

T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**İSKEMİK VE NON-İSKEMİK DİLATE
KARDİYOMİYOPATİ
HASTALARINDA AORTUN ELASTİK ÖZELLİKLERİ
VE DESENDAN AORTA RENKLİ M-MODE
PROPAGATION VELOSİTESİ (APV)'NİN
ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. MESUT GİTMEZ

DANIŞMAN

Doç. Dr. ALİ YILDIZ

ŞANLIURFA
2013

T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**İSKEMİK VE NON-İSKEMİK DİLATE
KARDİYOMİYOPATİ
HASTALARINDA AORTUN ELASTİK ÖZELLİKLERİ
VE DESENDAN AORTA RENKLİ M-MODE
PROPAGATION VELOSİTESİ (APV)'NİN
ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. MESUT GİTMEZ

DANIŞMAN

Doç. Dr. ALİ YILDIZ

ŞANLIURFA
2013

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile yetişmemde büyük katkıları olan Kardiyoloji Anabilim Dalı başkanı, tez danışmanım, değerli hocam, Doç. Dr. Ali YILDIZ'a,

Bilgilerinden istifade etme imkânı bulduğum diğer hocalarım Prof. Dr. Recep DEMİRBAĞ'a, Doç. Dr. Yusuf SEZEN'e, Doç. Dr. Asuman Biçer YEŐİLAY'a, Doç. Dr. Ünal GÜNTEKİN'e, Yard.Doç. Dr. Zekeriya KAYA'ya,

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma, kardiyoloji kliniğinin hemşire ve personeline; Tıp Fakültesi dekanlığı çalışanlarına,

Anjiyografi ünitesinde beraber çalıştığım Hale EREN'e, Abdullah KARAOĞLAN'a ve Abdullah SUNAR'a,

Sevgi ve desteklerini hep yanımda hissettiğim canım aileme teşekkür ederim.

Dr. Mesut GİTMEZ

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
KISALTMALAR	IV
ŞEKİLLER DİZİNİ	VI
TABLolar DİZİNİ	VII
ÖZET	VIII
ABSTRACT	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kardiyomiyopatiler	3
2.2. Dilate kardiyomiyopati	4
2.2.1. Tanım	4
2.2.2. Patofizyoloji	5
2.2.3. Nörohormonal aktivasyon	6
2.2.4. Sitokinler, mediyatörler	7
2.2.5. Etyoloji	8
2.3. İskemik dilate kardiyomiyopati	10
2.4. Non-iskemik dilate kardiyomiyopati	11
2.4.1. İdiyopatik dilate KMP	11
2.4.2. Peripartum dilate KMP	12
2.4.3. Alkolik dilate KMP	12
2.4.4. Taşikardi ile tetiklenen dilate KMP	13
2.4.5. Ailesel dilate KMP	13
2.4.6. Viral dilate KMP	14
2.5. İnen torasik aortanın M-mod akım yayılım hızı	14
2.6. Aortun elastik parametreleri	15
2.6.1. Arteriyal Sertlik	15
2.6.2. Arteriyal sertliğin mekanizmaları	16
2.6.3. Arteriyal Sertlik ile Koroner Arter Hastalığı Arasındaki İlişki	17
3. MATERYAL VE METOD	19
3.1. Hasta Popülasyonu ve Çalışma protokolü	19

3.2. Torasik inen aortanın renkli M-mod akım yayılım hızı ölçümü	20
3.3. Aortun elastik parametrelerinin ölçümü	21
3.4. İstatistiksel inceleme	22
4. BULGULAR	23
5. TARTIŞMA	42
6. SONUÇ	43
7. KAYNAKLAR	44

SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ

AD	: Aortik distensibilite
AoDÇ	: Aortun diyastolik çapı
AS	: Aortik sertlik (aortik stifness)
AoSÇ	: Aortun sistolik çapı
ANP	: Atriyal natriüretik peptit
APV	: İnen torasik aortada renkli M-mode akım yayılım hızı
BNP	: Beyin natriüretik peptit
CNP	: C tipi natriüretik peptit
DKM (DCM)	: Dilate kardiyomiyopati
DM	: Diyabetes mellitus
EKG	: Elektrokardiyografi
FMD	: Akım aracılı dilatasyon
HKM	: Hipertrofik kardiyomiyopati
HL	: Hiperlipidemi
HT	: Hipertansiyon
IL	: İnterlökin
ISFC	: Uluslar arası Kardiyoloji Derneği ve Federasyonu
KAH	: Koroner arter hastalığı
KİMK	: Karotid intima-media kalınlığı
KMP	: Kardiyomiyopati
KY	: Kalp yetmezliği
LVEF	: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu
LVDSÇ	: Sol ventrikül diyastol sonu çapı
LVSSÇ	: Sol ventrikül sistol sonu çapı

NBS	: Nabız basıncı
NO	: Nitrik oksit
RAAS	: Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi
RKM	: Restriktif kardiyomiyopati
ROS	: Reaktif oksijen radikalleri
TNF-alfa	: Doku nekrotizan faktör-alfa
VKİ	: Vücut kitle indeksi
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİLLER DİZİNİ

		Sayfa
Şekil 1.	Arteryal sertliğin oluşum mekanizmaları	17
Şekil 2.	İnen aortada APV ölçümü.	20
Şekil 3.	Aortun sistol ve diyastol sırasında çaplarının ölçümü.	21
Şekil 4.	Çalışma gruplarında APV'nin karşılaştırılması	26
Şekil 5.	Çalışma gruplarında aortik strain'in karşılaştırılması	27
Şekil 6.	Çalışma gruplarında aortik distensibilite'nin karşılaştırılması	28
Şekil 7.	Çalışma gruplarında asendan aorta sistolik çapının karşılaştırılması	29
Şekil 8.	Çalışma gruplarında asendan aorta diyastolik çapının karşılaştırılması	30
Şekil 9.	Aort propagasyon hızı ile serum glukoz düzeyinin korelasyonu	32
Şekil 10.	Aort propagasyon hızı ile aort sistolik çapının korelasyonu	33
Şekil 11.	Aort propagasyon hızı ile aort diyastolik çapının korelasyonu	34
Şekil 12.	Aort propagasyon hızı ile sol ventrikül sistolik çapının korelasyonu	35
Şekil 13.	Aort propagasyon hızı ile sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun korelasyonu	36
Şekil 14.	Aort propagasyon hızı ile aortik aortik strain'in korelasyonu	37
Şekil 15.	Aort propagasyon hızı ile aortik distensibilitenin korelasyonu	38

TABLolar DİZİNİ

	Sayfa
Tablo 1. Kardiyomiyopatilerin sınıflandırılması	3
Tablo 2. Kardiyomiyopati nedenleri	9
Tablo 3. Arteryal Sertlik Endeksleri	16
Tablo 4. Çalışmaya katılan hastaların demografik, antropometrik ve klinik özellikleri	23
Tablo 5. Çalışmaya katılan hastaların serum biyokimya değerleri	24
Tablo 6. Çalışmaya katılan hastaların ekokardiyografik parametreleri	25
Tablo 7. Aort propagasyon velositesi ile ilişkili parametreler	31
Tablo 8. Aortik strain ile ilişkili parametreler	39
Tablo 9. Aortik distensibilite ile ilişkili parametreler	41

ÖZET

Giriş ve amaç: Dilate kardiyomiyopati (DKM), normal sol ventrikül duvar kalınlığı ile beraber kasılma disfonksiyonu ve ventrikülde genişleme ile karakterize ilerleyici kalp kası hastalığıdır. Kardiyomiyopatinin kalıtsal hastalıkları, infeksiyonları ve toksinleri de içeren birçok nedenleri bulunmaktadır. Kuzey Amerika ve Avrupa’da iskemik kardiyomiyopati kardiyomiyopatilerin en sık görülen nedenidir. Bu nedenle iskemik ve noniskemik DKM hastalarında aortik strain (AS), aortik distensibilite (AD) ve aorta propagasyon hızı (APV) araştırılması amaçlandı.

Materyal ve metot: Kardiyoloji kliniğimize başvuran ve ekokardiyografik incelemesinde dilate kardiyomiyopati (DKM) ($LVEF \leq 50$ ve $LVEDD \geq 5,8$) tespit edilen ve KAH tanısı veya şüphesi ile koroner anjiyografi tetkiki yapılan hastalar dahil edilmiştir. Çalışmaya 50 iskemik DKM (≥ 50 koroner arter darlığı), 56 non-iskemik DKM (< 50 koroner arter darlığı), 53 koroner anjiyografisi normal olan kontrol grubu ve 50 koroner anjiyografi yapılmamış kontrol grubu dahil edildi. Yaş, cinsiyet, kilo, boy, biyokimyasal parametreler bakıldı ve ekokardiyografik olarak AS, AD, APV hesaplandı. Grupların sürekli değişkenler yönünden kıyaslanması tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve Kruskal Wallis testi ile yapılırken kategorik değişkenlerin kıyaslanması Pearson ki-kare testi ile yapıldı. APV, AS, ve AD’nin ilişkili olduğu parametreler Pearson korelasyon testi ile araştırılırken bu parametrelerin bağımsız belirleyicileri lineer regresyon analizi ile araştırıldı.

Bulgular: İskemik DKM ve non-iskemik DKM olan grupta hem kendi aralarında hem de kontrol gruplarına göre AS, AD, APV değerlerinde anlamlı farklılık izlenmiştir (hepsi için ANOVA $p < 0,001$). APV değeri AS ($r = 0,644$, $p < 0,001$) ve AD ($r = 0,601$, $p < 0,001$) değerleriyle anlamlı korelasyon göstermiştir.

Sonuçlar: Kritik koroner arter hastalığı olsun ya da olmasın APV dilate kardiyomiyopati varlığının ekokardiyografik bir belirtici olabilir.

Anahtar kelimeler: Aorta propagasyon hızı; aortik distensibilite; aortik strain; aortik sertlik; dilate kardiyomiyopati; koroner arter hastalığı.

ABSTRACT

INVESTIGATION of AORTIC ELASTIC PARAMETERS [AORTIC DISTENSIBILITY (AD) and AORTIC STRAIN (AS)] and AORTIC PROPAGATION VELOCITY in DILATED CARDIOMYOPATHY PATIENTS WITH or WITHOUT CRITICAL CORONARY ARTERY DISEASE

Background and aim: Dilated cardiomyopathy (DCM) is a progressive disease of heart muscle characterized by contractile dysfunction and ventricular dilatation with normal left ventricular wall thickness. There are many causes of cardiomyopathy including hereditary diseases, infections and toxins whereas ischemic cardiomyopathy is the most common cause of cardiomyopathies in North America and Europe. We aimed to investigate aortic strain (AS), aortic distensibility (AD) and aortic propagation velocity (APV) in DCM patients with either critical or non-critical coronary artery disease.

Material and methods: The patients who underwent coronary angiography with complaint of angina at our institution were included in the study. 50 DCM patients with critical coronary artery stenosis of $\geq 50\%$ in at least one epicardial coronary artery, 56 DCM patients with non critical coronary artery stenosis of $< 50\%$, 53 patients with normal coronary arteries and 50 control patients whom did not undergo coronary angiography were included in the study. Age, gender, weight, height, and biochemical parameters were noted and echocardiographic AS, AD, APV measurements were made. Groups were compared with either one way analysis of variance (ANOVA) or Kruskal Wallis tests with regard to continuous variables and Pearson chi-square test with regard to categorical variables. Pearson correlation was used to identify parameters correlated with APV, AS, AD whereas linear regression analysis was used to assess independent predictors of these parameters.

Results: There were significant differences among four groups with regard to AS (ANOVA $p < 0,001$), AD (ANOVA $p < 0,001$), APV (ANOVA $p < 0,001$). APV was significantly correlated with both AS ($r = 0,644$, $p < 0,001$) and AD ($r = 0,601$, $p < 0,001$).

Conclusions: APV might be an echocardiographic marker of DCM both in the presence and absence of critical coronary artery disease.

Keywords: Aortic distensibility; aortic propagation velocity; aortic stiffness; aortic strain; coronary artery disease; dilated cardiomyopathy.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Dilate kardiyomiyopati normal sol ventrikül duvar kalınlığı ile beraber kasılma disfonksiyonu ve ventrikülde genişleme ile karakterize ilerleyici kalp kası hastalığıdır. Dilate kardiyomiyopati kalp yetmezliği (KY)'nin üçüncü ve kalp naklinin birinci nedenidir (1).

Dilate kardiyomiyopati halen ABD'de yılda yaklaşık olarak 10000 ölüm ve 46000 hastane yatışından sorumludur. Tüm dünyada yaşanan popülasyonun önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir (2).

Miyokardiyal perfüzyon azalması ve bundan dolayı gelişen ventriküler fonksiyon azalması, endotel bağımlı koroner arterlerde vazodilatator kapasitenin azalması sonucu gelişebilmektedir. Yüksek sistemik vasküler rezistans nedeniyle oluşan periferik vazodilatasyonda azalma önyükte artışa neden olmaktadır. Önyük ve ard yükte artış kardiyak işyükünde artma ve semptomlarda kötüleşmeye neden olur. Endotel disfonksiyonu, KY olan hastalarda uzun dönem prognostik bir faktör olarak kullanılabilir (3,4).

Endotel disfonksiyonu koroner ve sistemik perfüzyonu olumsuz etkilemekte, bununla birlikte KY hastalarında morbidite ve mortalite üzerine önemli etkisi olan egzersiz kapasitesini azaltmaktadır. Damar duvarı içinde azalmış nitrik oksit (NO) biyoyararlanımı ve bol miktarda reaktif oksijen radikallerinin(ROS) oluşması endotel disfonksiyonun en önemli belirleyicisidir. NO ve ROS arasındaki dengesizlik esas olarak KY ilişkili nörohormonal aktivasyon sonucu oluşmaktadır (5).

Gelişmiş ülkelerde KY'nin en sık nedeni koroner arter hastalığı (KAH)'dır (6). Fizyopatolojik mekanizmanın sol ventrikül disfonksiyonu ya da KY semptomlarından KAH'nın sorumlu olduğu durumlar için iskemik kardiyomiyopati terimi kullanılmaktadır. Medikal olarak tedavi edilen iskemik kardiyomiyopati hastalarda görünüm oldukça kötüdür ve revaskülarizasyon ya da kardiyak transplantasyon ile tedavisi düşünülmelidir. Bu grupta revaskülarizasyon ayrıca kalp KY semptomlarını da belirgin düzeyde düzeltir (7,8).

Bu nedenle dilate kardiyomiyopati hastalarının iskemik nedenli olup olmadığının saptanması ve iskemi saptanan hastalarda revaskülarizasyon yapılması gereklidir.

Aortik sertlik aort duvarının mekanik gerilimini ve elastikiyetini yansıtan bir parametredir. Arteriyel sertleşme kardiyovasküler yaşlanmanın doğal bir sonucu olarak gelişirken bazı kardiyovasküler risk faktörleri bu sürecin hızlanmasına neden olmaktadır (9,10). Yapılan çalışmalarda, hipertansiyon, diabetes mellitus (DM), ateroskleroz, sigara içme ve yaşlanma ile birlikte aort sertliğinin arttığı gösterilmiştir. Aort sertliği kardiyovasküler mortalite ile yakından ilişkilidir. KAH varlığında, aort sertliğinin arttığı bilinmektedir (11). KAH ile aortik sertlik arasındaki ilişki; asendan aortanın koroner arterlerden kaynaklanan vazo vazorumlarla beslenmesi ve genellikle yaygın tutulum gösteren aterosklerozun koroner arterlerin yanı sıra aortu da etkilemesi ile açıklanabilir. KAH ciddiyeti ile aortun aterosklerozu arasında kuvvetli bir ilişkidir. Aortun aterosklerozu aortik sertlik üzerinde direkt etkiye sahiptir. M-Mode ekokardiyografik olarak ölçülen aortik sistol ve diyastol çapları aracılığıyla, aortik strain ve aortik distensibilite hesaplanabilir.

Güneş ve arkadaşları yaptığı bir çalışmada koroner ateroskleroz ile ilişkili karotid intima-media kalınlığı (KİMK) transtorasik ekokardiyografi ile ölçülen inen torasik aorta orijininin renkli M-mod ile ölçülen akım yayılım hızı (APV) ve akım aracılı dilatasyon (FMD) ile belirgin korele bulunmuşlardır. Ateroskleroza ikincil olarak arteriyal lümeninde rezistans oluşmakta olup bu da propagasyon akım hızında düşüşe neden olmaktadır. Güneş ve arkadaşları farklı çalışmalarda APV'nin KAH ile ilişkisini ortaya koymuşlardır (12,13). Kardiyomyopatilerin iskemik olup olmadığını araştırmak için girişimsel olmayan ekokardiyografik bir yöntem olarak APV kullanılabilir.

Bu çalışmada dilate kardiyomyopatisi olan hastalarda transtorasik ekokardiyografik inceleme ile aortun elastik özellikleri ve APV'nin altta yatan KAH varlığı ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kardiyomiyopatiler

Kardiyomiyopatiler genetik defektler, kardiyak miyosit hasarı veya miyokardiyal dokunun infiltrasyonu gibi birçok etken nedeniyle oluşan kalp kasının doğrudan tutulumunun olduğu hastalıklardır. Her ne kadar kardiyomiyopati tanısı perikardiyal, hipertansif, konjenital veya valvuler hastalıkların etyolojik olarak dışlanmasını gerektirse de, kardiyomiyopatinin hemodinamik ve klinik özellikleri, sıklıkla kesin tanı koymaya yetecek kadar ayırt edicidir. Tanı tekniklerindeki gelişmelerle birlikte kardiyomiyopati ciddi bir mortalite ve morbidite nedeni olarak kabul edilmeye başlanmış ve kardiyomiyopati ilişkili kalp yetmezliği insidansı ve prevalansı giderek artmaktadır (14).

Kardiyomiyopatilerin en yaygın kabul gören sınıflandırması, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve Uluslar arası Kardiyoloji Derneği ve Federasyonu (ISFC) tarafından yayınlanan sınıflandırmadır (Tablo.1) (15).

Tablo 1: Kardiyomiyopatilerin sınıflandırılması (15)

Hastalık	Tanım
Dilate	Sol veya iki ventrikülün de dilatasyonu ve bozuk kasılması
Hipertrofik	Sol ve/veya sağ ventrikül hipertrofisi, sıklıkla ve interventriküler septumu içeren asimetric hipertrofi
Restriktif	Sınırlı dolum ve normal veya normale yakın sistolik fonksiyona rağmen, bir veya iki ventrikülde de azalmış diyastolik çap
Aritmojenik sağ ventriküler	Sağ ve bir dereceye kadar sol ventrikül myokardiyumunda ilerleyen “fibrofatty” değişim
Sınıflandırılmamış	Herhangi bir sınıflamaya uymayan KMP’ler

WHO/ISCF sınıflamasında kardiyomiyopatiler baskın fizyopatolojik özelliklerine göre sınıflandırılırlar. 1) Dilate kardiyomiyopati (DKM); en yaygın

formdur, kardiyomiyopatilerin çoğundan sorumludur ve ventrikül dilatasyonu, kontraktil disfonksiyon ve kalp yetmezliği semptomları ile karakterizedir. 2) Hipertrofik kardiyomiyopati (HKM); Sol ventrikül hipertrofisi olarak ta bilinir. Sıklıkla interventriküler septumun asimetric tutulumu vardır ve hastalığın geç evrelerine kadar kontraktil fonksiyon korunur veya artar. 3) Restriktif kardiyomiyopati (RKM); batı ülkelerindeki en nadir formdur, diyastolik dolumun bozulması ve bazı olgularda ventrikülde endokardiyal skarlaşma ile kendini gösterir. Kardiyomiyopatiler arasındaki ayırım mutlak değildir ve sıklıkla örtüşmektedir. Özel anlamda HKM'li hastalarda duvar sertliği de artmıştır (miyokardiyal hipertrofinin sonucu olarak) ve RKM'nin bazı özellikleri mevcuttur. Kardiyomiyopatinin daha seyrek iki formu tanımlanmıştır: Aritmojenik sağ ventrikül kardiyomiyopatisi ve sınıflandırılmamış kardiyomiyopati. Bu son grup içerisinde fibroelastoz, minimal dilatasyonlu sistolik disfonksiyon ve belirgin trabekülasyonlar ve derin girintilerle birlikte yoğun endokardiyal kalınlaşma ile karakterize olağan dışı bir hastalık olan izole ventrikül dilatasyon yer alır. Bunun yanı sıra, HKM'nin geç dönemlerinde ventrikül dilatasyonu ve sistolik kalp yetmezliği oluşabilir ve DKM'yi taklit edebilir (16).

2.2. Dilate kardiyomiyopati

2.2.1. Tanım

Dilate kardiyomiyopati normal sol ventrikül duvar kalınlığı ile beraber kasılma disfonksiyonu ve ventrikülde genişleme ile karakterize ilerleyici kalp kası hastalığıdır. Sağ ventrikülde de genişleme ve disfonksiyon olabilir. Eksantrik hipertrofi nedeniyle kalbin total kitlesinde artış mevcuttur. Miyokardiyal yeniden yapılanma, azalmış ejeksiyon fraksiyonu ve stroke volüm, artmış kaviter volüm ve basınçlarıyla birlikte hemodinamik bozulmaya yol açar (17).

Dilate kardiyomiyopatiden bir veya birden fazla neden sorumlu olabilir. Miyokardiyumdaki normal müsküler fonksiyonda gelişen tüm değişiklikler, değişen derecelerdeki kompanzasyon mekanizmalarının sonucudur.

Fonksiyon bozukluğunun zamanlaması ve derecesi değişken olup semptomlarda da çizgisel bir seyir izlenmemektedir. Kardiyomiyopatili hastalarda asemptomatik sol ventrikül sistolik disfonksiyonu, sol ventrikül diyastolik

disfonksiyonu veya her ikisi olabilir. Kompansatuvar mekanizmalar yetersiz hale geldiğinde, hastalık kronik kalp yetmezliğinin semptomları ile kendini gösterir (18).

Devam eden ventrikül genişlemesi ve disfonksiyonu genel olarak sol ventrikül kasılma fonksiyonunda daha fazla düşüş ile beraber ilerleyici kalp yetmezliğine yol açar. Bu durum ventriküler ve supraventriküler aritmiler, ileti sistem anormallikleri, tromboemboli ve ani kardiyak ölümü içeren sonuçlar doğurur (18).

Dilate kardiyomiyopati halen ABD'de yılda yaklaşık olarak 10000 ölüm ve 46000 hastane yatışından sorumludur. Ayrıca idiyopatik dilate kardiyomiyopati kalp naklinin primer nedenidir (2).

Dilate kardiyomiyopati herhangi bir yaşta görülebilir. Ancak tüm dünyada yaşanan popülasyonun önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir.

2.2.2. Patofizyoloji

Dilate kardiyomiyopati hipertrofi olmadan ya da minimal hipertrofi ile birlikte sol ventrikül boşluk boyutlarında artış ile beraber ventrikülde sistolik disfonksiyonla karakterizedir. Hipertrofiye sol ventrikül kitlesinin boşluk boyutlarına oranıyla karar verilir. Dilate kardiyomiyopati kişilerde bu oran azalmıştır.

Kalp boşluk boyutlarındaki genişleme primer veya sekonder nedenlerden oluşabilmektedir. Dilate kardiyomiyopatiler sistolik ve diyastolik disfonksiyonların ikisiyle de ilişkilidir. Primer anomalide sistolik fonksiyon azalması ön plandadır. Bunu sistol sonu ve diastol sonu volümlerde artma izlemektedir (19,20).

İlerleyici ventriküler dilatasyon mitral ve triküspit yetmezliğine neden olur. Mitral yetmezliğide ventriküler duvar stresi ve sistol sonu hacimleri arttırırken kardiyak outputu azaltır.

Sistolik disfonksiyon ve kardiyak outputtaki azalma nedeniyle erken kompanzasyon atım hacmi, kalp hızı veya her ikisinde (kardiyak output= atım hacmi x kalp hızı) artış ile kompanse edilmektedir. Ayrıca periferik vasküler tonusta artış da buna eşlik etmektedir. Bu periferik tonustaki artış uygun kan basıncının sürdürülmesine yardım etmektedir. Ayrıca hemoglobin disosiasyon eğrisinde kayma ile birlikte doku oksijen alım oranında artış gözlenmiştir (21).

Düşük kardiyak outputta temel kompanzasyon Frank-Starling Kanunu ile açıklanmaktadır. Kalp kası ventriküler dolum sırasında ne kadar gerilirse o kadar

güçlü kontraksiyon meydana gelir ve daha fazla kan pompalayabilir. Bununla birlikte aşırı gerilme miyokardiyal kontraktıl bölümlerde yetmezliğe neden olmaktadır.

Bu kompensatuvar mekanizmalar dilate kardiyomiyopatili kişileride kısmi kompanzasyon ile semptomları baskılayıp tanıyı geciktirebilmektedir. Ayrıca, bu kompensatuvar mekanizmalar miyokardiyal hasar, disfonksiyon ve geometrik remodelingin (konsantrik yada eksantrik)'in daha da ilerlemesine yol açmaktadır (22).

2.2.3. Nörohormonal Aktivasyon

Kardiyak outputta ve organ perfüzyonunda meydana gelen azalma, adrenerjik sinir sistemi ve renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS)'in uyarılmasına yol açar. Bu nörohormonal aktivasyon arjinin vazopressin salınmasını ve natriüretik peptit salgılanmasını da içerir. Başlangıçta kompanzasyon sağlamasına rağmen takip eden süreçte hastalığın daha da ilerlemesine neden olur (23).

Adrenerjik sinir sistemi aktivasyonu dopamin ve özellikle norepinefrin düzeylerinin önemli derecede artmasına yol açar. Artan sempatik tonus ve azalan parasempatik aktivite, kardiyak performans (beta adrenerjik reseptörler) ve periferik tonusu (alfa adrenerjik reseptörler) artırır. Bu maruziyet miyokardiyumdaki reseptörlerde down regülasyon ve reseptör cevabında azalmayla sonuçlanır. Ayrıca egzersize dolaşımsal katekolaminlerin cevabında da azalma oluşur. Kompanzasyon nedeniyle katekolamin düzeylerindeki artış, kardiyak disfonksiyonu daha da kötüleştirir. Ayrıca, periferik vasküler tonusun artmasına yolaçan alfa-adrenerjik reseptörlerin uyarılması, kardiyak outputtaki azalmayı kötüleştirir ve miyokardiyal iş yükünü artırır. Dolaşımdaki norepinefrin düzeyleri ile sağ kalım arasında korelasyonun negatif olduğu bilinmektedir (24,25).

RAAS aktivasyonu konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda kritik role sahiptir. Anjiyotensin-II sistemik vasküler rezistansı arttırarak norepinefrin gibi etki oluşturur. Ayrıca, Anjiyotensin-II sodyum ve su retansiyonunu kolaylaştıran ve miyokardiyal fibrozisde rol oynayan aldosteron sekresyonunu da artırır (25).

Hipotalamustan arjinin vazopressin salınması hem ozmotik (hiponatremi) hem de ozmotik olmayan (diürez, hipotansiyon, anjiyotensin-II) uyarı ile kontrol edilmektedir. Arjinin vazopressin periferik vasküler kasılmaya yol açabilmektedir. Bu da böbreklerden serbest su atılımını azaltmaktadır (26).

Dilate kardiyomiyopati ile birlikte özgün olarak natriüretik peptit düzeyleri artmaktadır. İnsan vücudundaki natriüretik peptidler atrial natriüretik peptit (ANP), beyin natriüretik peptit (BNP) ve C tipi natriüretik peptit (CNP)'i içermektedir. ANP primer olarak atriyumdan (özellikle sağ atriyum) salınmaktadır. Sağ atriyumdaki gerilme bunun salınması için önemli bir uyarıdır. ANP'nin etkileri, vazodilatasyon, hücre büyümesinde azalma, diürez, ve aldosteron inhibisyonunu içermektedir. BNP başlangıçta beyin dokusunda tanımlanmasına rağmen, volüm ve basınç aşırı yüküne cevap olarak ventriküllerden salgılanmaktadır. BNP, vazodilatasyon ve natriüreze sebep olur (27).

Nörohormonal aktivasyona karşıt düzenleyici cevap olarak prostaglandin ve bradikinin salınımı olmaktadır. Bunlar tanımlanan kompasatuvar mekanizmalara etkili derecede karşı koyamaz (28).

Kardiyak outputtaki azalma nedeniyle oluşan kompanzasyon, dekompanzasyonu daha da kötüleştirmektedir. Bundan dolayı kardiyomiyopatilere yönelik gerçekçi en başarılı medikal tedavi modaliteleri bu nörohormonal cevapları değiştirmeyi temel almıştır.

2.2.4. Miyokardiyal Hasarın Mediyatörleri Olan Dolaşımsal Sitokinler

Doku nekrotizan faktör-alfa (TNF-alfa) kardiyak hasarın tüm formları ile ilişkilidir. Kardiyomiyopatilerde TNF-alfa ventriküler fonksiyonun kötüleşmesi ile ilişkilidir. Ancak bunun mekanizması tam anlaşılammıştır. Sol ventrikül fonksiyonlarında ilerleyici bozulma ve hücre ölümünde rol almaktadır. Bu ayrıca diğer interlökinlerle sinerjistik şekilde miyokardiyal fonksiyonları direkt olarak deprese etmektedir (29).

Sol ventrikül disfonksiyonlu hastalarda birçok interlökinin artmış düzeyleri saptanmıştır. İnterlökin (IL)-1b'nin miyokardiyal fonksiyonları deprese ettiği gösterilmiştir. Bir teoride sınıf-4 konjestif kalp yetmezliği olan hastalardaki artmış IL-2R düzeylerinin, kalp yetmezliğinin ilerlemiş safhalarında T-lenfositlerinin rol oynadığını desteklediği ifade edilmektedir. IL-6 inflamasyon göstergesi olan C-reaktif proteinin karaciğerde üretimini uyarmaktadır. Ayrıca IL-6 myositlerin hipertrofisinde ilerleme ile ilişkilendirilmekte ve KY olan hastalarda artmış IL-6 düzeyleri

saptanmıştır. IL-6'nın sol ventrikül disfonksiyonlu kişilerde hemodinamik ölçütlerle korele olduğu görülmüştür (30,31).

2.2.5. Etiyoloji

Kardiyomiyopati kalıtsal hastalıklar, infeksiyonlar ve toksinleri de içeren birçok nedene bağlı gelişmektedir (Tablo 2) (32-34).

Etyoloji coğrafik yerleşime göre değişmektedir. Kuzey Amerika ve Avrupa'da iskemik kardiyomiyopati kardiyomiyopatilerin en sık görülen nedenidir. Afrika'da idiyopatik dilate kardiyomiyopati, romatolojik kalp hastalığı ve endomiyokardiyal fibrozis nedenli kardiyomiyopati iskemik nedenli kardiyomiyopatiden daha fazla sıklıkta görülmektedir (35,36).

Dilate kardiyomiyopatinin bir kısmında neden açıklanamamaktadır. Bununla birlikte, bazı idiyopatik vakalar toksinler ve enfeksiyonlar gibi nedenler sonucunda oluşmaktadır. Özellikle genetik-çevresel ve patofizyolojik mekanizmalar hakkında yapılan çalışmalar sonucunda idiyopatik kategori giderek azalmaktadır (36,37).

Tablo 2: Kardiyomiyopati nedenleri

A) İSKEMİ NEDENLİ		
B) NON-İSKEMİK NEDENLER		
I) İnfeksiyonlar	İlaçlar	Romatolojik hastalıklar
<i>1-Viral</i>	Kemoterapik ajanlar	SLE
Koksakivirüs	Antrasiklinler	
Sitomegalovirüs	Siklofosamid	Skleroderma
HIV	Trastuzumab	Dev hücreli arterit
Varisella	Antiretroviral ilaçlar	Endokrinolojik bozukluklar
Hepatit	Zidovudine	Tiroid hormon bozuklukları
Epstein-Barr	Didanosine	Büyüme hormonu bozuklukları
Ekovirüs	Zalcitabine	Feokromasitoma
Diğer	Fenotiyazinler	Diyabetes mellitus
<i>2-Bakteriyel</i>	Klorokin	Cushing hastalığı
Streptokokal romatizmal ateş	Klozapine	Nöromusküler hastalıklar
Tifo		Duchenne müsküler distrofi
Difteri	Toksinler	Miyotonik distrofi
Brusellozis	Etanol	Friedreich ataksisi
Psittakozis	Kokain	Ve diğer
Riketsiyalar	Amfetaminler	Çeşitli
Lyme	Kobalt	Peripartum kardiyomiyopati
<i>3-Mikobakteriyel-fungal</i>	Kurşun	Taşikardi
Histoplazmozis	Civa	Sarkoidozis
Kriptokokkozis	Karbon monoksit	Ailesel kardiyomiyopatiler
<i>4-Parazitler</i>	Berilyum	Uyku apne sendromu
Toksoplazmozis	Elektrolit anormallikleri	Otoimmün kardiyomiyopati
Trypanozomiyazis	Hipokalsemi	Radyasyon
Şistozimiyazis	Hipofosfatemi	Kalsiyum yüklenmesi
Trişinozis	Üremi	Serbest oksijen radikal hasarı
Depo hastalıkları	Beslenme yetersizlikleri	
Hemokromatozis	Tiyamin	
Amiloidozis	Selenyum	
	Karnitin	

2.3. İskemik dilate kardiyomiyopati

Gelişmiş ülkelerde kalp yetmezliğinin en sık nedeni KAH'dır (38). Birleşik Devletler'de KAH ve komplikasyonları tüm kalp yetmezliklerinin 2/3'ü ile 3/4'ü arasında görülmektedir. İskemik kardiyomiyopati terimi daha çok fizyopatolojik mekanizmanın sol ventrikül disfonksiyonu ya da kalp yetmezliği semptomlarından KAH sorumlu olduğu için kullanılır (39). KAH'ın ek komplikasyonları arasında sol ventrikül anevrizması ve papiller kas disfonksiyonundan kaynaklanan mitral yetmezliği yer alır.

1970'te Burch ve arkadaşları ilk kez iskemik kardiyomiyopati terimini kullandılar. iskemik miyokardiyal disfonksiyon ve hibernasyondan kaynaklanan kalp yetersizliği semptomları KAH klinik tablosunu baskılayabilir. Kronik KAH'lı bazı hastalarda bazen angina birincil manifestasyondur, ancak kalp yetmezliğinin ilerlemesiyle bu semptom azalır ve zamanla kaybolabilir. İskemik dilate kardiyomiyopatili bazı hastalar ise angina veya miyokart enfarktüsü öyküsüne sahip değildirler (tip 1 sessiz iskemik). Sessiz iskemik iskemik kardiyomiyopati idiyopatik dilate kardiyomiyopati ile sık karışır.

İskemik dilate kardiyomiyopatili hastalarda hiberne miyokardı tanımak önemlidir. Çünkü kronik sol ventrikül disfonksiyonundan kaynaklanan semptomların geri dönüşümlü bir iskemik süreçten ziyade yanlı olarak nekrotik ya da skarlı miyokarttan kaynaklandığı düşünülebilir. Hiberne miyokart kardiyak disfonksiyon ya da kalp yetersizliğinin geçirilmiş miyokart enfarktüsleri ile açıklanamayacak miktarda olması durumuyla izah edilebilir (39).

Medikal olarak tedavi sonuçları iskemik kardiyomiyopatili hastalarda oldukça kötüdür. Esas tedavide revaskularizasyon ya da kardiyak transplantasyon düşünülmelidir (40). Prognoz, miyokart enfarktüsü sonrası gelişen kardiyomiyopatili hastalarda, ventriküler aritmileri olanlarda ve yaygın hiberne miyokardı olanlarda oldukça kötüdür. Canlı miyokarda sahip kalp yetersizliği olan hastalarda revaskularizasyon sonrası prognoz daha iyidir (40). Bu grupta revaskularizasyon kalp yetmezliği semptomlarını da belirgin düzeyde azaltır. Bu nedenle iskemik kardiyomiyopatili hastalarda koroner revaskularizasyon öncesi canlı miyokart araştırılması yapılmalıdır. Canlı miyokart dokusu olmayan ve fibrozis gelişen hastaların prognozu kötüdür.

2.4. Non-iskemik dilate kardiyomiyopati

Noniskemik dilate kardiyomiyopati sebebi iskemi olmayan miyokardiyumun primer hastalığıdır. Noniskemik DKM'nin yıllık insidansı 5-8/100,000'dir (41). Yeni tanı noniskemik DKM hastaların yaklaşık yarısı ilk bir yıl içerisinde ölmektedir (42). Etkilenmiş hastalarda sistolik fonksiyonlarda bozulma ve kalp yetersizliğinde ilerleme olmaktadır. Ölümcül aritmiler ve ani kardiyak ölümü içeren komplikasyonlar hastalığın herhangi bir döneminde görülebilmektedir. Ani kardiyak ölümlerin büyük bir kısmı düşük riskli olarak tanımlanan ve NYHA fonksiyonel sınıf 1-2 olan hastalarda oluşmaktadır. NYHA sınıf 4 hastalarda da aritmiye bağlı ani kardiyak ölüm insidansı, kalp yetmezliğinden sonra gelmektedir (43-45). Non iskemik DKM; familial veya genetik, enflamasyon, enfeksiyon, toksik ve metabolik bozukluklara bağlı veya idiyopatik olabilir.

2.4.1. İdiyopatik dilate kardiyomiyopati

İdiyopatik dilate kardiyomiyopati (DKM) sebebi bilinmeyen miyokart hastalıklarından birisidir. DKM hastalarının yaklaşık %50'sini oluşturmaktadır (Tek başına idiyopatik DKM her 100.000 kişinin 36'sında görülür, Amerika'da her yıl 10.000 ölüme neden olur ve yaklaşık olarak tüm kardiyomiyopatilerin %25'ini oluşturur.)

İdiyopatik DKM hastalarında koroner arterler genellikle normaldir. Bazı plak formasyonlarının oluşması mümkünse de sistolik fonksiyonlardaki bozulmanın derecesi ile aterosklerotik etkilenme arasında ilişki bulunmamaktadır. Histoloji genellikle nonspesifiktir fakat belirgin özellikler bulunulabilir. Işık mikroskopunda miyositler genellikle hipertroftiktir. Çekirdekleri çok geniş ve değişik şekillerde olabilir. İnterstisyel fibrozis alanları sıklıkla görülür. Zaman zaman interstisyel ve perivasküler yerleşimli küçük lenfosit kümeleri bulunabilir. Elektron mikroskopunda mitokondriyal anormallikler, dilate t-tübüller ve lipit vakuelleri gözlenebilir (46).

2.4.2. Peripartum dilate kardiyomiyopati

Gebeliğin son 1 ayı ile doğum sonrası 5-6. aya kadar izlenen DKM tipidir (47,48). Peripartum KMP'nin gebelikte artan volüm yükü ile dekompanse olan kronik KMP'den ayırt edilmesi gerekir. Etyoloji net olmamakla birlikte, gebelikte artmış hemodinamik stres, otoimmünite ve enflamasyon gibi sebepler ön planda tutulmaktadır. Bazı vakalarda izlenen belirgin lenfositik infiltrasyon, enflamatuvar etyolojiyi desteklemektedir (49). Her ırkta eşit izlenmekle birlikte, 30 yaş üstü, ilk gebelik, gestasyonel hipertansiyon, ikiz gebelik, tokolitik tedavi ve daha önce peripartum KMP hikayesi olanlarda daha sık görülmektedir. Peripartum KMP'nin başlangıç dönemleri ağır ve mortal seyirli iken, başlangıç epizodu atlatılırsa, sonraki dönemde prognozu oldukça iyidir (49). Klasik bilgi olarak, hastaların yaklaşık %50'sinde sol ventrikül fonksiyonlarının uzun dönem takipte normale döndüğü bilinmektedir. Tekrarlayan gebeliklerde nüks riski yüksektir. Prognoz sol ventrikül sistolik fonksiyonundaki geri dönüş ile ilişkilidir (50). Tedavide standart kalp yetersizliği tedavisi uygulanır. Tekrarlayan gebeliklerin önüne geçilmesi tekrar görölme insidansını arttırdığından önemlidir.

2.4.3. Alkolik dilate kardiyomiyopati

Alkolik KMP sık rastlanan sekonder KMP tiplerindedir. Yüksek miktarda uzun süreli (doz bağımlı) alkol tüketimi ile ilişkili olup, alkol kesilmesi ile gerileyebilen, klinik ve fenotipik olarak idiyopatik DKM'den ayırd edilemeyen bir DKM alt tipidir.

Tipik olarak her sosyoekonomik düzeyden orta yaşlı erkeklerde izlenen bir hastalıktır. Tüm hastalarda sıklıkla 10 yılı geçen yoğun alkol tüketimi hikayesi mevcuttur. Bu hastalarda alkol tüketimi ile ilişkili hipertansiyon, inme, aritmi ve ani ölüm gibi komorbiditeler daha sık izlenmektedir. Alkolün miyokart üzerine direkt toksik etkisinin yanı sıra, tiamin eksikliği ve alkolik içeceklerin içerdiği bazı kardiyotoksik elementler (kobalt gibi) aracılığı ile indirekt olumsuz etkileride bulunmaktadır (51).

Tüm alkoliklerde kardiyomiyopati oluşmamaktadır. Bu durum genetik faktörlerin de önemli rol oynadığını düşündürmektedir. ACE DD polimorfizmine sahip alkoliklerde, alkolik KMP riskinin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (52). Deneysel çalışmalarda alkol ve metaboliti asetaldehitin oksidatif hasar, trigliserit depozasyonu,

bozulmuş yağ asidi metabolizması, miyofilamentlerde kalsiyum sensitivitesinde azalma ve bozulmuş protein sentezi gibi mekanizmalar ile kardiyotoksik etkilerinin ortaya çıktığı gösterilmiştir (53-55). Tüm bu çalışmalara rağmen hastalığın altta yatan mekanizmaları tam olarak aydınlatılamamıştır.

Alkolik KMP tanısı alıp alkol kullanmaya devam eden hastalarda prognoz kötüdür. Tedavinin temelini alkol tüketiminin kesilmesi oluşturur. Alkolün kesilmesi ile kalp yetersizliği semptomlarında azalma ve ventriküler fonksiyonlarda düzelme gözlenir. Malnütrisyonun ön planda olduğu hastalarda tiyamin replasmanı alternatif tedavi yöntemlerindedir.

2.4.4. Taşikardi ile tetiklenen dilate kardiyomyopati

Rekürren ya da persistan taşikardisi olan hastalar DKM kliniği ile başvurabilirler. Ventriküler disfonksiyon ve kalp yetersizliğine yol açması en muhtemel taşiaritmiler; atriyal fibrilasyon ve supraventriküler taşikardilerdir. Bu hastalarda aritminin kontrol altına alınması ile ventriküler fonksiyonun düzelmesi sık rastlanan bir durumdur (56).

Bu hastaların fenotipi idiyopatik DKM hastalarının fenotiplerine ayırt edilemeyecek kadar benzemektedir. Tanı sadece taşikardinin kontrolü ile ventriküler fonksiyonun düzelmesi ile konulabilir (57). Bu hastalarda temel tedavi kalp hızının kontrolü ya da sinüs ritminin sağlanmasıdır.

2.4.5. Ailesel dilate kardiyomyopati

Ailesel DKM genetik geçişli kalp yetmezliği formudur. DKM hastalarının yaklaşık %25'inde ailesel geçiş hikayesi mevcuttur. Ailesel geçiş gösteren formlarda hem otozomal dominant (desmin, beta miyozin ağır zincir, troponin T, miyozin bağlayan protein C, titin ve lamin), hem otozomal resesif (troponin I), hem de X bağımlı (distrofin) geçiş gösteren alt tipler mevcuttur. Genetik geçişli DKM'nin primer nedeni olabileceği gibi çeşitli stresler sonrası kolaylaştırıcı rol de oynayabilirler (viral enfeksiyonlar, alkol vs.) (58).

Ailesel idiyopatik DKM olarak tanımlanan hastalar %5-10 oranında ailesel hikayeye sahip olan gruptur. İdiyopatik DKM grubunda birtakım gen ekspresyonları

tespit edilmiştir. Örnek olarak ACE (DD) genotip, HLA Class II DR4 ve Dqw4 antijeni ve distrofin geninin Xp21 lokusu gösterilebilir (59).

2.4.6. Viral dilate kardiyomiyopati

Viral miyokarditler çoğunlukla kendiliğinden iyileşirken, bir kısmında aşırı bir immün cevap ve süregelen enflamasyon sonucu DKM tablosu gelişir. Ancak DKM sebebinin viral miyokardit olma ihtimali kanıt gerektirir. Açık olarak miyokartta viral genomik parçacıklar tespit edilememiştir. Viral miyokarditin etiolojisinde mikrovasküler spazm da rol oynayabilir. Verapamil ve prazosin mikrovasküler spazmı engelleyerek Hamster kardiyomiyopatisi ve Chagas kardiyomiyopatisini gerilettikleri gösterilmiştir (60).

2.5. İnen torasik aortanın M-mod akım yayılım hızı (APV)

Ateroskleroz, arteriyel duvar kalınlığını ve sertliğini arttırarak arteriyel resistansın artmasına yol açar. Ateroskleroza ikincil olarak artan arteriyel resistans arteriyel lümeninde akım yayılım hızında düşüşe yol açar. Renki M-mod ile ölçülen, inen torasik aortanın akım yayılım hızının (APV) KAH ile ilişkili olduğu yakın zamanda gösterilmiştir (12,61).

Güneş ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada transtorasik ekokardiyografi ile ölçülen APV KIMK (Karotis intima-media kalınlığı) ve FMD (flow mediated dilatation) ile belirgin korele bulunmuştur (13).

İnen torasik aortada renkli M-mod ile ölçülen yayılım hızı ateroskleroza yansıtılabilir (62). Sol ventrikül diyastolik disfonksiyonunun, transmitral akımın M-mod Doppler Interrogasyon'u ile non invaziv olarak değerlendirilmesi önerilmiştir. Sertleşmiş ventrikülde diyastolik dolum peryotlarına yanıt olarak aktif relaksasyon istenilen düzeyde gerçekleşemez (63-65). Sertleşmiş ventrikül varlığında ventrikül içerisindeki akım yayılım hızı düşer.

Shandas ve arkadaşları ana pulmoner arterdeki renkli M-mod yayılım hızındaki azalmanın, artmış pulmoner resistans ile korele olduğunu göstermişlerdir (66).

Benzer ilişkinin inen torasik aorta rezistansı ile APV arasında da görülmesi tahmin edilmektedir. Güneş ve arkadaşlarının yakın tarihli bir başka çalışmasında ≤ 41 cm/sn APV değeri KAH'nı belirlemede %82,4 sensitivite, %97,2 spesifite, %98,7

pozitif prediktif değer ve %68,2 negatif prediktif değere sahip olduğunu bulmuşlardır (12).

Aortik akım yayılım hızındaki düşüş ateroskleroz ciddiyeti ve koroner arter hastalığını yeterince yansıtmayabilir. Artan kanıtlar aortik ateromun generalize aterosklerozun bir belirteci olabileceğini öngörmektedir (67).

APV ölçümü pratik ve kolay ölçülebilir bir yöntemdir. Belli hastaların girişimsel olmayan kardiyovasküler değerlendirilmesinde, kardiyovasküler risk tahminini geliştirmede, ileri değerlendirme gerektiren hastaların belirlenmesinde kullanılabilir (13).

2.6. Aortun elastik parametreleri

2.6.1. Arteryal Sertlik

Biyofizikte elastisite bir cisime uygulanan kuvvet ve meydana getirdiği deformasyonla ilgilenir. Birim alana düşen kuvvete 'stress' denir. Meydana gelen deformasyonun orijinal haline oranına ise 'strain' adı verilir. Strain-stress ilişkisinin eğrisi elastik modulus olarak adlandırılır (68-70).

Bir cisime kuvvet uygulandığında oluşan deformasyon sonrası eski halini alabiliyorsa 'elastik'tir. Pek çok madde elastik bir katı ve visköz sıvıya uyan özellikler gösterir. Bu maddelerde oluşan deformasyon stresin büyüklüğüne ve oranına göre değişir. Bu maddeler 'viskoelastik' olarak adlandırılır ve arter duvarı işte bu büyük sınıfa dahildir. Arteryal damarların biyolojisinde mekanik stres basınç olarak, strain ise çapta (hacimde) meydana gelen değişiklik olarak temsil edilir. Aralarındaki ilişki lineer olmadığı için, verilen basınçtaki eğrinin eğimi elastisite veya tam tersi sertliği yansıtır. Elastisite ve sertlik her ikisi de kalitatif terimlerdir. Kantitatif karşılıkları 'kompliyans ve distensibilite' dir. Arteryal sertlik damar duvarının visko-elastik özelliklerini tanımlamak için en sık kullanılan terimdir.

Arteryal sertlik; sigara içimi, hiperkolesterolemi, DM, hipertansiyon gibi bilinen ateroskleroz risk faktörlerinin artışı ve yaşlanmanın sonucu olarak meydana gelir (71-75). Artmış aortik strain veya azalmış distensibilite; damar sisteminin yaygın aterosklerotik tutulumunun göstergesidir (76-77). Yaşlanma ve kan basıncının damar üzerine etkileri dışlandıktan sonra artmış arteryal sertlik; KAH (77), serebrovasküler

(78) ve periferik aterosklerozunun göstergesidir (79). Genellikle, arteryal sertlik olarak kullanılan bu terim yerine arteryal kompliyans, distensibilite ya da elastisitede kullanılabilir. Bu terimler, sinonim olmamasına rağmen, sıklıkla birbirinin yerine kullanılabilir. Arteryal sertlik aynı zamanda yaşlanma ve metabolik bozukluklarla da ilişkilidir.

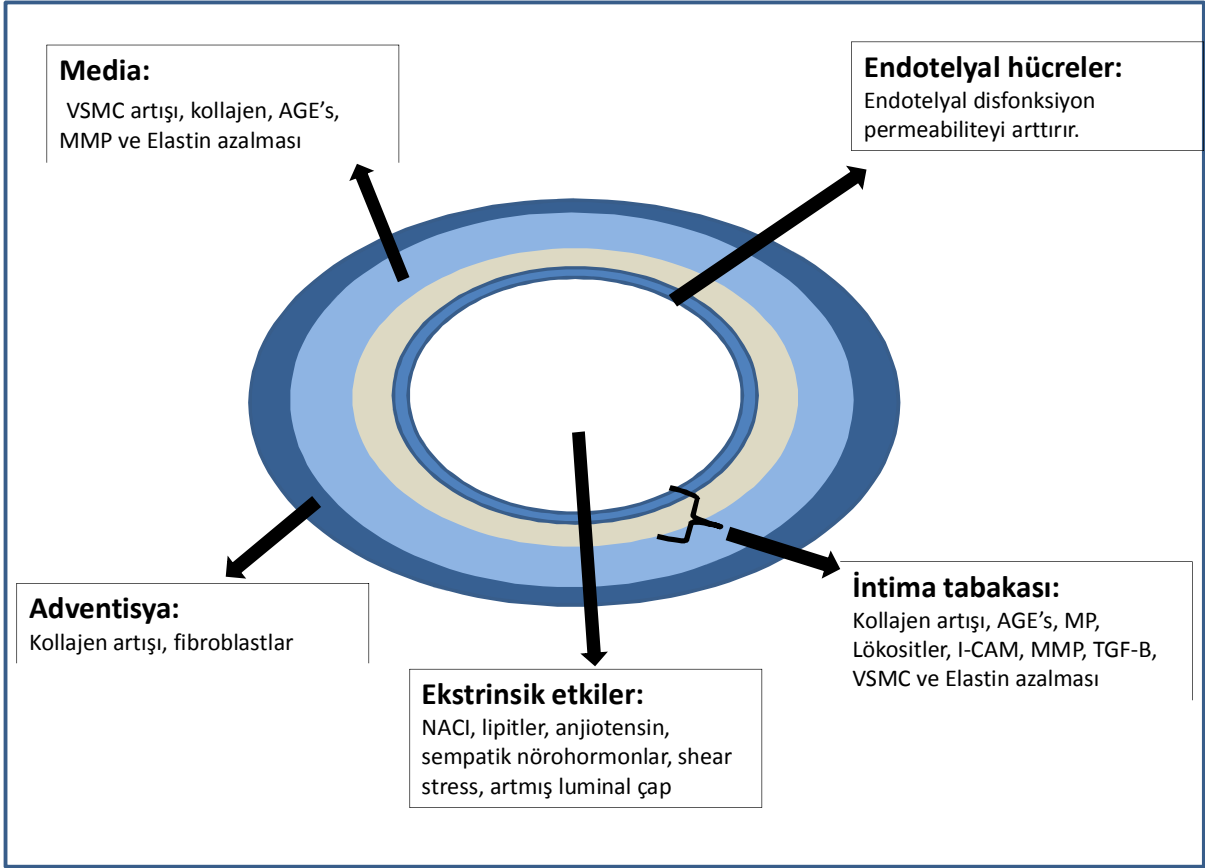
Arteryal sertliğin artması kronik renal yetmezlik, ateroskleroz, DM gibi birçok hastalığın ve yaşlanma sürecinin sonucudur (71-74). Arteryal sertlik, total mortalitenin bir göstergesi olmasının yanısıra; renal hastalık, inme, demans, kalp yetmezliği ve miyokart enfarktüsü gibi vasküler hastalıklar için de belirleyici öneme sahiptir (75-80).

Tablo 3: Arteryal Sertlik Endeksleri (68-70, 81-83)

Nabız Dalga Hızı	Arteryel segment boyunca yayılan nabızın hızı: Uzaklık/zaman farkı (cm/sn)
Arteryel Distensibilite	Basınç artışıdaki relatif çap değişimi: $\frac{\text{Çap farkı}}{\text{basınç farkı}} \times \text{çap}$
Arteryel Kompliyans	Sabit damar uzunluğunda verilen basınçtaki mutlak çap değişimi: $\frac{\text{Çap farkı}}{\text{basınç farkı}}$
Elastik Modulus	Duvar materyalinin dahili elastik özellikleri: $\frac{\text{Basınç farkı} \times \text{hacim}}{\text{hacim farkı} \times \text{duvar kalınlığı}}$

2.6.2. Arteryal sertliğin mekanizmaları

Arteryal sertlik, damar duvarındaki hücresel ve yapısal elementlerdeki değişikliklerin, dinamik ve karmaşık etkileşimi ile gelişir (Şekil 1). Bu damarsal değişiklikler glukoz regülasyonu, tuz ve hormonlar gibi ekstrinsik faktörlerden olduğu kadar, hemodinamik güçler tarafından da etkilenirler (84). Sertlik damar ağacının her yerinde aynı değildir, periferik damarlardan daha çok santral damarlarda meydana gelir (82-89).



Şekil 1: Arteriyel sertliğin oluşum mekanizmaları

2.6.3. Arteriyel Sertlik ile Koroner Arter Hastalığı Arasındaki İlişki:

Aort ve büyük damarların elastikiyeti ile kardiyovasküler mortalite arasında yakın ilişki bulunmaktadır.(90) Genel kabul gören mekanistik görüşe göre arteriyel sertliğin artması sistol sonunda yansıyan dalganın erken geri dönüşüne yol açmakta, bu da nabız basıncı ile sistolik kan basıncının artması ve diyastolik kan basıncının azalması ile sonuçlanmaktadır. Nabız basıncı ile KAH arasındaki kuvvetli ilişkiler arter sertliğinin KAH'nda risk faktörü olabileceğini düşündürmektedir (91,92). 2002 yılında Boutuyrie ve arkadaşlarının yaptığı (93) 15 yıllık takibi olan Fransız hipertansiyon çalışması büyük arter sertliği ile (nabız dalga hızı) koroner arter hastalığı arasındaki ilişkiyi ilk gösteren çalışmadır. Nabız dalga hızını da içeren arteriyel sertlik indeksleri anjiyografik olarak KAH olanlarda olmayanlara göre daha yüksek bulunmuştur (94). Yaklaşık 15.000 hasta içeren birbirine paralel 17 çalışmanın metaanalizinde; kardiyovasküler olay, kardiyovasküler ölüm ve tüm

nedenlere bağlı ölümde klasik risk faktörlerine (HT, DM, yaş) eşlik eden artmış nabız dalga hızının anlamlı olarak ek risk artışına neden olduğu saptanmıştır (95). Normal şahıslarda çıkan aorta abdominal aortadan daha esnek yapıdadır (96). Bu segmental farklılık aort medyasının yapısı ve kan gereksinimi ile ilgilidir. ıkan aortanın medya tabakası koroner arterden orjin alan vasa vasorumlar aracılığı ile beslenirken, abdominal aortanın medya tabakası çıkan aortaya göre daha ince ve avaskülerdir (97). Hayvanlarda yapılan deneysel çalışmalarda interkostal arterlerin bağlanması torasik aorta mediasında infarktüs oluşmuş (98); çıkan aortanın vasa vasorumlarının etkilenmesini ise distensibilite azalması takip etmiştir (99). Koroner arter aterosklerozu ile azalmış aort distansibilitesi arasında ilişki mevcuttur; bu ilişki çıkan aortada abdominal aortadan daha belirgindir (100). Azalmış aort distansibilitesi veya artmış nabız dalga hızı sol ventrikül art yükünün bir indeksidir (100). Ciddi koroner aterosklerozda azalmış aort distansibilitesi; sol ventrikül ejeksiyonuna karşı bir direnç oluşturur ve efektif koroner kan akımı azalır. Sonuçta miyokart oksijen istem/sunum oranı bozulur ve miyokart iskemisi şiddetlenir.

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Hasta Popülasyonu

Prospektif olarak yapılmış olan çalışmaya kardiyoloji kliniğine başvuran ve ekokardiyografik incelemesinde dilate kardiyomiyopati (DKM) ($LVEF \leq 50$ ve $LVEDD \geq 5,8$) tespit edilip KAH tanısı veya şüphesi ile koroner anjiyografi tetkiki istenen hastalar dahil edilmiştir.

Çalışma koroner anjiyografik görüntülemesinde KAH (>50 koroner darlık) saptanan dilate KMP hastaları (grup 1), koroner anjiyografik görüntülemesi normal olan dilate KMP hastaları (grup 2), kardiyomiyopatisi olmayıp, KAH saptanmayan kontrol grubu hastalar (grup 3) ve asemptomatik ve herhangi bir kardiyak öyküsü olmayan kontrol grubu (grup 4) olarak tanımlandı. Her gruptan benzer yaş ve cinsiyette en az 50'şer olgu alınması hedeflendi.

Orta veya ileri aort kapak darlığı ve yetersizliği olanlar, erken dönem akut miyokart enfarktüsü veya kararsız angina pectorisli hastalar, konjenital kalp hastalığı olanlar, ileri semptomatik dekompanse KY bulunan hastalar, aortu tutan sistemik hastalıklar (Marfan, Ehler-Danlos gibi), ve aort anevrizması olan hastalar çalışma dışında bırakıldı.

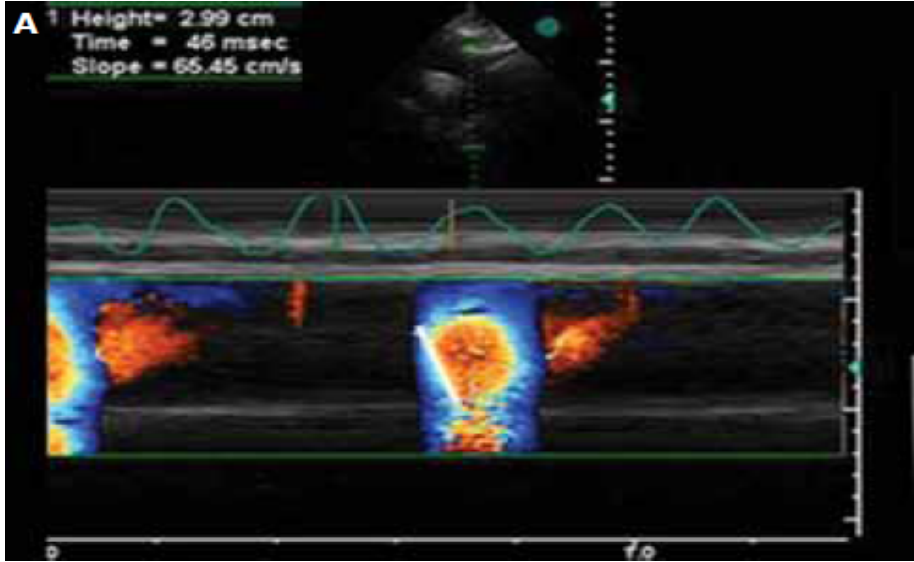
Tüm olgular yapılacak işlemler ile ilgili olarak ayrıntılı bilgilendirilmiş ve yazılı onamları alındı. Boy, kilo standardize edilmiş protokol esas alınarak ölçüldü. Vücut kitle indeksi kilogram cinsinden ağırlığın, metre cinsinden boy uzunluğunun karesine bölümüyle hesaplandı (kg/m^2). Halen aktif sigara içiyor olanlar sigara içimi pozitif olarak kabul edildi. Önceden antidiyabetik ilaç alanlar ile hastane kayıtlarındaki kan şekeri >125 mg/dl olanlar diyabetik olarak değerlendirildi. Kan basıncı sağ koldan standart manşon ve sfignomanometre ile iki defa ölçüldü. İki ölçümün ortalaması alınarak ortalama sistolik ve diyastolik kan basınçları elde edildi. Ölçülen kan basıncı $>140/90$ mmHg olanlar ile antihipertansif ilaç alanlar da hipertansif olarak değerlendirildi. Her hastanın EKG'si çekildi.

Hastaların tam kan sayımı, açlık kan şekeri, üre, kreatinin, albümin, trigliserit, total, yüksek, düşük ve çok düşük dansiteli lipoprotein kolesterolleri hastane kayıtlarından bakılarak kaydedildi.

Ekokardiyografik ölçümler sol lateral dekübit pozisyonunda, Vivid S6 cihazında (GE Vingmed, Horten, Norway) 3-MHz frekanslı transduser kullanılarak ölçüldü. Göğüs üzerinde farklı noktalarda M-mod, iki boyutlu, renkli Doppler ve M-mode renkli Doppler kullanılarak ekokardiyografik değerlendirme yapıldı.

3.2. Torasik inen aortanın renkli M-mod akım yayılım hızı ölçümü

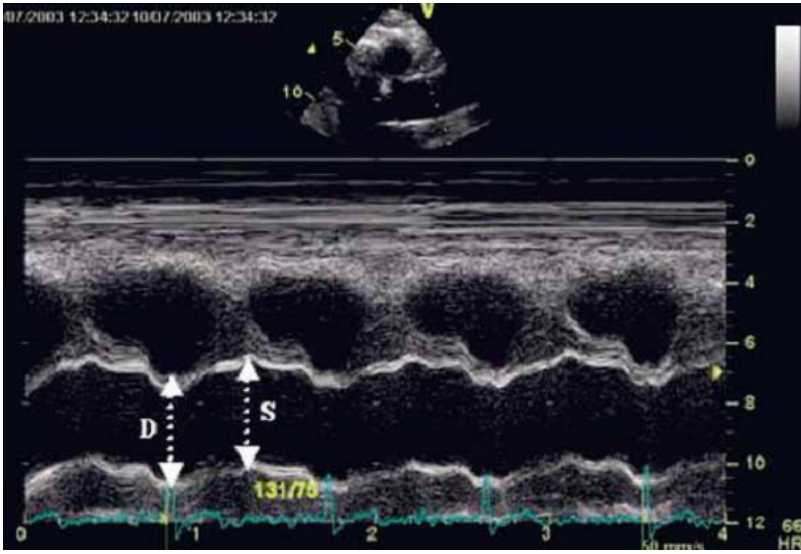
Supin pozisyonda suprasternal bir pencereden inen aorta boyunca ana akıma paralel kursor ile renkli M-mod kayıtları alınmıştır. Renkli Doppler Nyquist limiti 30-50 cm/sn'ye ayarlandı. 200mm/sn tarama hızında kayıtlar alınarak alev şeklinde M-mod spatiotemporal velosite elde edildi (Şekil 2). Alevin eğimi belirsiz olduğunda açıkça görülen bir isovelosite eğimi sağlanıncaya kadar aliasing velositesini değiştirmek için bazal kaydırma yapıldı. Sonrasında aortik akım hızı, eğimin başlangıç noktası ile bitiş noktası arasındaki uzaklığın, geçen zamana bölünmesi ile hesaplandı. En az üç ölçümün ortalaması APV değeri olarak kaydedildi.



Şekil 2: İnen aortada APV ölçümü

3.3. Aortun elastik parametrelerinin ölçümü

Rutin ekokardiyografi incelemesi sonrası hastalar hafif sırtüstü yatar pozisyona getirilip 2-D kılavuzluğunda M Mod ile asendan aort kayıtları alındı. Bu M- mod asendan aorta kayıtları aort kapağın 3 cm kadar üzerinden yapıldı. Aort çapları sistolde ve diyastolde aortun ön ve arka duvar iç kenarları arasındaki mesafeler alınarak hesaplandı (Şekil 3). Aortun sistolik çapı (AoSÇ), aort kapağı tam açık konumda iken alındı. Aortun diyastolik çapı ise (AoDÇ) EKG kayıtlarında QRS'in tepe noktası ile eş zamanlı alındı. Arka arkaya 5 atımda ölçüm yapıldı ve ortalama alındı.



Şekil 3: Aortun sistol ve diyastol sırasında çaplarının ölçümü.

Her hasta için aort sistolik (AoSÇ) ve diyastolik (AoDÇ) indeksleri sistolik ve diyastolik aort çaplarının vücut kitle indeksine bölümü ile elde edildi. Bu indeksler kullanılarak aortun elastik özellikleri olarak aşağıdaki parametreler hesaplandı:

Nabız basıncı (mmHg) = sistolik kan basıncı - diyastolik kan basıncı

Aortik strain (%) = $100 \times (\text{AoSÇ} - \text{AoDÇ}) / \text{AoDÇ}$

Distensibilite ($\text{cm}^2 \cdot \text{dyn}^{-1} \times 10^{-3}$) = $2 \times (\text{AoSÇ} - \text{AoDÇ}) / \text{nabız basıncı} \times \text{AoDÇ}$

3.4. İstatistiksel inceleme

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 17,0 kullanıldı. Sayısal değişkenler ortalama \pm standart sapma olarak ifade edilirken kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak belirtildi. Nümerik değişkenlerin dağılımı, tek-örneklem Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirildi. Dört grubun kategorik değişkenler yönünden kıyaslanması ki-kare testi ile yapılırken dört grubun nümerik değişkenler yönünden kıyaslanması tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve Kruskal-wallis ile yapıldı. Post-hoc analizler Bonferroni testi ile yapıldı. APV, aortik strain ve aortik distensibilite ile ilişkili parametreler Spearman ve Pearson korelasyon testleri ile araştırıldı. APV, aortik strain ve aortik distensibilitenin bağımsız belirleyicileri lineer regresyon analizi ile araştırıldı. İki taraflı $p < 0,05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi.

4.BULGULAR

Çalışmaya 50 iskemik dilate KMP, 56 non-iskemik dilate KMP, 53 koroner anjiyografisi normal olan kontrol grubu ve 50 koroner anjiyografi yapılmamış kontrol grubu dahil edildi. Grupların kıyaslanmasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). HT, DM, HL, sol ventrikül sistolik çapı, sol ventrikül diyastolik çapı, LVEF, APV (Şekil.4), aortik strain (Şekil.5), aortik distensibilite (Şekil.6), asendan aort sistolik çapı (Şekil.7), ve asendan aort diyastolik çapı (Şekil.8), yönünden gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılıklar saptanmıştır (hepsi için $p<0,001$) (Tablo.4-6).

Tablo 4: Çalışmaya katılan hastaların demografik, antropometrik ve klinik özellikleri

	Grup-1 (n=50)	Grup-2 (n=56)	Grup-3 (n=53)	Grup-4 (n=50)	P
Yaş(Yıl)	54,82±7,3	53,1±15,8	54,0±8,1	51,74±8,7	0,513
Kadın cinsiyet [n(%)]*	23(46,0)	31(55,4)	28(52,8)	26(52,0)	0,806
HT [n(%)]*	40(80,0)	34(60,7)	26(49,1)	1(2,0)	<0,001
DM [n(%)]*	20(40,0)	8(14,3)	6(11,3)	0(0,0)	<0,001
HL n(%)*	29(58,0)	17(30,4)	10(18,9)	0(0,0)	<0,001
SİGARA [n(%)]*	36(72,0)	28(50,0)	26(49,1)	17(34,0)	0,002
Boy (m)	1,66±0,09	1,64±0,09	1,65±0,09	1,68±0,07	0,094
Ağırlık (kg)	80,3±14,0	73,7±15,2	78,38±15,5	74,38±11,0	0,053
VKI (kg/m ²) (1)	28,9±5,0	27,3±5,6	28,6±5,3	26,2±3,7	0,021 [±]
SKB (mmHg)	122,1±24,4	117,5±18,7	121,0±17,1	115,6±10,3	0,433
DKB (mmHg)	74,7±14,6	74,3±14,8	74,8±11,5	72,5±8,5	0,959
Nabız (atım/dk) (2)	76,9±14,6	83,6±13,0	77,3±13,5	75,1±12,1	0,006
NBS (mmHg)	47,5±16,1	43,2±10,3	46,2±11,7	43,1±8,4	0,540 ^µ
NYHA-SINIF-1 [n(%)]	0(0,0)	1(1,8)	49(92,5)	50(100,0)	
NYHA-SINIF-2 [n(%)]	17(34,0)	18(32,1)	4(7,5)	0(0,0)	<0,001
NYHA-SINIF-3 [n(%)]	23(46,0)	29(51,8)	0(0,0)	0(0,0)	
NYHA-SINIF-4 [n(%)]	10(20,0)	8(14,3)	0(0,0)	0(0,0)	

HT:Hipertansiyon DM:Diyabetes mellitus HL:Hiperlipidemi VKİ:Vücut kitle indeksi

SKB: Sistolik kan basıncı DKB:Diyastolik kan basıncı NBS: Nabız basıncı NYHA:

New York Kalp Cemiyeti

*: Kİ-Kare testi ile değerlendirildi.

[±]: VKİ: grup 1'e karşı grup 4: $p=0,035$; diğer kıyaslamalar için: $p>0,05$

^µ: Nabız: grup 2 'e karşı grup 4: $p=0,006$; diğer kıyaslamalar için: $p>0,05$

Tablo 5. Çalışmaya katılan hastaların serum biyokimya değerleri

	Grup-1 (n=50)	Grup-2 (n=56)	Grup-3 (n=53)	Grup-4 (n=50)	P
GLUKOZ (mg/dL)	136,3±75,7	111,3±28,6	104,2±36,8	90,6±12,7	<0,001 ^ψ
ÜRE (mg/dL)	50,6±21,6	57,6±43,7	29,6±8,8	25,4±14,9	<0,001 ^μ
KREATİNİN (mg/dL)	1,08±0,39	1,27±1,58	0,71±0,14	0,61±0,14	<0,001 ^π
T. KOLESTEROL (mg/dL)	169,8±50,9	169,7±45,0	180,5±38,8	171,4±25,6	0,203
TRİGLİSERİT (mg/dL)	165,9±115,6	149,6±107,2	164,9±60,2	169,0±64,0	0,023
HDL (mg/dL)	35,9±9,8	36,5±12,0	40,8±10,7	42,8±6,7	<0,001 ^θ
LDL (mg/dL)	98,6±35,9	103,5±36,8	106,2±34,5	91,9±20,8	0,157
T. PROTEİN (mg/dL)	6,85±0,69	6,39±0,93	6,64±0,80	7,01±0,58	<0,001 ^ε
ALBÜMİN (mg/dL)	3,55±0,53	3,37±0,73	3,72±0,35	3,78±0,62	0,001 [€]

T.Kolesterol: Total kolesterol HDL:Yüksek dansiteli lipoprotein LDL: Düşük dansiteli lipoprotein T.Protein: Total protein

^ψ : Glukoz: grup 1'e karşı grup 2,3,4: p<0,005; diğer kıyaslamalar için: p>0,05

^μ : Üre: grup 1'e karşı grup 3,4: p<0,005; grup 2'e karşı grup 3,4: p<0,005; diğer kıyaslamalar için: p>0,05

^π : Kreatinin: grup 1'e karşı grup 4: p<0,005; grup 2'e karşı grup 3,4: p<0,005; diğer kıyaslamalar için: p>0,05

^θ : HDL: grup 1'e karşı grup 4: p<0,005; grup 2'e karşı grup 4: p<0,005; diğer kıyaslamalar için: p>0,05

^ε : T. Protein: grup 1'e karşı grup 2: p<0,005; grup 2'e karşı grup 4: p<0,005; diğer kıyaslamalar için: p>0,05

[€] : Albümin: grup 2'e karşı grup 3,4: p<0,005; diğer kıyaslamalar için: p>0,05

Tablo 6. Çalışmaya katılan hastaların ekokardiyografik parametreleri

	Grup-1 (n=50)	Grup-2 (n=56)	Grup-3 (n=53)	Grup-4 (n=50)	P
LVDSÇ (cm)	6,38±0,54	6,42±0,55	4,89±0,33	4,80±0,35	<0,001
LVSSÇ (cm)	4,97±0,68	5,17±0,66	3,19±0,38	3,00±0,27	<0,001
LVEF (%)	32,64±8,0	33,8±6,9	62,6±2,9	65,2±1,1	<0,001
AoSÇ (cm)	3,43±0,39	3,26±0,45	3,21±0,35	2,91±0,35	<0,001 ^ψ
AoDÇ (cm)	3,29±0,39	3,02±0,45	2,88±0,36	2,56±0,34	<0,001 ^μ
AS (%)	4,26±1,64	8,22±2,80	11,63±3,32	13,92±2,88	<0,001 [¶]
AD (cm ² .dyn-1X10 ⁻³)	1,98±0,95	4,07±1,89	5,37±2,13	6,68±1,93	<0,001 ^θ
APV (m/s)	34,3±6,3	60,6±9,1	68,5±8,8	66,8±5,9	<0,001 ^ε

LVDSÇ: Sol ventrikül diyastol sonu çapı LVSSÇ: Sol ventrikül sistol sonu çapı

LVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu AoSÇ: Asendan aorta sistol sonu çapı

AoDÇ: Asendan aorta diyastol sonu çapı AS: Aortik strain AD: Aortik distensibilite

APV: Desendan aorta propagasyon velositesi

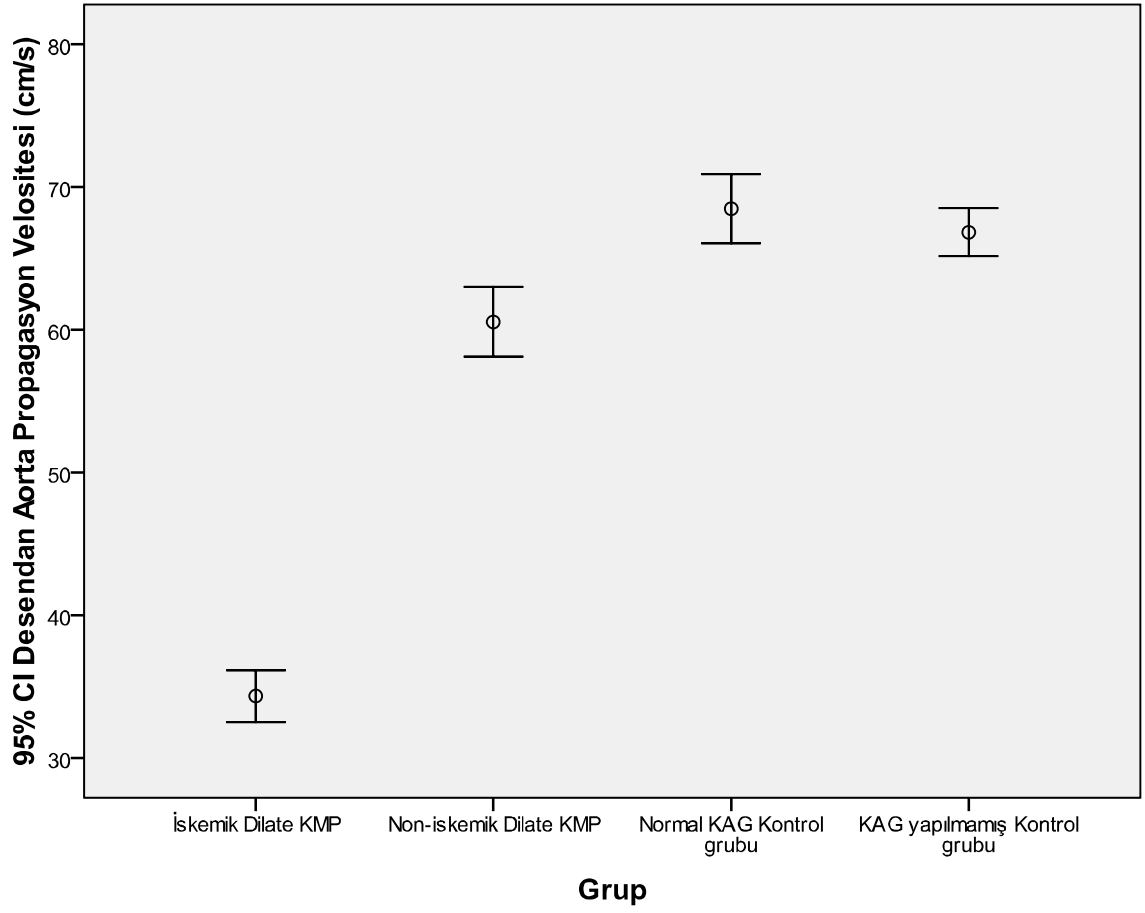
^ψ : AoSÇ: grup 1'e karşı grup 3: p<0,05; grup 1'e karşı grup 4: p<0,001; grup 2'e karşı grup 4: p<0,001; grup 3'e karşı grup 4: p=0,001; diğer kıyaslamalar için: p>0,05

^μ : AoDÇ: grup 1'e karşı grup 2: p=0,003; grup 1'e karşı grup 3,4: p<0,001; grup 2'e karşı grup 4: p<0,001; grup 3'e karşı grup 4: p<0,001; diğer kıyaslamalar için: p>0,05

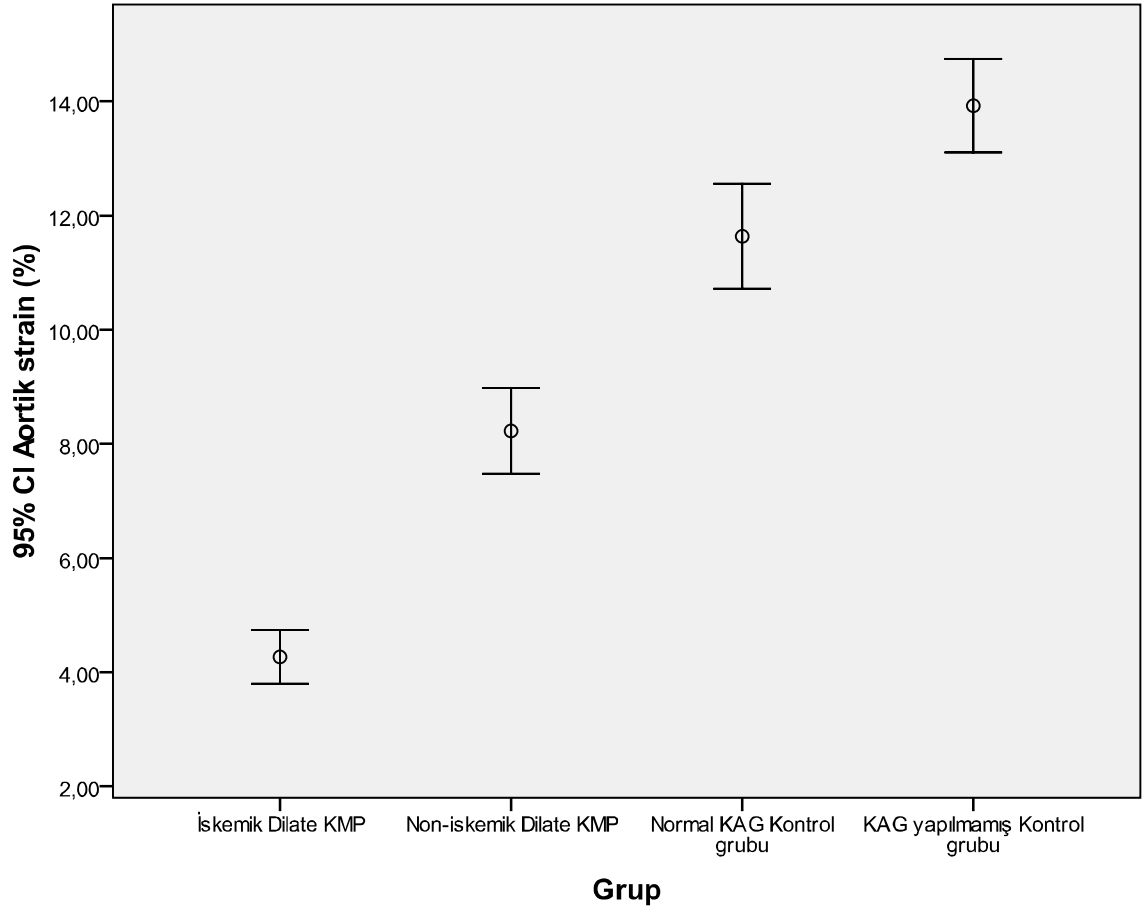
[¶] : AS: tüm kıyaslamalar için: p<0,001

^θ : AD: grup 1'e karşı grup 2,3,4: p<0,001; grup 2'e karşı grup 3: p=0,001; grup 2'e karşı grup 4: p<0,001; grup 3'e karşı grup 4: p=0,002.

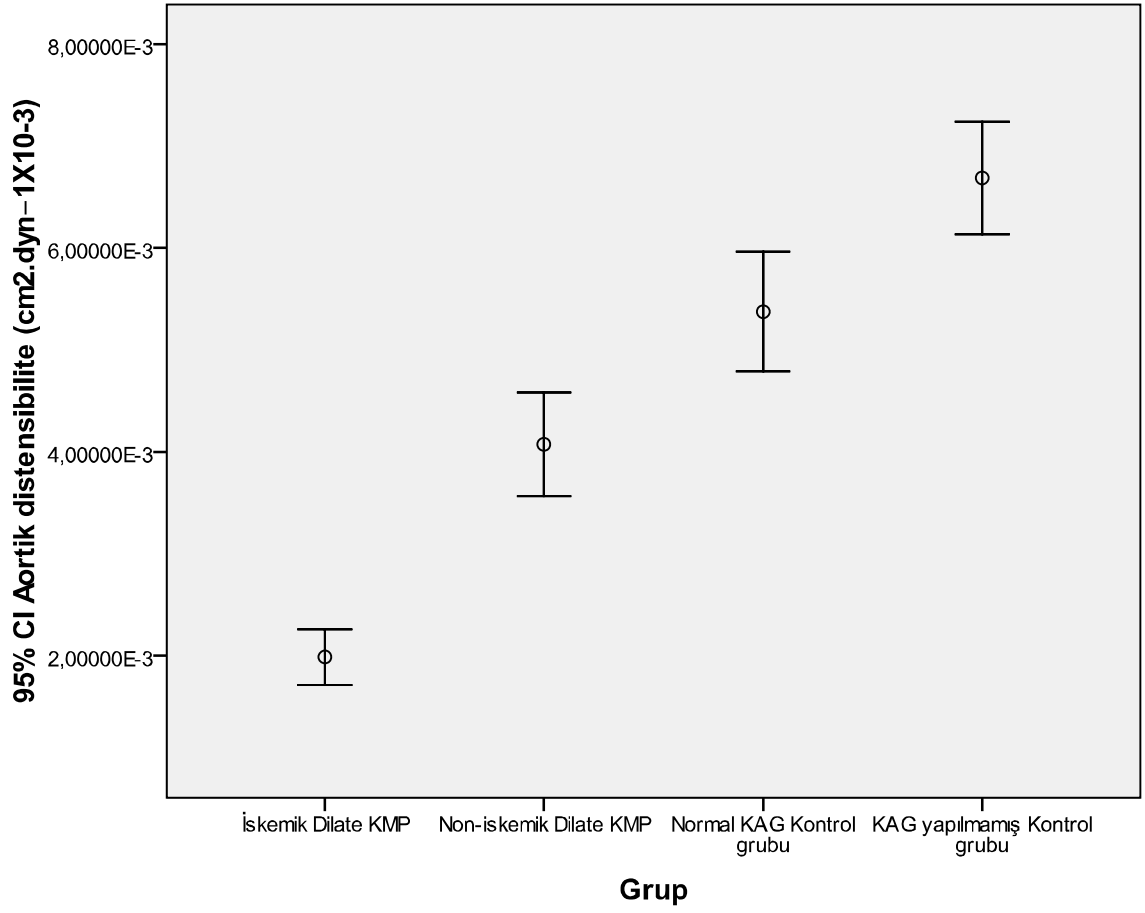
^ε : APV: grup 1'e karşı grup 2,3,4: p<0,001; grup 2'e karşı grup 3,4: p<0,001; grup 3'e karşı grup 4: p=1;



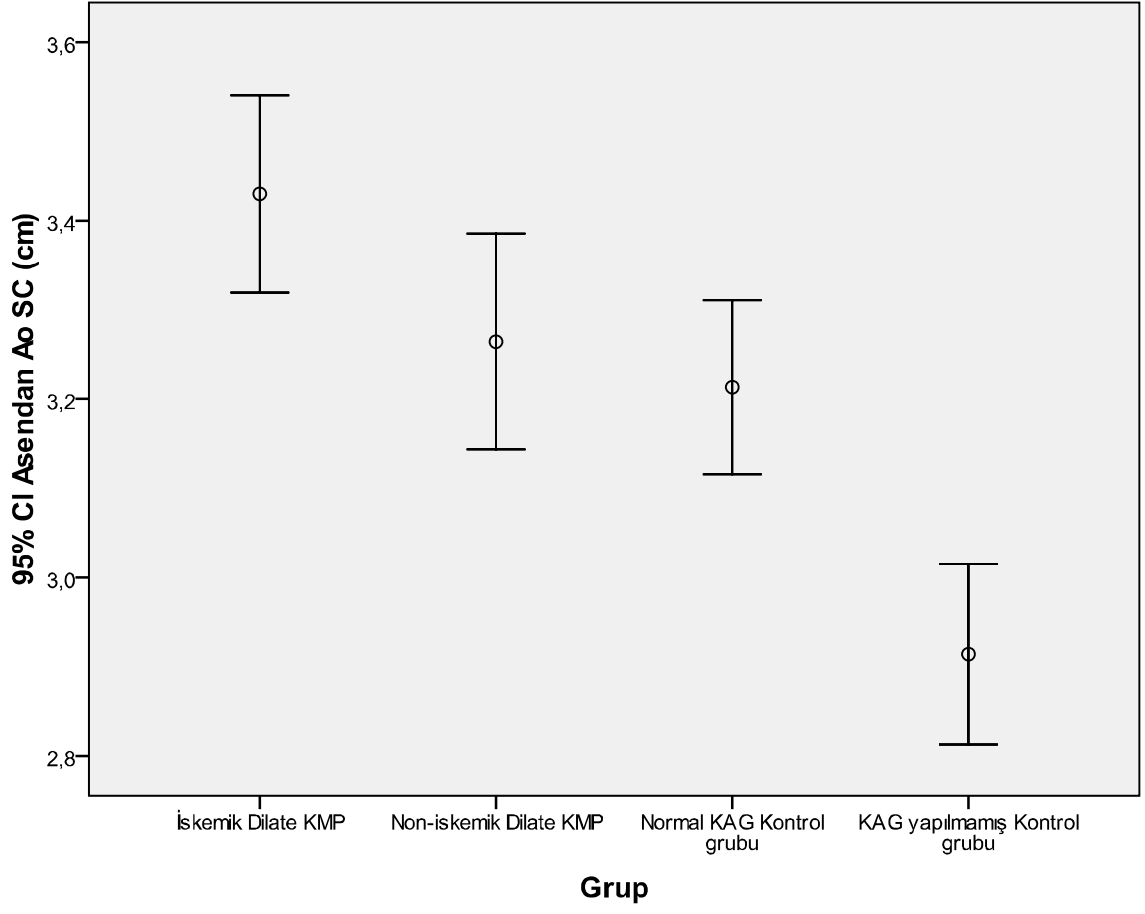
Şekil 4: Çalışma grupları arasında desendan aorta propagasyon velositesi yönünden istatistiksel anlamlı farklılık olduğunu gösteren grafik (Kruskal-Wallis $p < 0,001$).



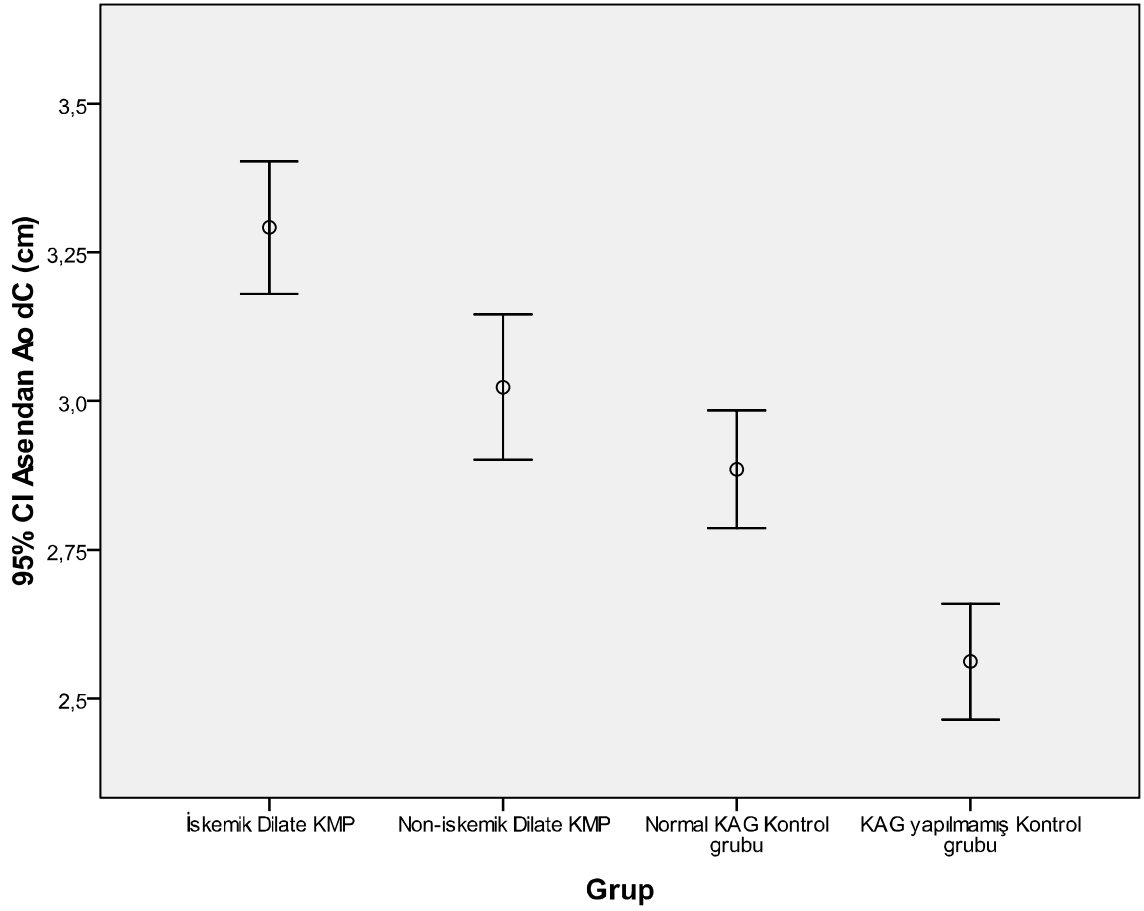
Şekil 5: Çalışma gruplarının karşılaştırılmasında aortik strain yönünden istatistiksel anlamlı farklılık olduğunu gösteren grafik (ANOVA $p < 0,001$).



Şekil 6: Çalışma gruplarının karşılaştırılmasında aortik distensibilite yönünden istatistiksel anlamlı farklılık olduğunu gösteren grafik (ANOVA p<0,001).



Şekil 7: Çalışma gruplarının karşılaştırılmasında asendan aorta sistolik çapı yönünden istatistiksel anlamlı farklılık olduğunu gösteren grafik (ANOVA $p < 0,001$).



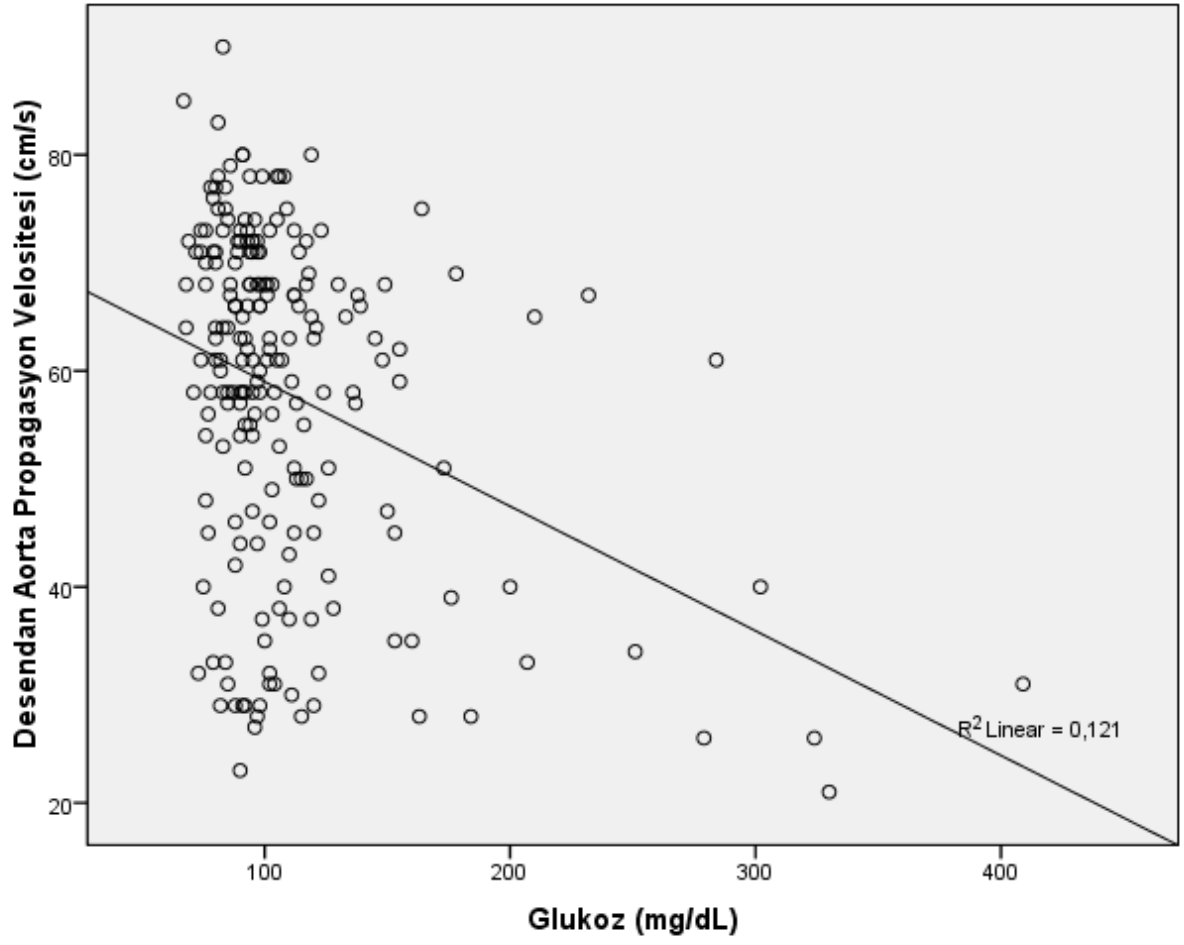
Şekil 8: Çalışma gruplarının karşılaştırılmasında asendan aorta diyastolik çapı yönünden istatistiksel anlamlı farklılık olduğunu gösteren grafik (ANOVA $p < 0,001$).

Aort propagasyon velositesinin ilişkili olduğu parametreler incelendiğinde APV'nin glukoz (Şekil.9), üre, kreatinin, HDL, asendan aort sistolik çapı (Şekil.10), asendan aort diyastolik çapı (Şekil.11), sol ventrikül sistolik çapı (Şekil.12), sol ventrikül diyastolik çapı, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (Şekil.13), aortik strain (Şekil.14) ve aortik distensibilite (Şekil.15) ile ilişkili olduğu saptanmış olup, bu parametrelerden sol ventrikül sistolik çapı, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, asendan aort sistolik çapı, asendan aort diyastolik çapı, aortik strain ve aortik distensibilitenin APV'nin bağımsız belirleyicileri olduğu saptanmıştır (Tablo.7) (hepsi için $p < 0,05$).

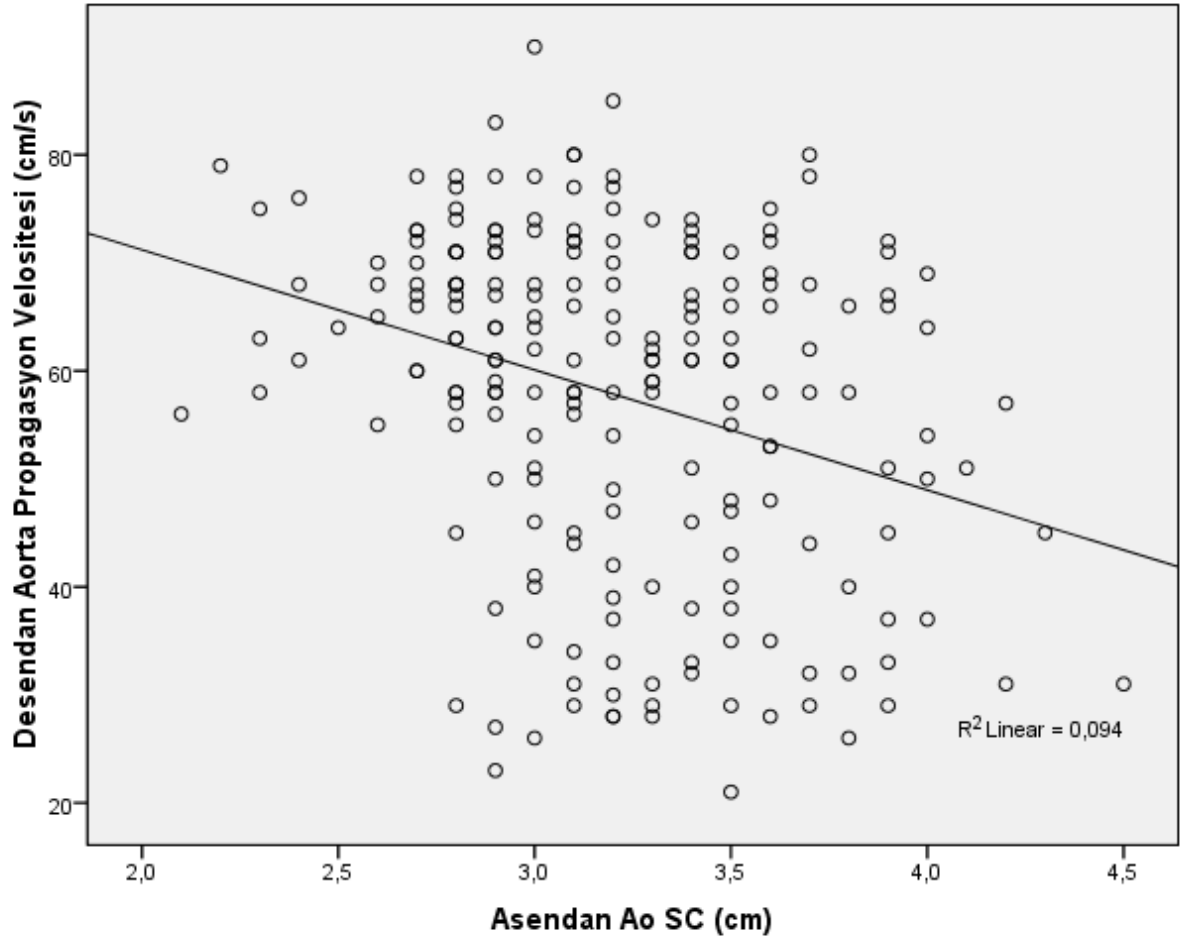
Tablo 7. Aort propagasyon hızı (APV) ile ilişkili parametreler

APV	R	P	Beta	p
Yaş	-0,132	0,057		
VKİ	-0,104	0,135		
Nabız	-0,030	0,672		
AoSÇ	-0,306	<0,001	4,245	<0,001
AoDÇ	-0,429	<0,001	-5,013	<0,001
AS	0,644	<0,001	-1,066	0,001
AD	0,601	<0,001	0,229	0,032
Glukoz	-0,277	<0,001	-0,152	0,003
Üre	-0,365	<0,001	0,061	0,413
Kreatinin	-0,422	<0,001	0,037	0,586
SKB	-0,110	0,113	-0,152	0,028
DKB	-0,002	0,977		
Total Protein	-0,043	0,532		
Albümin	0,088	0,206		
Trigliserit	0,100	0,150		
Total Kolesterol	0,034	0,620		
HDL	0,175	0,011	0,016	0,751
LDL	-0,023	0,744		
LVDSÇ	-0,497	<0,001	-0,179	0,346
LVSSÇ	-0,508	<0,001	0,510	0,023
LVEF	0,575	<0,001	0,641	<0,001
NBS	-0,134	0,054		

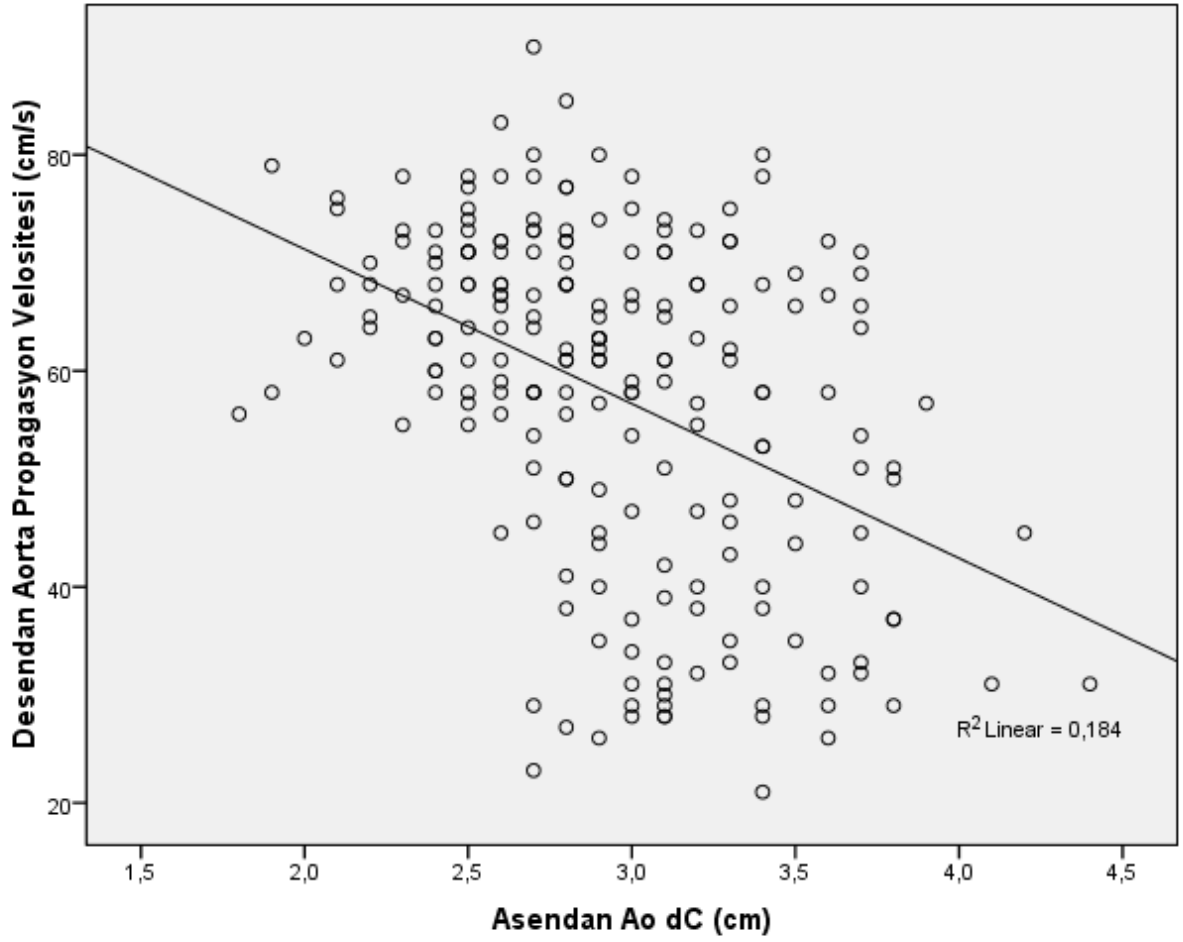
VKİ: Vücut kitle indeksi AoSÇ: Asendan aorta sistol sonu çapı AoDÇ: Asendan aorta diyastol sonu çapı APV: Desendan aorta propagasyon velositesi AS: Aortik strain AD: Aortik distensibilite SKB: sistolik kan basıncı DKB: diyastolik kan basıncı HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein LDL: Düşük dansiteli lipoprotein LVDSÇ: sol ventrikül diyastol sonu çapı LVSSÇ: Sol ventrikül sistol sonu çapı LVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu NBS: Nabız basıncı



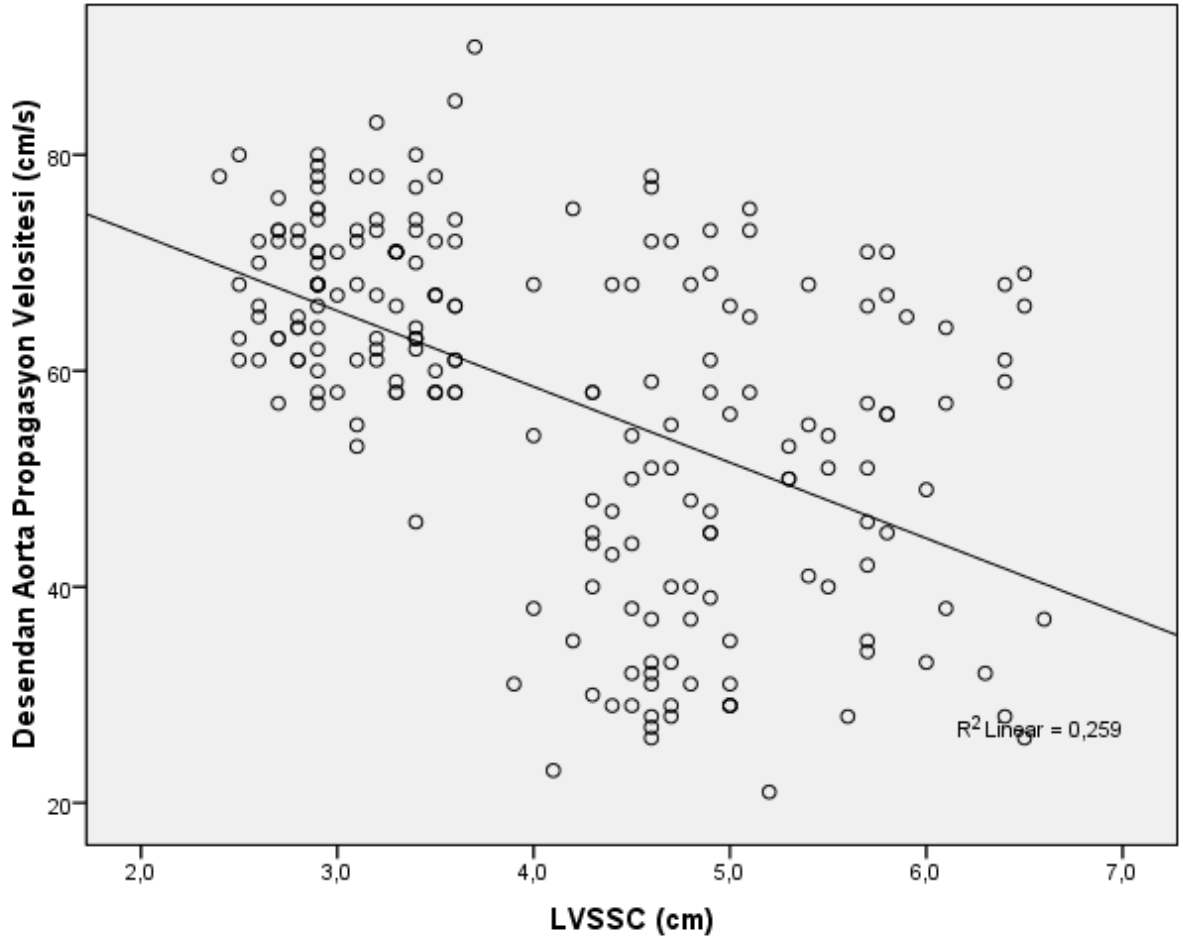
Şekil 9: Aort propagasyon velositesi ile serum glukoz düzeyi arasındaki istatistiksel anlamlı korelasyonu gösteren grafik ($r=-0,277$, $p<0,001$).



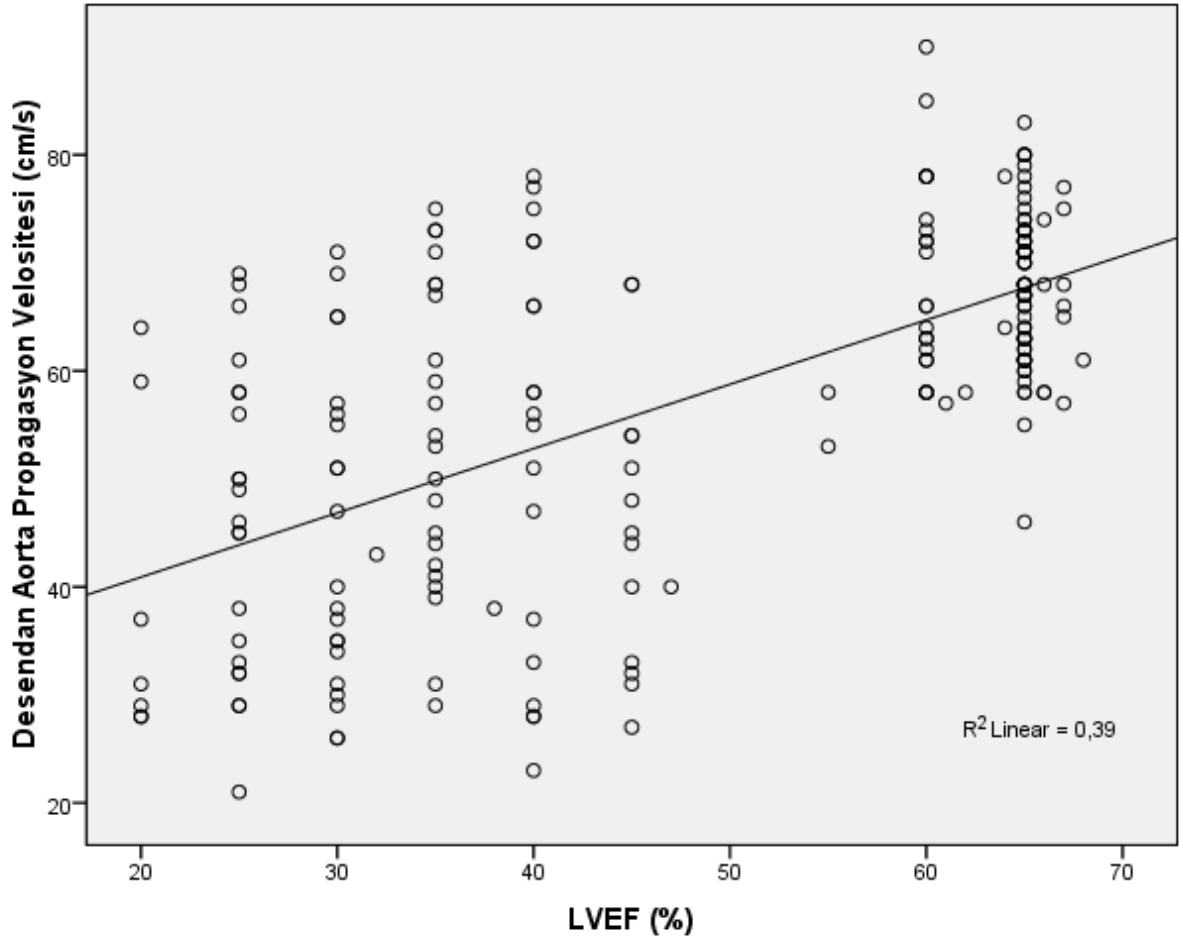
Şekil 10: Aort propagasyon velositesi ile asendan aorta sistolik çapı arasındaki istatistiksel anlamlı korelasyonu gösteren grafik ($r=-0,306$, $p<0,001$).
Asendan Ao SÇ: Asendan aorta sistolik çapı



Şekil 11: Aort propagasyon velositesi ile asendan aorta diyastolik çapı arasındaki istatistiksel anlamlı korelasyonu gösteren grafik ($r=-0,429$, $p<0,001$).
Asendan Ao dC: Asendan aorta diyastolik çapı

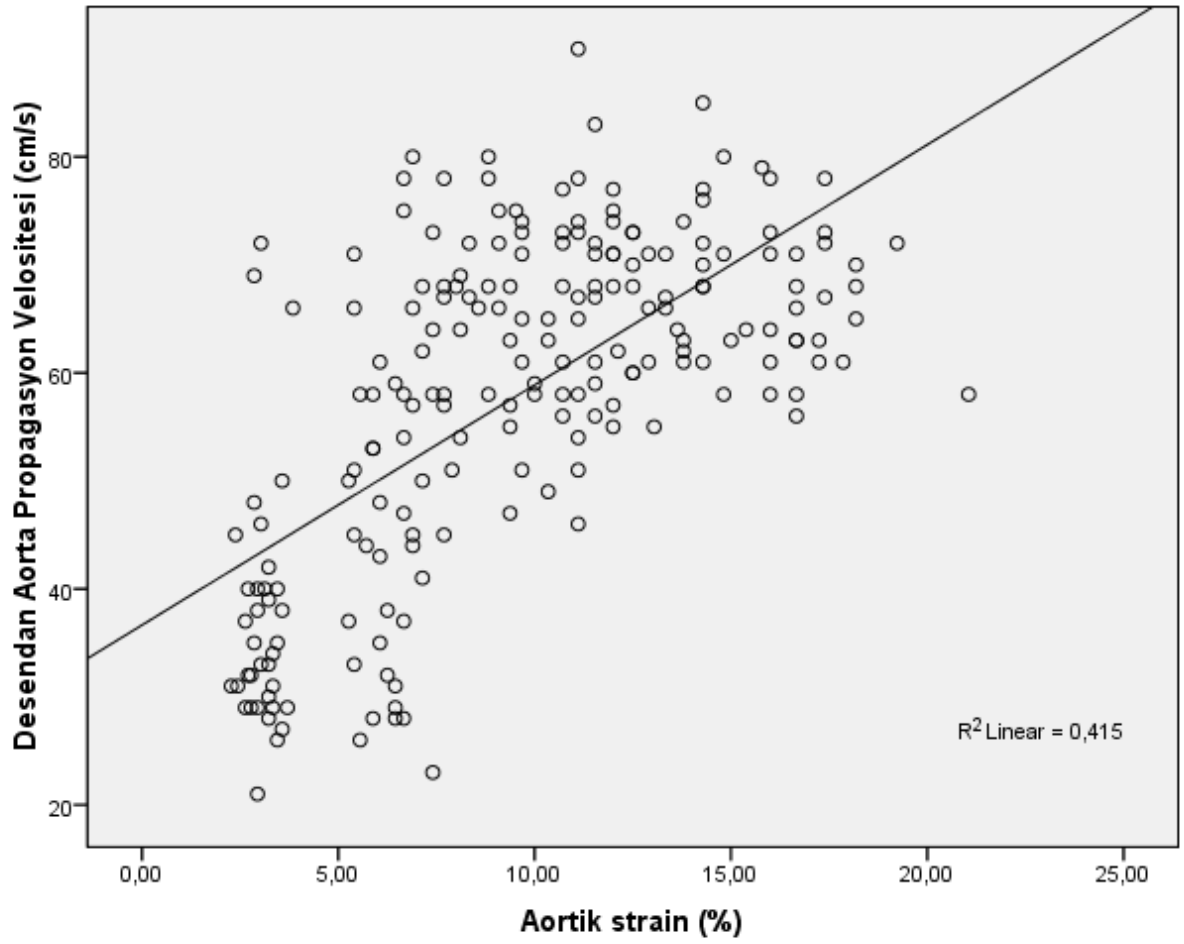


Şekil 12: Aort propagasyon velositesi ile sol ventrikül sistolik çapı arasındaki istatistiksel anlamlı korelasyonu gösteren grafik ($r=-0,508$, $p<0,001$).
LVSSC: Sol ventrikül sistol sonu çapı

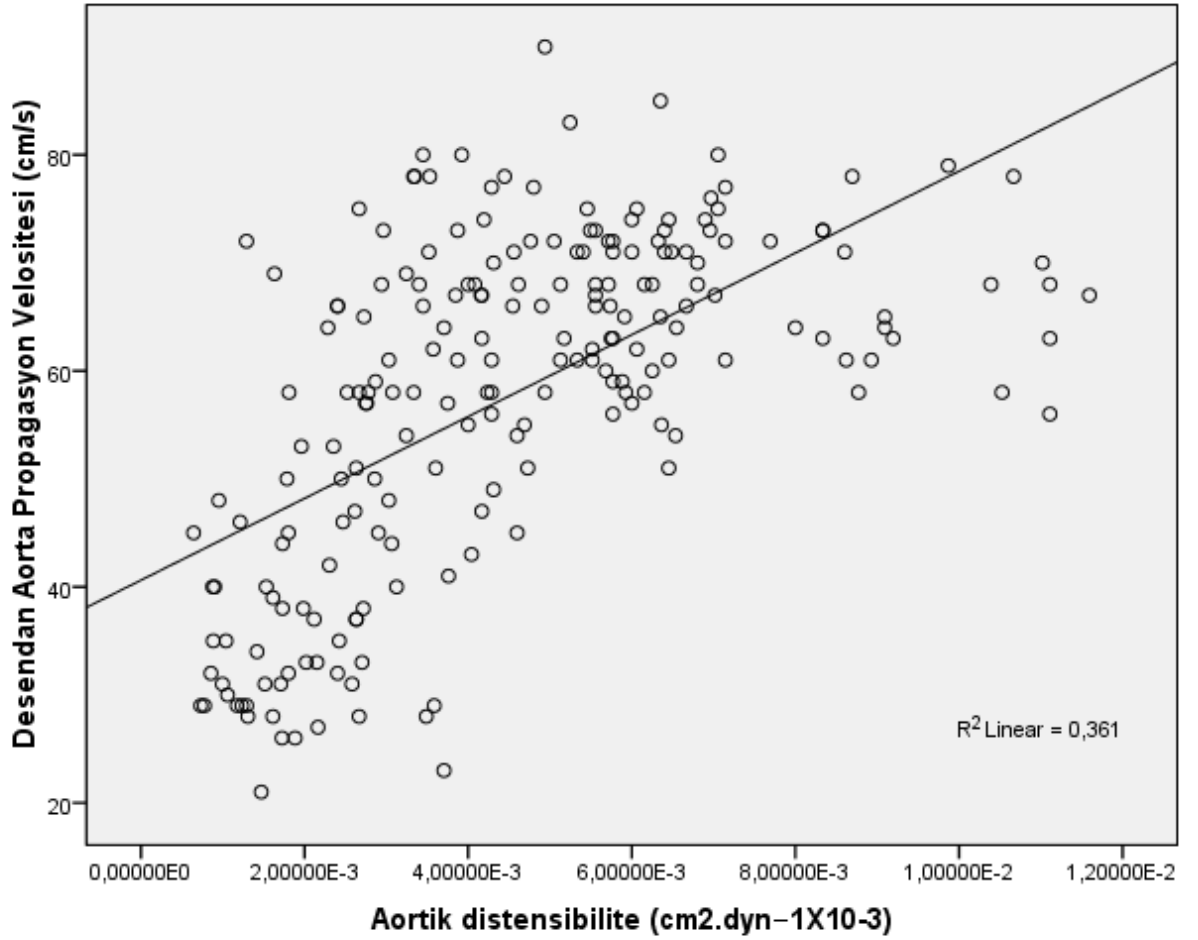


Şekil 13: Aort propagasyon velositesi ile sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu arasındaki istatistiksel anlamlı korelasyonu gösteren grafik ($r=0,575$, $p<0,001$).

LVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu



Şekil 14: Aort propagasyon velositesi ile aortik strain arasındaki istatistiksel anlamlı korelasyonu gösteren grafik ($r=0,644$, $p<0,001$).



Şekil 15: Aort propagasyon velositesi ile aortik distensibilite arasındaki istatistiksel anlamlı korelasyonu gösteren grafik ($r=0,601$, $p<0,001$).

Aortik strain'in ilişkili olduğu parametreler incelendiğinde aortik strain'in yaş, glukoz, üre, kreatinin, albümin, HDL, sol ventrikül sistolik çapı, sol ventrikül diyastolik çapı, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, asendan aort sistolik çapı, asendan aort diyastolik çapı, APV ve aortik distensibilite ile ilişkili olduğu saptanmış olup, bu parametrelerden asendan aort sistolik çapı, asendan aort diyastolik çapı, APV ve aortik distensibilitenin aortik strain'in bağımsız belirleyicileri olduğu saptanmıştır (Tablo.8) (hepsi için $p<0,05$).

Tablo 8: Aortik strain ile ilişkili parametreler

AS	R	P	Beta	p
Yaş	-0,197	0,004	-0,007	0,517
VKİ	-0,139	0,044	-0,011	0,367
Nabız	-0,028	0,686		
AoSÇ	-0,528	<0,001	2,921	<0,001
AoDÇ	-0,696	<0,001	-3,462	<0,001
AD	0,890	<0,001	0,135	<0,001
Glukoz	-0,321	<0,001	-0,006	0,640
ÜRE	-0,526	<0,001	<0,001	0,988
Kreatinin	-0,575	<0,001	-0,004	0,813
SİST. KB	-0,086	0,214		
DİAST. KB	-0,041	0,554		
T. Protein	0,053	0,447		
Albümin	0,210	0,002	0,005	0,647
Trigliserit	0,133	0,055		
T. Kolesterol	0,048	0,492		
HDL	0,220	0,001	0,016	0,133
LDL	-0,076	0,274		
APV	0,612	<0,001	-0,050	0,001
LVDSÇ	-0,647	<0,001	0,039	0,375
LVSSÇ	-0,638	<0,001	-0,033	0,508
LVEF	0,702	<0,001	0,028	0,385
NBS	-0,060	0,392		

VKİ: Vücut kitle indeksi AoSÇ: Asendan aorta sistol sonu çapı, AoDÇ:Asendan aorta diyastol sonu çapı APV: Desendan aorta propagasyon velositesi, AS: Aortik strain, AD:Aortik distensibilite SKB: sistolik kan basıncı DKB: diyastolik kan basıncı HDL:Yüksek dansiteli lipoprotein LDL: Düşük dansiteli lipoprotein LVDSÇ: sol ventrikül diyastol sonu çapı LVSSÇ: Sol ventrikül sistol sonu çapı LVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu NBS: Nabız basıncı

Aortik distensibilitenin ilişkili olduğu parametreler incelendiğinde aortik distensibilitenin yaş, VKİ, glukoz, üre, kreatinin, albümin, HDL, sistolik kan basıncı, nabız basıncı, sol ventrikül sistolik çapı, sol ventrikül diyastolik çapı, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, asendan aort sistolik çapı, asendan aort diyastolik çapı, aortik strain ve AVP ile ilişkili olduğu saptanmış olup, bu parametrelerden asendan aort sistolik çapı, asendan aort diyastolik çapı, aortik strain, sistolik kan basıncı ve nabız basıncının bağımsız belirleyicileri olduğu saptanmıştır (Tablo.9) (hepsi için $p<0,05$).

Tablo 9: Aortik distensibilite ile ilişkili parametreler

AD	R	P	Beta	p
Yaş	-0,216	0,002	0,003	0,877
VKİ	-0,185	0,007	0,036	0,083
Nabız	0,029	0,678		
AoSÇ	-0,528	<0,001	-1,225	0,002
AoDÇ	-0,662	<0,001	1,428	0,002
AS	0,890	<0,001	1,212	<0,001
Glukoz	-0,333	<0,001	-0,040	0,061
ÜRE	-0,464	<0,001		
Kreatinin	-0,559	<0,001		
SİST. KB	-0,311	<0,001	0,079	0,007
DİAST. KB	-0,026	0,712		
T. Protein	0,057	0,409		
Albümin	0,173	0,012	-0,031	0,103
Trigliserit	0,089	0,198		
T. Kolesterol	0,053	0,446		
HDL	0,244	<0,001	-0,017	0,378
LDL	-0,063	0,365		
APV	0,622	<0,001	-0,008	0,766
LVDSÇ	-0,553	<0,001	-0,032	0,677
LVSSÇ	-0,544	<0,001	-0,039	0,657
LVEF	0,613	<0,001	-0,067	0,224
NBS	-0,420	<0,001	-0,435	<0,001

VKİ: Vücut kitle indeksi AoSÇ: Asendan aorta sistol sonu çapı AoDÇ: Asendan aorta diyastol sonu çapı AS: Aortik strain AD: Aortik distensibilite APV: Desendan aorta propagasyon velositesi SKB: sistolik kan basıncı DKB: diyastolik kan basıncı HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein LDL: Düşük dansiteli lipoprotein LVDSÇ: sol ventrikül diyastol sonu çapı LVSSÇ: Sol ventrikül sistol sonu çapı LVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu NBS: Nabız basıncı

5.TARTIŞMA

Çalışmamızda iskemik dilate KMP, noniskemik dilate KMP olan iki hasta grubu ve koroner angiografisi normal saptanan ve kardiyak özgeçmiş olmayan iki kontrol grubu olmak üzere, dört grup kıyaslandığında gruplar arasında sol ventrikül sistol sonu çapı, sol ventrikül diyastol sonu çapı, LVEF, asendan aort sistolik çapı, asendan aort diyastolik çapı, aortik sertlik, aortik distensibilite ve APV yönünden gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılıklar saptanmıştır.

Güneş ve arkadaşları KAH varlığında APV'nin azaldığını, APV değerini karotis intima-medya kalınlığı ile önkol akım aracılı dilatasyon değerleri ile ilişkili olduğunu ve APV'nin girişimsel olmayan bir ateroskleroz belirteci olabileceğini göstermişlerdir (13). Benzer şekilde Güntekin ve arkadaşları izole hipertansiyonda APV'nin azaldığını; APV'nin karotis intima-medya kalınlığı, önkol akım aracılı dilatasyon, sistolik ve diyastolik kan basıncı, deselerasyon zamanı ve izovolumik relaksasyon zamanı ile ilişkili olduğunu ortaya koymuşlardır (101). Güneş ve arkadaşları inen torasik aortun renkli M-mod yayılım hızının egzersiz elektrokardiyografi testinin tanısal değerini arttırmaktadır (62). Çalışmamızda dilate KMP'de saptanan azalmış APV, literatürde ilk olarak dilate KMP'de azalmış APV'yi ortaya koymanın yanında KAH'a eşlik eden dilate KMP varlığında APV'nin daha da bozulması Güneş ve arkadaşlarının yayınlarını destekler mahiyettedir.

Arteryal sertlik; sigara içimi, hiperkolesterolemi, DM, hipertansiyon gibi bilinen ateroskleroz risk faktörlerinin artışı sonucu olarak meydana gelir (71-75). Artmış aortik sertlik veya azalmış distensibilite; damar sisteminin yaygın aterosklerotik tutulumunun göstergesidir (76-77). Arteryal sertlik; KAH (77), serebrovasküler (78) ve periferik aterosklerozunun göstergesidir (79).

2002 yılında Boutuyrie ve arkadaşlarının yaptığı (93) 15 yıllık takibi olan Fransız hipertansiyon çalışması büyük arter sertliği ile (nabız dalga hızı) KAH arasındaki ilişkiyi gösteren ilk çalışmadır. Nabız dalga hızını da içeren arteriyel sertlik indeksleri anjiyografik olarak KAH olanlarda olmayanlara göre daha yüksek bulunmuştur (94). Yaklaşık 15.000 hasta içeren birbirine paralel 17 çalışmanın metaanalizinde; kardiyovasküler olay, kardiyovasküler ölüm ve tüm nedenlere bağlı

ölümde klasik risk faktörlerine (HT, DM, yaş) eşlik eden artmış nabız dalga hızının anlamlı olarak ek risk artışına neden olduğu saptanmıştır (95).

Arteriyal sertliğin artması kronik renal yetmezlik, ateroskleroz, DM gibi birçok hastalığın ve yaşlanma sürecinin sonucudur (71-74). Arteriyal sertlik, total mortalitenin bir göstergesi olmasının yanısıra; renal hastalık, inme, demans, KY ve miyokart enfarktüsü gibi vasküler hastalıklar için de belirleyici öneme sahiptir (75-80).

Çalışmamızda literatürde ilk olarak dilate KMP'de aortik sertlik ve distensibilite ilişkisini ortaya koymanın yanında KAH'a eşlik eden dilate KMP varlığında bu parametrelerin daha da bozulması KAH'nı belirleyici olduğunu da desteklemektedir. Bizim çalışmamızda dilate KMP hastaları kritik ve nonkritik KAH olanlar olarak iki gruba ayrılmış ve bu yolla hem dilate KMP hem de kritik KAH'ın etkisi bağımsız olarak değerlendirilebilmiştir ve bu değerlendirme sonucunda dört grup arasında aortik sertlik ve distensibilite yönünden istatistiksel anlamlı farklılıklar saptanmıştır.

Çalışmamızın sınırlılıkları değerlendirildiğinde kesitsel çalışma dizaynı en önemli sınırlamayı oluşturmaktadır. Çalışmada elde edilen sonuçların "sebe-sonuç" ilişkisinden ziyade yalnızca "ilişkili olan parametreler" temeline dayanması esas olarak sınırlı olgu sayısı ve kesitsel çalışma dizaynına bağlıdır. Çalışmanın hipotezi ile uyumlu elde edilen çalışma sonuçlarının doğrulanması ya da çürütülmesi için geniş ölçekli prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Ancak bu sınırlılıklarına rağmen bizim çalışmamızda ise DKM hastaların kritik ve non kritik KAH olanlar olarak iki gruba ayrılmış olması sayesinde hem DKM'nin hem de kritik KAH'ın etkisi bağımsız olarak değerlendirilebilmiştir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bizim çalışmamızda dilate KMP hastaları kritik ve non kritik koroner hastalığı olanlar olarak iki gruba ayrılarak yapılan incelemede gruplar arasında aortik sertlik ve distensibilite değerlerini bozulması yanında her iki dilate KMP grubunda APV bozulması, APV'nin KAH'ın belirteci olması yanında dilate KMP'nin de girişimsel olmayan bir belirteci olabileceğini ortaya koymaktadır. Çalışmamız dilate KMP hastalarını KAH varlığı açısından kendi arasında kıyasladığından literatüre katkıda bulunabileceği ve bu yönde ileride yapılacak çalışmalara ışık tutabileceği düşünülmektedir.

7. KAYNAKLAR

- 1- Eric J. Topol, Textbook of Cardiovascular Medicine. Lippincott Williams and Wilkins third edition, turkish version, 2008;1330-1459.
- 2- Manolio TA, Baughman KL, Rodeheffer R, Pearson TA, Bristow JD, Michels VV, Abelmann WH, Harlan WR Prevalence and etiology of idiopathic dilated cardiomyopathy (summary of a National Heart, Lung, and Blood Institute workshop. Am J Cardiol, 1992; 69 (17): 1458-1466.
- 3- Drexler H, Hayoz D, Munzel T, Hornig B, Just H, Brunner HR, Zelis R Endothelial function in chronic congestive heart failure. Am J Cardiol, 1992; 69 (19): 1596–1601.
- 4- Kubo SH, Rector TS, Bank AJ, Williams RE, Heifetz SM Endothelium-dependent vasodilation is attenuated in patients with heart failure. Circulation, 1991; 84 (4), 1589–1596.
- 5- Bauersachs J, Widder JD. Endothelial dysfunction in heart failure. Pharmacol Rep. 2008; 60 (1): 119-126.
- 6- Gheorghide M. Bonow RO chronic heart failure in the United states: A manifestation of coronary artery disease. Circulation 1998; 97 (3): 282-289.
- 7- Fekler GM, Shaw LK, O'Connor CM A standardized definition of ischemic cardiomyopathy for use in clinical research. J Am Coll Cardiol, 2002; 39 (2): 210-218.
- 8- Lytle BW the role of coronary revascularization in the treatment of ischemic cardiomyopathy. Ann Thorac Surg, 2003; 75 (6): 2-5.
- 9- Oliver JJ, Webb DJ. Noninvasive assessment of arterial stiffness and risk of atherosclerotic events Arterioscler Thromb Vasc Biol 2003; 23 (4): 554-566.
- 10- Zieman SJ, Melenovsky V, Kass DA. Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness Arterioscler Thromb Vasc Biol 2005; 25 (5): 932-943.
- 11- Stefanadis C, Wooley CF, Bush CA, Kolibash AL, Boudoulas J. Aortic distensibility abnormalities in coronary artery disease. Am J Cardiol 1987; 59 (15): 1300-1304.
- 12- Güneş Y, Tuncer M, Yildirim M, Güntekin U, Gümrükçüoğlu HA, Sahin M A novel echocardiographic method for the prediction of coronary artery disease. Med Sci Monit. 2008; 14 (9): 42-46.

- 13- Gunes Y, Tuncer M, Guntekin U, Ceylan Y, Simsek H, Sahin M, Yildirim M The relation between the color M-mode propagation velocity of the descending aorta and coronary and carotid atherosclerosis and flow-mediated dilatation. *Echocardiography*. 2010; 27 (3): 300-305.
- 14- Parmley WW Surviving heart failure: Robert L. Frye lecture. *Mayo Clin Proc*. 2000; 75 (1): 111-118
- 15- Richardson P, McKenna W, Bristow M, Maisch B, Mautner B, O'Connell J, Olsen E, Thiene G, Goodwin J, Gyarfás I, Martin I, Nordet P Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies. *Circulation*. 1996; 93 (5): 841-842.
- 16- Braunwald E. *Braunwald's Heart Disease a Textbook of Cardiovascular Medicine* Ed: Elsevier Saunders Comp, 8th edition, 2008; 1659-1696.
- 17- J. Topol. *Textbook of Cardiovascular Medicine* Eric Lippincott Williams and Wilkins third edition turkish version, 2008 ; 1330-1351.
- 18- E. Braunwald. Congestive Heart Failure: A Half Century Perspective *European Heart Journal* 2001; 22 (10): 825-836.
- 19- Bakalli A, Georgievska-Ismail L, Musliu N, Koçınaj D, Gashi Z, Zeqiri N Relationship of left ventricular size to left atrial and left atrial appendage size in sinus rhythm patients with dilated cardiomyopathy. *Acta Inform Med*. 2012; 20 (2): 99-102.
- 20- Brislow RB, Mestroni L, Bohlmeier TJ, Gilbert EM Dilated cardiomyopathies. IN: *Hurst's the Heart*, 10th ed. New York McGraw Hill. 2001: 1953-1955.
- 21- Baig K., Mahon N., McKenna W The Pathophysiology of Advanced Heart Failure *Am Heart J*. 1998; 135 (6): 216-230.
- 22- Michael HC, John P. Crawford's *Cardiology*. 2001: 1100-1118.
- 23- Francis GS, Goldsmith SR, Levine TB, Olivari MT, Cohn JN The neurohumoral axis in congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1984; 101 (3): 370-377.
- 24- Aggarwal A, Esler MD, Socratous F, Kaye DM. Evidence for functional presynaptic alpha-2 adrenoceptors and their down-regulation in human heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37 (5): 1246-1251.
- 25- Bhargava V, Shabetai R, Mathiäsen RA, Dalton N, Hunter JJ, Ross J Jr Loss of adrenergic control of the force-frequency relation in heart failure secondary to idiopathic or ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1998; 81 (9): 1130-1137.

- 26- Cadnapaphornchai MA, Gurevich AK, Weinberger HD, Schrier RW Pathophysiology of sodium and water retention in heart failure. *Cardiology* 2001; 96 (3): 122-131.
- 27- Anand IS, Fisher LD, Chiang YT, et al. Changes in brain natriuretic peptide and norepinephrine over time and mortality and morbidity in the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Circulation* 2003;107 (9): 1278-1283.
- 28- Mizuno Y, Yoshimura M, Yasue H, Sakamoto T, Ogawa H, Kugiyama K, Harada E, Nakayama M, Nakamura S, Ito T, Shimasaki Y, Saito Y, Nakao K Aldosterone production is activated in failing ventricle in humans. *Circulation* 2001; 103 (1): 72-77.
- 29- Torre-Amione G, Kapadia S, Benedict C, Oral H, Young JB, Mann DL Proinflammatory cytokine levels in patients with depressed left ventricular ejection fraction: a report from the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *J Am Coll Cardiol* 1996; 27 (5): 1201-1206.
- 30- Deswal A, Petersen NJ, Feldman AM, Young JB, White BG, Mann DL Cytokines and cytokine receptors in advanced heart failure: an analysis of the cytokine database from the Vesnarinone trial (VEST). *Circulation* 2001; 103 (16): 2055-2059.
- 31- Rauchhaus M, Doehner W, Francis DP, Davos C, Kemp M, Liebenthal C, Niebauer J, Hooper J, Volk HD, Coats AJ, Anker SD Plasma cytokine parameters and mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2000; 102 (25): 3060-3067.
- 32- Report of the WHO/ISFC task force on the definition and classification of cardiomyopathies. *Br Heart J* 1980; 44 (6): 672-673.
- 33- Richardson P, McKenna W, Bristow M, Maisch B, Mautner B, O'Connell J, Olsen E, Thiene G, Goodwin J, Gyarfás I, Martin I, Nordet P Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies. *Circulation* 1996; 93 (5): 841-842.
- 34- Dec GW, Fuster V. Idiopathic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1994; 331 (23): 1564-1575.
- 35- Felker GM, Thompson RE, Hare JM, Hruban RH, Clemetson DE, Howard DL, Baughman KL, Kasper EK. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2000; 342 (15): 1077-1084.

- 36- Luk A, Ahn E, Soor GS, Butany J. Dilated cardiomyopathy: a review. *J Clin Pathol* 2009; 62 (3): 219-225.
- 37- Elliott P. Cardiomyopathy. Diagnosis and management of dilated cardiomyopathy. *Heart* 2000; 84 (1): 106-112.
- 38- Gheorghiade M, Bonow RO: chronic heart failure in the United states: A manifestation of coronary artery disease. *Circulation* 1998; 97 (3): 282-289.
- 39- Fekler GM, Shaw LK, O'Connor CM: A standardized definition of ischemic cardiomyopathy for use in clinical research. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 39 (2): 210-218.
- 40- Lytle BW: the role of coronary revascularization in the treatment of ischemic cardiomyopathy. *Ann Thorac Surg*, 2003; 75 (6): 2-5.
- 41- Dec GW, Fuster V. Idiopathic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med*, 1994; 331 (23): 1564–1575.
- 42- Chen MC, Chang HW, Cheng CI, Chen YH, Chai HT. Risk stratification of in-hospital mortality in patients hospitalized for chronic congestive heart failure secondary to non-ischemic cardiomyopathy. *Cardiology*. 2003; 100 (3): 136-142
- 43- Kitamura H, Ohnishi Y, Okajima K, Ishida A, Galeano E, Adachi K, Yokoyama M Onset heart rate of microvolt-level T-wave alternans provides clinical and prognostic value in nonischemic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*, 2002; 39 (2): 295–300.
- 44- Goldberger JJ, Cain ME, Hohnloser SH, Kadish AH, Knight BP, Lauer MS, Maron BJ, Page RL, Passman RS, Siscovick D, Stevenson WG, Zipes DP American Heart Association/American College of Cardiology Foundation/Heart Rhythm Society scientific statement on noninvasive risk stratification techniques for identifying patients at risk for sudden cardiac death. *Heart Rhythm*, 2008; 5 (10): e1–e21.
- 45- Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton AE, Chaitman B, Fromer M, Gregoratos G, Klein G, Moss AJ ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J*, 2006; 27 (17): 2099–2140.
- 46- Eric J. Topol. *Textbook of Cardiovascular Medicine*. Lippincott Williams and Wilkins, third edition, 2008:1406-1427.

- 47- Elkayam U, Akhter MW, Singh H, Khan S, Bitar F, Hameed A, Shotan A. Pregnancy associated cardiomyopathy: clinical characteristics and a comparison between early and late presentation. *Circulation*. 2005; 111 (16): 2050-2055.
- 48- Elkayam U, Tummala PP, Rao K, Akhter WM, Karaalp IS, Wani OR, Hameed A, Gviazda I, Shotan A. Maternal and fetal outcomes of subsequent pregnancies in woman with peripartum cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2001; 344 (21): 1567-1571.
- 49- Felker GM, Jaeger CJ, Klodas E, Thiemann DR, Hare JM, Hruban RH, Kaspe EK, Braughman KL. Myocarditis and long-term survival in peripartum cardiomyopathy. *AM Heart J*. 2000; 140 (5): 785-791.
- 50- Murali S, Baldisseri MR. Peripartum cardiomyopathy. *Crit Care Med*. 2005; 33 (10): 340-346.
- 51- Clyne N, Hofman-bang C, Haga Y, Hatori N, Marklund SL, Pehrsson SK, Wibom R. Chronic cobalt exposure affects antioxidants and ATP production in rat myocardium. *Scand J Clin Lab Invest*. 2001; 61 (8): 609-614.
- 52- Fernández-Solà J, Nicolás JM, Oriola J, Sacanella E, Estruch R, Rubin E, Urbano-Márquez A. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism is associated with vulnerability to alcoholic cardiomyopathy. *Ann Intern Med*. 2002; 137 (5): 321-326.
- 53- Vary TC, Deiter G. Long-term alcohol administration inhibits synthesis of both myofibrillar and sarcoplasmic proteins in heart. *Metabolism*. 2005; 54 (2): 212-219.
- 54- Aistrup GL, Kelly JE, Piano MR, Wasserstrom JA. Biphasic changes in cardiac excitation-contraction coupling early in chronic alcohol exposure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006; 291 (3): 1047-1057.
- 55- Fatjó F, Fernández-Solà J, Lluís M, Elena M, Badía E, Sacanella E, Estruch R, Nicolás JM. Myocardial antioxidant status in chronic alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res*. 2005; 29 (5): 864-870.
- 56- Redfield MM, Kay GN, Jenkins LS, Mianulli M, Jensen DN, Ellenbogen KA. Tachycardia-related cardiomyopathy: a common cause of ventricular dysfunction in patients with atrial fibrillation referred for atrioventricular ablation. *Mayo Clin Proc*. 2000; 75 (8): 790-795.

- 57- Calò L, De Ruvo E, Sette A, Sciarra L, Scioli R, Sebastiani F, Topai M, Iulianella R, Navone G, Liroy E, Gaita F. Tachycardia-induced cardiomyopathy: mechanisms of heart failure and clinical implications. *J Cardiovasc Med*. 2007; 7 (8): 138-143.
- 58- Burkett EL, Hershberger RE. Clinical and genetic issues in familial dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 45 (7): 969-981.
- 59- Caforio AL, Keeling PJ, Zachara E, Mestroni L, Camerini F, Mann JM, Bottazzo GF, McKenna WJ. Evidence from family studies for autoimmunity in dilated cardiomyopathy. *Lancet*. 1994; 344 (8925): 773-777
- 60- Sole MJ, Liu P. Viral myocarditis: A paradigm for understanding pathogenesis and treatment of dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22 (4): 99-105.
- 61- Yıldırım M, Yiginer O, Uzun M, Yılmaz Cingozbay B, Sag C, Kutsi Kabul H, Uz O, Isilak Z, Kardesoglu E, Sitki Cebeci B. Aortic flow propagation velocity as an early predictor of high coronary risk in hypertensive patients. *Med Glas* . 2012; 9 (1): 42-48
- 62- Güneş Y, Gümrükçüoğlu HA, Kaya Y, Tuncer M. Incremental diagnostic value of color M-mode propagation velocity of the descending thoracic aorta to exercise electrocardiography. *Turk Kardiyol Dern Ars*, 2010; 38 (8): 551-557.
- 63- De Boeck BW, Oh JK, Vandervoort PM, Vierendeels JA, van der Aa RP, Cramer MJ Color Mmode velocity propagation: A glance at intraventricular pressure gradients and early diastolic ventricular performance. *Eur J Heart Fail* 2005; 7 (1): 19–28.
- 64- Stugaard M, Smitseth OA, Risoe C, Ihlen H Intraventricular early diastolic velocity profile during acute myocardial ischemia: A color M-mode Doppler echocardiographic study. *J Am Soc Echocardiogr* 1995; 8 (3): 270–279.
- 65- Brun P, Tribouilloy C, Duval AM, Iserin L, Meguira A, Pelle G, Dubois-Rande JL Left ventricular flow propagation during early filling is related to wall relaxation: A color M-mode Doppler analysis. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20 (2): 420–432.
- 66- Shandas R, Weinberg C, Ivy DD, Nicol E, DeGroff CG, Hertzberg J, Development of a noninvasive ultrasound color M-mode means of estimating pulmonary vascular resistance in pediatric pulmonary hypertension. *Circulation* 2001; 104 (8): 908–913.
- 67- Thenappan T, Raza JA, Movahed A Aortic atheromas: Current concepts and controversies—A review of the literature. *Echocardiography* 2007; 25 (8): 198–207.
- 68- Caro CG, Pedley TJ, Schroter RC, Seed WA: *The Mechanics of the Circulation*. New York, Oxford University Press, 1978: 243-349.

- 69- Nichols WW, O'Rourke M:Mc Donald's Blood Flow in Arteries:Theoretical, Experimental and Clinical Principles,ed 4. London, Arnold, 1998: 354-401.
- 70- Safar ME,Levy BI, Struijker-Boudier H: Current perspectives on arteriel stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases. *Circulation* 2003; 107 (22): 2864-2869.
- 71- Chae CU, Pfeffer MA, Glynn RJ, Mitchell GF, Taylor JO, Hennekens CH.Increased pulse pressure and risk of heart failure in the elderly. *JAMA*, 1999; 281 (7): 634–639.
- 72- Franklin SS, Larson MG, Khan SA, Wong ND, Kannel WB, Levy D. Does the relation of blood pressure to coronary heart disease risk change with aging? The Framingham Heart Study. *Circulation*, 2001; 103 (9): 1245–1249.
- 73- Mitchell GF, Pfeffer MA, Braunwald E, Rouleau J-L, Bernstein V, Geltman EM, and Flaker GC. Sphygmomanometrically determined pulse pressure is a powerful independent predictor of recurrent events after myocardial infarction in patients with impaired left ventricular function. *Circulation*, 1997; 96 (12): 4254-4260.
- 74- Vaccarino V, Berger A, Abramson J, Black H, Setaro J, Davey J, Krumholz H. Pulse pressure and risk of cardiovascular events in the systolic hypertension in the elderly program. *Am J Cardiol*, 2001; 88 (9): 980–986.
- 75- Kostis J, Lawrence-Nelson J, Ranjan R, Wilson A, Kostis W, Lacy C. Association of increased pulse pressure with the development of heart failure in SHEP.Systolic Hypertension in the Elderly (SHEP) Cooperative Research Group. *Am J Hypertens*, 2001; 14 (8): 798–803.
- 76- Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation*, 1999; 99 (18): 2434 –2439.
- 77- Forette F, Seux ML, Staessen JA, Thijs L, Birkenhager WH, Babarskiene MR,Babeau S, Bossini A, Prevention of dementia in randomised double-blind placebo- controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet*, 1998; 352 (9137): 1347–1351.
- 78- Benetos A, Safar M, Rudnichi A, Smulyan H, Richard JL., Ducimetie`re P, Guize L. Pulse pressure: a predictor of long-term cardiovascular mortality in a french male population. *Hypertension*, 1997; 30 (6): 1410 –1415.

- 79- Galis ZS, Khatri JJ. Matrix metalloproteinases in vascular remodeling and atherogenesis: *Circ Res*, 2002; 90 (3): 251–262.
- 80- Benetos A, Laurent S, Hoeks AP, Boutouyrie PH, Safar ME. Arterial alterations with aging and high blood pressure. A noninvasive study of carotid and femoral arteries. *Arterioscler Thromb*, 1993; 13 (1): 90 –97.
- 81- Levy BI, Ambrosio G, Pries AR, Struijker-Boudier HAJ. Microcirculation in Hypertension. A new target for treatment? *Circulation* 2001; 104 (6): 735-740.
- 82- Cohn JN, Finkelstein S, McVeigh H: Non-invasive pulse wave analysis for the early detection of vascular disease. *Hypertension* 1995; 26 (3): 503-508.
- 83- Langille BL: Remodelling of developing and mature arteries: endothelium, smooth muscles and matrix. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993; 21 (1): 11-17.
- 84- Xu C, Zarins CK, Pannaraj PS, Bassiouny HS, Glagov S. Hypercholesterolemia superimposed by experimental hypertension induces differential distribution of collagen and elastin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2000; 20 (12): 2566 –2572.
- 85- Lakatta EG. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part III: cellular and molecular clues to heart and arterial aging. *Circulation* 2003; 107 (3): 490–497.
- 86- Li Z, Froehlich J, Galis ZS. Increased expression of matrix metalloproteinase–2 in the thickened intima of aged rats. *Hypertension*, 1999; 33 (1): 116-123
- 87- Avolio A, Jones D, Tafazzoli-Shadpour M. Quantification of alterations in structure and function of elastin in the arterial media. *Hypertension*, 1998; 32 (1): 170–175.
- 88- Verzijl N, DeGroot J, Thorpe SR, Bank RA, Shaw JN, Lyons TJ, Bijlsma JW, Lafeber FP, Baynes JW, TeKoppele JM. Effect of collagen turnover on the accumulation of advanced glycation end products. *J Biol Chem*, 2000; 275 (50): 39027–39031.
- 89- Rojas A, Romay S, Gonzalez D, Herrera B, Delgado R, Otero K. Regulation of endothelial nitric oxide synthase expression by albumin-derived advanced glycosylation end products. *Circ Res*, 2000; 86 (3): E50–E54.
- 90- Blacher J, Asmar R, Djane S, London GM, Safar ME. Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients. *Hypertension* 1999; 33 (5): 1111-1117.

- 91- Darne B, Girerd X, Safar M: Pulsatile versus steady component of blood pressure: a cross sectional analysis and a prospective analysis on CV mortality: *Hypertension* 1989; 13 (4): 392-400.
- 92- Domanski MJ, Mitchell GF, et al: Independent prognostic information provided by sphygmomanometrically determined pulse pressure and mean arterial pressure in patients with LV dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33 (8): 951-958.
- 93- Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R, Gautier I, Benetos A, Lacolley P, Laurent S: Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients. *Hypertension* 2002; 39 (1): 10-15.
- 94- Lim HE, Park CG, Shin SH, Ahn JC, Seo HS, Oh DJ: Aortic pulse wave velocity as an independent marker of coronary artery disease. *Blood Press* 2004; 13 (6): 369-375.
- 95- Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55 (13): 1318-1327.
- 96- Mohiaddin RH, Underwood SR, Bogren HG, Firmin DN, Klipstein RH, Rees RS, Longmore DB: Regional aortic compliance studied by magnetic resonance imaging: the effects of age, training and coronary artery disease. *Br Heart J* 1989; 62 (2): 90-96.
- 97- Wolinsky H, Clagov S: Comparison of abdominal and thoracic aortic medial structure in mammals. *Circ Res* 1969; 25 (6): 677-686.
- 98- Wilens SL, Malcolm JA, Vazquez JM: Experimental infarction (medial necrosis) of the dog's aorta. *Am J Pathol* 1965; 47 (4): 695-711.
- 99- Stefanadis C, Vlachopoulos C, Karayannacos P, Boudoulas H, Stratos C, Filippides T, Agapitos M, Toutouzas P. Effect of vasa vasorum flow on structure and function of the aorta in experimental animals. *Circulation*. 1995; 91 (10): 2669-2678.
- 100- Triposkiadis F, Kallikazaros I, Trikas A, Stefanadis C, Stratos C, Tsekoura D, Toutouzas P. A comparative study of the effect of coronary artery disease on ascending and abdominal aorta distensibility and pulse wave velocity. *Acta Cardiol*. 1993; 48 (2): 221-233.
- 101- Guntekin U, Gunes Y, Gunes A, Ceylan Y, Gumrukcuoglu HA, Yucel Y, Simsek H, Tuncer M: Noninvasive assessment of atherosclerosis in patients with isolated hypertension. *Echocardiography*, 2010; 27 (2): 155-160.