynı çalışmada hastalar kararlı anjina pektoris, kararlı olmayan anjina pektoris, ME ve kontrol grubu şeklinde gruplara ayrıldığında kontrol grubu ile diğer gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır fakat diğer gruplar kendi aralarında karşılaştırıldıklarında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. Kararlı anjina pektoris ve kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanması bizim çalışmamızla çelişmektedir.

Resistin düzeylerinin akut koroner sendromda yükseldiğini ama kararlı anjina pektoris durumunda anlamlı artış göstermediğini saptayan iki çalışma Wang ve arkadaşlarının (13) ve Hu ve arkadaşlarının (10) yaptığı çalışmalardır. Wang ve arkadaşlarının (13) yaptığı çalışmada göğüs ağrısı ile başvuran ve KAG yapılan 220 hasta çalışmaya alınmış ve hastalar kontrol grubu, kararlı anjina pektoris ve akut koroner sendrom grubu olmak üzere 3'e ayrılmıştır. Resistin düzeyleri arasında kontrol grubu ve kararlı anjina pektoris grubu arasında anlamlı fark saptanmazken, akut koroner sendrom grubunda resistin düzeyleri diğer gruplara göre yüksek saptanmıştır. Bizim çalışmamızda akut koroner sendrom dışlama kriteridir. Çalışmamızda kontrol grubu ve koroner arter hastalığı saptanan gruplar karşılaştırıldığında benzer şekilde istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır. Hu ve arkadaşlarının (10) yaptığı çalışmada ise 114 hasta çalışmaya alınmış ve hastalar kararlı olmayan anjina pektoris, kararlı anjina pektoris ve kontrol gruplarına ayrılmıştır. Koroner anjiyografide KAH saptanan hastalarda kontrol grubuna göre resistin düzeylerinde anlamlı yükseklik saptanmıştır. Gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında Wang ve arkadaşlarının (13) çalışmasına benzer şekilde kararsız anjina pektoris grubunda, kararlı anjina pektoris ve kontrol grubuna göre resistin düzeyleri yüksek saptanmıştır. Kararlı anjina pektoris ve kontrol gruplarında resistin düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Kararsız anjinalı hastaların dışlandığı bizim çalışmamızda ise ciddi koroner arter hastalığı olan ve olmayan gruplar arasında resistin düzeyleri açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Bu çalışmada da kararlı anjina ve kontrol grubunun resistin düzeyleri karşılaştırıldığında arada anlamlı fark saptanmamıştır ki bu sonuç bizim çalışmamızla uyumludur.



Pischon ve arkadaşlarının (29) kadın hastalar üzerinde yaptığı bir çalışmada 185 KAG ile tespit edilmiş KAH olan hasta ve 227 kontrol grubu birbiri ile karşılaştırılmış ve yaş, hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi gibi klasik KAH risk faktörleri de göz önüne alındığında resistin düzeyi ile KAH arasında ilişki bulunmuştur. Fakat CRP düzeyi de göz önüne alındığında mevcut anlamlı ilişki ortadan kalkmıştır. İnflamasyonda artan bir parametre olan resistin düzeyi ile CRP arasındaki ilişki Wang ve arkadaşlarının (13) ve Ohmori ve arkadaşlarının (12) çalışmalarında da tespit edilmiştir. Bu bulgular, bu iki çalışmadaki KAH ile resistin arasındaki ilişkinin KAH hastalarındaki inflamatuvar sürece bağlı da olabileceğini düşündürmektedir. Yaturu ve arkadaşlarının (14) yaptığı başka bir çalışma da KAH'da inflamatuvar süreçle resistin ilişkisini ortaya koymaktadır. Bu çalışma 57 KAH olan hasta grubunu ve 45 kontrol grubunu karşılaştırmıştır. KAH tanısı ME hikayesi, MPS veya kalp kateterizasyonu ile konulmuştur. Bu çalışmada KAH olan ve olmayan grupta bizim çalışmamıza benzer şekilde anlamlı fark saptanmamıştır. Bu çalışmada resistin düzeyleri TNF- $\alpha$  ve CRP gibi inflamasyon gösteren belirteçlerle istatistiksel olarak anlamlı ve güçlü ilişki göstermiştir. Bu sonuç resistinin inflamasyonda arttığını gösteren diğer literatür verilerini desteklemektedir. Bizim çalışmamızda da inflamasyon belirteçlerini artırabilecek enfeksiyon, kronik inflamatuvar hastalıklar, akut koroner sendrom gibi durumlar dışlanmıştır. Akut koroner sendrom durumlarında resistinin arttığını gösteren diğer çalışmalarda resistin düzeylerinin kontrol ve kararlı anjina pektoris gruplarına göre yüksek bulunması bu duruma bağlanabilir. LURIC çalışmasında (16) da kararlı anjina pektoris veya ME ile başvuran 1162 hasta çalışmaya alınmıştır. Bu çalışmada KAH grubu en az bir koroner segmentte  $\geq$ %20 darlık olması, kontrol grubu ise  $<$ %20 darlık olması olarak belirlenmiştir. KAH grubu ve kontrol grubu arasında resistin düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Gruplar, darlık derecesi  $\geq$ %50 olanlar ve olmayanlar olarak ayrıldığında bizim çalışmamıza benzer şekilde istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Kararlı KAH ve kararlı olmayan KAH grupları karşılaştırıldığında başlangıçta resistin düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmışken, CRP değerleri göz önüne alındığında anlamlı fark ortadan kalkmıştır.

Resistin düzeyi ile KİMK arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar da mevcuttur. Shin ve arkadaşları (81) 307 hipertansiyon tanısı olan hastada resistin düzeyi ve KİMK ilişkisini incelemiştir. Bu çalışmada KİMK ile resistin düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da hipertansiyon tanılı hastalarda benzer ilişki bulunmuştur. Bu çalışmada hastalar resistin düzeylerine göre gruplara ayrıldığında son

üçte birlik grupta resistin düzeyleri ile KAH ilişkisi bulunmuştur. Bu çalışma resistin ile aterogenez arasında ilişki olabileceğini göstermektedir. Fakat bu çalışmada CRP göz önüne alınarak istatistik yapılmamıştır ve bu durum çalışmanın kısıtlılıklarından biri olarak belirtilmektedir. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde CRP değerleri yer almamaktadır. Ancak CRP yüksekliğine neden olabilecek klinik olaylar dışlandığı için bu durum ciddi bir kısıtlılık olarak düşünülmemiştir.

Tip 1 diyabetik hastaların alındığı ve diyabetik ve hipertansif hastaların alındığı iki çalışmada resistin düzeyleri ile KİMİK arasında ilişki saptanmıştır (82, 83). Bizim çalışmamızda diyabetik hastalar dışlanmıştır.

Bizim çalışmamızda tüm hasta popülasyonunda resistin ve KİMİK ilişkisine bakıldığında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Ciddi KAH grubunda KİMİK ve resistin düzeyleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde pozitif yönde anlamlı ilişki saptanmıştır. Resistin makrofajlardan ve yağ dokusundan salgılandığı tespit edilmiştir (84). Vasküler inflamasyon ve ateroskleroz ile ilişkisini öngören çalışmalar mevcuttur (28, 81). Ciddi KAH hastalarında plak yükü fazla olduğundan aterogenezin de fazla olması beklenmektedir. KİMİK ateroskleroz göstergesidir. Resistin düzeyinin özellikle ciddi KAH grubunda KİMİK ile ilişki göstermesi buna bağlanabilir.

Çalışmamızda Gensini skoru ile KİMİK arasında pozitif yönde anlamlı ilişki saptanmıştır. KİMİK ateroskleroz göstergesi olması nedeni bu beklenen bir sonuçtur (72). Çalışma grupları normal koronerler, minimal KAH ve ciddi KAH grupları olarak değerlendirildiğinde istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmıştır. Gruplar kendi aralarında incelendiğinde ciddi KAH grubu ile minimal KAH grubu ve normal koroner grubu arasında anlamlı fark saptanmıştır. Normal koronerler grubu ile minimal KAH grubu arasında anlamlı fark saptanmamasının çalışmaya alınan hasta sayısının azlığına bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Diyastolik disfonksiyonun ekokardiyografik göstergeleri ile resistin düzeylerinin karşılaştırıldığı bir çalışmaya literatür taramasında rastlanmamıştır. Baldesseroni ve arkadaşlarının (7) yaptığı çalışmada ekokardiyografik açıdan EF, E/A oranı, sol atriyum çapı ve resistin ilişkisine de bakılmıştır; sadece E/A oranının resistin için bağımsız belirleyici olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda resistin düzeyleri ile E/A, EF ve LAHi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadığı gibi diğer ekokardiyografi

parametreleri ile de resistin arasında ilişki saptanmamıştır. Diyastolik disfonksiyonu olup olmaması veya diyastolik disfonksiyon evresine göre resistin düzeyleri karşılaştırıldığında yine anlamlı bir fark saptanmaması bize resistin düzeylerinin diyastolik disfonksiyonla ilişkisi olmadığını göstermektedir.

Gensini skoru ile yaş arasında korelasyon analizinde pozitif yönde ilişki çıkması yaşla birlikte aterosklerozun da artacağı bilgisinden dolayı beklenen bir bulgudur. Çalışmamızda ayrıca Gensini skoru ile PW doku Doppler ile lateral ve septal duvar e' hızları ortalaması, mitral E dalga hızının PW doku Doppler ile ölçülen lateral ve septal duvar e' dalga hızı ortalamasına oranı, renkli doku Doppler ile elde edilen tüm duvarların e' dalga hızı ortalaması, mitral E dalga hızının renkli doku Doppler ile ölçülen tüm duvarlar e' dalga hızı ortalamasına oranı, SAHi ve IVGZ arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmıştır. Özellikle EF'si korunmuş hastalarda Gensini skoru ve mitral E dalga hızının renkli doku Doppler ile ölçülen tüm duvarlar e' dalga hızı ortalamasına oranı, PW doku Doppler ile lateral ve septal duvar e' hızları ortalaması, renkli doku Doppler ile elde edilen tüm duvarların e' dalga hızı ortalaması ve mitral E/A oranı arasında ilişki saptanmış olması bize EF bozulmadan da diyastolik fonksiyonun KAH ile bozulabileceğini, iskemi yaygınlığının diyastolik disfonksiyon yaratabileceğini göstermektedir. Mevcut bulgular, kliniğe başvuran hastalarda diyastolik disfonksiyon gösteren ekokardiyografi parametrelerinde bozulma olmasının KAH açısından öngördürücü olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda SVDSB ile Vp, mitral E dalga hızının PW doku Doppler ile ölçülen lateral ve septal duvar e' dalga hızı ortalamasına oranı, SAHi ve mitral E dalga hızı ile Vp oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır. Bu parametreler sol ventrikül dolum basınçlarını öngörmede kullanılan parametreler olduğundan mevcut bulgular beklenen sonuçlardır (45).

Çalışmamızda SVDSB ve resistin düzeyi ilişkisini öngermeye hedeflenen sayıya ulaşılmıştır. Fakat KİMK ve bazı ekokardiyografi parametreleri ve resistin düzeyi incelenmesi açısından hasta sayısı kısıtlıdır. Çalışmada enfeksiyon, malignensi gibi CRP yükselen nedenler dışlanmakla beraber resistin düzeylerin bakılması esnasında eş zamanlı CRP veya diğer inflamasyon göstergesi parametrelere bakılmamıştır. Resistin düzeyinin vasküler inflamasyonda yükseldiğini gösteren çalışmalar olmasından dolayı ileride planlanacak çalışmalarda resistin ve CRP düzeylerinin eş zamanlı bakılması yararlı

olacaktır. Çalışmamızda diyabetik hastalar dışlanmıştır. Daha sonraki çalışmalarda diyabetik hastaların da çalışmaya dahil edilmesi özellikle koroner arter hastalığı ve resistin ilişkisinin incelenmesi için yararlı olacaktır. Çalışmamızda EF ortalaması ciddi KAH grubunda ve ciddi KAH olmayan grupta yüksek sınırlardadır. EF'si daha düşük bir hasta popülasyonunda benzer bir çalışmanın planlanması yararlı olacaktır.



## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- Resistin düzeyleri ile SVDSB arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.
- En az bir koroner arterinde  $\geq$  %50 lezyon olan ve olmayan hastalarda resistin düzeyleri açısından fark saptanmamıştır. Gensini skoru ile resistin düzeyi arasında da anlamlı ilişki saptanmamıştır.
- Atım oranı ve resistin düzeyleri arasında ilişki saptanmamıştır. Diyastolik fonksiyon açısından hastalar değerlendirildiğinde ekokardiyografik olarak diyastolik disfonksiyon göstergeleri ile resistin düzeyleri arasında ilişki saptanmamıştır.
- Resistin düzeyleri ile KİMK arasında tüm hastalar değerlendirildiğinde ilişki saptanmamıştır. Yalnızca ciddi KAH grubunda ve hipertansiyon tanısı olan hastalarda KİMK ve resistin düzeyleri arttıkça KİMK de artmaktadır.
- Gensini skoru ile PW doku Doppler ile lateral ve septal duvar e' hızları ortalaması, mitral E dalga hızının PW doku Doppler ile ölçülen lateral ve septal duvar e' dalga hızı ortalamasına oranı, renkli doku Doppler ile elde edilen tüm duvarların e' dalga hızı ortalamasına oranı, mitral E dalga hızının renkli doku Doppler ile ölçülen tüm duvarlar e' dalga hızı ortalamasına oranı, SAHi ve İVGZ arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmıştır.
- Atım oranı bozulmamış ( $EF \geq 40$ ) olan hastalarda ekokardiyografide diyastolik disfonksiyon parametreleri ile Gensini skoru arasındaki ilişki korelasyon analizi ile değerlendirildiğinde, mitral E dalga hızının renkli doku Doppler ile ölçülen tüm duvarlar e' dalga hızı ortalamasına oranı, PW doku Doppler ile lateral ve septal duvar e' hızları ortalaması, renkli doku Doppler ile elde edilen tüm duvarların e' dalga hızı ortalaması ve mitral E/A oranı arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmıştır.
- Resistin düzeyi ve SVDSB, diyastolik disfonksiyon ve KAH ilişkisini değerlendirmek amaçlı daha düşük EF'si olan hasta grubunu ve diyabetik hastaları da içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 7. KAYNAKLAR

1. World Health Organization: The Global Burden of Disease: 2004 Update. Geneva, World Health Organization, 2008
2. Ghosh S, Singh AK, Aruna B, Mukhopadhyay S, Ehtesham NZ. The genomic organization of mouse resistin reveals major differences from the human resistin: functional implications. *Gene* 305: 27-34, 2003.
3. Stepan CM, Bailey ST, Bhat S, Banerjee RR, Wright CM, Patel HR, Ahima RS, Lazar MA. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 409:307-312, 2001.
4. Gerber M, Boettner A, Siedel B, Lammert A, Bar J, Schuster E, Thiery J, Kiess W, Kratzsch J. Serum resistin levels of obese and lean children and adolescents: biochemical analysis and clinical relevance. *J Clin Endocrinol Metab* 90: 4503-4509, 2005.
5. Degawa-Yamauchi M, Bovenkerk JE, Juliar BE, Watson W, Kerr K, Jones R, Zhu Q, Considine RV. Serum resistin (FIZZ) protein is increased in obese humans. *J Clin Endocrinol Metab* 88: 5452-5455, 2003.
6. Takeishi Y, Niizeki T, Arimoto T, Nozaki N, Hirono O, Nitobe J, Watanabe T, Takabatake N, Kubota I. Serum resistin is associated with high risk in patients with congestive heart failure-a novel link between metabolic signals and heart failure. *Circ. J.* 71:460-464, 2007.
7. Baldasseroni S, Mannucci E, Di Serio C, Orso F, Bartoli N, Mossello E, Foschini A, Monami M, Valoti P, Fumagalli S, Colombi C, Pellerito S, Gensini G, Marchionni N, Tarantini F. Resistin level in coronary artery disease and heart failure: the central role of kidney function. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 14: 150-7, 2013.
8. Frankel DS, Vasani RS, D'Agostino RBSr, Benjamin EJ, Levy D, Wang TJ, Meigs JB. Resistin, adiponectin, and the risk of heart failure the Framingham offspring study. *J Am Coll Cardiol*: 53:754-762, 2009.
9. Butler J, Kalogeropoulos A, Georgiopolou V, de Rekeneire N, Rodondi N, Smith AL, Hoffmann U, Kanaya AB, Kritchevsky SB, Vasani RS, Wilson PW, Harris TB. Serum resistin concentrations and risk of new onset heart failure in older persons: the Health, Aging, and Body Composition (Health ABC) study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 29: 2255-1149, 2009.
10. Hu WL, Qiao SB, Hou Q, Yuan JS. Plasma resistin is increased in patients with unstable angina. *Chin Med J (Engl)* 120: 871-875, 2007.
11. Lubos E, Messow CM, Schnabel R, Rupprecht HJ, Espinola-Klein C, Bickel C, Peetz D, Post F, Lackner KJ, Tiret L, Münzel T, Blackenbeger S. Resistin, acute coronary syndrome and prognosis results from atherogene study. *Atherosclerosis* 93: 121-128, 2007.
12. Ohmori R, Momiyama Y, Kato R, Taniguchi H, Ogura M, Ayaori M, Nakamura H, Ohsuzu F. Associations between serum resistin levels and insulin resistance, inflammation, and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 46: 379-380, 2005.
13. Wang H, Chen DY, Cao J, He ZY, Zhu BP, Long M. High serum resistin level may be an indicator of the severity of coronary disease in acute coronary syndrome. *Chin Med Sci J*: 24:161-166, 2009.
14. Yaturu S, Daberry RP, Rains J, Jain S. Resistin and adiponectin levels in subjects with coronary artery disease and type 2 diabetes. *Cytokine* 34: 219-223, 2006.
15. Hoefle G, Saely CH, Risch L, Koch L, Schmid F, Rein P, Aczel S, Langer P, Drexel H. Relationship between the adipose-tissue hormone resistin and coronary artery disease. *Clin. Chim. Acta* 386:1-6, 2007.

16. Pilz S, Weihrauch G, Seelhorst U, Wellnits B, Winkelmann BR, Boehm BO, Marz W. Implications of resistin plasma levels in subjects undergoing coronary angiography. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 66: 380-386, 2007.
17. Steppan CM, Brown EJ, Wright CM, Bhat S, Banerjee RR, Dai CY, Enders GH, Silberg DG, Wen X, Wu GD, Lazar MA. A family of tissue-specific resistin-like molecules. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 98: 502-506, 2001.
18. Kim KH, Lee K, Moon YS, Sul HS. A cysteine-rich adipose tissue-specific secretory factor inhibits adipocyte differentiation. *J. Biol. Chem.* 276: 11252-11256, 2001.
19. Nogueiras R, Gallego R, Gualillo O, Caminos JE, Garcia-Caballero T, Casanueva FF, Dieguez C. Resistin is expressed in different rat tissues and is regulated in a tissue- and gender specific manner. *FEBS Lett* 548: 21-27, 2003.
20. Morash BA, Willkinson D, Ur E, Wilkinson M. Resistin expression and regulation in mouse pituitary. *FEBS Lett* 526: 26-30, 2002.
21. Yang RZ, Huang Q, Xu A, McLenithan JC, Eisen JA, Shuldiner AR, Alkan S, Gong DW. Comparative studies of resistin expression and phylogenomics in human and mouse. *Biochem Biophys Res Commun* 310: 927-935, 2003.
22. Fain JN, Cheema PS, Bahouth SW, Lloyd Hiler M. Resistin release by human adipose tissue explants in primary culture. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 300: 674-678, 2003.
23. Patel L, Buckels AC, Kinghorn IJ, Murdock PR, Holbrook JD, Plumpton C, Macphee CH, Smith SA. Resistin is expressed in human macrophages and directly regulated by PPAR gamma activators. *Biochem Biophys Res Commun* 300: 472-476, 2003.
24. Janke J, Engeli S, Gorzelniak K, Luft FC, Sharma AM. Resistin gene expression in human adipocytes is not related to insulin resistance. *Obes Res* 10: 1-5, 2002.
25. Patel SD, Rajala MW, Rosetti L, Scherer PE, Shapiro L. Disulfide-dependent multimeric assembly of resistin family hormones. *Science* 304 (5674): 1154-1158, 2004.
26. Filkova M, Haluzik M, Gay S, Senolt L. The role of resistin as a regulator of inflammation: implications for various human pathologies. *Clinical Immunology* 133:157-170, 2009.
27. Gnacinska M, Malgorzewicz S, Stolek M, Lysiak-Szydłowska W, Sworczak K. Role of adipokines in complications related to obesity: a review. *Adv Med Sci* 54: 150-157, 2009.
28. Reilly MP, Lehrke M, Wolfe ML, Rohatgi A, Lazar MA, Rader DJ. Resistin is an inflammatory marker of atherosclerosis in humans. *Circulation* 111: 932-939, 2005.
29. Pischon T, Bamberger CM, Kratzsch J, Zyriax BC, Algenstaedt P, Boeing H, Windler E. Association of plasma resistin levels with coronary heart disease in women. *Obes. Res.* 3: 1764-1771, 2005.
30. Krecki, R, Krzeminska-Pakula, M, Peruga JZ, Szczesniak, P, Lipiec, P, Wierzbowska-Drabik, K, Orszulak-Michalak, D, Kasprzak, JD. Elevated resistin opposed to adiponectin or angiogenin plasma levels as a strong, independent predictive factor for the occurrence of major adverse cardiac and cerebrovascular events in patients with stable multivessel coronary artery disease over 1-year follow-up. *Med. Sci. Monit.* 17: CR26-CR32, 2011.
31. Momiyama, Y, Ohmori, R, Uto-Kondo, H, Tanaka, N, Kato, R, Taniguchi, H, Arakawa, K, Nakamura, H, Ohzusu, F. Serum resistin levels and cardiovascular events in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *J. Atheroscler. Thromb.* 18:108-114, 2011.

32. On YK, Park HK, Hyon MS, Jeon ES. Serum resistin as a biological marker for coronary artery disease and restenosis in type 2 diabetic patients. *Circ. J.* 71:868-873, 2007.
33. Chu S, Ding W, Li K, Pang Y, Tang C. Plasma resistin associated with myocardium injury in patients with acute coronary syndrome. *Circ J* 72: 1249-1253, 2008.
34. Zhang MH, Na B, Schiller NB, Whooley MA. Association of resistin with heart failure and mortality in patients with stable coronary heart disease: data from heart and soul study. *J. Card. Fail.* 17:24-30, 2011.
35. Wu XM, Lin YH, Chen A, Hsu TP, Wu YW, Lin HJ, Hsu RB, Lee CM, Wang SS, Lo MT, Ho YL, Chen MF. Prognostic significance of adipocytokines in systolic heart failure patients. *Eur. J. Clin. Invest.* 42: 1079-86, 2012.
36. Samara MA, Tang WHW. Heart Failure with Systolic Dysfunction. *Manual of Cardiovascular Medicine* (Griffin BP, ed). 4th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer Business, p126-149, 2013.
37. McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, Falk V, Fillippatos G, Fonseca C, Gomez-Sanchez MA, Jaarsma T, Kober L, Lip GYH, Maggioni AP, Parkhomenko A, Pieske BM, Popescu BA, Ronnevik PK, Rutten FH, Schwitler J, Seferovic P, Stepinska J, Trindade PT, Voors AA, Zannad F, Zeiher A. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 33:1787-1847, 2012.
38. Francis GS, Tang WHW, Walsh RA. Kalp Yetmezliği Patofizyolojisi. *Hurst's The Heart* (Fuster V, Ealsh RA, Harrington RA, Hunt SA, King SB, Nash IS, Prystowsky EN, Roberts R, Rose E, ed). 13'üncü baskı. Ankara, Güneş Tıp Kitabevleri. Cilt 1, 719-738, 2014.
39. Lau E, Tang WHW. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Restrictive Cardiomyopathy. *Manual of Cardiovascular Medicine* (Griffin BP, ed). 4th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer Business, 150-159, 2013.
40. Zile MR, Baicu CF, Bonnema DD. Diastolic heart failure: definitions and terminology. *Prog Cardiovasc Dis* 47:307, 2005.
41. Connolly HM, Oh JK. Echocardiography. *Braunwald's Heart Diseases: A textbook of Cardiovascular Medicine.* (Bonov RO, Mann DL, Zipes DP, Libby P, ed) 9th ed. Philadelphia. Saunders, an imprint of Elsevier Inc., 200-276, 2012.
42. Armstrong WF, Ryan Thomas. Sol ventrikül diyastolik fonkiyonunun değerlendirilmesi. *Feigenbaum Ekokardiyografi.* (Armstrong WF, Ryan T, ed) 7.baskı. Güneş Tıp Kitabevleri., 159-183, 2011.
43. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, Zoghbi WA, Quinones MA. Doppler tissue imaging:a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol* 30:1527-1533, 1997.
44. Appleton CP, Hatle LK, Popp RL. Relation of transmitral flow velocity patterns to left ventricular diastolic function: new insights from a combined hemodynamic and Doppler echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol.* 12: 426-40, 1988.
45. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, Waggoner AD, Flachskampf FA, Pellikka PA, Evangelisa A. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 10: 165–193, 2009.



46. Rivas-Gotz C, Manolios M, Thohan V, Nagueh SF. Impact of left ventricular ejection fraction on estimation of left ventricular filling pressures using tissue Doppler and flow propagation velocity. *Am J Cardiol* 91:780-4, 2003.
47. Kaya MG, Oğuzhan A. Doku Doppler, Strain ve Strain Rate: Temel Prensipler. *Türkiye Klinikleri J Cardiol-Special Topics* 1:1-7, 2008.
48. McDicken WN, Sutherland GR, Moran CM, Gordon LN. Color Doppler velocity imaging of the myocardium. *Ultrasound Med Biol* 18:651-4, 1992.
49. Abraham TP, Dimaano VL, Liang HY. Role of tissue Doppler and strain echocardiography in current clinical practice. *Circulation* 116:2597-2609, 2007.
50. Wang M, Yip G, Yu CM, Zhang Q, Zhang Y, Tse D, Kong SL, Sanderson JE. Independent and incremental prognostic value of early mitral annulus velocity in patients with impaired left ventricular systolic function. *J Am Coll Cardiol*. 45:272–277, 2005.
51. Wang M, Yip GW, Wang AY, Zhang Y, Ho PY, Tse MK, Yu CM, Sanderson JE. Tissue Doppler imaging provides incremental prognostic value in patients with systemic hypertension and left ventricular hypertrophy. *J Hypertens*. 23:183–191, 2005.
52. Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, Miller FA, Oh JK, Redfield MM, Tajik AJ. Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: a comparative simultaneous Doppler-catheterization study. *Circulation*. 102: 1788 –1794, 2000.
53. Abhayaratna WP, Seward JB, Appleton CP, Douglas PS, Oh JK, Tajik A, Tsang TS. Left atrial size: physiologic determinants and clinical applications. *J Am Coll Cardiol* 47: 2357–63, 2006.
54. Yıldırım A. Hemodinamik Değerlendirme I. Girişimsel Kardiyoloji (Oto A, Ergene O, Kozan Ö, İlkay E, Kurşaklıoğlu H, Değertekin M, Aytemir K, ed). Ankara, Erkem Tıbbi Yayıncılık, 36-43, 2006.
55. Grossman W. Pressure Measurement. *Grossman's Cardiac Catheterization, Angiography, and Intervention* (Baim Ds, ed). Seventh edition. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 133-147, 2006.
56. Davidson CJ, Bonoz RO. Cardiac Catheterization. *Braunwald's Heart Diseases: A textbook of Cardiovascular Medicine* (Bonov RO, Mann DL, Zipes DP, Libby P., ed). Ninth ed. Philadelphia. Saunders, an imprint of Elsevier Inc., 383-405, 2012.
57. Kern MJ. Hemodynamic Data and Basic Electrocardiography. *The Cardiac Catheterization Handbook* (Kern MJ, ed). Fifth edition. Philedelphia, Saunders, an imprint of Elsevier Inc., 91-144, 2011.
58. Grossman W. Evaluation of Systolic and Diastolic Function of the Ventricles and Myocardium. *Grossman's Cardiac Catheterization, Angiography, and Intervention* (Baim Ds, ed). Seventh edition. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 315-332, 2006.
59. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, Bugiargini R, Crea F, Cuisset T, Di Mario C, Ferreira JR, Gersh BJ, Gitt AK, Hulot JS, Marx N, Opie LH, Pfisterer M, Prescott E, Ruschitzka F, Sabate M, Senior R, Taggart DP, van der Wall EE, Vrints CJM. Q 2013 ESC kararlı koroner arter hastalığı yönetimi kılavuzu: Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) kararlı koroner arter hastalığı yönetimi görev grubu. *Türk Kardiol Dern Arş* 4:73-134, 2014.
60. Krishnaswamy A, Kapadia SR. Kararlı Anjina. *Kardiyovasküler hastalıklar el kitabı* (Griffin BP, Topol EJ, ed). 3'üncü baskı. Ankara, Güneş Tıp Kitabevleri. 77-100, 2010.
61. Diamond GA. A clinically relevant classification of chest discomfort. *J Am Coll Cardiol* 1: 574–575, 1983.

62. Genders TS, Steyerberg EW, Alkadhi H, Leschka S, Desbiolles L, Nieman K, Galema TW, Meijboom WB, Mollet NR, de Feyter PJ, Cademartiri F, Maffei E, Dewey M, Zimmermann E, Laule M, Pugliese F, Barbagallo R, Sinitsyn V, Bogaert J, Goetschalckx K, Schoepf UJ, Rowe GW, Schuijf JD, Bax JJ, de Graaf FR, Knuuti J, Kajander S, van Mieghem CA, Meijs MF, Cramer MJ, Gopalan D, Feuchtner G, Friedrich G, Krestin GP, Hunink MG. A clinical prediction rule for the diagnosis of coronary artery disease: validation, updating, and extension. *Eur Heart J* 32: 1316–1330, 2011.
63. Neeland IJ, Patel RS, Eshtehardi P, Dhawan S, McDaniel MC, Rab ST, Vaccarino V, Zafari AM, Samady H, Quyyumi AA. Coronary angiographic scoring systems: an evaluation of their equivalence and validity. *Am Heart J* 164: 547-552, 2012.
64. Gensini G. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 51: 606, 1983.
65. Ringqvist I, Fisher LD, Mock M, Davis KB, Wedel H, Chaitman BR, Passamani E, Russell RO, Alderman EL, Kouchoukas NT, Kaiser GC, Ryan TJ, Killip T, Fray D. Prognostic value of angiographic indices of coronary artery disease from the Coronary Artery Surgery Study (CASS). *J Clin Invest* 71: 1854-66, 1983.
66. Jenkins PJ, Harper RW, Nestel PJ. Severity of coronary atherosclerosis related to lipoprotein concentration. *Br Med J* 2:388-91, 1978.
67. Sianos G, Morel MA, Kappetein AP, Morice MC, Colombo A, Dawkins K, van den Brand M, Dyck NV, Russell ME, Mohr FW, Serruys PW. The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. *EuroIntervention* 1:219-227, 2005.
68. Farooq V, van Klaveren D, Steyerberg EW, Meliga E, Verquowe Y, Chieffo A, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR Jr, Mack M, Feldman T, Morice MC, Stahle E, Onuma Y, Morel MA, Garcia-Garcia HM, van Es GA, Dawkins KD, Mohr FW, Serruys PW. Anatomical and clinical characteristics to guide decision making between coronary artery bypass surgery and percutaneous coronary intervention for individual patients: development and validation of SYNTAX score II. *Lancet* 381:639, 2013.
69. Greenland P, Alpert JS, Beller GA, Benjamin EJ, Budoff MJ, Fayad ZA, Foster E, Hlatky MA, Hodgson JM, Kushner FG, Lauer MS, Shaw LJ, Smith SC, Taylor AJ, Weintraub WS, Wenger NK. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 122: e584-e636, 2010.
70. Berglund GL. Ultrasound in clinical trials of atherosclerosis: introduction. *J Intern Med.* 236: 551-553, 1994.
71. de Groot E, van Leuven SI, Duivenvoorden R, Meuwese MC, Akdim F, Bots ML, Kastelein JJ. Measurement of carotid intima-media thickness to assess progression and regression of atherosclerosis. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 5: 280-288, 2008.
72. Redberg RF, Vogel RA, Criqui MH, Herrington DM, Lima JAC, Roman MJ. Task force #3--What is the spectrum of current and emerging techniques for the noninvasive measurement of atherosclerosis? *J Am Coll Cardiol* 41: 1886-1898, 2003.
73. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation* 115:459–67, 2007.
74. Salonen JT, Salonen R. Ultrasound B-mode in observational studies of atherosclerotic progression. *Circ J.* 87:II56 –II65, 1993.
75. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, Szklo M, Cleqq LX. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk

- factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987–1993. *Am J Epidemiol.* 146: 483–94, 1997.
76. Nambi V, Chambless L, Folsom AR, He M, Hu Y, Mosley T, Volcik K, Boerwinkle E, Ballantyne CM. Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *J Am Coll Cardiol.* 55: 1600-1607, 2010.
  77. Lorenz MW, Schaefer C, Steinmetz H, Sitzer M. Is carotid intima media thickness useful for individual prediction of cardiovascular risk? Ten-year results from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS). *Eur Heart J* 31: 2041, 2010.
  78. Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, Selzer RH, Liu CH, Azen SP. The role of carotid arterial intima-media thickness in predicting clinical coronary events. *Ann Intern Med.* 128: 262-269, 1998.
  79. Lee EL, Kim HS. Human resistin in cardiovascular disease. *J. Smooth Muscle Res* 48: 27-35, 2012.
  80. Sinan UY, Canpolat IP, Baydar O, Oktay V, Imre G, Kocas C, Abaci O, Coskun U, Bostan C, Kilickesmez KO, Yildiz A, Kaya A, Gurmen T, Yigit Z. Relationship between increased serum resistin level and severity of coronary artery disease. *Angiology* 65: 239-242, 2014.
  81. Shin HJ, Park S, Yoon SJ, Choi DS, Cho DK, Kim JS, Ko YG, Choi D, Jang Y, Chung N. Association between serum resistin and carotid intima media thickness in hypertension patients. *Int J Cardiol* 125: 79-84, 2007.
  82. Yazıcı D, Yavuz D, Ogunc AV, Sirikci Ö, Toprak A, Deyneli O, Akalın S. Serum adipokine levels in type 1 diabetic patients: association with carotid intima media thickness. *Metab Syndr Relat Disord.* 10: 26-31, 2012.
  83. Rubio-Guerra AF, Cabrera-Miranda LJ, Vargas-Robles H, Maceda-Serrano A, Lozano-Nuevo JJ, Escalante-Acosta BA. Correlation between levels of circulating adipokines and adipokine/resistin index with carotid intima-media thickness in hypertensive type 2 diabetic patients. *Cardiology* 125: 150-153, 2013.
  84. Jung HS, Park KH, Cho YM, Chung SS, Cho SY, Kim SJ, Kim SY, Lee HK, Park KS. Resistin is secreted from macrophages in atheromas and promotes atherosclerosis. *Cardiovasc Res* 69: 76–85, 2006.