



T.C.
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
DÜZCE TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

İZOLE HİPERKOLESTEROLEMİ TANISI ALMIŞ
HASTALARDA ATORVASTATİN TEDAVİSİNİN SOL
VENTRİKÜL DİYASTOLİK FONKSİYONUNA ETKİSİ

Dr.Serhat Bahadır SÖZEN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Mehmet YAZICI



T.C.
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
DÜZCE TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

İZOLE HİPERKOLESTEROLEMİ TANISI ALMIŞ
HASTALARDA ATORVASTATİN TEDAVİSİNİN SOL
VENTRİKÜL DİYASTOLİK FONKSİYONUNA ETKİSİ

Dr.Serhat Bahadır SÖZEN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Mehmet YAZICI

DÜZCE – Mayıs 2010

TEŐEKKÜR

Öncelikle tez çalıőmamda maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen tez danıőmanım sayın Doç. Dr. Mehmet YAZICI olmak üzere; Kardiyoloji Anabilim Dalı Baőkanımız Doç. Dr. Hakan ÖZHAN, Yrd. Doç. Dr. Enver Sinan ALBAYRAK, Yrd. Doç. Dr. İsmail ERDEN'e

Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda görev yapmış ve yapmakta olan tüm öğretim görevlisi, asistan, sağlık memuru, hemőire ve hastane personeline,

Dahiliye Anabilim Dalı'nda görevli çalışmanın yapıldığı süreç boyunca destek vermiő olan öğretim üyesi ve asistanlara,

Özel olarak, tez süresi boyunca desteklerini esirgememiő olan eőime ve diğer aile üyelerime,

Teőekkürü manevi bir görev bilirim...

KISALTMALAR

A: A dalgası

Adur: A süresi

ALT: Alanin transaminaz

ANF: Atriyal natriüetik faktör

ant: Anterior

AST: Aspartat transaminaz

CK: Kreatin kinaz

COX2: Siklooksijenaz 2

CW: Continious wave

DDG: Doku Doppler Görüntüleme

DM: Diabetes mellitus

E/E': Sol atriyum mitral diyastolik zirve akım hızı/Septal anular doku dopler zirve hareket hız

E: E dalgası

EaccZ: E akselerasyon zamanı

EDT: E dalgası deselerasyon zamanı

EF: Sol ventrikül enjeksiyon fraksiyonu

eNOS: endotelyal nitrik oksid sentaz

ET: Ejeksiyon süresi

FGF: Fibroblast growth faktör

FS: Fraksiyonel kısalma

HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein

hs-CRP: High sensitive C reaktif protein

ICAM-1: İnterselüler adezyon molekülü-1

IL-6: İnterlökin 6

IVCT: İzovolumik kontraksiyon zamanı

IVRT: İzovolumetrik Gevşeme Zamanı

inf: İnferior

LAD: parasternal uzun aks M-mod diyastol sonu antero-posterior boyutu

LADias.Ç: Sol atriyum diyastolik uzun eksen çap
LADias.V: Sol atriyum diyastolik hacim
LADiasA: Sol atriyum diyastolik alan
LAEF: Sol atriyum ejeksiyon fraksiyonu
LASis.Ç: Sol atriyum sistolik uzun eksen çap
LASis.V: Sol atriyum sistolik hacim
LASisA: Sol atriyum sistolik alan
LDL: Low density lipoprotein
LVA.Dias: Sol ventrikül diyastolik alan
LVA.Sis: Sol ventrikül sistolik alan
LVÇ.Dias: Sol ventrikül diyastolik uzun eksen çap
LVÇ.Sis: Sol ventrikül sistolik uzun eksen çap
LVEDD: Sol ventrikül diyastolik çap
LVEF Sim.: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (Simpson metoduyla)
LVESD: Sol ventrikül sistolik çapı
LVVol.Dias: Sol ventrikül diyastolik hacim
LVVol.Sis: Sol ventrikül sistolik hacim
Lx: Apikal 4 boşluk diyastol sonu uzun aks boyutu
mal: Mitral anuler lateral
mas: Mitral anuler septum
Mit Exc: Mitral Anuler Excursion
NL: Nyquist limit
NYHA: New York Heart Association
PAI-1: Plazminojen aktivatör inhibitör 1
PCR: Polymerase chain reaction
PDGF: Platelet derive growth faktör
pos: Posterior
PVA: Pulmoner ven A dalgası
PVAZ: Pulmoner ven A dalga süresi
PVD: Pulmoner ven diyastolik dalgası
PVS: Pulmoner ven sistolik dalgası
PW: Pulsed wave
PWD: Posterior duvar diyastolik kalınlığı
rv: Sağ ventrikül serbest duvar

S: Sistolik dalga

SepD: Septum diyastolik kalınlık

SPSS: Statistical Package for Social Sciences

Sx: Apikal 4 boşluk diyastol sonu kısa aks boyutu

Tau: Gevşeme zaman sabiti

Tei: (IVCT+IVRT)/ET

TF: Doku faktörü

TGF-beta: Transforming growth faktör-beta

TNF-alfa: Tümör nekroz faktör- alfa

TxA₂: Tromboksan A₂

vWF: von Willebrand faktör

İÇİNDEKİLER

1.Giriş ve Amaç

2.Genel Bilgiler

2.1. HMG-CoA Redüktaz İnhibitörlerinin Etki Mekanizmaları

2.1.1. Anti-inflamatuar Etkinlik

2.1.2. Endotel Disfonksiyonu Üzerine Etkileri

2.1.3. Plak İnstabilitesi Üzerine Etkileri

2.1.4. Anti-trombotik Etki

2.1.5. Düz Kas Proliferasyonu Üzerine Etki

2.1.6. Anti Oksidan Etkileri

2.2. Sol Ventrikül Sistolik ve Diyastolik Fazları

2.2.1. Sistolik Fazlar

2.2.2. Diyastolik Fazlar

2.3. Sol Ventrikül Diyastolik İşlevlerinin Ekokardiyografik Olarak Değerlendirilmesi

2.3.1. Sol Ventrikül Diyastolunun Değerlendirilmesi

2.3.2. Sol Ventrikül Doluş Gradyentlerinin Pulsed–Wave Doppler ile İncelenmesi

2.3.3. Pulmoner Ven PW-Doppler İncelemesi

2.3.4. Doku Doppler Görüntüleme (DDG)

2.3.5. Transmitral PW Doppler ve Doku Doppler İlişkisi

2.3.6. Renkli M–Mod Akım Yayılım Hızı (Velocity Propogation)

2.3.7. Sol Atriyal Volüm İndeksi

3. Materyal ve Metod

3.1. Hasta popülasyonu ve Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri

3.2. Dışlama Kriterleri

3.3. Ekokardiyografik İnceleme

3.4. İstatistiksel Analiz Yöntemleri

4. Bulgular

4.1. Hastaların Çalışma Başlangıcındaki Bazal Ekokardiyografik Ölçümleri ve Demografik Yapısı

4.2. Çalışma Öncesi ve Sonrası Biyokimyasal Parametrelerde Değişme

4.3. Sol Ventrikül Sistolik İşlevleri ve Çapları ile Sol Atriyum Boyutlarının Karşılaştırılması

4.4. Sol Ventrikül-Sol Atriyum Sistolik Fonksiyonlarının, Pulmoner Ven Dalgalarının ve Diyastolik Fonk. Parametrelerinin Karşılaştırılması

4.5. Ventrikül Doku Doppler Parametrelerinin Karşılaştırılması

5. Tartışma

6. Sonuç

7. Özet

8. Summary (İngilizce Özet)

9. Kaynaklar

10. Tablolar ve Şekiller

11. Özgeçmiş

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Geleneksel olarak kronik kalp yetersizliği, sol ventrikül doluş basıncı ve volümünde artışla beraber azalmış sistolik ventriküler işlevlerine atfedilen bir kavram olmuştur. Son dönemde ise kalp yetersizliği semptomları mevcut olmasına rağmen sistolik işlev bozukluğu saptanmayan hastalarda, diyastolik işlevlerin bozulmasına bağlı kalp yetersizliği semptomları görülmüş ve bu durum diyastolik kalp yetersizliği olarak isimlendirilmiştir.

Diyastolik işlevler tanısı ve tedavisini zorlaştıran pek çok patolojiden etkilenebilir ve semptomlar sıklıkla başka hastalıklarda da bulunabilecek şekilde kendine has değildir. Tanısı diyastolik fonksiyonların Doppler ekokardiyografi metodu kullanarak belirlenmesiyle konulur. Bu metodun da bazı eksiklikleri mevcuttur. İlk olarak bu inceleme her merkezde yapılamamaktadır. İkinci olarak pek çok ölçüm tekniğinin yüke bağımlı (ön yük, ard yük) olması, yaş ile değişkenlik göstermesi, ölçüm zamanı ve ilaç tedavisine bağlı olarak yanlış sınıflamaya yol açaabilecek olması diğer sakıncalarıdır. Bu nedenlerle doppler ekokardiyografi sol ventrikül diyastolik doluş hemodinamiklerini araştırmada kullanılsa da, bu tekniğin kısıtlılıkları sebebiyle diyastolik işlevlerin değerlendirilmesinde başka ekokardiografik yöntemler araştırılmaktadır.

Diyastolik işlev bozukluğuna özgü bir tedavi řu an için mevcut olmamakla beraber, diyastolik işlevleri bozucu etki gösteren birikici depo hastalıkları (sarkoidoz, amiloidoz, fabry hast. v.s), diabet, hipertansiyon, taşikardiye yol ačan durumlar (beriberi, anemi.. v.s), aşırı hacim yükü gibi predispozan durumların tedavisine yönelik stratejiler uygulanmaktadır. Statinler (hmg-coa redüktaz inhibitörleri) řu an için rutin tedavide kullanılmamaktadır. Yapılmış çalışmalarda statinlerin kan lipid seviyeleri üzerindeki etkilerinden farklı mekanizmalarla da (pleotropik etkiler) kalp koruyucu etki gösterdiğine dair bulgular mevcuttur. Sistolik işlev bozukluğu mevcut hastalarda statinlerin sol ventrikül sistolik işlevleri ve prognoz üzerine olumlu etkileri gösterilmişti.¹⁻³ Bununla birlikte yapılan iki çalışmada da

diyastolik işlevler üzerine etkili olduğuna dair ciddi veriler mevcuttu.^{4,5} Fakat bu çalışmaların kısıtlılıkları ekokardiyografik doppler ölçümlerinde kısıtlı verilere sahip olmalarıydı. Yapılan ölçümlerde önem teşkil eden E/A ve E dalgasının deselerasyon zamanı ön yükke yakın ilişkili olduğundan çok sağlıklı veriler sağlamamaktaydı. Bu sebeple ön yükten bağımsız bir veri olan E/E' oranı ve Tei indeksi son zamanlarda kabul gören parametrelerdendir. Statinlere özgü yararlı etkinin hangi mekanizmalara bağlı olduğu henüz tam olarak ortaya konulamamıştır fakat bu etkinin lipid profili üzerine olan etkilerinden bağımsız olduğuna dair bulguların mevcut olması, faydanın pleotropik etkileri üzerinden gerçekleştiğini düşündürmektedir.

Yapılan çalışmaların birinde, hasta seçiminde diyabet, hipertansiyon, koroner arter hastalığı gibi diyastolik işlev bozukluğuna yol açan komorbid durumların mevcut olduğu hastaların da çalışmaya alınmış olması, izole hiperkolesterolemi tanısı almış olan hastaların seçilmiş olduğu diğer çalışmada ise hasta sayısının az olması mevcut çalışmayı yapmaya teşvik eden sebeplerden biri olmuştur.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. HMG-CoA Redüktaz İnhibitörlerinin Etki Mekanizmaları

Bilindiği gibi statinlerin lipid düşürücü etkisini oluşturan mekanizma, kolesterol sentezinin hız kısıtlayıcı basamağı olan ve 3-hidroksi- 3-metilglutaril koenzim A'nın mevalonata dönüşümünde rol alan HMG-CoA redüktaz enzimini geri dönüşümlü ve yarışmalı olarak inhibe etmesidir. Bunun sebebi molekül yapılarının 3-hidroksi-3-metil glutarat'ın yapısal analogu olmasıdır. Hücre içi kolesterolün azalması dolaşımdaki LDL partiküllerini bağlayarak hücre içine alınmasının sağlayan hücre yüzeyindeki LDL reseptörlerinin sayısında artışa yol açar. Kolesterol sentezini azalması ve LDL'nin yıkımının artması sayesinde kan kolesterol ve mevalonat seviyesi düşer.^{6,7}

Statinlerin pleiotropik etkiler dediğimiz LDL düşüşünden bağımsız etkileri de bulunmaktadır. Pek çok hekim statinleri, koroner arter hastalığının önlenmesinde ve sonrasında etkili olan plazma LDL-K düzeylerini istenilen düzeye düşürmek amacıyla yazmasına rağmen, in vitro, in vivo deneysel ve klinik çalışmalar, statinlerin, endotel disfonksiyonunu azaltmak, inflamatuvar yanıtı baskılamak, aterosklerotik plağı stabilize etmek, prokoagulan aktivite ve trombosit fonksiyonlarını düzenlemek gibi pleiotropik etkilerinin olduğunu göstermiştir. Tüm bu pleiotropik etkiler, hem kardiyovasküler hem de kardiyovasküler dışı pek çok hastalığın tedavisinde yararlı olabilir.

2.1.1. Anti-inflamatuar Etkinlik

Statinlerin, aterosklerotik plaklardaki inflamatuvar hücrelerin sayısını azaltarak anti-inflamatuar etki gösterdikleri bildirilmiştir. Mekanizmalar henüz tam olarak aydınlatılmamış olmakla birlikte, intersellüler adezyon molekülü-1 gibi adezyon moleküllerinin, P-selektin sentezinin ve lökosit adezyonunun azaltılması etkili olabilir.⁸ Statinler, vasküler hastalığı olmayan hastalarda da kardiyovasküler riski azaltırlar.⁹ Yüksek duyarlılıklı (hs) CRP, bir klinik inflamasyon belirteçidir.¹⁰ CRP, plaktaki LDL partiküllerine bağlanarak bulunarak aterogenez ve inflamasyonu uyarıcı etki gösterir. CRP'nin, plazminojen aktivatör inhibitör-1, kompleman aktivasyonu ve hücrel adezyon moleküllerini arttırdığı, eNOS sentezini azalttığı, bu şekilde tromboz, inflamasyon ve endotel disfonksiyonuna meyil oluşturduğu gösterilmiştir.¹¹ Statin tedavisi, hiperkolesterolemik hastalarda hs-CRP düzeylerini düşürür. İnfarkt sonrasında pravastatinle uzun dönem tedavi CRP düzeylerini düşürmüştür . Bu çalışmada, pravastatin alanlarda görülen CRP'deki bu düşüşün LDL-kolesterol düzeylerindeki düşüşle ilişkili olmadığı gözlemlendi. Bu bulgu, daha güncel çalışmalarda da doğrulandı.¹²⁻¹⁴ İnsan adipozitlerinin de in vitro sistemde ve inflamatuvar koşullarda CRP salgılayabildiği ve bunun statinlerle düzenlenebileceği gösterildi¹⁵. Bu durum, statinlerin kardiyovasküler sistem üzerine olan olumlu etkilerini kısmen açıklayabilir.

2.1.2. Endotel Disfonksiyonu Üzerine Etkileri

Diabetes Mellitus (DM), hipertansiyon, sigara, yüksek LDL-K seviyeleri ve hiperhomosisteinemi başta olmak üzere birçok faktör endotel disfonksiyonuna yol açmaktadır. Endotel disfonksiyonu ise endoteli inflamatuvar hücrelerin migrasyonuna, adezyonuna, transmigrasyonuna uygun hale getirir ve endotelin tonusunu sağlayan medyatörler arasındaki dengeyi bozar. Bu medyatörlerin başlıcaları ise vazodilatör etkili NO ve vazokonstriktör etkili Endotelin-1'dir. Statinler nitrik oksit sentaz aktivitesini arttırarak NO seviyelerinde artışa neden olurken, endotelin-1 sentezini de azaltır.¹⁶ Bu sayede vazomotor tonusu düşürerek endotel disfonksiyonunun iyileşmesine, NO'nun antiagregan özelliği sayesinde de tromboz

gelişiminin engellenmesine katkıda bulunur. Statinler bir hafta gibi kısa bir süre içinde kemik iliğinden progenitör hücrelerin mobilizasyonunu, dolaşımdaki sayılarını ve dolaşımda kalış sürelerini arttırarak endotelizasyonu hızlandırmaktadır.

2.1.3. Plak İnstabilitesi Üzerine Etkileri

Plak instabilitesine yol açan en önemli iki etken, yoğun makrofaj hücreleri ve bu hücrelerden salgılanan metalloproteinazlar ile plak çevresinde yoğunlaşmış neo-vaskülarizasyondur. Statinler inflamasyon hücrelerinin endotele adezyonunu, dokuya transmigrasyonunu dolayısıyla pro-inflamatuvar sitokin salgısını ve serbest radikal üretimini engelleyerek plağın stabilizasyonuna katkıda bulunur. Ayrıca gen transkripsiyonu düzeyinde inhibisyonla E-selektin ve ICAM-1 ekspresyonunu azaltırlar.

Bu sayede aktifleşmiş endotel üzerine bağlanan inflamasyon hücrelerinin sayısını azaltarak plağın daha kararlı hale gelmesine yardımcı oldukları düşünülmektedir.

2.1.4. Anti-trombotik Etki

TxA₂ vasokonstriksiyon ve platelet agregasyonuna yol açarak tromboza eğilim oluşturmaktadır. Statinler TxA₂ sentezini inhibe ederek, prostasiklin sentezini de COX2 up-regülasyonu ile arttırarak antiagregan ve vazodilatör etkinlik göstermektedir. Statinler ayrıca t-PA seviyelerinde artışa, damar duvarında PAI-1 sunumunda azalmaya ve vWF seviyelerinde düşüşe neden olarak fibrinolitik etkinlik de göstermektedir. CD40 ligand, CRP, monosit/makrofaj sistemi aracılığıyla gerçekleşen doku faktörü (TF) sunumu ve bu moleküllerin inhibisyonu yoluyla TF sentezini inhibe etmeleri statinlerin koagülasyon üzerine dolaylı etkilerindedir. Statinler, endotel hücrelerinde Rho/Rho kinaz yolunu doğrudan inhibe ederek hücre yüzeyinde trombomodülün sunumunu arttırıp, TF sunumunu azaltır. Bu etkiyle trombin üretimini azaltmakla kalmayıp trombomodüline

trombinin bağlanmasını da arttırarak protein C aktivasyonu yoluyla intrinsik antikoagülasyon

kaskadını etkinleştirir. Artmış fibrinojen ve faktör 7 seviyeleri, kararlı ve kararsız koroner arter hastalığında artmış kardiyovasküler riskle ilişkilidir. Koagülasyon kaskadı üzerine damar duvarı düzeyinde gerçekleşen etkilerine ilaveten faktör VII seviyelerinde, protrombin aktivasyonunda, faktör Va üretiminde, faktör XIII aktivasyonunda sağladığı azalma yoluyla sistemik etkileri de mevcuttur.

2.1.5. Düz Kas Proliferasyonu Üzerine Etki

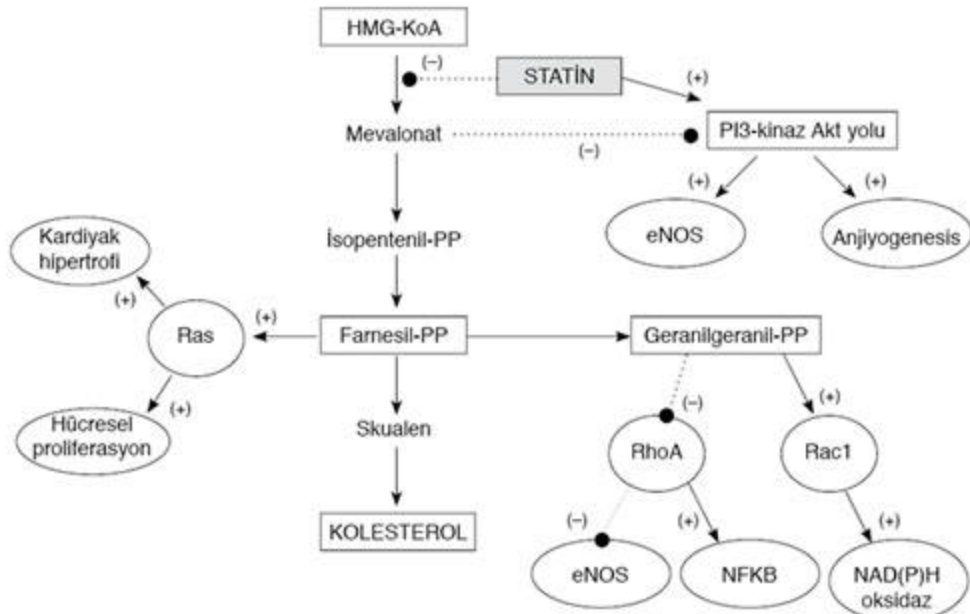
Bilindiği üzere FGF (fibroblast growth faktör) ve PDGF (platelet derive growth faktör) düz kas hücre proliferasyonunu tetikleyen medyatörlerdir. NO ise düz kas proliferasyonunu engelleyici etkilere sahiptir. Statinler FGF ve PDGF'nin etkilerini bloke edici ve NO miktarını artırıcı etkileriyle düz kas proliferasyonunu azaltır. Bu etkilerinin mevalonat ile geri dönüşüm göstermesi lipit düşürücü etkisinden bağımsız olduğunu göstermektedir.

2.1.6. Anti Oksidan Etkileri

Okside LDL, plak gelişimde önemli yeri olan bir moleküldür. Monositler için kemoattractan etkileri olduğu, makrofajlardan köpük hücre oluşumuna yol açtıkları ve düz hücre proliferasyonunu arttırdığı bilinmektedir. Bir çalışmada fluvastatinin, LDL-K'nin oksidasyona olan eğilimini azalttığını ve serbest radikal üretimindeki artışı engellediği görülmüştür. Bu etki yalnızca fluvastatin ile gösterilmiş olup moleküle has bir özellik olduğu da düşünülmektedir.^{17,18}

Hidrofilik ve Lipofilik Statinler: Lipofilik (lovastatin, simvastatin, pravastatin, atorvastatin) ve hidrofilik (pravastatin, rosuvastatin) özellik taşıyan statin moleküllerinin pleiotropik etkinliklerinin birbirinden farklı olduğunu gösteren klinik çalışmalar yapılmıştır. Ateroskleroza olan hayvan modelleri üzerinde yapılan bir çalışmada lipofilik veya hidrofilik

statinlerle tedavi edilen hayvanlardaki aterosklerotik lezyonların içeriği incelendiğinde, lipofilik statinlerin kullanıldığı grupta daha az kollajen ve düz kas hücresi olduğu görüldü. Rho inhibisyonu ile endotel hücrelerinden ve inflamatuvar hücrelerden salınan pro-inflamatuvar sitokinlerin üretiminin lipofilik grupta daha güçlü inhibe edildiği saptanmıştır.^{19,20} Bu mekanizma ile sağlanan etkilerin doz artıkcça güçlendiği in vitro olarak gösterilmiştir. Bu çerçevede yüksek doz lipofilik statin kullanımının hidrofilik statinlere nispeten daha etkili olacağı düşünülebilir fakat bu konuda geniş çaplı ve daha kapsamlı klinik çalışmalar gereklidir(Şekil 1).



Şekil 1. Kolesterol sentezinin basamakları ve bu basamaklardaki ara ürünlerin hücre içi ulaklara etkileri görülmekte. eNOS: Endotel kaynaklı nitrik oksit sentaz; HMG-KoA: 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A; NAD(P)H: Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat; NFKB: Nükleer faktör kappa B; PI3: Fosfatidilinositol-3; PP: Pirofosfat; (+): İndükler; (-): Baskılar.

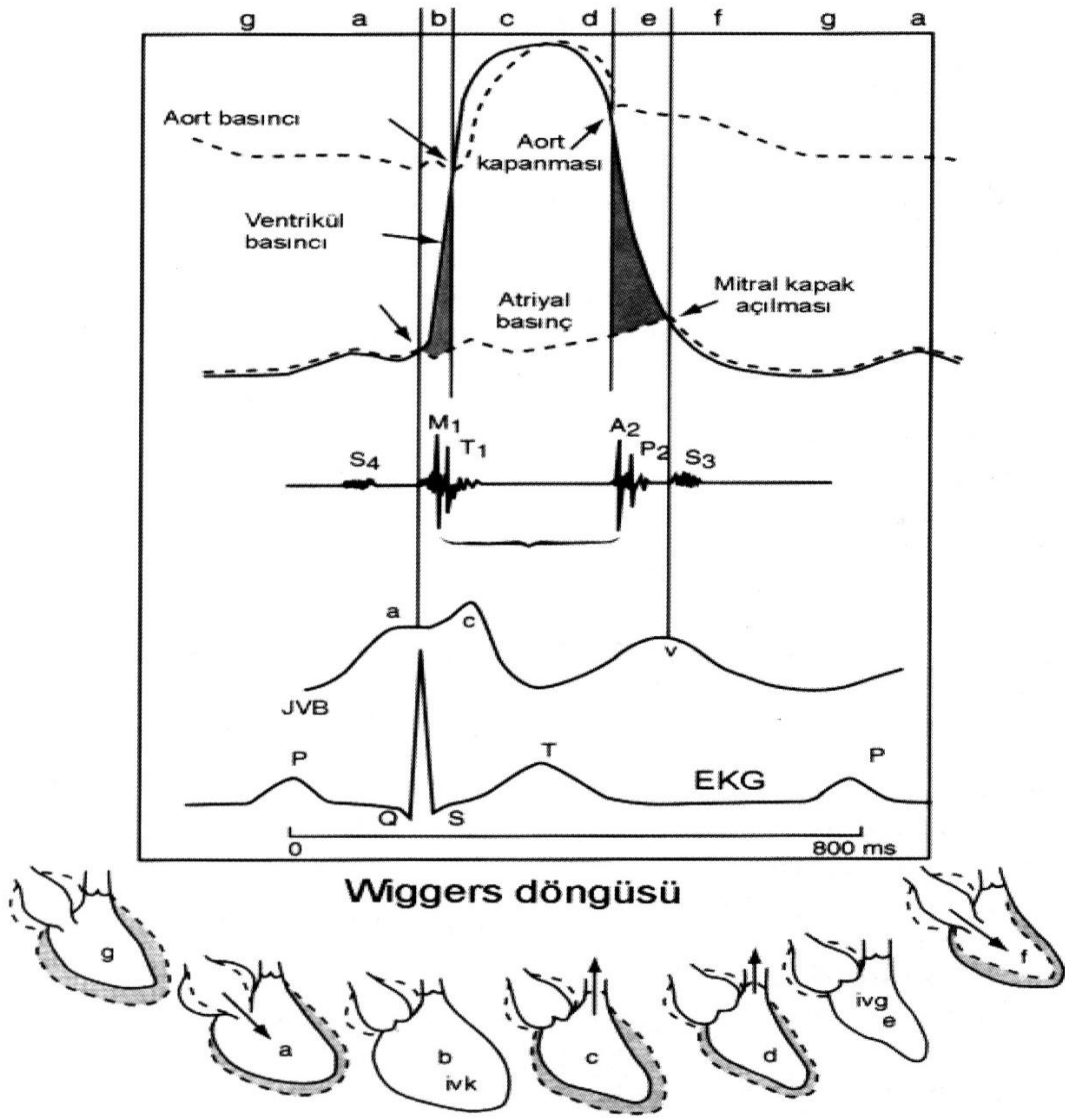
2.2. Sol Ventrikül Sistolik ve Diyastolik Fazları

Kalp, dokuların ihtiyaç duyduğu kanı normal doluş basınçları altında pompalama görevini kasılma, gevşeme ve doluş evrelerinden oluşan bir döngü içinde yerine getirir. Sistolik evre kalbin kasılabilirlik ve ileri atım gücünü, diyastolik evre ise kalbin gevşeme kapasitesini belirler. Hem sistol hem de diyastol kendi içinde her biri enerji gerektiren ve farklı görevleri olan evrelerden oluşmuştur.(Şekil 2)

2.2.1. Sistolik Fazlar

A)İzovolümik Kontraksiyon Fazı: Mekanik döngünün, sistolün hemen öncesinde ventrikül içi basıncının hızla artıp ventriküllerin aktif olarak basınç meydana getirdiği diyastol sonunda başladığı farz edilir. Ventriküllerin içinde oluşan sistolik basıncın henüz kan ventrikülden atılmadan yükselerek atriyal basınçları geçmesiyle birlikte mitral ve triküspit kapaklar yukarıya doğru itilerek kapanır. Bu faz esnasında ventrikül basıncı henüz aort ve pulmoner arter basıncı değerlerine ulaşmamıştır ve semilunar kapaklar kapalıdır. Ventrikül hacmi sabit kalırken basınçta artmanın olduğu bu evreye izovolümik veya izovolümetrik kasılma fazı denir. Bu evre elektrokardiyografideki “R” dalgasının zirve noktası veya birinci kalp sesinin başlaması ile başlar ve semilunar kapakların açılmasına kadar devam eder.

B)Ejeksiyon Fazı: Ventrikül basıncının aort ve pulmoner arter basıncını aşması ile semilunar kapaklar açılır; sistemik ve pulmoner dolaşıma kanın atılması gerçekleşir. Bu döneme ejeksiyon fazı denir. Sistolik zirveye kadar olan bölüm “*erken ejeksiyon*”, zirveden sonraki bölüm ise “*geç ejeksiyon*” olarak adlandırılır. Erken bölümde kanın aortaya atılması ventrikül volümünde hızlı azalma yapar, geç bölümde ise volüm azalması ile birlikte basınç azalması da vardır. Geç ejeksiyon ventrikül gevşemesi ile diyastolik fazın başladığı dönemdir. Semilunar kapakların kapanması ile son bulur.



Şekil 2: Wiggers döngüsü. b ve c sistol; d,e,f,g ve a diyastole ait bölümleri göstermektedir. Eş zamanlı basınç, fono ve EKG beraberliğinde her atımda gerçekleşen olaylarla ilişkisi belirtilmiştir.

2.2.2. Diyastolik Fazlar

A) İzovolümik Gevşeme Fazı: Sistolün geç ejeksiyon fazında, ventrikül içinde hızla basınç düşmesi olur. Ventrikül içi basınç aort sistolik basıncının altına indiğinde aortik kapak kapanır. Ancak bu esnada ventrikül içi basınç hala sol atriyum basıncından yüksek olduğu için mitral kapak kapalıdır. Ventrikül içi hacim sabit kalırken miyokardın relaksasyonu ile basınç azalması devam eder ve bir süre sonra ventrikül içi basınç sol atriyum basıncının altına düşüp mitral kapağın açılmasına neden olur. Aort kapağının kapalı olduğu ve mitral kapağın açılmasına kadar devam eden bu döneme *izovolümik* veya *izovolümetrik gevşeme fazı* denir. Mitral kapağın tam açılmasına kadar süren bu dönem normal insanlarda 90-110 msn arasındadır.

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

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

C)Diyastazis: Bu fazda sol atriyum ve sol ventrikül basınçları hemen hemen eşittir, atriyoventriküler basınç farkı ortadan kalkmıştır ve pulmoner venlerden sol atriyuma gelen kanın sol ventriküle akması ile ilave sol ventrikül doluşu gözlenir. Bu faz, diyastolik doluş periyodu nisbi olarak uzun ise görülür ve özellikle egzersizde olduğu gibi yüksek kalp hızlarında ortadan kalkar.

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

2.3. Sol Ventrikül Diyastolik İşlevlerinin Ekokardiyografik Olarak Değerlendirilmesi

2.3.1. Sol Ventrikül Diyastolunun Değerlendirilmesi

A)İzovolumetrik Gevşeme Zamanı (IVRT): IVRT sol ventrikül hacminin sabit kaldığı aort kapağın kapanmasından mitral kapağın kapanmasına kadar geçen süredir. IVRT aort kapağın kapanması ve mitral kapağın açılması üzerine etkili bütün faktörlerden etkilenir.

B)Basınç Azalmasının Zirve Hızı (-dp/dt): İnvaziv bir gösterge olan ve kateter sırasında ölçülebilen $-dp/dt$ birim zamandaki basınç azalmasını verir. Peak $-dp/dt$ değeri, gevşeme sırasında sol ventrikül basınç azalmasının aldığı en yüksek değerdir ve bu aort kapağının kapanması sırasında ya da hemen öncesinde olur. Sol ventrikül gevşeme hızının azaldığı durumlarda azalırken, gevşeme hızının arttığı durumlarda artar. Peak $-dp/dt$ gevşeme süresince sadece bir anı yansıması ve sol ventrikül ve aort basınçlarından etkilenmesi en önemli dezavantajıdır.

C)Gevşeme zaman sabiti (tau): İlk kez 1976 da Weiss ve arkadaşları tarafından ortaya atılan formüle göre hesaplanan önemli bir diyastolik performans göstergesidir. Tau izovolümetrik gevşeme periyodu sırasında sol ventrikül basıncının herhangi bir basınç değeri için, o değerin yarısına düşmesine kadar geçen süre olarak düşünülebilir. Dolayısıyla tau, aort kapağın kapanmasından mitral kapağın kapanmasına kadar olan basınç azalma dalgasının herhangi bir noktasından hesaplanabilir. Ard yükten etkilenmesine rağmen ön yükten etkilenmemektedir.

Sol ventrikül diyastolik işlevlerinin değerlendirilmesinde en sık kullanılan ekokardiyografik metodlar mitral ve pulmoner ven inflow pulsed–wave doppler ekokardiyografidir.^{21,22} Bu teknikler doğrudan sol venrikül gevşemesini değerlendirmez fakat bunun yerine değişmiş sol ventrikül diyastolik işlevinin etkilerini diyastolik akım hızlarını ölçerek değerlendirir. Diyastolik akım hızlarındaki değişiklikler de mitral orifisdeki basınç gradyenti değişikliklerinden ve pulmoner venlerdeki sistolik ve diyastolik akım hızlarındaki değişikliklerden kaynaklanmaktadır. Bu tür doppler ölçümüyle elde edilen indekslerin diagnostik değeri kalp hızından ve ventrikül yüklenme durumundan güçlü bir şekilde etkilenmesi nedeniyle bir miktar sınırlıdır.^{23,24} Son zamanlarda iki yeni teknik PW doppler doku görüntüleme ile miyokardiyal veya mitral annüler hareketin değerlendirilmesi ve sol ventrikül kavitesi içinde renkli M-mod velosite propogasyon yöntemi sol ventrikül diyastolik işlevlerinin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Doku doppler ölçümü, miyokardiyal relaksasyon ve miyokardiyal velosite dinamiklerini değerlendirmesi nedeniyle avantajlıdır.^{25,26} Oysa renkli M-mod sol ventrikül relaksasyonunun intraventriküler basınç gradiyenterine etkisini ve sol ventrikül kavitesi içinde kan akımı propogasyonunu ölçer.²⁷ Mitral infow ve pulmoner ven dopplerinden farklı şekilde doku doppleri ve renkli m-mod relatif olarak yükten bağımsızdır.

2.3.2. Sol Ventrikül Doluş Gradyentlerinin Pulsed–Wave Doppler ile İncelenmesi

Doluş basınçlarının ölçülmesinde en doğru sonuçların alındığı standart yöntem kalp kateterizasyonudur. Bu yöntemin girişimsel olması, her hastaya uygulanamaması, zor ve pahalı bir işlem oluşu takip amacıyla tekrarının mümkün olmayışı gibi nedenlerle pratikte

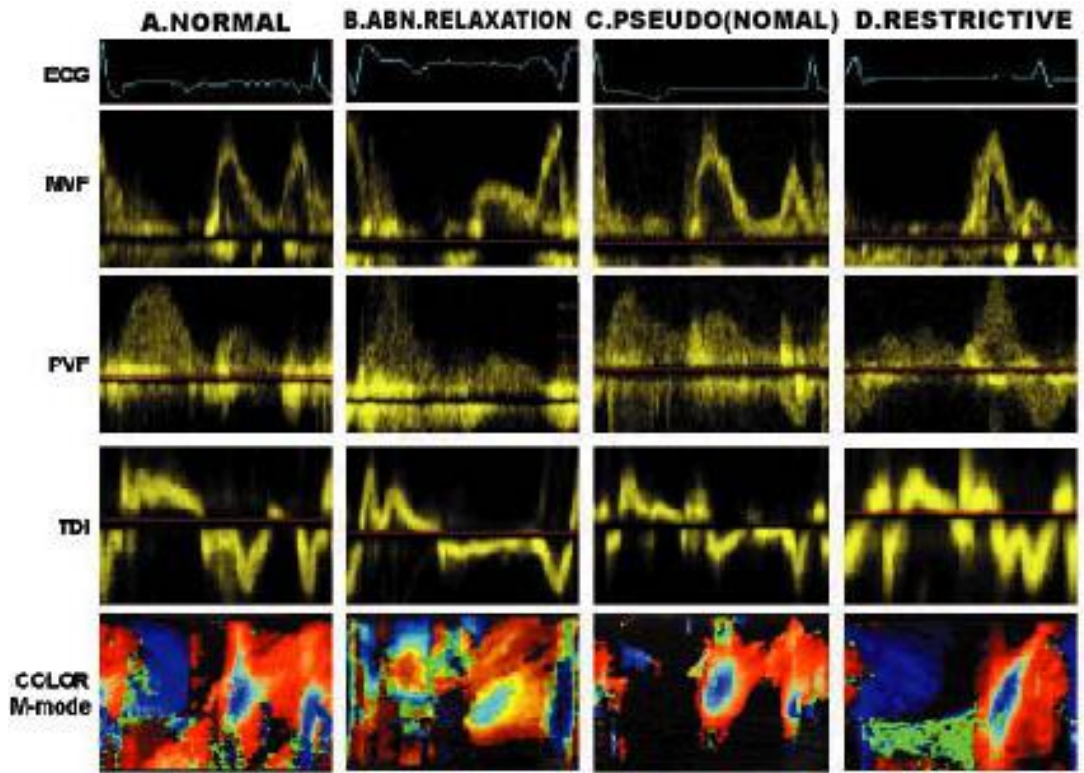
kullanım alanı kısıtlı kalmıştır. Ekokardiyografi ise kolay uygulanabilir, tekrarlanabilir, güvenilir ve zararsız oluşu ile gerek tanı gerekse takipte kullanılabilir. Pulsed wave (PW) doppler kullanılarak transmitral akım hızlarının kaydı ile sol ventrikül diyastolik işlevlerinin değerlendirilmesi ilk kez 1982 de Kitabake ve ark. tarafından uygulanmıştır.²⁸

Ventriküler doluşu esnasında intraventriküler gradyentler ile doppler velosite değişiklikleri arasındaki ilişki invazif olarak sol ventrikül basınç ölçümleri ile aynı anda doppler ölçümleri yapılarak gösterilmiştir.²⁹ Şekil 3-4'te erken diyastol esnasında sol ventrikül basınç değişikliklerini, PW doppler mitral inflowu ve miyokardial doku doppler paternini gösterilmektedir. İzovolumik gevşeme zamanı (IVRT) esnasında, miyokardiyumun depolarizasyonundan önce dış miyokard duvarının aktif relaksasyonu ve hızlı sol ventrikül basınç değişimi başlar. IVRT ölçümü sample volümü mitral yaprakçıkların uçlarına yerleştirip sol ventrikül çıkış yoluna doğru, aort kapağın kapanması tespit edilene kadar kaydırmakla yapılabilir. Ayrıca continuous wave (CW) doppler ile eş zamanlı aort ve mitral akım kayıtları alınarak hesaplanabilir. Aort ileri akımının bittiği nokta ile mitral diyastolik akımının (E) başladığı nokta arasındadır. IVRT genellikle deselerasyon zamanıyla (EDT) paralellik gösterir. Aort kapağın kapanması ile mitral kapağın açılması üzerine etkili bütün faktörlerden etkilenir.³⁰ Düşük aort diyastolik basıncı ve yüksek sol atrium basıncı gevşeme hızından bağımsız olarak bu süreyi kısaltır. IVRT süresinin sol atrial doluş basıncı artmadan gençlerde 65-90 ms, 50 yaş üstünde 70-110 ms olması normal kabul edilir.

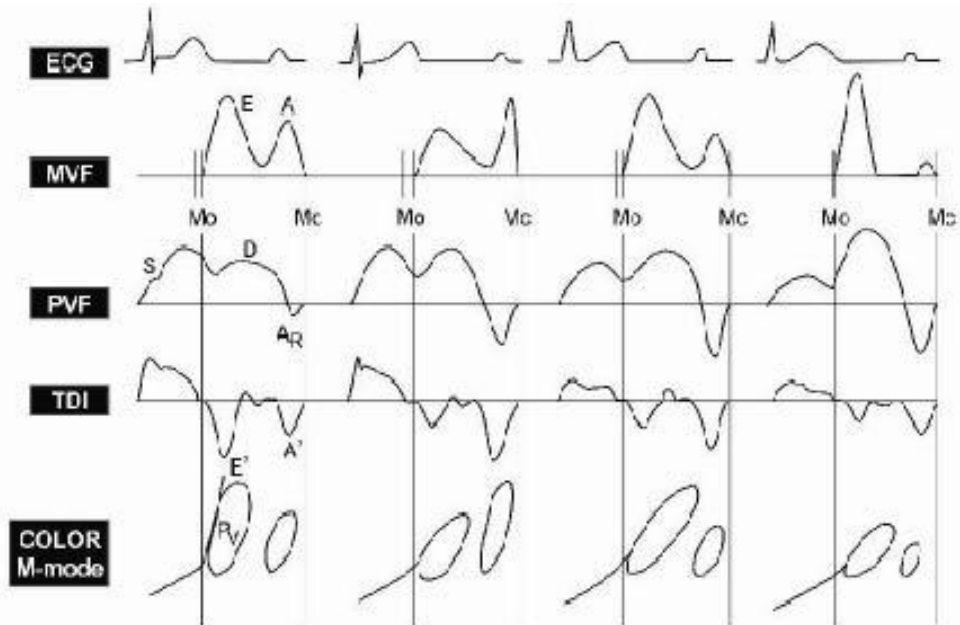
Ventriküler kan kitlesi sabit olurken sol ventrikül diyastolik volümünde artma kavite basıncında ani ve mutlak bir azalmaya neden olur. Miyokardial duvar gevşemesiyle intraventriküler basınç düşmesi devamlılık gösterdiğinden sol ventrikül basıncının sol atrial basınçtan daha düşük hale gelmesini sağlar ve IVRT biterek mitral kapak açılır. Sol atrium-sol ventrikül basınç gradiyenti ve IVRT'yi takiben ortaya çıkan emme etkisi erken sol ventrikül doluşuna (E dalgası) olanak sağlar. Erken diyastolde E akımının doppler ile tayin edilen azalma hızı (EDT), ventrikül basıncındaki artma hızına bağlıdır. Bu süre E dalgasının tepesi ile bitimine kadar olan süredir. EDT mitral kapak açıldığında sol atrium-sol ventrikül basınç gradienti; sol atrium kompliyansı, sol ventriküler kompliyansı³¹, relaksasyon hızı³², miyokard vizkoelastik güçleri, perikardiyal sınırlama-gerilme ve sol-sağ ventrikül etkileşimi gibi birçok kuvvetin kombinasyonu ile belirlenir.³³ Sol atrial kasılma tekrar sol atrial-sol ventriküler gradyente yol açarak geç sol ventrikül doluşuna neden olur(A dalgası). Sol atriyumların kasılması genellikle sol ventrikül gevşemesini tamamladıktan sonra oluşur.

Bu nedenle zirve akım hızıyla süresi sol ventriküler boşluk kompliansı, atriyal volüm ve atriyal kontraktiliteye bağlıdır.

Mitral inflow PW doppler örnek volümünün mitral yaprakçıklarının uçları arasına yerleştirilerek kayıt edilir. Mitral inflow E/A oranı yaşa bağlıdır ve dört majör paterni mevcuttur. Normal mitral inflow 60 yaşa kadar sağlıklı insanlarda E/A oranı >1.0 ³⁴ Diyastolik işlev bozukluğunun erken evrelerinde relaksasyon süresi orta ya da geç diyastolde uzamıştır. Böylece sol ventrikül basıncında daha yavaş bir azalmaya neden olur. Bununla beraber normal sol ventrikül ve sol atriyum kompliansı ile atriyal ve ventriküler basınçlar normal seviyede kalır. Küçük E dalgası, uzamış İVRT ve EDT ve E/A oranının ters dönmesi yüksek rezidüel atrial preload ve normal atriyal kasılabilirlikten kaynaklanır. Sol ventrikül hipertrofinin derecesi ile mitral inflow A dalgası arasındaki yakın bir ilişkinin olması atriyal katkının sol ventrikül hipertrofinin artışıyla daha önemli hale geldiğini göstermektedir.³⁵ Sağlıklı bireylere kıyasla ki bu kişilerde atriyal kasılma kardiyak atım hacmine 20% oranında katkıda bulunur, anormal miyokard esneyebilirliği bulunan hastalarda atriyal kasılma sol ventrikül atım hacmine 35% katkı yapabilir.³⁶ İleri evrelerdeki hastalarda ise artmış miyokardial duvar gerilimi (stiffness) diyastolik doluş esnasında boşluk kompliansında azalma ile sonuçlanır. Sonuç olarak sol atriyum basıncının artışı bozulmuş sol ventrikül relaksasyonunu aşar ve altta yatan sol ventrikül gevşeme bozukluğunu gizleyerek yalancı-normal (psödonormal) mitral inflowa neden olur.³⁷



Şekil 3 : Değişik diyastolik işlev bozukluğu derecelerinde EKG ile eş zamanlı mitral akım, pulmoner ven akımı, doku doppleri örnekleri



Şekil 4 : Farklı diyastolik fonksiyon derecelerinde transmitral akımlarının karşılaştırılması (Garcia and Thomas, Echocardiography 1999;16:501-8)

Transmitral akım hızının ön yüke ve sol ventrikül gevşemesine bağımlılığı mitral inflow ile invazif olarak tayin edilen sol ventrikül diyastolik işlev parametreleri arasındaki kötü korelasyonun nedenidir.³⁸ Valsalva manevrası, nitrogliserin veya diüretik uygulaması gibi ön yük azaltan girişimler E/A oranında azalmaya (0.5 den daha fazla bir değişim ile beraber), EDT uzamasına neden olan psödonormal mitral inflow akımına, anormal relaksasyona hatta normal inflow paternine dönüşmesine sebep olur (grade 2 diyastolik işlev bozukluğu).³⁹ Ventrikül kompliansındaki ciddi anormalliklerde belirgin E dalga velositesindeki artış ile karakterize ileri diyastolik işlev bozukluğu gelişir. Nonkompliyant ventrikülde sol ventrikül ve sol atriyum basınçlarının erken diyastolik doluşu takiben hızla eşitlenmesi nedeni ile EDT oldukça kısalır. Kötü sol atrial işlevler ve sol ventrikül diyastolik basınç yükselmesi sonucunda sınırlı geç diyastolik sol atriyum–sol ventrikül basınç gradyenti olması nedeni ile A dalga amplitüdü küçülür. Başlangıçta restriktif mitral inflow paterni valsalva manevrası, nitrogliserin veya diüretik uygulaması ile ön yük azalmasına cevap olarak düzelebilir. Ancak sonuç olarak ön yük azaltılması ile düzelmeyen geri dönüşümsüz restriktif patern oluşur. Bir arada incelemek gerekirse anormal dopler örnekleri aşağıdaki şekilde sınıflanabilir

A)Uzamış Relaksasyon (grade 1): Uzamış gevşemeye neden olan tipik örnekler; sol ventrikül hipertrofisi, hipertrofik kardiomyopati ve miyokard iskemisi. Uzamış gevşeme örneğinde İVRT ve EDT uzar. E hızında azalma A hızında artma olur ve E/A oranı 1'den küçük olur. A hızındaki artma atrium katkısının arttığına göstergesidir. E/A oranı 1'den küçük olduğunda daima bozulmuş ve uzamış gevşeme vardır. Ancak ileri yaş için belirli aralıklar içindeki değerlerde fizyolojik kabul edilir. Uzamış gevşeme örneğinde PVD (pulmoner ven diyastolik dalgası), E hızı ile benzerdir ve azalır, PVS (pulmoner ven sistolik dalgası) artar, PVS/PVD oranı artar. PVA dalga hızı ve süresi genellikle normaldir, ancak sol ventrikül diyastol sonu basıncı yükseldiğinde artmaya başlar. Kalp kateterizasyonu ile eş zamanlı yapılan çalışmalarda, sol ventrikül diyastol sonu basıncı normal değerlerde bulunmuştur. Uzamış gevşeme örneği grade 1 diyastolik işlev bozukluğunda izlenir.

B)Psödonormal Patern (grade 2): Uzamış gevşeme örneğinin görüldüğü grade 1 diyastolik işlev bozukluğundan daha ileri diyastolik işlev bozukluklarına geçişte, transmitral

akım pulsed wave doppler analizinde normal diyastolik doluş örneğine benzeyen kayıtların alındığı bir dönemle karşılaştırılır. E/A oranı 1 ile 1,5 arasındadır ve EDT normaldir (160-200 msn). Bu durum sol atriyum basıncındaki orta düzeyde olan artışın, gevşeme bozukluğuna eklenmesi ile oluşur. Burada yalancı normal örnekte SV doluş basıncı normalin üst sınırlarını aşmış olup genelde bu değer 15 mmHg nin üstü olarak belirlenmiştir.⁴⁰

Yalancı normal örneğin birbirinden ayrılması oldukça önemlidir. Bu noktada en önemli yardımcılardan biri pulmoner ven akımı PW doppler eğrisidir. Sol atriyum doluş basıncındaki artma durumunda PVS dalga hızı azalır, PVD dalga hızı artar ve PVS/PVD oranı tersine döner. PVA dalga hızında artma ve süresinde uzama olur. Hastalarda sol ventrikül boyutlarındaki artış, sistolik işlev bozukluğu veya artmış duvar kalınlığı ile birlikte tespit edilen normal E/A oranı, sol atriyum basıncı ile maskelenen bozulmuş gevşemeden şüphelenmemizi sağlayabilir. İlave olarak, ayırımın yapılabilmesi için ön yükü düşürücü veya yükseltici çeşitli girişimler ve manevralar geliştirilmiştir. Valsalva manevrası ve nitrogliserin, yalancı normal örnekte altta yatan sol ventrikül gevşeme bozukluğunu ortaya çıkarabilir. E hızında anlamlı derecede düşme olur, A hızında düşme olmaz veya artma vardır ve sonuçta E/A oranı <1.0 olur. Böylece yalancı normal örnek uzamış gevşeme örneğine döner. Oysa ki gerçek normal örnekte E ve A hızlarında birlikte, orantılı bir düşüş meydana gelir. E/A oranı 1-2 arasında seyreder.

C)Geri Dönüşümlü Restriktif Patern (grade 3): Restriktif diyastolik doluş terimi veya restriktif fizyoloji, restriktif kardiomyopatiden ayrılmalıdır. Restriktif fizyoloji, sol ventrikül kompliansında azalma ve sol atrium basıncında belirgin artış yapan herhangi bir kalp hastalığı sonucu görülebilir. Dekompanse konjestif kalp yetersizliği, ilerlemiş restriktif kardiomyopati, ciddi koroner arter hastalığı, akut ciddi aort yetersizliği bunlara örnek sayılabilir. Sol atrium basıncında meydana gelen artış sonucunda mitral kapak daha erken açılır, İVRT kısalır ve büyük bir başlangıç transmitral basınç farkı ile yüksek E hızı gelişir. Erken diyastolik doluş, yeterli ölçüde esneyemeyen sol ventriküle yönelik olduğundan erken diyastolik basınç hızlı bir artış gösterir. Sol atriyum ve sol ventrikül basınçları çabuk eşitlenir ve bu da kısa bir EDT'ye neden olur. Atrial kasılma sol atriyum basıncını arttırır, ancak A hızı ve süresi kısadır, çünkü sol ventrikül basıncı önceden hızlı bir şekilde yükselmiştir. Sol ventrikül diyastolik basıncı belirgin yükseldiğinde, diyastol ortasında veya atriyal gevşeme anında diyastolik mitral kaçak görülebilir. Sonuçta restriktif fizyoloji; artmış E hızı

(>1m/sn), azalmış A hızı ve kısalmış EDT (<160msn) ve İVRT (<70 msn) ile karakterizedir. Tipik olarak E/A oranı >2 dir. Bu dönemdeki bulgular geri çevrilebilir olduğundan geri dönüşümlü restriktif örnek olarak adlandırılır ve grade 3 diyastolik işlev bozukluğunun göstergesidirler.

D)Geri Dönüşümsüz (Restriktif) Patern (grade 4): Mevcut kalp hastalığının ilerlemesi, sol ventrikül kompliansının daha da azalması ve sol atriyum basıncındaki artış neticesinde saptanan bulgular testlere cevap vermez hale gelir. Geri dönüşümsüz restriktif örnek olarak adlandırılan bu dönem grade 4 diyastolik işlev bozukluğunu gösterir. Bu bulgu sol ventrikül sistolik işlev bozukluğuna bağlı olmaksızın kötü prognoz işaretidir. Fonksiyonel kapasite NYHA sınıf 4 ile uyumludur. Restriktif örnekte doluş basıncı çeşitli çalışmalarda 25 mmHg'nin üzerinde tespit edilmiştir(41). Geri dönüşümsüz restriktif örnekte yüksek sol atriyal basınç mevcuttur. Belirgin olarak azalmış sol ventrikül kompliyansı nedeniyle hızlı ve kısa sürede yükselen sol ventrikül basıncı A hızının ileri derecede azalmasına neden olur. Aynı zamanda artmış ard yük nedeniyle PVA ters akım kaybolması da izlenir. Bu dönemde atriyum fibrozuna bağlı atriyum içi ileti bozukluğu ve atriyal sistolik yetersizlik tespit edilmiştir. Sağlıklı gençlerde hızlı gevşeme ve hızlı emme nedeniyle yüksek sol ventrikül doluş basınçlı restriktif örneği taklit eden normal örneklere rastlanabilir.(Tablo 1)

	NORMAL	GRADE 1	GRADE 2	GRADE 3-4
EDT(msn)	160-240*	>240	160-200	<160
İVRT(msn)	70-90	> 90	<90	< 70
E/A	1-2	< 1,0	1-1,5**	<1,5
A süresinin PVA süresi ile ilişkisi	A > PVa	A > PVa veya A < PVa***	A < PVa	A < PVa
PVs2-PVd ilişkisi	PVs2>PVd*	PVs2>>PVd	PVs2< PVd	PVs2 << PVd
Ortalama sol atriyum basıncı	N	N-+	++	+++
tau	N	+	+	++

Tablo-1: Değişik diyastolik işlev parametrelerinin normalde ve farklı diyastolik işlev bozukluğu derecelerinde aldığı değerler arasındaki ilişki gösterilmiştir.* Özellikle gençlerde EDT<160msn ve PVs2<PVd olabilir. ** Önyük düşürücü uygulamalarla E/A oranı <1 olur. *** Sol ventrikül diyastol sonu basıncına göre değişir.

2.3.3. Pulmoner Ven PW Doppler İncelemesi

Pulmoner ven akımı PW doppler eğrisi diyastolik işlev bozukluğunun iyi bir belirleyicisi olup normal örnekten ayrılmasına yardımcı olmak için kullanılmaktadır.⁴² Transmitral akım doppler ölçümlerinin yeterli olmadığı durumlarda pulmoner ven akımının doppler incelemesi faydalı ek bilgiler verebilir. Sol ventrikül diyastolik işlevlerinin değerlendirilmesi yanında, sol atriyal doluş basıncının tayininde pulmoner ven akımı doppler değerlendirmesinin faydalı olduğu gösterilmiştir.

Pulmoner venlerden kanın sol atriyum içine doluşunda doppler, akım hızındaki değişiklikleri tespit etmek amacıyla kullanılır. Pulmoner ven doppler kayıtları renkli akım rehberliğinde PW örneklem volümünün 1-3cm pulmoner ven içine akıma paralel olarak yerleştirilmesi ile elde edilir. Mitral akımlar ve bu akımlara uyan pulmoner akımlar şekil 3-

4'te gösterilmiştir.

Ventriküler doluştan farklı olarak sol atriyal doluş hem sistol de hem de diyastolde olur. Sonuç olarak sağlıklı insanlarda pulmoner ven akımları sistolik (S) ve diyastolik (D) dalgalardan oluşur. Sistolik komponent belki tekrar alt gruplara bölünebilir; erken komponent (S1, atriyal relaksasyonda) ve geç komponent (S2, sağ ventriküler sistoli takip eden pulmoner venöz akımın artışına bağlı ve mitral annulusun descentini takip ederek sol atriyal alanın artışına bağlı). Atriyal kasılmayı takiben gerçekleşen sistolik doluş ayrıca sol atriyum kompliansı, ortalama sol atriyum basıncı, sol ventrikül basıncı ile mitral regürjitasyon varlığı ya da yokluğundan da etkilenir.^{43,44} Diyastolik atriyal doluş (D dalgası) pulmoner ven ile sol atriyum arasındaki basınç gradiyenti nedeni ile olur. Bu basınç gradiyenti atriyoventriküler doluş sırasında sol ventrikülün diyastolünün erken evresinde oluşur. Bu nedenle EDT ile aynı faktörlerden etkilenir.

Normal sol atriyum basıncı varlığında sistolik akım dominanttır ve sol atriyumun sistolik doluş fraksiyonu genellikle %60'dan daha fazladır. S ve D dalgalarını takiben atriyal kasılmayı yansıtan (A dalgası) küçük bir ters komponenti mevcuttur. Bu akım pulmoner ven–sol atriyal bileşkede kapakçıklar olmamasından kaynaklanmaktadır ve önemsizdir. Normal gradyent ve ventriküler kompliyans atriyoventriküler doluşun sol atriyum kasılması esnasında ileri doğru olmasını sağlar. Sol atriyum basıncı arttıkça antegrad sistolik akım azalır ve diyastolik dalgalar daha belirgin hale gelir. PDZ (pulmoner ven D dalga süresi) ve D dalgası da mitral inflow E dalgası ve EDT ile aynı mekanizma ile daha kısa hale gelir. Anormal sol ventrikül gevşemesi (stifness) ve kompliyansı nedeniyle sol ventrikül diyastol sonu basıncındaki artış atriyal kontraksiyon ile minimal atriyoventriküler doluşa, belirgin ve uzamış pulmoner ven A dalgası oluşmasına neden olur (PVAZ reverse pulmoner ven A dalgası süresi olarak tanımlanır). Bu süre mitral inflow (A) dalgası süresinden daha uzun hale gelir. Son olarak mekanik atriyal yetersizlik sonucunda sol atriyal kasılmadaki azalma pulmoner ven A dalgasının süre ve amplitüdünde azalmaya neden olur. Sol atriyum basıncını azaltan valsalva, nitrogliserin ve diüretik uygulaması pulmoner ven akımlarındaki bu değişikliklerin bazılarını düzeltebilir.

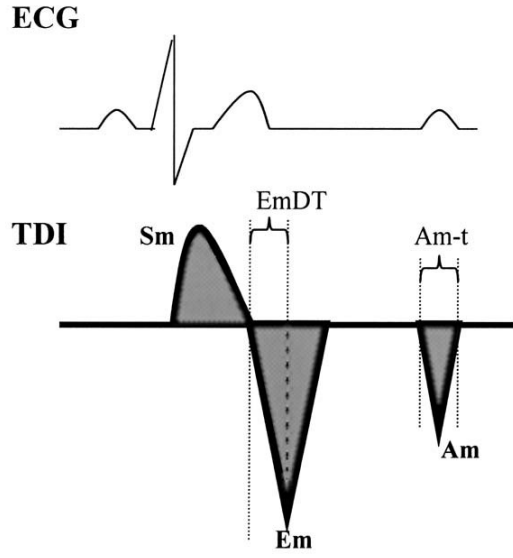
Birçok çalışmada izole diyastolik işlev bozukluğunda ve normal sol ventrikül sistolik fonksiyonunda mitral ve pulmoner akımın doluş basınçları ile açıkça ilişkili olmadığı gösterilmiştir. Buna ek olarak doluş basınçlarını öngören mitral ve pulmoner venöz indeksler sinüs ritminin varlığına bağımlıdır. Yeni doppler parametreleri olan doku doppleri, renkli M-

mod velosite propogasyonu atriyal fibrilasyonda, füzyon ya da yakın füzyonda doğruluklarını korurlar.

2.3.4. Doku Doppler Görüntüleme (DDG)

Doppler kayıtlarında iki ana kaynak ultrasonografik dalgaların geri yansımalarına neden olur. Bunlar eritrositler, yavaş hareket eden ventrikül duvarları ve kardiyak kapaklardan oluşan solid yapılardır. Hareket halindeki eritrositlerin (kan akımı) hızı 150cm/sn ulaşabilirken katı dokular 15m/sn'nin üzerindeki hızlara çıkabilirler.⁴⁵ Ultrason doppler sinyalinin frekans spektrumu iki ana komponente sahiptir; kan akımına uygun şekilde yüksek frekans-düşük amplitüd bandı, kalbin hareketleri ile ilgili olan düşük frekans-yüksek amplitüd bandı. Kan akımı için dizayn edilmiş konvansiyonel doppler sistemlerinde doku hareketlerinden yansıyan sinyaller 'gürültü-artefakt' olarak kabul edilerek filtrelenir ve yok edilirler. Doku doppler görüntüleme ise anlamlı bilgi düşük frekanslı, yüksek amplitüdü miyokardial hareket sinyallerinden elde edilir. Mitral inflow PW doppler incelemesi global sol ventrikül doluşu ile ilişkili bilgiler verirken Pulsed DDG miyokardial duvar gevşemesini değerlendirir.

PW miyokardial doppler örnekleme seçilmiş olan miyokardial bölgenin zamana karşı kayıtlarını gösterebilir. Yüksek temporal rezolüsyon sağlayarak direkt miyokardial gevşemenin güvenilirliği yüksek bir şekilde kantifiye edilmesini sağlar. PW sample volüm miyokardın üzerine tipik olarak da bazal miyokard segmentlere yerleştirilerek segmenter duvar hareketlerini değerlendirir. Global diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesi için mitral annüler hareketin DDG apikal 4 boşluk açısından alınır ve mitral annulusun lateral köşesinde E dalgası kullanılır.⁴⁶ Septal köşenin de değerlendirilmesinin benzer sonuçlar verdiği gösterilmiştir. Sağlıklı bir kişide lateral mitral annulusundan kayıt edilmiş olan PW DDG Şekil-5'de gösterilmiştir.



Şekil-5: Normal mitral annüler doku doppler görüntüsü

Bu dalganın yönleri kalp siklusuna uygun şekilde değişmektedir. Sistol esnasında sol ventrikül ejeksiyonuna tekabül eden, QRS kompleksinin sonundan başlayarak T dalgasının sonunda biten tek bir pozitif dalga (S), diyastol esnasında ise iki negatif dalga; sırasıyla miyokardial relaksasyona uyan erken (E') hızlı dalga ve atriyal kontraksiyona uyan geç (A') dalga görülür. İVRT DDG'de S dalgasının bitimi veya fonografideki ikinci kalp sesinin bitimi ile erken diyastolik E' dalgasının başlangıcı arasındaki zaman aralığıdır.⁴⁷

2.3.5. Transmitral PW Doppler ve Doku Doppler İlişkisi

Mitral inflow akımından kaydedilen PW doppler akım hızları ile mitral annüler/miyokardial doppler hızları arasında direkt bir ilişki mevcuttur. DDG geleneksel PW dopplerin değiştirilmiş şeklidir. İlk olarak İsaz ve ark. tarafından 1980'li yıllarda tarif edilmiştir.⁴⁸ Geleneksel doppler tekniği ile kalp içerisindeki düşük frekans ve yüksek hızlarla hareket eden kan akımı görüntülenerek yüksek frekanslı ve düşük hızlı duvar hareketleri filtre edilmektedir. DDG tekniği ile duvar filtresi kaldırılarak NL (Nyquist limit) 10-20cm/sn'ye kadar düşürülerek ve kazanç ayarı akım hızları kayboluncaya kadar kısılmak

suretiyle sample volümün konulduğu miyokarda ait hızların görüntülenmesi sağlanmaktadır. DDG ile diyastolik işlevlerin belirlenmesinde geleneksel yöntemlere ilave olarak sample volümünün konulduğu yere ait hızlar döngü boyunca elde edildiğinden, bölgesel sistolik ve diyastolik fonksiyonlar hakkında bilgi edinilebilir. Bu özelliği ile iskemik kalp hastalığının tanısında kullanım alanı bulmuştur. İskeminin tetiklenmesiyle, ilgili bölgede önce diyastolik hızların ve ardından sistolik hızların bozulduğu gösterilmiştir. Ayrıca DDG ile global diyastolik işlevler hakkında bilgi toplanabilir. Sol ventrikül global fonksiyonlarını en iyi yansıtan yerleşim olması nedeniyle sample volüm mitral annulus–lateral duvar kesişim bölgesine konularak ölçüm yapılır. Elde edilen diyastolik dalgalar diyastolik işlev bozukluğu ilerledikçe küçülür ve doluş basıncından nispeten bağımsız olduğu için diyastolik işlev bozukluğunun hiçbir evresinde tekrar normal halini almaz. Mitral inflow akım hızından farklı olarak miyokardiyal annüler diyastolik zirve hızı yükten bağımsızdır ve sol ventrikül doluş basıncının daha doğru değerlendirilmesini sağlar. İnvazif olarak ölçülen izovolümik relaksasyon zaman sabiti ile korelasyon gösterir. Bifazik mitral inflow E dalgası ve E/A oranından farklı olarak DDG E' dalgası ve E'/A' oranı progresif diyastolik relaksasyon anormalliği gösterir.⁴⁹ Böylece psödonormal ile normal doppler mitral inflow paternini ayırtedebilir. Miyokardiyal DDG E'/A' oranı hipertansif hastalarda, transplant rejeksiyonunda veya restriktif kardiyomyopatiye diyastolik işlev bozukluğunun erken değerlendirilmesini sağlar. Son zamanlarda özellikle sağlıklı normal sol ventrikül gevşemesi olan kişilerde, DDG E' dalgasının yüke bağımlı olduğunu ileri süre gözlemler olsa da hayvan modellerinde anormal relaksasyon varlığında ön yükün DDG E' dalgası üzerine minimal etkisi olduğu saptanmıştır.⁵⁰ DDG ile değerlendirilen zamansal olaylar da sol ventrikül gevşemesini değerlendirmeye olanak verir. Sağlıklı gönüllüler, sol ventrikül hipertrofisi olan ve olmayan normal sistolik işlevlere sahip hipertansif hastalarda yapılan bir çalışmada miyokardiyal İVRT ve miyokardiyal A dalgası süresi üç grup arasında anlamlı derecede farklı bulunmuştur.⁵¹ Miyokardiyal DDG E' dalgası, İVRT ve A-dur sol ventrikül kalınlığı ile korelasyon göstermiştir. Buna rağmen sadece mitral A dalga hızı sol ventrikül hipertrofisi ile korelasyon göstermiştir. Sol ventrikül hipertrofisi derecesi, mitral inflow A dalgası ve miyokardiyal A dalgası arasındaki bu yakın ilişki atriyal katkının önemini sol ventrikül hipertrofisine paralel olarak arttığının göstergesidir. Konvansiyonel yöntemlerle ölçülen İVRT'den farklı olarak miyokardiyal DDG ile ölçülen İVRT sol ventrikül hipertrofisine paralel olarak progresif şekilde uzamaktadır ve bu da psödonormal ile normal

mitral inflow paternini ayırmada yardımcı olmaktadır.

2.3.6. Renkli M-Mod Akım Yayılım Hızı (Velocity Propagation)

Sol ventrikül erken doluş akımının ventrikül içerisine yayılım hızı, ilk olarak Brun ve ark. tarafından renkli M-mod kullanılarak ortaya konan bir sol ventrikül gevşeme göstergesidir. Renkli M-mod ekokardiyografi hem uzaysal (yaklaşık olarak 1 mm), hem de temporal (2,5–10 ms) olarak mitral annulustan sol ventrikül apeksine kadar tüm sol ventrikül kavitesi içindeki akım propogasyonunun gözlenmesine olanak verir.⁵² Renkli M-mod ile elde edilen bilgiler çok sayıda eş zamanlı olarak kayıt edilen doppler eğrilerinde elde edilen ve seri olarak mitral orifisten apekse doğru farklı seviyelerden kaydedilen doppler eğrilerinde elde edilen bilgilerle karşılaştırılabilir doğruluktadır. Single-gated PW doppler ekokardiyografi aynı temporal rezolüsyonu sunabilir ancak farklı lokasyonlarda eş zamanlı bilgi sağlamaz. 2-D renkli doppler ultrason aynı uzaysal rezolüsyonu sağlayabilse de temporal rezolüsyonu oldukça kötüdür (yaklaşık olarak 20frame/sn). Renkli M-mod ile kılavuz kursorün geçtiği bir hat boyunca renkle kodlanmış hız zaman değişimi görüntülenmektedir. Elde edilen bilgi, bir hat üzerinde belli aralıklarla dizilmiş çok sayıda noktanın oluşturduğu uzaysal bir kesite aittir ve belli hız aralıkları belli renkler ile kodlanmıştır. Bu verinin analizi ile 5ms ile zamansal, 1mm'lik uzaysal keskinlik ve ortalama 5cm/sn'lik hata payı ile renkli M-mod görüntüsü oluşur(şekil 6).

Sol ventrikül erken doluş akımının mitral annulustan apekse ulaşma hızını belirlemek için iki yaklaşım mevcuttur. Birinci teknikte renkli M-mod görüntü üzerinde mitral annulus ve apeksten kaydedilen zirve hızları arasındaki gecikme zaman olarak ölçülür. İkinci teknikte ise erken doluş dalgasının mitral annulustan apekse doğru düşük hızlarla oluşturduğu siyah-kırmızı geçiş sınırının eğimi ölçülmektedir. Renkli görüntüdeki mavi ilk alising dalgasının görüntülenebilmesi için Nyquist limitinin hastadan hastaya optimal değerde ayarlanması gerekmektedir. İlk fazda görülen renklenmenin sol ventrikül içerisinde diyastol öncesinden kalan kanın izovolümetrik gevşeme sırasında apekse hareketlenmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir.

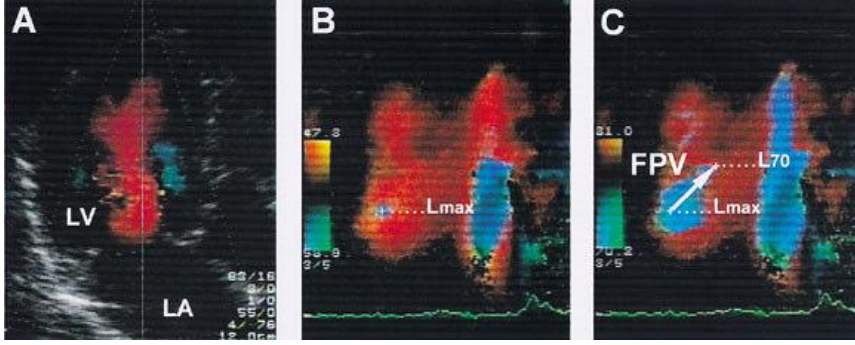
Renkli M-mod ekokardiografide propogasyon miktarı hem erken hem de geç doluş

fazında analiz edilebilir. Sol atriyumdan sol ventrikül apeksine ilk ilerleyen dalga erken diyastolik gevşemeyi yansıtır; ikinci dalga ise sol atriyal kasılmaya karşılık gelir. Normal diyastolik doluş ile hızlı sol ventriküler relaksasyonu başlangıçta mitral orifisde olmak üzere dinamik bir basınç gradiyenti oluşturur. İlk kez Ling ve arkadaşları tarafından tanımlanan sol ventrikül bazali ile apeksi arasındaki bu erken diyastolik intraventriküler basınç gradyenti, erken doluş fazında bazalden apikale doğru olan akımı hareket ettiren gücü temsil eder (Bernoulli eşitliğine uygun olarak).⁵³ İntraventriküler minimal basınç anlamlı derecede artmaz ve diyastol esnasında sol ventrikülün ortasında devam ettirilir. Böylece zirve sol ventriküler doluş hızla zincirleme olarak mitral orifisden apekse doğru ilerler. Buna karşılık sol atriyal kontraksiyonla ilişkili olan doluş ventrikülün orta kısmını geçmez. Yaşlı normal bireylerde erken ve geç doluş apekse doğru eşit hızla ilerler.

Diyastolik işlev bozukluğu durumunda bozulmuş gevşeme nedeniyle transmitral basınç gradyenti azalır ve azalmış transmitral akım velositesine neden olur. Erken diyastolik intraventriküler gradyent hızlı artan sol ventrikül minimal basıncı nedeni ile kaybedilir ve bu durum erken doluş akımının daha yavaş ilerlemesine neden olur. Psödonormal mitral akımı durumunda artmış transmitral basınç gradyenti artmış erken transmitral velositesine neden olur. Ciddi derecede azalmış sol ventrikül esnekliği durumlarında ise başlangıç sol ventrikül doluşunu takiben aniden yükselir.⁵⁴ Böylece geniş atriyoventriküler fark aniden azalır ve mitral orifis yakınında sol ventrikül gücü hızla küntleşir. Sonuç olarak doluş akım propogasyonu artmış erken transmitral velositesine rağmen hızla azalır. Bu durumda erken/geç tepe inflow akım hızı oranı normal kaldığı zaman renkli M-mod patern genç sağlıklı bireylerde gözlenen patern ile aynı olur fakat apekse doğru olan ilerleme gecikmiştir ve tüm kardiyak siklusu içine alabilir. Mitral inflow velositesi anormal olduğunda erken doluş her zaman apekse kadar ulaşmaz, bunun yerine sol atriyal kontraksiyonla ilişkili akım ile ulaşır. Dilate ve restriktif kardiomyopati hastalarda hem erken hem de geç pik transmural akım hızları düşük olduğunda akım sol ventrikülün orta kısmının ötesine geçemez.

Normal sol ventrikül relaksasyonu erken diyastol esnasında hızlı Vp'ye neden olur. Genç sağlıklı erişkinlerde renkli M-mod velositesi (Vp)>50cm/sn'dir.⁵⁵ Vp'nin <50cm/sn olması tüm derecelerde diyastolik işlev bozukluğu tanısı koydurur. Gecikmiş erken gevşeme, örneğin ileri yaşlarda olduğu gibi sol ventrikül hipertrofisi veya restriktif kardiomyopati velosite propogasyonunun yavaşlamasına ve yavaş Vp'ye neden olur. Hem mitral annüler PW doppler hem de renkli M-mod velosite propogasyonu mitral inflow ve pulmoner ven

akımına göre relatif olarak yükten bağımsız olmalarına rağmen V_p 'nin sol ventrikül sistolik bozulduğunda en doğru sonucu verdiğini hatırlatmakta fayda vardır.^{56,57} İzole diyastolik işlev bozukluğu olan hastalarda bu velosite sol ventrikül volümleri normal ya da artmış olduğunda uygulanabilir.



Şekil 6: Renkli M-mod görüntülerden propogasyon velositesinin ölçümü

2.3.7. Sol Atriyal Volüm İndeksi

Sol atriyum sağ atriyumdan daha küçük olmasına rağmen duvar kalınlığı daha fazladır. Sol atriyum kalp tabanının büyük bölümünü oluşturur. Sol atriyum sağ atriyumun arkasında, aortun altında, oval şekilli, ince duvarlı bir bölmedir. Alttan mitral anulus, iç yandan interatriyal septum tarafından sınırlandırılmıştır. Arka, üst ve dış yandan kalbin diğer kısımları ile temasta değildir. Sağ pulmoner arter ve pulmoner venler sol atriyumun üst kenarı boyunca uzanır. Sol atriyumun arka duvarı özefagus, ön duvarı ise aort ile komşudur.

Sol atriyal volüm herhangi bir kapak hastalığı yapısal diğer hastalıklar ve eşlik eden atriyal aritmiler olmadığı sürece diyastolik işlev bozukluğunun değerlendirilmesinde önemli bir parametredir. Diyastol sırasında sol atriyum direkt olarak sol atriyum azalmış kompliyansı sebebiyle artmış basınca maruz kalır. Yeterli dolumu sağlayabilmek için atriyal duvar basıncı artar. Bu da atriyal miyokardın gerilip genişlemesine neden olur. Dolayısıyla sol atriyum volümü sol atriyumun ne kadar süre boyunca yüksek ventrikül basıncına maruz kaldığının göstergesidir.

Sol atriyum boyutunun değerlendirilmesi diyastolik işlev bozukluğunun değerlendirilmesi açısından oldukça önemlidir. Anormal sol ventrikül diyastolik işlev bozukluğunun en erken manifestasyonu sol atriyal büyümedir. Sol atriyal genişlemenin diyastolik işlev bozukluğunun süresini ve şiddetini değerlendirmedeki rolü diyabetteki HbA1c'nin yaptığı göreve benzer değerdedir. Sol atriyal volümün değerlendirilmesinde çeşitli metodlar tarif edilse de hiçbiri standardize edilmemiştir. İlk ve en sık kullanılan yöntem modifiye simpson yöntemiyle sol atriyum endokardiyal yüzeyinin taranarak sol atriyal volümün elde edilmesidir. İkinci kullanılan yöntemse eliptik yöntemdir. Bu yöntemde apikal 4 boşluk uzun aks diyastol sonu boyutu ile apikal 4 boşluk diyastol sonu kısa boyutu alınır ve aşağıdaki formülle sol atriyal volüm hesaplanır. Sol atriyal volüm indeksinde sol atriyal volümün vücut yüzey alanına bölünmesiyle bulunur.

$$\mathbf{LAV} = (\pi/6) \cdot \mathbf{LAD} \cdot (\mathbf{Lx}) \cdot (\mathbf{Sx}) \quad \mathbf{LAVi} = \mathbf{LAV} / \mathbf{BSA} \text{ (vücut yüzey alanı)}$$

(Lx; apikal 4 boşluk diyastol sonu uzun aks boyutu, Sx apikal 4 boşluk diyastol sonu kısa aks boyutu, LAD parasternal uzun aks M-mod diyastol sonu antero posterior boyutu)

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Hasta popülasyonu ve Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri

Araştırma popülasyonu Şubat 2009 – Ocak 2010 tarihleri arasında poliklinik muayenesi takiben izole hiperkolesterolemi tanısı konulan (LDL>160mg/dl) ve komorbid hastalığı bulunmayan hastalardan oluşturuldu. Araştırmaya 39 hasta dahil edildi. Her hastaya araştırmanın kapsamı hakkında bilgi verildi ve katılım için onay alındı. Hastalar atorvastatin+diyet tedavisi uygulanan (n=26) ve yalnızca diyet uygulanan kontrol grubu (n=13) olmak üzere iki gruba randomize edilerek (3 ay) takip sonrası kontrole çağırıldı. Her iki hasta grubundan rutin biyokimyasal testler için araştırmaya dahil edildiklerinde ve kontrolde olmak üzere venöz kan örnekleri alındı. Her iki kontrolde de sol ventrikül sistolik ve diyastolik işlevleri ile kalp boyutlarının tayini amacıyla ekokardiyografi laboratuvarına alındı.

3.2. Dışlama Kriterleri

- Orta veya ileri derecede kapak darlığı hastalığı olan hastalar,
- Orta veya ileri kapak yetersizliği hastalığı olan hastalar,
- Kardiyomyopati tanısı konmuş hastalar,
- Atrial fibrillasyon, atrial flutter veya diğer taş-Bradikardisi mevcut olan hastalar,
- Elektrokardiyografik dal bloğu gelişmiş hastalar,
- Konjenital kalp hastalığı olan hastalar
- Semptomatik kalp yetersizliği bulunan hastalar
- Diabetes mellitus tanısı almış hastalar
- Hipertansiyon tanısı almış hastalar
- Koroner arter hastalığı olan hastalar

3.3. Ekokardiyografik İnceleme

Tüm hastaların M-mod ve 2-D imajları, spektral ve renkli akım doppler kayıtları 3,5Mhz probe kullanılarak GE vivid 3 ekokardiyografi cihazı ile alındı. İki boyutlu ekokardiyografik inceleme standart şekilde parasternal uzun ve kısa eksen, apikal dört ve iki boşluk görüntülemeye sample volüm mitral lifletlerin uçlarına gelecek şekilde yerleştirilerek yapıldı. Pulmoner ven kayıtları ise renkli doppler akım ile en iyi akım örneği gözlenen ve kursör'e dik düşerek en yüksek amplitüde sinyaller alınacak şekilde sample volüm pulmoner ven içine yerleştirilerek yapıldı. İki boyutlu ekokardiyografi ve M-mod ekokardiyografi yöntemiyle bölgesel kontraktıl anormallikler, sistolik ve diyastolik çap, odacık volümler, ejeksiyon fraksiyonu ve kalp boşluklarının çapları değerlendirildi. Transmitral PW doppler velosite kayıtları ardışık üç siklus incelenerek yapıldı. E ve A velositeleri sırasıyla erken diyastolde ve atriyal kontraksiyondan sonra ulaşılan en yüksek değerler olarak tanımlanırken, deselerasyon zamanı E tepe noktası ile akımın baseline'a dönmesi arasında geçen süre olarak alındı. İlave olarak pulmoner venöz ve diyastolik akım maksimal velositeleri ve pulmoner venöz A reversal değerlendirildi. Sol ventrikül izovolümetrik gevşeme zamanı (IVRT) ise apikal 5 boşluk görüntülemeye PW sample volümü sol ventrikül çıkış yolu ile mitral orifis arasına yerleştirilerek yapılan görüntülemeye ejeksiyon bitişi ile mitral kapağın açılması arasında geçen süre olarak tanımlandı. Ayrıca lateral mitral annulustan, septal mitral anulustan, posterior duvar bazalinden, anterior duvar bazalinden, inferior duvar bazalinden ve sağ ventrikül serbest duvar bazalinden doku doppleri ölçümleri yapıldı. Sol atriyum ve sol ventrikül sistolik ve diyastolik uzun eksen çapı, alanı ve hacmi biplane modifiye Simpson's kuralı ile ölçüldü.

3.4. İstatistiksel Analiz Yöntemleri

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 11.0 programı kullanıldı. Parametrik veriler ortalama \pm standard deviyasyon olarak, nonparametrik veriler ise % olarak ifade edildi. Gruplar arasındaki sayısal verilerin karşılaştırılması için “one-way ANOVA” testi, çoklu karşılaştırmalar için ise “post-hoc Tukey HSD” testi kullanıldı. Gruplar arasındaki oranların karşılaştırılması “ χ^2 ” testi ile yapıldı. Değişkenler arasındaki korelasyon için “Pearson ve Serman’ın rho” testi kullanıldı ve 2 yönlü anlamlılık testi uygulandı. İstatistiksel analizler yapılırken $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Hastaların Çalışma Başlangıcındaki Bazal Ekokardiyografik Ölçümleri ve Demografik Yapısı

Çalışma, yaş ortalaması 48 ± 7 olan 24'ü kadın olmak üzere toplam 39 hastadan oluşmaktaydı. Atorvastatin grubundaki hastalar 3-6 ay süre boyunca atorvastatin (p.o) + kolesterol düşürücü diyet protokolüne, diyet grubundakiler ise sadece diyet protokolüne tabi tutuldu. Atorvastatin grubuna dahil edilecek hastaların total kolesterol ($p<0.001$), LDL ($p=0.001$), trigliserit ($p=0.024$), ALT ($p=0.001$) ve AST ($p=0.047$) değerleri diyet grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksekti. Yaş ve cinsiyet açısından her iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamaktaydı (Tablo 2). Sol ventrikül ve sol atriyum sistolik fonksiyonlarında, sol ventrikül diyastolik fonksiyon parametrelerinde ve doku doppler ölçümlerinde atorvastatin grubunda daha yüksek olan IVRT dışında ($p=0.025$) her iki grup arasında anlamlı bir değişiklik bulunmamaktaydı (Tablo-3, Tablo-4, Tablo-5).

Tablo-2: Çalışma başındaki Hastaların Demografik Lipid Profili, Karaciğer ve Kas Enzimleri Karşılaştırılması

		Atorvastatin+Diyet	Diyet	p
Yas	yıl	48±7	48±7	0.796
Kadın-Cinsiyet		16	8	1
Total Kolesterol	mg/dl	279±26	243±30	<0.001
Trigliserit	mg/dl	182±64	133±53	0.024
LDL	mg/dl	201±25	169±22	0.001
HDL	mg/dl	41±9	47±12	0.154
ALT	IU/lt	23±8	15±3	0.001
AST	IU/lt	21±6	17±2	0.047
CK		87±47	75±39	0.431

LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, **HDL:** Yüksek yoğunluklu lipoprotein, **ALT:** Alanin transaminaz, **AST:** Aspartat transaminaz, **CK:** Kreatin kinaz

Tablo-3: Çalışma Başında Sol Ventrikül Boyutları ve Sistolik İşlevleri Belirleyen M-mod Ölçümleri

		Atorvastatin+Diyet	Diyet	p
Aort kökü	cm	3.1±0.36	3.0±0.28	0.460
LAD	cm	3.2±0.34	3.3±0.29	0.298
SepD	cm	0.9±0.14	0.9±0.14	0.561
LVEDD	cm	4.5±0.66	4.7±0.63	0.263
PWD	cm	0.8±0.09	0.8±0.12	0.970
LVESD	cm	3.3±0.64	3.3±0.57	0.844
EF	%	60.8±4.14	62.6±3.9	0.159
FS	%	33.8±5.99	33.7±3.08	0.960

LAD: Sol atriyum sistol sonu anuluslar arası çap, SepD: Septum diyastolik kalınlık, LVEDD: Sol ventrikü diyastolik çap, PWD: Posterior duvar diyastolik kalınlığı, LVESD: Sol ventrikül sistolik çapı, EF: Sol ventrikül enjeksiyon fraksiyonu, FS: Fraksiyonel kısalma.

Tablo-4: Sol Ventrikül Tüm Duvarların ve Sağ Ventrikül Serbest Duvarın Doku Dopler Karşılaştırması

	Atorvastatin+Diyet	Diyet	p
S _{mas} , m/sn	0.08±0.01	0.08±0.01	0.287
E _{mas} , m/sn	0.11±0.02	0.10±0.02	0.533
A _{mas} , m/sn	0.10±0.02	0.10±0.03	0.896
S _{mal} , m/sn	0.09±0.01	0.09±0.01	0.718
E _{mal} , m/sn	0.13±0.03	0.12±0.02	0.354
S _{nal} , m/sn	0.10±0.02	0.10±0.03	0.653
S _{pos} , m/sn	0.09±0.01	0.09±0.01	0.639
E _{pos} , m/sn	0.14±0.03	0.13±0.02	0.819
A _{pos} , m/sn	0.11±0.03	0.11±0.03	0.868
S _{ant} , m/sn	0.09±0.01	0.08±0.01	0.178
E _{ant} , m/sn	0.11±0.02	0.11±0.02	0.598
A _{ant} , m/sn	0.09±0.02	0.10±0.03	0.600
S _{inf} , m/sn	0.09±0.01	0.09±0.01	0.399
E _{inf} , m/sn	0.12±0.03	0.12±0.03	0.731
A _{inf} , m/sn	0.11±0.03	0.11±0.03	0.931
S _{rv} , m/sn	0.14±0.03	0.13±0.02	0.167
E _{rv} , m/sn	0.15±0.02	0.14±0.03	0.398
A _{rv} , m/sn	0.16±0.04	0.16±0.04	0.865

S: Sistolik dalga, E: E dalgası, A: A dalgası, mas: Mitral anuler septum, mal: Mitral anuler lateral, pos: Posterior, ant: Anterior, inf: İnférieur, rv: Sağ ventrikül serbest duvar

Tablo-5: Giriş Sol Atriyum-Sol Ventrikül Alan, Hacim, Çap Ölçümleri ile Pulmoner Ven ve Mitral Akım Diyastolik İşlev Parametrelerinin Karşılaştırılması

		Atorvastatin+Diyet	Diyet	p
LADias.V	cm³	47.3±19.6	42.2±12.0	0.328
LASis.V	cm³	18.5±9.4	16.1±7.2	0.364
LADias.A	cm²	17.5±3.8	16.6±2.9	0.388
LASis.A	cm²	9.8±2.4	9.1±2.2	0.366
LADias.Ç	cm	5.5±0.6	5.5±0.8	0.805
LASis.Ç	cm	4.4±0.6	4.4±0.5	0.712
LAEF	%	61.6±6.0	62.8±6.6	0.558
E	m/sn	0.78±0.14	0.78±0.14	0.923
A	m/sn	0.69±0.13	0.71±0.13	0.700
E/E'		7.33±1.35	7.68±1.72	0.452
EDT	msn	195.5±35.5	198.9±49.6	0.794
Adur	msn	93.2±17.3	99.2±19.6	0.292
EaccZ	msn	49.2±9.7	51.3±13.7	0.555
IVRT	msn	101.2±16.1	114.5±21.7	0.025
IVCT	msn	38.1±13.6	45.6±17.9	0.124
ET	msn	263.6±27.5	275.3±35.2	0.224
Tei		0.53±0.10	0.59±0.17	0.143
Mit Exc	cm	1.36±0.21	1.27±0.13	0.134
PV Sis	m/sn	0.62±0.06	0.59±0.12	0.276
PV Dias	m/sn	0.55±0.06	0.53±0.08	0.559
PV A	m/sn	0.39±0.12	0.40±0.07	0.816
LVVol.Sis	cm³	32.9±11.4	27.6±9.9	0.121
LVA.Sis	cm²	15.6±9.3	12.9±3.1	0.240
LVÇ.Sis	cm	5.51±0.6	5.45±0.8	0.771
LVVol.Dias	cm³	85.8±26.0	72.3±29.1	0.114
LVA.Dias	cm²	26.7±5.5	25.5±5.6	0.482
LVÇ.Dias	cm	7.32±0.8	7.33±0.9	0.972
LVEF Sim.	%	61.6±5.0	64.4±4.5	0.063

LADias.V: Sol atriyum diyastolik hacim, **LASis.V:** Sol atriyum sistolik hacim, **LADiasA:** Sol atriyum diyastolik alan, **LASisA:** Sol atriyum sistolik alan, **LADias.Ç:** Sol atriyum diyastolik uzun eksen çap, **LASis.Ç:** Sol atriyum sistolik uzun eksen çap, **LAEF:** Sol atriyum ejeksiyon fraksiyonu, **E/E':** Sol atriyum mitral diyastolik zirve akım hızı/Septal anular doku dopler zirve hareket hızı, **EDT:** E deselerasyon zamanı, **Adur:** A süresi, **EaccZ:** E akselerasyon zamanı, **IVRT:** İzovolumik relaksasyon zamanı, **IVCT:** İzovolumik kontraksiyon zamanı, **ET:** Ejeksiyon süresi, **Tei:** (IVCT+IVRT)/ET, **Mit Exc:** Mitral Anuler Excursion, **PV Sis:** Pulmoner ven sistolik dalga hızı, **PV Dias:** Pulmoner ven diyastolik dalga hızı, **PV A:** Pulmoner ven atriyal sistol ters akım dalga hızı, **LVVol.Sis:** Sol ventrikül sistolik hacim, **LVA.Sis:** Sol ventrikül sistolik alan, **LVÇ.Sis:** Sol ventrikül sistolik uzun eksen çap, **LVVol.Dias:** Sol ventrikül diyastolik hacim, **LVA.Dias:** Sol ventrikül diyastolik alan, **LVÇ.Dias:** Sol ventrikül diyastolik uzun eksen çap, **LVEF Sim.:** Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (Simpson metoduyla)

4.2. Çalışma Öncesi ve Sonrası Biyokimyasal Parametrelerde Değişme

Çalışma sonrasında atorvastatin grubunda total kolesterol ($p<0.001$), trigliserit ($p<0.001$) ve LDL ($p<0.001$) değerlerinde anlamlı azalma saptanırken CK seviyelerinde tedavi öncesine kıyasla anlamlı artış izlendi ($p<0.001$) (Tablo-6). Diyet grubunda ise bu parametrelerde anlamlı bir değişim saptanmadı (Tablo-7).

Tablo-6: Atorvastatin Grubundaki Hastaların Lipid Profili, Karaciğer ve Kas Enzimleri Değişimlerinin Tedavi Öncesi ve Sonrası Karşılaştırılması

		Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	p
Total Kolesterol	mg/dl	279±26	180±28	<0.001
Trigliserit	mg/dl	182±64	147±67	<0.001
LDL	mg/dl	201±25	109±28	<0.001
HDL	mg/dl	41±9	40±9	0.412
ALT	IU/lt	23±8	25±8	0.426
AST	IU/lt	21±6	23±8	0.492
CK		87±47	100±47	0.021

LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, ALT: Alanin transaminaz, AST: Aspartat transaminaz, CK: Kreatin kinaz

Tablo-7: Diyet Grubundaki Hastaların Lipid Profili, Karaciğer ve Kas Enzimleri Değişimlerinin Tedavi Öncesi ve Sonrası Karşılaştırılması

		Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	p
Total Kolesterol	mg/dl	243±30	232±32	0.091
Trigliserit	mg/dl	133±53	127±76	0.593
LDL	mg/dl	169±22	158±23	0.082
HDL	mg/dl	47±12	48±13	0.453
ALT	IU/lt	15±3	15±3	0.278
AST	IU/lt	17±2	18±2	0.235
CK		75±39	83±74	0.525

LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, ALT: Alanin transaminaz, AST: Aspartat transaminaz, CK: Kreatin kinaz

4.3. Sol Ventrikül Sistolik İşlevleri ve Çapları ile Sol Atriyum Boyutlarının Karşılaştırılması

Sonuçlar Tablo-8 ve Tablo-9'da verilmiştir. Tedavi öncesine göre sol ventrikül sistolik fonksiyonlarında ve sol kalp boyutlarında her iki grupta da anlamlı bir değişim izlenmedi. Atorvastatin grubunda aort kökü çapında anlamlı ölçüde azalma saptanırken (p=0.037), diyet kolunda ise septum kalınlığında anlamlı düzeyde çap azalması izlendi (p=0.019).

Tablo-8: Atorvastatin Grubundaki Hastaların Sol Ventrikül Boyutları ve Sistolik İşlevleri Belirleyen M-mod Ölçümlerinin Tedavi Öncesi ve Sonrası Karşılaştırılması

		Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	p
Aort kökü	cm	3.1±0.36	3.0±0.35	0.037
LAD	cm	3.2±0.34	3.2±0.34	0.676
SepD	cm	0.9±0.14	0.9±0.11	0.856
LVEDD	cm	4.5±0.66	4.6±0.51	0.517
PWD	cm	0.8±0.09	0.9±0.09	0.252
LVESD	cm	3.3±0.64	3.1±0.40	0.226
EF	%	60.8±4.14	62.1±3.62	0.229
FS	%	33.8±5.99	33.2±2.49	0.674

LAD: Sol atriyum sistol sonu anuluslar arası çap, SepD: Septum diyastolik kalınlık, LVEDD: Sol ventrikül diyastolik çap, PWD: Posterior duvar diyastolik kalınlığı, LVESD: Sol ventrikül sistolik çapı, EF: Sol ventrikül enjeksiyon fraksiyonu, FS: Fraksiyonel kısalma.

Tablo-9: Diyet Grubundaki Hastaların Sol Ventrikül Boyutları ve Sistolik İşlevleri Belirleyen M-mod Ölçümlerinin Tedavi Öncesi ve Sonrası Karşılaştırılması

		Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	p
Aort kökü	cm	3.0±0.28	3.0±0.25	0.887
LAD	cm	3.3±0.29	3.1±0.32	0.088
SepD	cm	0.9±0.14	0.9±0.13	0.019
LVEDD	cm	4.7±0.63	4.9±0.50	0.580
PWD	cm	0.8±0.12	0.8±0.11	0.750
LVESD	cm	3.3±0.57	3.3±0.35	0.355
EF	%	62.6±3.9	60.8±3.0	0.233
FS	%	33.7±3.08	32.4±2.14	0.395

LAD: Sol atriyum sistol sonu anuluslar arası çap, SepD: Septum diyastolik kalınlık, LVEDD: Sol ventrikül diyastolik çap, PWD: Posterior duvar diyastolik kalınlığı, LVESD: Sol ventrikül sistolik çapı, EF: Sol ventrikül enjeksiyon fraksiyonu, FS: Fraksiyonel kısalma.

4.4. Sol Ventrikül - Sol Atriyum Sistolik Fonksiyonlarının, Pulmoner Ven Dalgalarının ve Diyastolik Fonk. Parametrelerinin Karşılaştırılması

Tablo-10: Atorvastatin Grubundaki Hastaların Sol Atriyum-Sol Ventrikül Alan, Hacim, Çap Ölçümleri ile Pulmoner Ven ve Mitral Akım Diyastolik İşlev Parametrelerinin Tedavi Öncesi ve Sonrası Karşılaştırılması

		Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	p
LADias.V	cm ³	47.3±19.6	49.8±19.9	0.464
LASis.V	cm ³	18.5±9.4	19.2±9.3	0.740
LADias.A	cm ²	17.5±3.8	18.3±5.1	0.334
LASis.A	cm ²	9.8±2.4	9.9±2.7	0.827
LADias.Ç	cm	5.5±0.6	5.6±0.9	0.589
LASis.Ç	cm	4.4±0.6	4.4±0.8	0.939
LAEF	%	61.6±6.0	62.1±6.0	0.753
E	m/sn	0.78±0.14	0.80±0.15	0.379
A	m/sn	0.69±0.13	0.66±0.12	0.192
E/E'		7.33±1.35	7.27±1.66	0.868
EDT	msn	195.5±35.5	182.6±22.7	0.022
Adur	msn	93.2±17.3	89.1±10.9	0.233
EaccZ	msn	49.2±9.7	52.4±12.0	0.277
IVRT	msn	101.2±16.1	97.1±13.4	0.150
IVCT	msn	38.1±13.6	39.6±12.0	0.655
ET	msn	263.6±27.5	275.7±23.3	0.055
Tei		0.53±0.10	0.49±0.07	0.087
Mit Exc	cm	1.36±0.21	1.41±0.20	0.281
PV Sis	m/sn	0.62±0.06	0.63±0.07	0.870
PV Dias	m/sn	0.55±0,06	0.57±0.06	0.153
PV A	m/sn	0.39±0,12	0.41±0.07	0.633
LVVol.Sis	cm ³	32.9±11.4	34.3±9.2	0.487
LVA.Sis	cm ²	15.6±9.3	15.5±5.7	0.965
LVC.Sis	cm	5.51±0.6	5.63±0.6	0.263
LVVol.Dias	cm ³	85.8±26.0	87.7±21.1	0.631
LVA.Dias	cm ²	26.7±5.5	27.5±3.9	0.329
LVC.Dias	cm	7.32±0.8	7.48±0.6	0.329
LVEF Sim.	%	61.6±5.0	60.9±3.5	0.593

LADias.V: Sol atriyum diyastolik hacim, **LASis.V:** Sol atriyum sistolik hacim, **LADiasA:** Sol atriyum diyastolik alan, **LASisA:** Sol atriyum sistolik alan, **LADias.Ç:** Sol atriyum diyastolik uzun eksen çap, **LASis.Ç:** Sol atriyum sistolik uzun eksen çap, **LAEF:** Sol atriyum ejeksiyon fraksiyonu, **E/E':** Sol atriyum mitral diyastolik zirve akım hızı/Septal anular doku dopler zirve hareket hızı, **EDT:** E deselerasyon zamanı, **Adur:** A süresi, **EaccZ:** E akselerasyon zamanı, **IVRT:** İzovolumik relaksasyon zamanı, **IVCT:** İzovolumik kontraksiyon zamanı, **ET:** Ejeksiyon süresi, **Tei:** (IVCT+IVRT)/ET, **Mit Exc:** Mitral Anuler Excursion, **PV Sis:** Pulmoner ven sistolik dalga hızı, **PV Dias:** Pulmoner ven diyastolik dalga hızı, **PV A:** Pulmoner ven atriyal sistol ters akım dalga hızı, **LVVol.Sis:** Sol ventrikül sistolik hacim, **LVA.Sis:** Sol ventrikül sistolik alan, **LVC.Sis:** Sol ventrikül sistolik uzun eksen çap, **LVVol.Dias:** Sol ventrikül diyastolik hacim, **LVA.Dias:** Sol ventrikül diyastolik alan, **LVC.Dias:** Sol ventrikül diyastolik uzun eksen çap, **LVEF Sim.:** Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (Simpson metoduyla)

Tablo-11: Diyet Grubundaki Hastaların Sol Atriyum-Sol Ventrikül Alan, Hacim, Çap Ölçümleri ile Pulmoner Ven ve Mitral Akım Diyastolik İşlev Parametrelerinin Tedavi Öncesi ve Sonrası Karşılaştırılması

		Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	p
LADias.V	cm ³	42.2±12.0	46.7±18.9	0.187
LASis.V	cm ³	16.1±7.2	17.2±6.8	0.283
LADias.A	cm ²	16.6±2.9	16.8±3.3	0.379
LASis.A	cm ²	9.1±2.2	9.2±2.2	0.485
LADias.Ç	cm	5.5±0.8	5.5±0.5	0.330
LASis.Ç	cm	4.4±0.5	4.3±0.5	0.943
LAEF	%	628±6.6	62.9±8.4	0.981
E	m/sn	0.78±0.14	0.71±0.13	0.082
A	m/sn	0.71±0.13	0.67±0.19	0.765
E/E'		7.68±1.72	7.69±1.85	0.986
EDT	msn	198.9±49.6	206.0±47.3	0.341
Adur	msn	99.2±19.6	97.0±10.8	0.920
EaccZ	msn	51.3±13.7	54.2±12.1	0.372
IVRT	msn	1145±21.7	104.5±17.0	0.566
IVCT	msn	45.6±17.9	42.0±13.1	0.877
ET	msn	275.3±35.2	287.9±25.1	0.265
Tei		0.59±0.17	0.51±0.09	0.370
Mit Exc	cm	1.27±0.13	1.37±0.28	0.253
PV Sis	m/sn	0.59±0.12	0.57±0.08	0.251
PV Dias	m/sn	0.53±0.08	0.54±0.09	0.841
PV A	m/sn	0.40±0.07	0.37±0.04	0.429
LVVol.Sis	cm ³	27.6±9.9	29.8±7.3	0.941
LVA.Sis	cm ²	12.9±3.1	13.3±2.5	0.970
LVÇ.Sis	cm	545±0.8	5.5±0.7	0.699
LVVol.Dias	cm ³	72.3±29.1	73.3±21.5	0.361
LVA.Dias	cm ²	25.5±5.6	25.6±3.1	0.814
LVÇ.Dias	cm	7.33±0.9	7.2±0.8	0.875
LVEF Sim.	%	64.4±4.5	62.0±4.5	0.202

LADias.V: Sol atriyum diyastolik hacim, **LASis.V:** Sol atriyum sistolik hacim, **LADiasA:** Sol atriyum diyastolik alan, **LASisA:** Sol atriyum sistolik alan, **LADias.Ç:** Sol atriyum diyastolik uzun eksen çap, **LASis.Ç:** Sol atriyum sistolik uzun eksen çap, **LAEF:** Sol atriyum ejeksiyon fraksiyonu, **E/E':** Sol atriyum mitral diyastolik zirve akım hızı/Septal anular doku dopler zirve hareket hızı, **EDT:** E deselerasyon zamanı, **Adur:** A süresi, **EaccZ:** E akselerasyon zamanı, **IVRT:** İzovolumik relaksasyon zamanı, **IVCT:** İzovolumik kontraksiyon zamanı, **ET:** Ejeksiyon süresi, **Tei:** (IVCT+IVRT)/ET, **Mit Exc:** Mitral Anuler Excursion, **PV Sis:** Pulmoner ven sistolik dalga hızı, **PV Dias:** Pulmoner ven diyastolik dalga hızı, **PV A:** Pulmoner ven atriyal sistol ters akım dalga hızı, **LVVol.Sis:** Sol ventrikül sistolik hacim, **LVA.Sis:** Sol ventrikül sistolik alan, **LVÇ.Sis:** Sol ventrikül sistolik uzun eksen çap, **LVVol.Dias:** Sol ventrikül diyastolik hacim, **LVA.Dias:** Sol ventrikül diyastolik alan, **LVÇ.Dias:** Sol ventrikül diyastolik uzun eksen çap, **LVEF Sim.:** Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (Simpson metoduyla)

Sonuçlar Tablo-10 ve Tablo-11 'de gösterilmiştir. Atorvastatin grubunda yalnızca E dalgasının deselerasyon zamanında anlamlı ölçüde artış saptanırken (p=0.022), diyet grubunda hiçbir parametrede anlamlı fark saptanmadı.

4.5. Ventrikül Doku Doppler Parametrelerinin Karşılaştırılması

Sonuçlar Tablo-12 ve Tablo-13'de gösterilmiştir. Atorvastatin grubunda lateral mitral anuler A zirve dalga hızında (p=0.019), anterior duvar zirve A dalga hızında (p=0.049) ve sağ ventrikül serbest duvar S dalga hızında anlamlı azalma (p=0.042) saptandı Diyet kolunda inferior duvar S dalga zirve hızı (p=0.046) ve E' dalga zirve hızında anlamlı ölçüde azalma saptandı

Tablo-12: Atorvastatin Grubundaki Hastaların Sol Ventrikül Tüm Duvarların ve Sağ Ventrikül Serbest Duvarın Doku Doppler Ölçümlerinin Tedavi Öncesi ve Sonrası Karşılaştırması

	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	p
S _{mas} , m/sn	0.08±0.01	0.11±0.14	0.395
E _{mas} , m/sn	0.11±0.02	0.11±0.02	0.497
A _{mas} , m/sn	0.10±0.02	0.12±0.13	0.501
S _{mal} , m/sn	0.09±0.01	0.09±0.01	0.218
E _{mal} , m/sn	0.13±0.03	0.12±0.03	0.079
A _{mal} , m/sn	0.10±0.02	0.09±0.01	0.019
S _{pos} , m/sn	0.09±0.01	0.09±0.01	0.126
E _{pos} , m/sn	0.14±0.03	0.13±0.03	0.510
A _{pos} , m/sn	0.11±0.03	0.10±0.02	0.097
S _{ant} , m/sn	0.09±0.01	0.08±0.01	0.175
E _{ant} , m/sn	0.11±0.02	0.11±0.03	0.700
A _{ant} , m/sn	0.09±0.02	0.08±0.02	0.049
S _{inf} , m/sn	0.09±0.01	0.09±0.01	0.361
E _{inf} , m/sn	0.12±0.03	0.15±0.11	0.330
A _{inf} , m/sn	0.11±0.03	0.10±0.02	0.123
S _{rv} , m/sn	0.14±0.03	0.13±0.02	0.042
E _{rv} , m/sn	0.15±0.02	0.15±0.02	0.538
A _{rv} , m/sn	0.16±0.04	0.15±0.04	0.329

S: Sistolik dalga, E: E dalgası, A: A dalgası , **mas**: Mitral anuler septum, **mal**: Mitral anuler lateral, **pos**: Posterior, **ant**: Anterior, **inf**: İnférieur, **rv**: Sağ ventrikül serbest duvar

Tablo-13: Diyet Grubundaki Hastaların Sol Ventrikül Tüm Duvarların ve Sağ Ventrikül Serbest Duvarın Doku Dopler Ölçümlerinin Tedavi Öncesi ve Sonrası Karşılaştırması

	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	p
S_{mas} , m/sn	0.08±0.01	0.07±0.01	0.436
E_{mas} , m/sn	0.10±0.02	0.09±0.03	0.753
A_{mas} , m/sn	0.10±0.03	0.09±0.01	0.833
S_{mal} , m/sn	0.09±0.01	0.09±0.01	0.883
E_{mal} , m/sn	0.12±0.02	0.11±0.03	0.091
S_{nal} , m/sn	0.10±0.03	0.09±0.02	0.887
S_{pos} , m/sn	0.09±0.01	0.08±0.01	0.075
E_{pos} , m/sn	0.13±0.02	0.12±0.03	0.053
A_{pos} , m/sn	0.11±0.03	0.10±0.02	0.841
S_{ant} , m/sn	0.08±0.01	0.08±0.01	0.436
E_{ant} , m/sn	0.11±0.02	0.10±0.02	0.152
A_{ant} , m/sn	0.10±0.03	0.08±0.02	0.235
S_{inf} , m/sn	0.09±0.01	0.08±0.01	0.046
E_{inf} , m/sn	0.12±0.03	0.10±0.03	0.029
A_{inf} , m/sn	0.11±0.03	0.11±0.03	0.813
S_{rv} , m/sn	0.13±0.02	0.13±0.02	0.356
E_{rv} , m/sn	0.14±0.03	0.14±0.03	0.641
A_{rv} , m/sn	0.16±0.04	0.15±0.03	0.599

S: Sistolik dalga, **E:** E dalgası, **A:** A dalgası, **mas:** Mitral anuler septum, **mal:** Mitral anuler lateral, **pos:** Posterior, **ant:** Anterior, **inf:** İnférieur, **rv:** Sağ ventrikül serbest duvar

Diyet kolunda inferior duvar S dalga zirve hızı (p=0.046) ve E' dalga zirve hızında (p=0.029) anlamlı ölçüde azalma saptandı. Posterior duvar S ve E' dalgası zirve hızlarında ise azalma yönünde eğilim mevcuttu (sırasıyla p=0.075, p=0.053).

Tablo-14: Doku Doppler Global Sistolik ve Diyastolik İşlevlerin Karşılaştırılması ve Diyastolik İşlev Değerlendirilmesinde Kullanılan Temel Parametrelerle İlgili Diğer İstatistiksel Değerlendirmeler

	Atorvastatin+Diyet	Diyet	p
E/E' Azalma	15	4	0.113
Tei Fark	0.036±0.103	0.038±0.149	0.955
DT Fark	12.9±26.9	-13.7±49.8	0.036
IVRT Fark	4.1±13.9	3.1±18.8	0.852
Tei Azalma	14	7	0.815
E/E'<8	5	3	0.872
Global E	12.8±0.3	10.9±2.7	0.068
Global S	9.5±2.8	8.3±0.9	0.145

Her iki grupta E/E' oranında azalma saptanan hasta sayılarının tüm grupla kıyaslandığında anlamlı fark izlenmedi (p=0.113). Tei oranının başlangıca göre değişimi (Tei fark, p=0.955) ve azalma saptanan hastaların sayıları (Tei Azalma) karşılaştırıldığında da anlamlı fark izlenmedi. E/E' oranı 8'in altında olan hasta sayıları (E/E'<8) her grup için ayrı ayrı değerlendirildiğinde her iki grup arasında anlamlı fark izlenmedi (p=0.872). DDG yöntemiyle ölçülen E' ve S dalgalarının tüm duvarlardaki zirve hız değerlerinin toplamıyla oluşturduğumuz sonuçlar değerlendirildiğinde ise S dalga toplamında (Global S) her iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmazken (p=0.145), E' toplamı (Global E) atorvastatin grubunda diyet grubuna göre daha yüksek olmaya yatkındı. (12,8±0.3'e karşı 10,9±2,7 p=0.068). Başlangıca göre her grubun ortalama IVRT ölçümündeki artış (IVRT fark), ve ortalama EDT ölçümlerindeki azalma (DT Fark) karşılaştırıldığında ise IVRT Fark'ta her iki grup arasında anlamlı fark izlenmezken, DT Fark'ta atorvastatin grubu lehine anlamlı ölçüde azalma izlendi (12,9±26,9'e karşı -13,7±49,8, p=0.036) (Tablo 14).

5. TARTIŞMA

Çalışma sonucunda ekokardiyografik metodla tayin edilmiş sol ventrikül diyastolik işlevlerinde statin tedavisi ile klinik olarak anlamlı sayılabilecek bir düzelme saptanamadı. Bu hastalarda sonuçları etkileyecek ve diyastolik işlev bozukluğuna neden olacak herhangi bir komorbid durum bulunmamaktaydı. Şimdiye kadar yapılmış birçok çalışmada koroner arter hastalığı tanısı almış hasta gruplarında statin tedavisinin mortalite üzerine katkısı net olarak tespit edilmişti. Statinlerin bu hasta gruplarındaki olumlu etkisi ön planda lipid profilinde göstermiş olduğu olumlu etkinin bir yansıması olarak düşünülmekteydi. Aterosklerotik plağın ilerlemesini durduran bu etki intravasküler ultrason çalışmalarında da gösterildi.⁵⁸ Bununla birlikte izole dislipidemi, obezite, diyabet veya hipertansiyon tanısı almış hastalarda da beraberinde koroner arter hastalığı olmaksızın diyastolik işlevlerin bozulabildiği bildirilmiştir.⁵⁹⁻⁶²

Dislipidemi hastalarında görülen diyastolik işlev bozukluğunun sebebi tam olarak açıklığı kavuşmuş değildir. Patofizyolojisinde dislipidemiye bağlı gelişmiş olan inflamasyon, damar duvar gerginliğinin artışı veya immun sistem işlev bozukluğu gibi nedenlerin tek başına ya da birlikte rol aldığı düşünülmektedir.^{63,64} Statinlerde mevcut olan pleotropik etkilerin (immün modülatör, antitrombotik, anti inflamatuvar ve endotel fonksiyonları üzerine olumlu etkiler) bu mekanizmalar üzerindeki olumlu yönde etkisi, diyastolik işlev bozukluğu ile ilişkili olası faydayı açıklayabilir.^{65,66} Sola ve ark.'nın non-iskemik kalp yetersizliği hastalarında yaptığı çalışmada 12 aylık atorvastatin kullanımı sonrasında sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda artış, sol ventrikül çaplarında ve inflamatuvar belirteçlerin düzeylerinde azalma saptanmıştır.⁶⁷ Node ve ark. ise idyopatik dilate kardiyomyopati hastalarda 14 haftalık simvastatin tedavisi sonrasında sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda artış, plasma BNP ve inflamasyon belirteçlerinin düzeylerinde de azalma saptamışlardır.¹

Diğer bir çalışmada LDL seviyesi 130-230 mg/dl arasında olan 30 izole hiperkolesterolemi hastası plasebo (n=6), 10 mg atorvastatin (n=13) ve 80mg atorvastatin (n=13) tedavisi alan üç ayrı gruba randomize edildi.⁶⁸ Her grupta başlangıçta dobutamin stress ekokardiyografi esnasında DDG tekniğiyle ölçümler yapıldı. Üç ve altı aylık takip sonrası tüm

gruaplarda bu test tekrarlandı. Üçüncü ve altıncı ayın sonunda yapılan değerlendirmede üç grup arasında sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonuna atorvastatin tedavisiyle olumlu bir katkı gözlenmedi. Altıncı ayın sonunda istirahat halindeki S dalga zirve hızında anlamlı bir fark gözlenmezken, düşük doz dobutamin infüzyonu sonrasında atorvastatin alan iki grupta atorvastatin dozu ile ilişkisi olmaksızın plasebo grubuna kıyasla S dalgasında anlamlı artış olduğu saptandı ($p=0.008$). E' dalga hızında ise yalnızca istirahat halinde ve 80mg atorvastatin alan gruba has artış yönünde eğilim saptandı ($p=0.08$). Çalışmamızda ise benzer şekilde toplam E' dalga zirve hızında atorvastatin alan grupta diyet grubuna kıyasla artış eğilimi mevcuttu ($p=0.068$). Tüm duvarlardaki sistolik dalga zirve hızlarının toplamı ise anlamlı bir farklılık arz etmiyordu ($p=0.145$). Buna ilaveten transmitral akım PW doppler ölçümüyle elde ettiğimiz her grubun başlangıca göre EDT ortalamasındaki değişimi karşılaştırdığımızda (DT Fark) ise atorvastatin grubunda diyet grubuna kıyasla anlamlı ölçüde azalma mevcuttu ($p=0.036$).

Xu ve ark.'nın anjiyotensin II infüzyonu sonrası hipertansif hale getirilmiş farelerle yapmış oldukları 4 hafta takip süreli bir çalışmada, LDL seviyesinde anlamlı düşüğe neden olmayacak dozdaki pravastatin infüzyonunu saline infüzyonu ile karşılaştırdılar.⁶⁹ Diyastolik işlevlerdeki etki mitral E/A oranındaki ve IVRT süresindeki değişimle değerlendirildi. Çalışma sonucunda her iki grup arasında sistolik işlevlerde farklılık olmamasına rağmen posterior duvar kalınlığında ve IVRT süresinde başlangıca göre anlamlı artış, E/A oranında ise anlamlı ölçüde azalma saptanmış, benzer değişiklikler pravastatin kullanan grupta anlamlı düzeye ulaşmamıştır. Pravastatin bu etkisinin PCR (polymerase chain reaction) metodu ile tayin ettikleri TGF-beta (transforming growth faktör), kollajen-1, matriks metalloproteinaz 2 ve 3, ANF (atriyal natriüetik faktör), IL-6, TNF-alfa ve ROCK-1 gen ekspresyonlarında azalma, endotelial nitrik oksit sentaz ekspresyonu ile artmayla birlikte olduğunu saptamışlardır. Bu bulgular statinlerin diyastolik işlevler üzerindeki olumlu etkisinin pleotropik etkileriyle ilişkili olduğunu desteklemektedir. Çalışmamızda ise hiçbir hastada hipertansiyon mevcut olmayıp Xu ve ark. yapmış olduğu çalışmadaki örneklerin hipertansif hale getirilen fareler olduğu düşünüldüğünde buldukları olumlu yöndeki etkinin anjiyotensin II'nin miyokardiyal remodelingi ve fibrozisi tetikleyici etkisinin gen ekspresyonu düzeyindeki blokajıyla bağlantılı olduğu düşünülebilir. Bilindiği gibi anjiyotensin II damar duvar direncini arttırmakta, endotel işlev bozukluğuna yol açmakta ve sonuç itibarıyla artmış artışına da neden olmaktadır. Anjiyotensin II reseptör blokajıyla bu mekanizma üzerinden de olumlu bir

etki sağlanmış olabilir.

Fukuta ve ark.'nın sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu korunmuş (LVEF>%50) 137 kalp yetersizliği hastasıyla yapmış oldukları çalışmada 21±12 aylık takip sonunda ACE inhibitörü, beta bloker ve kalsiyum kanal blokerleri ile sağkalım üzerinde anlamlı ölçüde fayda saptanmamışken, statin tedavisiyle sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı ölçüde artış saptadılar (p=0.006).⁵ Statin tedavisi alan grupta başlangıç LDL seviyeleri belirgin olarak daha yüksekti (p=0.01). Çalışma sonunda statin grubundaki hastaların LDL değerleri statin almayan gruptaki hastalarla benzerdi. Ayrıca statin alan grupta herhangi bir nedenle hastaneye yatış ihtiyacı olmamış hastaların sağkalım oranlarının statin almayan gruba kıyasla daha yüksek olmaya istatistiksel olarak yakınlık mevcuttu (p=0.082). Çalışmamızda ise alım kriterleri içinde diyastolik kalp yetersizliği şartı yoktu ve hasta sayısı görece olarak azdı. Takip süresi ise bu çalışmaya kıyasla daha kısaydı (3 ay). Komorbid bir hastalık ve kalp yetersizliği ile ilişkili semptomlar da mevcut değildi. Takip süresince hiçbir hastada diyastolik işlev bozukluğu ile ilişkili hastaneye yatış veya herhangi bir sebeple ölüm gerçekleşmedi. Bu nedenlerle hastalarda klinik faydaya yönelik bir değerlendirme yapılması çalışmanın amacını aşmaktaydı.

Mizuguchi ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada ise LDL 140 mg/dl olan 30 hasta 12 ay boyunca pitavastatin 1 veya 2mg/gün (n=15) ile plasebo gruplarına (n=15) randomize edildi.⁷⁰ Ekokardiyografik olarak transmitral akım hızları, DDG yöntemi ile sol ventrikül sistolik ve diyastolik işlevleri değerlendirildi. Takip sonunda inferior duvar S dalgasında plasebo grubuna kıyasla anlamlı ölçüde artış izlendi (p<0.01). Inferior duvar ve posterior duvar E' zirve dalga hızında ise plasebo grubuna kıyasla anlamlı artış izlendi (sırasıyla p<0.01, p<0.01). Çalışmamızda da diyet grubunda posterior duvar S dalga zirve hızında (p=0.075), E' zirve hızında (p=0.053) azalma yönünde eğilim, inferior duvar S dalga zirve hızında (p=0.046) ve E' zirve hızında (p=0.029) ise istatistiksel olarak anlamlı ölçüde azalma mevcuttu. Bu durum atorvastatin tedavisi alan grupta saptanmamıştır. Tüm duvarların E' dalgası zirve hız değerlerinin toplamı (Global E) karşılaştırıldığında ise atorvastatin grubunda daha yüksek olmaya yakınlık izlendi (12,8±0.3 'e karşı 10,9±2,7 p=0.068). Mizuguchi ve ark.'nın çalışmasındaki bulgularla örtüşen bu değerler, statin tedavisinin sol ventrikül bölgesel diyastolik ve sistolik işlevlerine olumlu etkileri olduğu yönünde bir fikir verebilir. Çalışmamızda takip süresinin daha kısa oluşu ve diyet grubuna dahil edilen hastaların sayısının daha az oluşu bu etkinin istatistiksel anlamlılık seviyesine ulaşamayışını kısmen açıklayabilir

5.1. Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın kısıtlılıklarından ilki LDL değeri 190mg/dl'nin üzerindeki hasta gruplarında randomizasyon yapılmayıp sadece statin grubuna dahil edilmeleri idi. Bu nedenle statin grubu hastaların diyet grubuna kıyasla ortalama total kolesterol (279 ± 26 mg/dl 'ye karşı 243 ± 30 mg/dl $p < 0.001$), LDL (201 ± 25 mg/dl'ye karşı 169 ± 22 mg/dl, $p < 0.001$) ve TG (182 ± 64 mg/dl'ye karşı 133 ± 53 mg/dl, $p < 0.024$) düzeyleri yüksekti

Bununla birlikte statin grubundaki hastaları sabit doz atorvastatin tedavisi uygulanmamış olup 10-20-40 mg gibi farklı dozlarda tedavi uygulanmıştır. Diyastolik işlev parametrelerindeki olumlu yönde katkının istatistiksel anlamlılık düzeylerine ulaşmama nedenlerinden biri de pleotropik mekanizmalar üzerinden beklediğimiz olumlu etkinin yüksek dozlarda daha belirgin olması olabilir.⁶⁸ İkinci olarak çalışmamızda takip süresininin (3 ay) benzer çalışmalardaki ortalama takip süresine (6 aydan) göre daha kısa olup bu sürenin beklenen değişikliklerin ortaya çıkması için yeterli olmayabileceği düşünülmüştür. Oysaki diğer çalışmalar ışığında bakıldığında statinlerle uzun süreli tedavide etkinliğin daha da belirgin olduğu düşünülebilir. Bu sebeple 3 aylık sonuçlarını değerlendirdiğimiz bu çalışmaya halen hasta alımı devam etmektedir. 6 ve 12 aylık takip sonuçları ayrıca değerlendirilecektir. Üçüncü olarak her iki grupta da hasta sayısının az oluşu sonuçların istatistiksel gücünü azalttığı düşünülebilir. Son olarak yapılan ilk ve son ölçümleri farklı klasörlerde muhafaza etmemize rağmen tek gözlemcinin değerlendirme değişkenliği (intraobserver variabilite) ihtimali göz önünde bulundurulmalıdır. Çalışmanın tedavi öncesi ve sonrası ekokardiyografik değerlendirmeleri tek bir çalışmacı tarafından gerçekleştirilmiştir. Çalışmacı gözlemci içi değişkenlik tayini için rastgele seçilen 10 hastada, yapmış olduğu ilk ekokardiyografik ölçümden 2 hafta sonra tekrar ekokardiyografik ölçümleri tekrarlamıştır. Her iki ölçüm değerleri arasındaki mutlak fark gözlemci içi değişkenlik “intraobserver variabilite” olarak değerlendirilmiş ve bu değer kappa (κ) katsayısı olarak isimlendirilmiştir. Yapılan analiz sonrasında κ katsayısı 0.96 ± 0.1 olarak hesaplanmış olup gözlemci içi değişkenlik katsayısı çok güçlü korelasyon göstermiştir.

6.SONUÇ

Mevcut çalışmalar ışığında izole hiperkolesterolemi tanısı almış hastalarda uygulanan statin tedavisinin sol ventrikül diyastolik işlevleri üzerine olumlu etkilerinin olduğunu kesin olarak söylemek mümkün değildir. Bununla birlikte kısa takip süresine rağmen çalışmamızda elde ettiğimiz verilere dayanarak mitral inflow üzerinden ve pulmoner ven dalgaları ile yaptığımız ölçümlerle elde edilen diyastolik işlev parametrelerinde olmasa da, doku doppler yöntemi ile yapmış olduğumuz ölçümlerle elde ettiğimiz parametrelerde statin tedavisiyle olumlu yönde bir değişiklik eğilimi olduğu saptandı.

Çalışmamızda umut verici bulgular elde edilmiş olmasına karşın bu konuda geniş çaplı, değişik hasta gruplarını içeren, randomize ve prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğu açıktır.

7.ÖZET

Giriş: Hiperkolesterolemi kardiyovasküler patolojilerin gelişiminde önemli bir yere sahip olan risk faktörlerindedir. Statinlerin ise LDL seviyelerini düşürmelerinden ziyade pleotropik etkilere de sahip olduğu bilinen bir gerçektir. Bu çalışma sol ventrikül sistolik işlevleri korunmuş izole hiperkolesterolemili hastalarda statin tedavisinin ekokardiyografik metodla tayin ettiğimiz sol ventrikül diyastolik işlevleri üzerindeki etkinliği araştırmak amacıyla düzenlenmiştir.

Materyal-Metod: Sistolik işlevleri normal izole hiperkolesterolemi tanısı almış ($LDL \geq 160$ mg/dl) 39 hasta 3 ay boyunca 26'sı atorvastatin+diyet protokolüne, 13'ü ise yalnızca diyet protokolüne randomize edildi. Sol ventrikül sistolik ve diyastolik işlevleri transmitral akım hızları, pulmoner ven dalgaları ve sol ventrikül doku dopler teknikleri ile ekokardiyografik olarak değerlendirildi.

Bulgular: Üç aylık takip sonunda diyet grubunda posterior duvar S dalga zirve hızında ($p=0.075$), E' zirve hızında ($p=0.053$) azalma yönünde eğilim, inferior duvar S dalga zirve hızında ($p=0.046$) ve E' zirve hızında ($p=0.029$) ise istatistiksel olarak anlamlı ölçüde azalma mevcuttu. Bu durum atorvastatin tedavisi alan grupta saptanmadı. Transmitral akım PW doppler ölçümüyle elde ettiğimiz EDT ortalamasını karşılaştırdığımızda ise atorvastatin grubunda diyet grubuna kıyasla anlamlı ölçüde azalma mevcuttu($p=0.036$). Tüm duvarların E' dalga zirve hızlarının toplamında atorvastatin grubundaki yükseklikte ise istatistiksel olarak anlamlı olmaya mevcuttu($12,8 \pm 0.3$ 'e karşı $10,9 \pm 2,7$ $p=0.068$)

Sonuç: Bu çalışmada izole hiperkolesterolemi tanısı almış hastalarda statin tedavisiyle sol ventrikül doku doppler parametrelerinde diyet grubunda saptanan bölgesel düzeyde sistolik ve diyastolik işlev bozukluğu izlenmemiştir. Gerçek etkinliğin tayin edilebilmesi için daha uzun takip süreleri içeren, geniş çaplı ve çok merkezli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Statin, diyastolik işlev bozukluğu, ekokardiyografi

8.SUMMARY

Introduction: Hypercholesterolemia is a well-established risk factor for the development of cardiovascular events. Statins have pleiotropic effects beyond reducing the low-density lipoprotein-cholesterol (LDL-C) concentration. This study sought to determine whether treatment with atorvastatin affects left ventricular diastolic functions in patients with hypercholesterolemia and preserved LV ejection fraction (LVEF), using echocardiography

Study Design and Methods: A total of 39 patients with hypercholesterolemia (≥ 160 mg/dl for LDL-C) were randomized to either administration of atorvastatin+low fat diet (n=26) or only low fat diet (n=13) for 3 months. LV systolic and diastolic functions were evaluated by measuring transmitral flow velocity, pulmonary vein flow velocity and the motion velocities of left ventricular walls using pulsed Doppler, tissue velocity

Results: During the follow-up period, there was a trend towards decrease in peak systolic motion velocity (p=0.075) and peak E' wave velocity (p=0.053) of the LV posterior wall and statistically significant decrease in peak systolic motion velocity (p=0.046) and peak E' wave velocity (p=0.029) of the LV inferior wall in diet group. There were no significant changes in same regions in the atorvastatin group. In sum of E' peak velocities of LV walls (Global E) there was a trend toward being higher in atorvastatin group (12,8 \pm 0.3 v.s 10,9 \pm 2,7 p=0.068). Also mean transmitral flow E wave deceleration time decreased in atorvastatin group, respectively (p=0.036).

Conclusion: In this study, there were statistically trends toward or significant decrease in some of the regional LV wall motion velocities in diet group, but atorvastatin group not. Future studies that will include more patients and longer follow-up period will provide more definitive results about this matter.

Key Words: Statin, diastolic dysfunction, echocardiography

9.KAYNAKLAR

1. Node K, Fujita M, Kitakaze M, Hori M, Liao JK. Short-term statin therapy improves cardiac function and symptoms in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 108: 839-843, 2003
2. Mozaffarian D, Nye R, Levy WC. Statin therapy is associated with lower mortality among patients with severe heart failure. *Am J Cardiol* 93: 1124-1129, 2004
3. Horwich TB, MacLellan WR, Fonarow GC. Statin therapy is associated with improved survival in ischemic and non-ischemic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 43:642-648, 2004
4. Mizuguchi Y, Oishi Y, Miyoshi H, Iuchi A, Nagase N, Oki T. Impact of Statin Therapy on Left Ventricular Function and Carotid Arterial Stiffness in Patients With Hypercholesterolemia *Circ J. Apr;72(4):538-44. 2008*
5. Fukuta H, Sane DC, Brucks S, Little WC. Statin therapy may be associated with lower mortality in patients with diastolic heart failure: a preliminary report. *Circulation* 112: 357-363, 2005.
6. Vaughan CJ, Gotto AM, Basson CT. The evolving role of statins in the management of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1-10.
7. Brown MS, Goldstein JL. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science* 986; 232: 34-47.
8. Scalia R. Statins and the response to myocardial injury. *Am J Cardiovasc Drugs* 2005; 5:163-170.
9. Ky B, Rader DJ. The effects of statin therapy on plasma markers of inflammation in patients without vascular disease. *Clin Cardiol* 2005; 28:67-70.
10. Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, et al. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N Engl J Med* 2001; 344:1959-1965.
11. Yeh ET. CRP as a mediator of disease. *Circulation* 2004; 109:III11-III14.

12. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350: 1495-1504.
13. Ridker PM, Pfeffer MA, Sacks F, Braunwald E. Longterm effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. The Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation* 1999; 100:230-235.
14. Albert MA, Danielson E, Rifai N, et al. Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: the pravastatin inflammation/ CRP evaluation (PRINCE): a randomized trial and cohort study. *JAMA* 2001; 286:64-70.
15. Calabro P, Chang DW, Willerson JT, et al. Release of C-reactive protein in response to inflammatory cytokines by human adipocytes linking obesity to vascular inflammation. *J Am Coll Cardiol* 2005; 9:9-99.
16. Hernandez-Perera O, Perez-Sala D, Navarro-Antolin J. Effects of the 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase inhibitors, atorvastatin and simvastatin, on the expression of endothelin-1 and endothelial nitric oxide synthase in vascular endothelial cells. *J. Clin Invest* 1998; 101: 2711-9.
17. Ohara Y, Peterson TE, Harrison DG. Hypercholesterolemia increases endothelial superoxide anion production. *J Clin Invest* 1993;91: 2546-51.
18. Ohara Y, Peterson TE, Sayegh HS, Subramanian RR, Wilcox JN, Harrison DG. Dietary correction of hypercholesterolemia in the rabbit normalizes endothelial superoxide anion production. *Circulation* 1995;92:898-903.
19. Inoue I, Goto S, Mizotani K, et al. Lipophilic HMG-CoA reductase inhibitor has an anti-inflammatory effect: reduction of mRNA levels for interleukin-1beta, interleukin-6, cyclooxygenase-2, and p22phox by regulation of peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPARalpha) in primary endothelial cells. *Life Sci* 2000;67:863-76.
20. Sukhova GK, Williams JK, Libby P, Statins reduce inflammation in atheroma of nonhuman primates independent of effects on serum cholesterol. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:1452-8.
21. Appleton CP, Hatle LK, Oh JK, Jensen JL. Doppler evaluation of left and right ventricular diastolic function a technical guide for obtaining optimal flow velocity recordings. *J Am Soc echocardiogr.* 1997,10.271-292
22. Kuecherer HF, Kusumoto F, Muhiudeen IA et al. Pulmonary venous flow patterns by trans esophageal pulsed doppler echocardiography; relation to parameters of left ventricular

- systolic and diastolic function Am. Heart journal 1991;122:1693-93
23. Ishida Y, Meisner JS, Tsujioka K, et al. Left ventricular filling dynamics; influence of left ventricular relaxation and left atrial pressure, *Circulation* 1986 ;74 ;187-189
 24. Choong CY, Harrmann HC, Weyman AE, Fifer MA. Preload dependency of doppler derived indices of left ventricular diastolic function in humans. *J Am Coll Card.* 1987;10;800-80
 25. Fleming AD, Xia X, McDicken WN, et al. Myocardial velocity gradients detected by doppler imaging. *Br J radiol.* 1994 ;67,679-688
 26. Rashingani A, Danoghey L, Nozaki S, et al. New approaches to evaluation of LV function; Assessment of transmural myocardial velocity gradients and diastolic relaxation rates by doppler tissue imaging, *Circulation* 1994 ;90:327
 27. Pakla P, Lange A, Fleming AD, et al. Differences in myocardial velocity gradients measured throughout the cardiac cycle in patients with hypertrophic cardiomyopathy, athletes and patients with left ventricular hypertrophy due to hypertension *J Am Coll Card.* 1997;30;760-768
 28. Uematsu M, Miyatake K, Tanaka N, et al. Myocardial velocity gradient as a new indicator of regional left ventricular contraction; detection by two dimensional tissue doppler imaging technique *J Am Coll Card.* 1995;26;217-223
 29. Brun P, Triboilloy C, Duval AM, et al. Left ventricular flow propagation during early filling is related to wall relaxation; a color M mode doppler analysis *J Am Coll of cardiology* 1992 ;20:420 -432
 30. Kitabake A, Inoue M, Asao M, Tanouchi J, Masuyama T, Abe H, Morita H, Seanda S, Transmittal blood flow reflecting diastolic behaviour of the Left ventricle in the health and disease study by pulsed doppler technique. *Jpn. Circ. J:* 1982;46;92.
 31. Appleton CP, Hatle L, Popp RL. Relation of transmural velocity patterns to left ventricular diastolic dysfunction; new sights from a combined hemodynamic and doppler echocardiographic study. *J Am Coll Card:* 1988 ;12;426-440
 32. Little WC, Ohno M, Kitzman DW, et al. Determination of left ventricular chamber stiffness from the time for deceleration of early left ventricular filling, *Circ.* 1995;92;1933-1939
 33. Courtois M, Kovacs SJ, Ludbrook PA, Transmittal pressure flow velocity relation; importance of regional pressure gradients in the left ventricle during

- diastole. *Circ.*1988;78,661-667
34. Thomas JD, Weyman AE, Echocardiographic doppler evaluation of left ventricular diastolic dysfunction ; physics and physiology. *Circ.*1991;84;997-990
 35. Miyatake K, Okamoto M, Kinoshita N et al. Augmentation of left atrial contribution of left ventricular inflow with aging as assessed by intracardiac doppler flowmetry. *Am Coll. Card.*1984;53;586-589
 36. Naqvi TZ, Neyman G, Broyde A, et al. Comparison of myocardial tissue doppler with conventional transmitral doppler in left ventricular hypertrophy. *J. Am Soc. Echo* 2001;14;1153-1160
 37. Matsuda Y, Tomöa Y, Moritani K, et al. Assessment of left atrial function in patients with hypertensive heart disease. *Hypertension* 1986 ;(:779-789)
 38. Courtois M, Verrd Z, Barzilai B et al. The transmitral pressure –flow velocity relation ; effect of abrupt preload reduction. *Circ.* 1988;78;1459-1468
 39. Sohn DW, Chai IH, Lee DJ, et al. Assessment of mitral annular velocity by doppler tissue imaging in evaluation of left ventricular diastolic dysfunction. *J Am Coll. Card.*1997;30;760-768
 40. Brunnazzi MC, Chirillo F, Pasquillani M, et al. Estimation of left ventricular diastolic pressures from precordial pulsed wave doppler analysis of pulmonary venous and mitral flow. *Am Heart Jour.* 1994 ;128 ;293.
 41. Nishimura RA, Abel MD, Hatle HK, Tajik J, Relation of pulmonary vein to mitral flow velocities by transesophageal doppler echocardiography; Effect of different loading condition. *Circ.*1990 ;81;1488
 42. Masuyama T, Lee JM, Tamai M, Tanouchi J, Kitabake A, et al. Pulmonary venous flow velocity pattern as assessed with transthoracic PW doppler echocardiography in subjects without cardiac disease. *Am J. Card.*1991 ; 67;1396
 43. Keren G, Sherez J, Megidish R; et al. Pulmonary venous flow pattern its relation to cardiac dynamics ; a pulsed doppler echocardiographic study. *Circ.*1985;71;1105-11
 44. De marchi SF, Boden muller M, Lai DL, seiler C, Pulmonary Venous flow velocity patterns in 404 individuals without cardiovascular disease. *Heart* 2001;85;23-29
 45. Miyatake K, Yamagishi M, Tanaka N, et al. New method for evaluating left ventricular wall motion by color-coded tissue doppler imaging: in vitro and in vivo studies. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:717-724

46. Nagueh SF, Kopelen HA, Quinones MA. Assessment of left ventricular filling pressures by Doppler in the presence of atrial fibrillation. *Circulation* 1996;94:2138-2145
47. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, et al. Doppler Tissue imaging: A noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1527-1533
48. Oki T, Tabata T, Yamada H, et al. Left ventricular diastolic properties of hypertensive patients measured with pulsed tissue doppler imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 1998;11:1106-1112
49. Puleo JA, Aranda JM, Weston MW, et al. Noninvasive detection of allograft rejection in heart transplant recipients by use of Doppler tissue imaging. *J Heart Lung Transplant* 1998;17:176-184
50. Naqvi TZ, Neyman G, Broyde A et al. Comparison of tissue Doppler with conventional transmitral doppler in left ventricular hypertrophy. *J Am Soc Echocardiogr* 2001;14:1153-1160
51. Nagueh SF, Sun H, Kopelen HA, et al. Hemodynamic determinants of the mitral annulus diastolic velocities by tissue Doppler *J Am Coll Cardiol* 2002;37:278-285
52. Stugaard M, Smisteh DA, Risoe C, Ihlen H. Intraventricular early filling during acute myocardial ischemia: assessment by multigated color M-mode Doppler echocardiography. *Circulation* 1993;88:2705
53. Ling D, Rankin JS, Edwards CH II, et al. Regional diastolic mechanics of the left ventricle in the conscious dog. *Am J Physiol* 1979;236:H323-H330
54. Grossman W, McLaurin LP, Rolett EL. Altering in the left ventricular relaxation and diastolic compliance in congestive cardiomyopathy. *Cardiovasc Res* 1979;13:514-522
55. Cohen GI, Pietrolungo JF, Thomas JD, Klein A. A practical guide to assessment of ventricular diastolic dysfunction using doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:1753-1760
56. Garcia MJ, Smedira NG, Greengard NL, et al. Color M-mode doppler flow propagation velocity is a preload insensitive index of left ventricular relaxation ;animal and human validation *J Am Coll Cardiol* 2000;35:201-208
57. Moller JE, Poulsen SH, Sondergaard E, Egstrup K. Preload dependence of color M-mode doppler flow propagation velocity in controls and in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Soc Echo* 2000;13:902-909

58. Takagi T, Yoshida K, Akasaka T, Hozumi T, Morioka S, Yoshikawa J. Intravascular ultrasound analysis of reduction in progression of coronary narrowing by treatment with pravastatin. *Am J Cardiol* 79: 1673-1676, 1997
59. de las Fuentes L, Waggoner AD, Brown AL, Davila-Roman VG. Plasma triglyceride level is an independent predictor of altered left ventricular relaxation. *J Am Soc Echocardiogr* 2005; 18: 1285 – 1291.
60. Stoddard MF, Tseuda K, Thomas M, Dillon S, Kupersmith J. The influence of obesity on left ventricular filling and systolic function. *Am Heart J* 1992; 124:694 – 699.
61. Shishehbor MH, Hoogwerf BJ, Schoenhagen P, Marso SP, Sun JP, Li J, et al. Relation of hemoglobin A1c to left ventricular relaxation in atients with type 1 diabetes mellitus and without overt heart disease. *Am J Cardiol* 2003; 91: 1514– 1517.
62. Oki T, Tabata T, Yamada H, Wakatsuki T, Mishiro Y, Abe M, et al. Left ventricular diastolic properties of hypertensive patients measured by pulsed tissue Doppler imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 1998; 11: 1106– 1112.
63. Zile MR, Brutsaert DL. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure, part I: diagnosis, prognosis, and measurement of diastolic function. *Circulation*. 2002;105:1387– 1393.
64. Zile MR, Brutsaert DL. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure, part II: causal mechanisms and treatment. *Circulation*. 2002;105:1503–1508.
65. Liao JK. Effects of statins on 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibition beyond low-density lipoprotein cholesterol. *Am J Cardiol*. 2005;96:24F–33F
66. Liao JK, Laufs U. Pleiotropic effects of statins. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2005;45:89– 118
67. Sola S, Mir MQ, Lerakis S, Tandon N, Khan BV. Atorvastatin improves left ventricular systolic function and serum markers of inflammation in nonischemic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 332 – 337.
68. Bountiukos M, Rizzello V, Krenning BJ, Bax JJ, Kertai MD, Vourvouri EC, et al. Effect of atorvastatin on myocardial contractile reserve assessed by tissue Doppler imaging in moderately hypercholesterolemic patients without heart disease. *Am J Cardiol* 2003; 92: 613 – 616.
69. Xu Z, Okamoto H, Akino M, Onozuka H, Matsui Y, Tsutsui H. Pravastatin Attenuates Left Ventricular Remodeling and Diastolic Dysfunction in Angiotensin II-Induced Hypertensive

Mice J Cardiovasc Pharmacol. 2008 Jan;51(1):62-70.

70. Mizuguchi Y, Oishi Y, Miyoshi H, Iuchi A, Nagase N, Oki T. Impact of Statin Therapy on Left Ventricular Function and Carotid Arterial Stiffness in Patients With Hypercholesterolemia Circ J. 2008 Apr;72(4):538-44.

10.ŞEKİL VE TABLOLAR LİSTESİ

10.1. Tablolar

Tablo 1: Değişik diyastolik işlev parametrelerinin normalde ve farklı diyastolik işlev bozukluğu derecelerinde aldığı değerler

Tablo 2: Çalışma başındaki Hastaların Demografik Lipid Profili, Karaciğer ve Kas Enzimleri Karşılaştırılması

Tablo 3: Çalışma Başında Sol Ventrikül Boyutları ve Sistolik İşlevleri Belirleyen M-mod Ölçümleri

Tablo 4: Sol Ventrikül Tüm Duvarların ve Sağ Ventrikül Serbest Duvarın Doku Dopler Karşılaştırması

Tablo 5: Giriş Sol Atriyum-Sol Ventrikül Alan, Hacim, Çap Ölçümleri ile Pulmoner Ven ve Mitral Akım Diyastolik İşlev Parametrelerinin Karşılaştırılması

Tablo 6: Atorvastatin Grubundaki Hastaların Lipid Profili, Karaciğer ve Kas Enzimleri Değişimlerinin Tedavi Öncesi ve Sonrası Karşılaştırılması

Tablo 7: Diyet Grubundaki Hastaların Lipid Profili, Karaciğer ve Kas Enzimleri Değişimlerinin Tedavi Öncesi ve Sonrası Karşılaştırılması

Tablo 8: Atorvastatin Grubundaki Hastaların Sol Ventrikül Boyutları ve Sistolik İşlevleri Belirleyen M-mod Ölçümlerinin Tedavi Öncesi ve Sonrası Karşılaştırılması

Tablo 9: Diyet Grubundaki Hastaların Sol Ventrikül Boyutları ve Sistolik İşlevleri Belirleyen M-mod Ölçümlerinin Tedavi Öncesi ve Sonrası Karşılaştırılması

Tablo 10: Atorvastatin Grubundaki Hastaların Sol Atriyum-Sol Ventrikül Alan, Hacim, Çap Ölçümleri ile Pulmoner Ven ve Mitral Akım Diyastolik İşlev Parametrelerinin Tedavi Öncesi ve Sonrası Karşılaştırılması

Tablo 11: Diyet Grubundaki Hastaların Sol Atriyum-Sol Ventrikül Alan, Hacim, Çap

Ölçümleri ile Pulmoner Ven ve Mitral Akım Diyastolik İşlev Parametrelerinin Tedavi Öncesi ve Sonrası Karşılaştırılması

Tablo 12: Atorvastatin Grubundaki Hastaların Sol Ventrikül Tüm Duvarların ve Sağ Ventrikül Serbest Duvarın Doku Dopler Ölçümlerinin Tedavi Öncesi ve Sonrası Karşılaştırması

Tablo 13: Diyet Grubundaki Hastaların Sol Ventrikül Tüm Duvarların ve Sağ Ventrikül Serbest Duvarın Doku Dopler Ölçümlerinin Tedavi Öncesi ve Sonrası Karşılaştırması

Tablo 14: Doku Doppler Global Sistolik ve Diyastolik İşlevlerin Karşılaştırılması ve Diyastolik İşlev Değerlendirilmesinde Kullanılan Temel Parametrelerle İlgili Diğer İstatistiksel Değerlendirmeler

10.2. Şekiller

Şekil 1: Kolesterol sentezinin basamakları

Şekil 2: Wiggers döngüsü

Şekil 3: Değişik diyastolik işlev bozukluğu derecelerinde EKG ile eş zamanlı mitral akım, pulmoner ven akımı, doku doppleri örnekleri

Şekil 4: Farklı diyastolik fonksiyon derecelerinde transmitral akımlarının karşılaştırılması

Şekil 5: Normal mitral annüler doku dopler görüntüsü

Şekil 6: Renkli M- mod görüntülerden propogasyon velositesinin ölçümü

11. ÖZGEÇMİŞ

1980 yılında İstanbul'da doğdum. İlkokulu 1985-1990 yılları arasında Emin Ali Yaşin İlkokulu'nda, ortaokulu 1990-1993 yılları arasında Vedide Baha Pars Ortaokulu'nda, liseyi ise 1993-1997 yılları arasında Şehremini Süper Lisesi'nde tamamladım. Tıp eğitimime İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi'nde 1997 yılında başlayarak 2003 yılında mezun oldum. 2004 yılı Eylül TUS sınavı sonrasında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda uzmanlık öğrencisi olarak 8 ay boyunca görev aldım. 2005 Nisan TUS sınavı sonrasında Düzce Üniversitesi Düzce Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda kardiyoloji uzmanlık öğrencisi olarak göreve başladım.