



**T.C.
S.B. ANKARA DIŞKAPI YILDIRIM BEYAZIT
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KARDİYOLOJİ KLİNİĞİ
Klinik Şefi Doç.Dr. Ekrem YETER**

**BİR MORTALİTE BELİRTECİ OLARAK KALP HIZI
TOPARLANMA İNDEKSİNİN DİYASTOLİK DİSFONKSİYONU
OLAN BİREYLER İLE NORMAL BİREYLER ARASINDA
KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Muhammed Necati Murat AKSOY

**Tez Danışmanı
Doç. Dr. Harun KILIÇ**

**ANKARA
2011**

T.C. Sağlık Bakanlığı'na;

Bu çalışma jürimiz tarafından, uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı:

(Ünvan!, Adı Soyadı) (Kurum)

Üye :.....

(Ünvan', Adı Soyadı) (Kurum)

Üye :.....

(Ünvan', Adı Soyadı) (Kurum)

Üye :.....

(Ünvan', Adı Soyadı) (Kurum)

Üye :.....

(Ünvan', Adı Soyadı) (Kurum)

Üye :.....

(Ünvan', Adı Soyadı) (Kurum)

Bu tez, Sağlık Bakanlığı tarafından belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve kararıyla kabul edilmiştir.

TEŞEKKÜR

Başhekimimiz Sayın Doç. Dr. Öner Odabaşı ve eğitim koordinatörümüz

Sayın Doç. Dr. Murat Alper'e...

En başta, asistanlığa başladığım ilk günden itibaren her zaman her koşulda bana destek olan, bu mesleği bana sevdiren, saygıdeğer hocam

Prof. Dr. Ramazan Akdemir'e.....

Bana ve tüm asistan arkadaşlarıma hep bir ağabey gibi davranan, sabrını zorladığım anlarda bile beni anlayışla karşılayan ve kendisinden çok şey öğrendiğim klinik şefimiz Sayın Doç. Dr. Ekrem Yeter'e...

Asistanlık eğitimimde bana en çok katkısı olan, bilgisinden en çok faydalandığım ve beraber çalışma şansına eriştiğim hocam, tez danışmanım

Doç.Dr.Harun Kılıç' a...

Kliniğimizin değerli uzmanları Dr.Mehmet Doğan, Dr.Sadık Açıkel, Dr.Asuman Biçer Yeşilay, Dr.Göksel Çağırıcı, Dr.Uğur Arslantaş ve Dr.Tolga Çimen'e...

Bugünlere ulaşmamda en çok payı olan, tüm sıkıntılı zamanlanmda yanımda olan, babam,annem ve ağabeyime...

En çok da tüm sıkıntılara beraber katlandığımız sevgili asistan arkadaşlarıma, tüm Dışkapı Kardiyoloji Kliniği çalışanlarına ve tüm dostlarıma...

Sonsuz teşekkürler..

İÇİNDEKİLER

| | |
|---|-----|
| TEŞEKKÜR | i |
| İÇİNDEKİLER | ii |
| SIMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ | iii |
| ŞEKİLLER DİZİNİ | iv |
| TABLolar DİZİNİ | v |
| 1. GİRİŞ | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER | 3 |
| 2.1. KALP HIZI VE KALP HIZI TOPARLANMA İNDEKSİ | 3 |
| 2.1.1. Kalp Hızı | 3 |
| 2.1.2 Kalp Hızı Toparlanma İndeksi | 4 |
| 2.2. DİYASTOLİK DİSFONKSİYON | 8 |
| 2.2.1. Normal Ventriküler Diyastolik Fonksiyon | 8 |
| 2.2.2 Diyastolün Bölümleri | 11 |
| 2.2.3. Diyastolik Fonksiyonların Fizyolojisi | 13 |
| 2.2.4. Diyastolik Fonksiyonları Etkileyen Başlıca Durumlar | 16 |
| 2.2.5. Diyastolik Disfonksiyonların Ekokardiyografik Evreleri | 17 |
| 2.2.6. Diyastolik Disfonksiyon ve Diastolik Kalp Yetmezliği | 19 |
| 3. GEREÇ ve YÖNTEM | 20 |
| 3.1. EKOKARDİYOĞRAFİ VE EGZERSİZ EKG TESTİ | 21 |
| 3.2. İSTATİSTİKSEL ANALİZ | 21 |
| 4. BULGULAR | 23 |
| 5. TARTIŞMA | 29 |
| 6. SONUÇ | 32 |
| ÖZET | 33 |
| ABSTRACT | 34 |
| KAYNAKLAR | 35 |
| ÖZGEÇMİŞ | 39 |

SİMGELER ve KISALTMALAR

| | |
|--------|----------------------------------|
| EF | Ejeksiyon Fraksiyonu |
| EKG | Elektrokardiyografi |
| KI-ITI | Kalp Hızı Toparlanma İndeksi |
| OSS | Otonom Sinir Sistemi |
| KH | Kalp Hızı |
| HRR1 | 1.dakikadaki KHTI |
| HRR2 | 2.dakikadaki KHTI |
| PCWP | Pulmoner Arter Kama Basıncı |
| LV | Sol Ventrikül |
| LA | Sol Atriyum |
| IVRZ | İzovolumetrik Relaksasyon Zamanı |
| DT | Deselerasyon Zamanı |
| Na | Sodyum |
| Ca | Kalsiyum |
| PW | Pulse Wave |
| DM | Diabetes Mellitus |
| HT | Hipertansiyon |
| BKİ | Beden Kitle İndeksi |
| TTE | Transtorasik Ekokardiyografi |

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Diyastol sırasında mitral kapak açıkken sol atriyum, sol ventrikul ve pulmoner venlerin fizyolojik olarak tek bir boşluk meydana getirmesinin şematik olarak gösterilmesi

Şekil 2. Diyastolik fonksiyonu normal olan bir kişide dinlenme ve egzersiz sırasında LV basınç-zaman eğrisi

Şekil 3. Diyastolik disfonksiyon ile normal diyastol fizyolojisi olan sol ventriküllerin dinlenme ve egzersiz sırasında basınç-hacim ilişkilerinin karşılaştırılması

Şekil 4. Wiggers diyagramı. 1.atriyal kontraksiyon 2.izovolemik kontraksiyon 3-4.ejeksiyon fazı 5.izovolemik relaksasyon 6.hızlı doluş 7.oksotonik faz

Şekil 5. Mitral içeri akım velositeleri ile mitral anuler doku doppler velositelerinin diyastolik fonksiyonların evrelerine göre şematik olarak karşılaştırmalı örneklendirilmesi

Şekil 6. Evrelere göre HRR1 düzeyleri

Şekil 7. Yaş ile HRR1 arasında olguların noktasal dağılımı

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1. I,V diyastolik disfonksiyon nedenleri

Tablo 2. Çalışmadan dışlanma kriterleri

Tablo 3. Olguların Demografik Özellikleri

Tablo 4. Evrelere Göre Olguların Demografik ve Klinik Özellikleri

Tablo 5. Yaş, Beden Kitle İndeksi ve E/Em ile HRR1 Arasındaki Korelasyon Katsayısı ve Önemlilik Düzeyi

Tablo 6. Cinsiyet, DM, HT ve Sigara Öyküsüne Göre HRR1 Düzeyleri

Tablo 7. Çoklu Değişkenli Doğrusal Regresyon Analizine Göre Yaş, HT, DM, Sigara ve BKİ'ne Göre Düzeltme Yapıldığında Normal DF'a Göre Evre 1 ve Evre 2'nin HRR1 Ölçümleri Üzerindeki Etkisi

1.GİRİŞ

Kardiyovasküler hastalıklar, ülkemizde birlikte tüm dünyada en sık görülen ölüm sebebi olarak göze çarpmaktadır. Yıllar içinde gerek tanı için kullanılan yöntemlerde ortaya çıkan teknolojik ve teknik yenilikler, gerekse tedavide katedilen büyük mesafelere rağmen halen bu hastalık grubu ölüm sebepleri arasındaki yerini korumakta, hatta her yıl dünya çapında yüzbinlerce yeni hasta, bu popülasyonu genişletmektedir. (1)

Girişimsel ve medikal tedavi yöntemlerinde yapılan bir çok çalışma ve yenilikler biz hekimlere bu savaşta bir çok yeni silah edindirmiş ise de, son yıllarda kardiyovasküler hastalıklar için yeni risk faktörleri belirlenerek bu faktörlerin değiştirilmesi, azaltılması veya ortadan kaldırılması veya tanı yöntemlerinde yenilikler ile hastalığın erken ve hızlı tedavisinin sağlanması oldukça popüler konular haline dönüşmüştür. Bu tarz bir hekimlik yaklaşımının hem daha başarılı, hem daha ucuz, hem de çok daha etkin olduğu artık yadsınamaz bir gerçektir.

Uzun yıllar bilinmesine ve göz önünde bulunmasına rağmen ekokardiyografi uygulamalarında diyastolik fonksiyon değerlendirmesi, klinik uygulamada yaygınlık kazanmamış, pratiğe dökülse bile sonuçlarının yorumlanması ve tedaviyi yönlendirmesi oldukça eksik kalmış bir değerlendirme olarak göze çarpmaktadır. Kalbin çalışma döngüsünde gevşeme fazını tanımlayan diyastol çok önemlidir. Uygun diyastolik fizyolojik mekanizmalar eğer çalışmaz ise kalbin uygun “önyük” ile doluşu ve dolayısıyla kardiyak output etkilenir. Şöyle ki bugün elde edilmiş olan veriler ışığında ilk defa kalp yetmezliği tanısı alan hastaların yaklaşık yarısında sol ventrikul sistolik fonksiyon indeksleri (ejeksiyon fraksiyonu vb.) normaldir (2-4). Dolayısıyla bu hasta grubuna altta yatan diyastolik disfonksiyon patolojisine ithafen “diyastolik kalp yetmezliği” veya sistolik fonksiyonların normal olduğunu vurgulamak amacıyla “korunmuş EF (ejeksiyon fraksiyonu) li kalp yetmezliği” adı verilmiştir. Dolayısıyla diyastolik fonksiyon değerlendirmesi en az sistolik fonksiyon değerlendirmesi kadar önemli bir uygulama olmalıdır.

Diğer yandan kardiyoji pratiğinde çok sık başvuru alan diğer bir uygulama olan eforlu EKG testi veya daha sık kullanılan adıyla efor testi, uzun yıllar boyunca

koroner arter hastalığı değerlendirmesinde, göğüs ağrısı ayırıcı tanısında yardımcı bir yöntem olarak görülüyordu. Günümüzde ortaya atılan bir çok risk modelinde ise koroner arter hastalığı değerlendirmesi, takibi hatta bir çok değişik veri analizi ile prognostik değerlendirmesinde kullanılabilir. Yapılan çeşitli çalışmalarla otonom sinir sistemi bileşenlerinin (sempatik ve parasempatik sistem) ani kardiyak ölümlerle ilişkisinin ispatlanmış olması, eforlu EKG (elektrokardiyografi) testi sırasında ölçülen kalp hızı toparlanma indeksi (KHTI) vasıtasıyla otonom fonksiyon değerlendirmesini oldukça popüler hale getirmiştir (5-12). Bu yöntemde eforla yükseltilecek kalp hızının eforun kesilmesini takiben belli bir sürede ne kadar düştüğü hesaplanmakta dolayısıyla parasempatik (vagal) fonksiyonların dolaylı bir ölçümü yapılmaktadır. Oldukça yeni bir konu olması dolayısıyla standardize edilmiş eşik değerleri olmasada, kalp hızı toparlanma indeksi, diğer kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız bir risk faktörü olduğu ispatlanmış ve modifiye edilebileceği düşünülen ölçülebilir bir veridir (13,14).

Diyastolik fonksiyonların başlıca belirleyicileri arasında olan kalp hızı ve miyokardiyal kontraktilitenin otonom fonksiyonlarla doğrudan bağlantılı olması, diyastolik disfonksiyon problemi olan hastalarda bu duruma otonomik fonksiyon bozukluğunun katkısı olup olmadığı veya tam tersine diyastolik disfonksiyon varlığının otonom fonksiyonları etkileyen bağımsız bir etken olup olmadığı sorusunu akla getirmektedir. Dolayısıyla çalışmamızın konusu olan normal diyastolik fonksiyonu olan bireyler ile diyastolik disfonksiyonu olan bireylerde kalp hızı toparlanma indeksi ölçümü ve bu ölçümlerin birbiriyle karşılaştırılması bu soruya cevap aramaktadır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. KALP HIZI VE KALP HIZI TOPARLANMA İNDEKSİ

2.1.1. Kalp Hızı

Sinus nodunun kendi otomatizitesi ile ürettiği spontan depolarizasyon hızı intrinsek kalp hızı olarak adlandırılır (15). Diğer bir deyişle, sinüs nodunun tam denervasyonu veya tam otonomik blokajı ile elde edilen kalp hızı intrinsek kalp hızıdır. Sağlıklı insanlarda bu hız ortalama 100/dk civarındadır. Her ne kadar kalp hızı otonom sinir sisteminin (OSS) uyarıları ile belirlense de OSS'den bağımsız olarak, hipoksi veya ısı değişimi gibi çeşitli faktörler kalp hızını etkileyebilirler (16,17).

Vagal sinir uçlarından asetilkolin salınımı vasıtasıyla parasempatik sistem aktivasyonu kalp hızını yavaşlatırken, hem dolaşım sistemindeki epinefrin, hem de doğrudan sempatik sinir uçlarından salınan epinefrin kalp hızını yükseltir (18).

Genel olarak anlık kalp hızı intrinsek kalp hızı, sempatik sistem ve parasempatik sistemin birbiri ile etkileşimi ve her iki sistemin o andaki net etkisi ile belirlenir. Ancak Levy ve ark. (19,20) yaptıkları çalışmalar bu iki sistemin etkilerinin tamamen birbirinden bağımsız olmayıp, bir sistemdeki aktivite artışının diğerinin de aktivitesini artırdığını ortaya koydu. Şöyle ki sempatik blokaj altında parasempatik sistem aktivasyonu ile kalp hızı (KH) örneğin 100/dk dan 90/dk ya inerken, kalp hızını 120/dk ya yükselten sempatik sistem aktivasyonu altında aynı miktarda parasempatik aktivasyon, kalp hızını 120/dk dan 105/dk ya indirerek daha fazla düşüş sağlar (21). Bu fenomen ise artırılmış (accentuated) antogonizma olarak adlandırılır.

Kalp hızı yukarıda anlatılan bilgilerden ötürü anlık baskın otonomik karakterin iyi bir göstergesi olarak kabul edilse de otonomik fonksiyonları tek başına detaylı inceleme imkanı vermemektedir. Taşikardik bir bireyde net olarak sempatik sistem baskınlığı ön planda olsa da bunun parasempatik geri çekilmeden mi yoksa sempatik aktivasyon artışından ötürü mü olduğu net olarak belirlenemez (21).

Kalp hızı değerlerinin prognostik önemi bir çok çalışmada değerlendirilmiştir. Jouven ve ark. (22) yaptığı 23 yıllık takipte koroner kalp hastalığı olmayan bireylerden $KH > 75/dk$ olan popülasyonda, $KH < 60/dk$ olan popülasyon grubuna göre 4 kat fazla ani kardiyak ölüm izlenmiştir. Yapılan diğer bazı çalışmalarda ise MI (miyokard infarktüsü) tanısı ile hastaneye yatırılan hastalardan yatış ve taburculuk sırasında kalp hızı yüksek olanlarda, hem kısa hem de uzun dönem mortalite oranlarının, kalp hızı düşük olanlara göre daha yüksek olduğu gözlenmiştir (23-25).

Sonuç olarak, kalp hızı, anlık otonomik durumun iyi bir göstergesidir ve her ne kadar sık kullanılmasa da, kardiyovasküler hastalığı olanlarda prognostik önemi olan iyi bir belirteçdir.

2.1.2 Kalp Hızı Toparlanma İndeksi

Egzersiz ile birlikte artan sempatik aktivite ve bunun yanı sıra azalan parasempatik aktivite kalp hızı artışına yol açar. Egzersiz sonlandığında ise otonom sinir sisteminde çeşitli değişimler ile kalp hızı azalarak başlangıç seviyelerine geri döner. Kalp hızı toparlanma indeksi, submaksimal veya maksimal efor testi yapılan bir hastada ulaşılan maksimum kalp hızından toparlanma periyodundaki 1. 2. ve 3. dakikalardaki kalp hızı çıkartılarak elde edilir (26). Kalp hızında toparlanmanın olduğu bu dönemde sempatik aktivite azalması ile parasempatik aktivite artışı beraberce gerçekleşir. Bu safhada hangi mekanizmanın daha etkin olduğu ise çeşitli çalışmalarda değerlendirilmiştir. Savin ve ark. (27) 1982 yılında yaptığı çalışmada, egzersiz sonrası kalp hızı toparlanmasında sempatik geri çekilmenin daha önemli olduğu, parasempatik aktivite artışının ise toparlanma sürecinin geç safhalarında yani kalp hızının daha düşük olduğu süreçte baskın olduğunu belirtmiştir. Bu yorumun tam tersine Imai ve ark. (28) 1994 yılında yaptığı çalışmada, genç (<20 yaş) ve eğitim almış atletler ile yaşlı (>50 yaş) ve kalp yetmezliği olan hastaları ve bunların sağlıklı, yaşa göre eşleştirilmiş kontrol gruplarını KHTI açısından incelemiştir. Özellikle egzersiz kesilmesini takiben geçen ilk 30 sn de parasempatik aktivitenin sempatik geri çekilmeye daha baskın olduğunu ortaya koymuşlardır. Kalp hızı toparlanma indeksine sempatik geri çekilmenin ne kadar

katkı yaptığı sorusunu yanıtlamak için Sundaram ve ark. (29) sırasıyla sadece sempatik blokaj (propranolol ile), sadece parasempatik blokaj (atropin ile) ve çift blokajın kullanıldığı denek gruplarıyla yaptığı çalışmada; kalp hızı toparlanma indeksi açısından, egzersiz bitiminin ilk 1. dk (dakika) sında çift blokaj yapılan grupla sadece parasempatik blokaj yapılan grup arasında anlamlı bir farkın olmadığı, böylece kalp hızı toparlanma döneminin 1. dk.sında sempatik geri çekilmenin etkisinin minimal olduğu ve asıl etkinin vagal aktivasyona bağlı olduğu ortaya konuldu. İlginç olarak, çift sistem blokajı yapılan denek grubunda kalp hızında yine belirgin bir toparlanma izlendi ki bu sebeple kalp hızı toparlanma indeksini parasempatik ve sempatik sistemlerden bağımsız olarak etkileyen ve henüz bilinmeyen faktörlerde olduğu sonucuna varıldı (21). Sonuç olarak kalp hızı toparlanması ve onun bir ölçütü olan kalp hızı toparlanma indeksi özellikle egzersiz bitiminin 1. dakikasında daha belirgin olmak üzere parasempatik aktivite artışının bir ürünüdür denilebilir.

Egzersiz sonrası ölçülen KHTI değerlerinin prognostik önemini değerlendiren bir çok çalışma mevcuttur. Yakın bir zamanda Jouven ve ark. (22) yayınladığı ve daha öncede bahsedilen bir çalışmada egzersiz testi sonrası 1.dk sonunda KHTI <25/dk olan hasta grubuyla en yüksek persentildeki KHTI > 40/dk olan grup arasında ani kardiyak ölüm açısından 2.2 kat relatif risk artışı tespit edildi. Cole ve ark.nın (30) 1999 yılında yayınladıkları diğer bir çalışmada KHTI için eşik değeri; egzersiz testi sonrası kalp hızı toparlama fazının 1.dakikası sonunda kalp hızında 12/dk azalma olarak tanımlandı ve bu değer altındaki değerler anormal veya bozulmuş KHTI olarak değerlendirildi. İkibindörtüyüzyirmisekiz kişilik, koroner anjiyografi, kalp yetmezliği veya koroner revaskularizasyon öyküsü olmayan bir popülasyonla yapılan bu çalışmada, anormal KHTI olan denek grubunda ani kardiyak ölüm riskinin 4 kat arttığı görüldü. İlginç olarak aynı çalışmada KHTI için bir eşik değer gözetmeksizin KHTI değerleri ile mortalite ilişkisi değerlendirildiğinde, azalan KHTI değerleri ile mortalite riskinin giderek arttığı da gösterildi. Bu çalışma, semptom ile sonlandırılan maksimal egzersiz testinde KHTI nin prognostik önemini gösterirken yine, Cole ve ark. (13) yaptıkları diğer bir çalışmada, kardiyovasküler açıdan tamamen sağlıklı popülasyonda submaksimal egzersiz testi ile değerlendirilen anormal KHTI bulgularının prognostik önemini

gösterdi. Anormal KHTI değerini; egzersiz sonrası kalp hızı toparlama döneminin 2.dakikası sonunda 42/dk veya daha az oranda kalp hızında azalma olarak tanımlayan bu çalışmada, 12 yıllık takip sonrası anormal KHTI grubunda normal gruba göre ölüm riskinde 2.58 kata relatif risk artışı izlendi. Hatta bu çalışmada bir risk belirleyici olarak KHTI nin Duke Treadmill Score kullanılarak yapılan risk belirlemesinden bağımsız olarak kullanılabilceği de gösterildi.

Buna dayanarak, ilerleyen yıllarda egzersiz testi raporlarında standard bilgilere ek olarak KHTI kullanılması düşünülebilir.

İlginç olarak Hao ve ark. (14) 2002 yılında yayınladığı bir çalışmada KHTI modifiye edilebilir bir risk faktörü olarak ortaya kondu. Bu çalışmada MI sonrası kardiyak rehabilitasyonun 2. fazını tamamlamış ellibeş hastanın verileri retrospektif olarak incelendiğinde ve rehabilitasyon öncesi değerlerle karşılaştırıldığında, 1.dk daki kalp hızı toparlanma indeksinde, rehabilitasyon sonrası değerlerde, %26 oranında düzelme sağlandığı gözlemlendi (15.4 atım/dk rehabilitasyon öncesi ve 19.4 atım/dk rehabilitasyon sonrası). Bu çalışma gösterdi ki kardiyak rehabilitasyon parasempatik aktiviteyi arttırmaktadır ve egzersiz ile sağlanan bu artış, bu hasta grubunda mortaliteyi azaltıcı yöntemlerden biri olabilir.

KHTI' nin neden mortaliteyi belirleyen bir risk faktörü olduğu konusu ise kesin olarak bilinmiyor. Georgoulas ve ark. (31) yaptığı bir çalışmada anormal KHTI (egzersiz testi sonrası 1.dk sonunda <21/dk veya daha az oranda azalma olarak tanımlanmış) paterni gösteren hastaların normal KHTI olanlara göre nükleer stres testlerinde daha yüksek miyokardiyal perfüzyon skorlarının olduğunu (yani daha fazla iskemi) ortaya koymuş. Yani, anormal KHTI olan hastalar iskemiye daha yatkın olabilir, dolayısıyla bu durum artmış mortalite riskine katkı sağlıyor olabilir. Vivekanathan ve ark. (32) yaptıkları bir diğer çalışmada ise hem egzersiz testi hem de koroner anjiyografiye alınan hasta populasyonunda, azalmış KHTI değerlerinin, koroner anjiyografide de izlenen koroner arter hastalığının ciddiyetinden bağımsız olarak, mortaliteyi etkilediği gösterildi. Dolayısıyla iskemi, tek başına bozulmuş KHTI değerlerinin neden mortalite riskini belirlemede etkili olduğunu açıklamada yeterli değildir (21). Ayrıca anormal KHTI insülin rezistansı ve yüksek açlık glikoz düzeyleri ve endotel disfonksiyonu ile de ilişkili bulunmuştur (34,35). Tüm bu

bulguların ışığında, anormal KHTI olan hastalarda mortalite riskinde artışla sonlanan bir “parasempatik yetmezlik” durumundan söz etmek mümkün gibi görünmektedir. Ancak bu hasta grubunda artmış mortalite riskini doğrudan parasempatik aktivasyonda azalmaya bağlayabilecek bilimsel bir veri henüz ortaya konmamıştır (21).

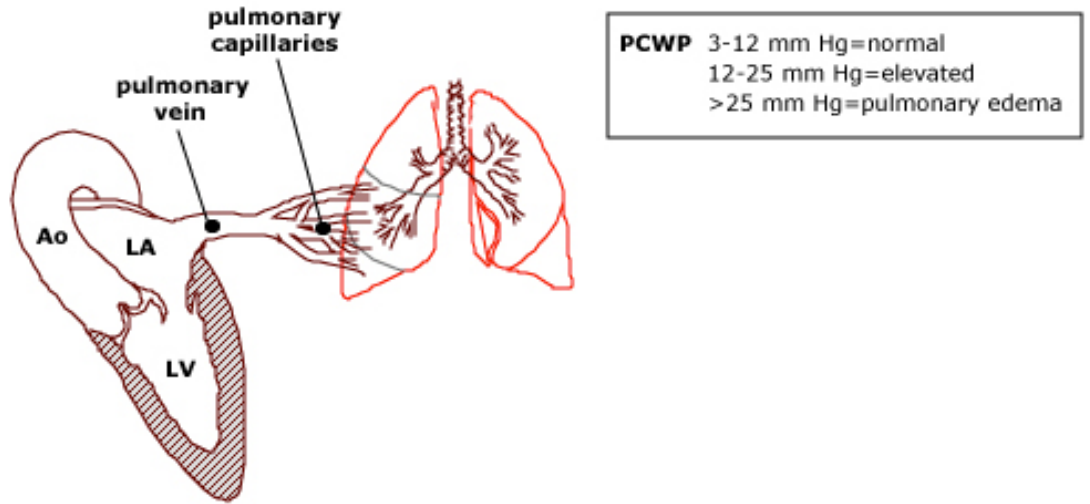
Sonuç olarak KHTI, prognostik önemi bir çok çalışma ile ortaya konan ancak altta yatan patofizyolojik mekanizması ortaya konamamış, yeni ortaya çıkan ve dikkat çekici prognostik önemi olan bir indekstir. Otonomik fonksiyonların bozulmasının mortalite üzerindeki dolaylı veya direk etkisi ise tartışmaya veya yeni çalışmalara açık bir konudur. Otonomik fonksiyonların kalp hızını ve önemli bir düzeyde miyokardiyal kontraktiliteyi de kontrol ettiği göz önüne alınırsa, diyastolik fonksiyon bozukluğu olan hasta grubunda KHTI kullanılarak parasempatik aktivasyon değerlendirilmesi oldukça önem kazanacaktır.

Bildiğimiz kadarıyla daha önce asemptomatik diyastolik disfonksiyonu olan bireylerde kalp hızı toparlanma indeksi konusunda bir çalışma yapılmamıştır. Tezimizin bu konuda faydalı olacağına ve yeni araştırmalara öncülük edeceğine inanıyorum.

2.2 DİYASTOLİK DİSFONKSİYON

2.2.1. Normal Ventriküler Diyastolik Fonksiyon

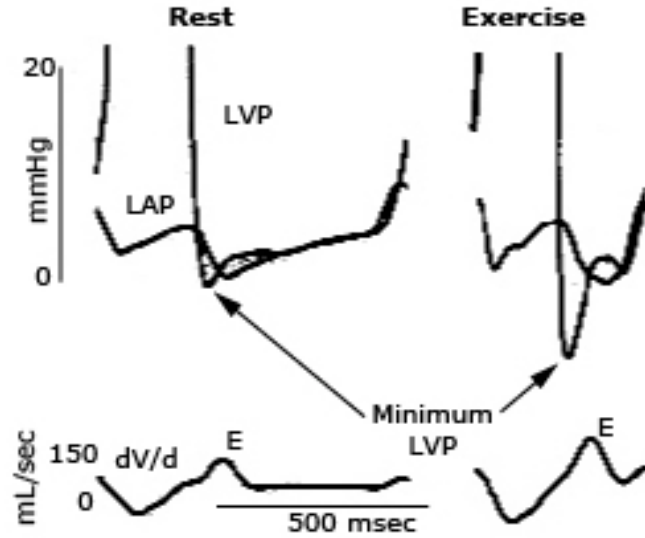
Sol ventrikülün optimal fonksiyonlarını sağlaması ventrikülün birbirini takip eden iki fonksiyonunu uygun şekilde yerine getirmesine bağlıdır: -1-sol atriyum basıncını yükseltmeden optimal volümle dolabilen kompliyant bir sol ventrikül ve -2-sistol sırasında atım hacmini sistemik arteriyel basınç düzeyinin üzerine çıkarabilecek güçte bir miyokard. Bu 2 fonksiyonun senkronize çalışması ile ortaya çıkan atım hacmi; egzersiz gibi durumlarda sol atriyum (LA) basıncını dolayısıyla sol ventrikül (LV) diyastol sonu basıncını yükseltmeden arttırılabilmelidir (21). Çünkü diyastol sırasında, normal fonksiyonel bir mitral kapak varlığında, sol atriyum, sol ventrikül ve pulmoner venler fizyolojik olarak birbirinin devamı olan boşluklar haline gelir (Şekil 1).



Şekil 1. Diyastol sırasında mitral kapak açıkken sol atriyum, sol ventrikül ve pulmoner venlerin fizyolojik olarak tek bir boşluk meydana getirmesinin şematik olarak gösterilmesi

Teorik olarak optimal LV basınç eğrisinde basıncın zirve noktasına ulaşması da, en düşük seviyesine inmesi de ani ve hızlı olduğundan, diyastolde kanın LV'ye doluşu için yeterince zaman bulunmaktadır. Egzersiz sırasında gelişen taşikardi ile

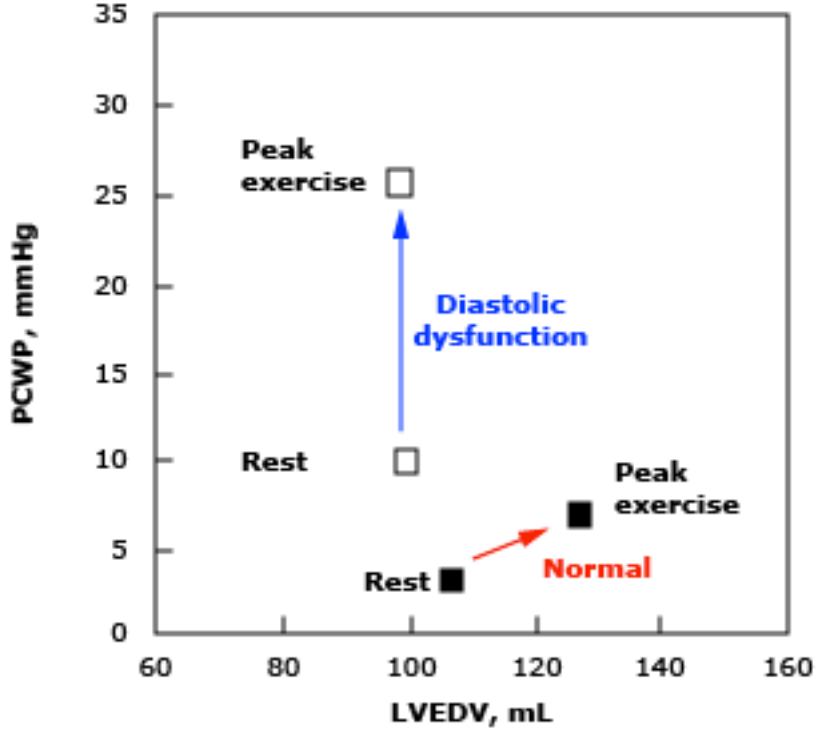
diyastol süresi kısılacığından etkili ön yük sağlamak için kalbin çeşitli adaptasyon mekanizmaları geliştirmesi gerekmektedir. Bunun en önemlisi diyastolik doluş hızını arttırmak olacaktır. Bunu başarmanın tek yolu ise transmitral gradiyenti arttırmaktır. Eğer transmitral gradiyent sol atriyum basıncı arttırılarak yükseltilirse bu basınç artışı geriye doğru yansiyıp pulmoner kapiller düzeyde venöz göllenme ve ilişkili dispne ile birlikte diğer pulmoner konjesyon bulgularını ortaya çıkarır. Halbuki normal çalışan bir sol ventrikül, egzersiz sırasında kasılma gücünün miktarını ve dolayısıyla miyokardın kısıalma miktarını artırır, böylelikle gevşerken ortaya çıkan basınç düşüşü daha fazla ve daha hızlı olur ki bu durum bir çeşit “emme” etkisi yaratır. Böylece transmitral gradiyent sol atriyum basıncı arttırılmadan yükseltilmiş olur (36-40), (Şekil 2).



Şekil 2. Diyastolik fizyolojisi normal olan bir bireyde dinlenme (sol) ve egzersiz (sağ) sırasında LV basınç-zaman çizelgesi

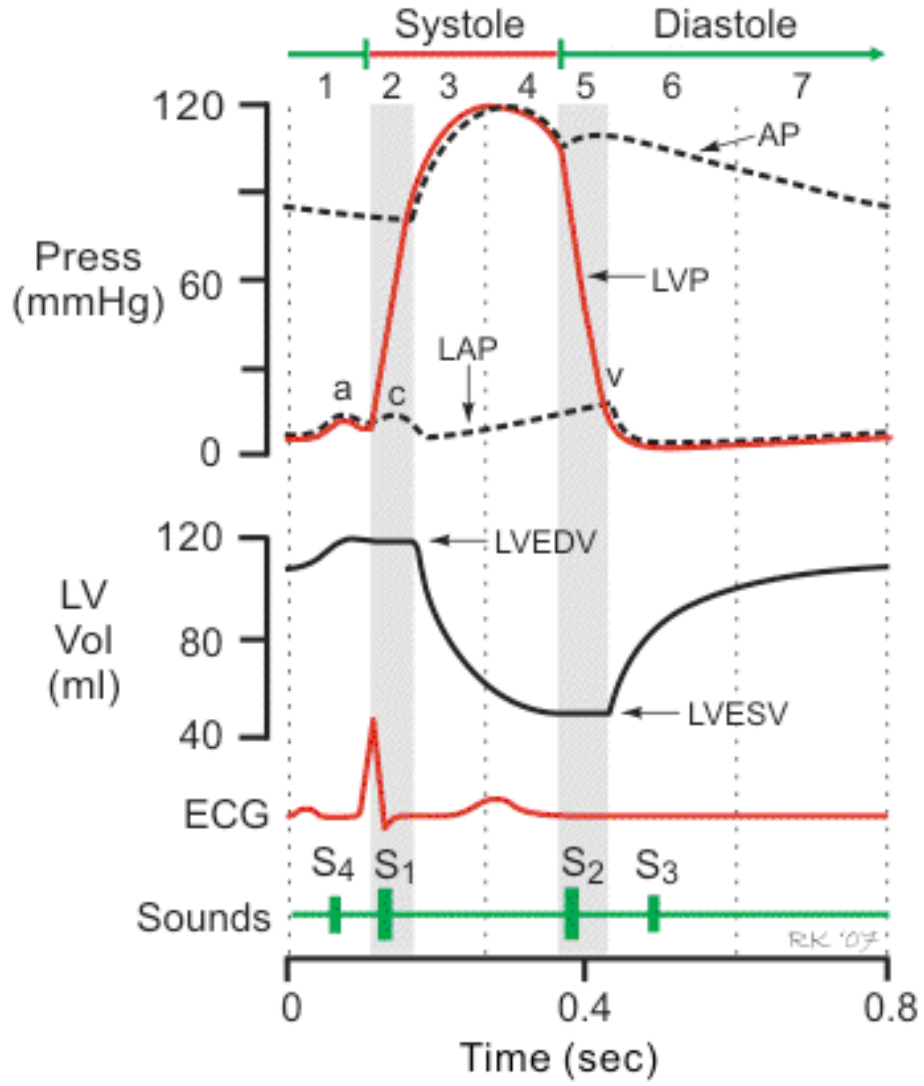
Normal diyastolik fonksiyonu olan bireylerde izlenen ve işe yarayan bu mekanizma, diyastolik disfonksiyonu olanlarda gevşeme yeterli miktarda ve hızda olamayacağından yeterince fayda gösteremez ve egzersize cevaben kardiyak output arttırılmaya çalışılırken LV doluş basınçları, yani sol atriyum ve pulmoner arter kama basıncı arttırılmak zorunda kalınır ki transmitral gradiyent ancak bu şekilde

yükseltilebilir. Bunun sonucunda bu bireylerde hakim semptom olan egzersiz dispnesi ortaya çıkar (21), (Şekil 3).



Şekil 3. Diyastolik disfonksiyon ile normal diyastol fizyolojisi olan sol ventriküllerin dinlenme ve egzersiz sırasında basınç-hacim ilişkilerinin karşılaştırılması. Diyastolik disfonksiyon durumunda egzersizle sol ventrikül diyastol sonu hacmi hemen hemen sabit kalırken diyastol sonu basınç ciddi şekilde yükselir. Normal bireylerde ise diyastol sonu hacimde (önyük) belirgin artış izlenirken, basınç artışı normal sınırlar içinde kalır.

Diyastol pratikte aort kapakların kapanması ile başlayan ve mitral kapakların kapanması ile sonlanan dönem olarak tanımlanır (Şekil 4). Normal işleyen diyastol fizyolojisi ile çalışan bir kalpte ne istirahatte ne de egzersiz sırasında sol ventrikül doluş basınçlarında bir artış olmadan uygun atım hacmi sağlanır. Ortalama pulmoner kapiller kama basıncının 12 mmHg üzerine çıkması LV doluş basınçlarının arttığını gösterir ve bu durum hem diyastolik disfonksiyonun hem de sistolik disfonksiyonun göstergesi olabilir.



Sekil 4. Wiggers diyagramı. 1. Atriyal kontraksiyon 2. İzovolemik kontraksiyon 3-4. Ejeksiyon fazı 5. İzovolemik relaksasyon 6. Hızlı doluş 7. Oksotonik faz

2.2.2 Diyastolün Bölümleri

Diyastol 4 bölümde incelenir (Şekil 4)

1. İzovolumetrik relaksasyon
2. Oksotonik faz
 - a. Hızlı dolum
 - b. Diyastasis
 - c. Atrial kontraksiyon

İzovolumetrik Relaksasyon

Semilüner kapakların kapanmasıyla atriyoventriküler kapakların açılması arasındaki dönem izovolemik relaksasyon olarak tanımlanır. Diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesinde çok kıymetli bir ölçüttür (41). Bu dönem ventrikül içi kan hacmi değişmeksizin ventrikül içi basınçta hızlı bir azalma ile karakterizedir. LA basıncı yükselmiş olan hastalarda izovolumetrik relaksasyon zamanı (İVRZ), LA - LV basınç ilişkisine bağlı olarak kısalır (42).

Oksotonik Faz

a. Hızlı dolum evresi: Atriyoventriküler kapakların açılmasıyla bir önceki ventrikül sistolü boyunca atriyalara dolan kan, ventrikülün gevşemesi ile beraber hızlı bir şekilde ventriküle dolmaya başlar. Böylece transmitral Doppler kayıtlarındaki E dalgası oluşur. Ventriküler diyastolik doluşun % 80' e yakın çok büyük bir kısmı bu dönemde olur (43).

b.Diyastasis: Hızlı dolum fazını, diyastasis olarak adlandırılan yavaş dolum evresi izler. Atriyal ve ventriküler basınçların eşitlenmesi ile başlayıp, atriyumların kontraksiyonuna kadar olan evredir. Bu dönem kalp hızına bağımlıdır. Kalp hızının artması ile diyastol kısaldığı için bu evre kaybolabilir. Diyastolik doluşun %5'ini oluşturur (43).

c.Atrial Kontraksiyon: Atriyum sistolünün başlangıcı, EKG'deki P dalgasının başlangıcından hemen sonra başlar. Bu dönemde atriyum kasılarak içinde diyastasis evresi sonrasında kalan kanı ventriküle aktarır. Diyastolik doluşun yaklaşık %15-20'sini oluşturur. Fakat genellikle LV diyastolik basıncını 5 mmHg dan fazla arttırmaz. Doppler kayıtlarında A dalgası olarak kendini gösterir. Son yıllarda LV diyastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde mitral akım hızı modellerinin kullanılmasına büyük ilgi vardır (44).

Normal diyastolik özellikler gösteren bir kalpte LV doluşu, LA ve pulmoner venlerde basınç hemen hemen hiç arttırılmadan gerçekleştirilebilir. Böylece pulmoner kapiller kama basıncı (PCWP) düşük seviyelerde korunmuş (PCWP<12mmHg) ve akciğer fonksiyonları bozulmadan devam ettirilmiş olur.

2.2.3. Diyastolik Fonksiyonların Fizyolojisi

Izovolemik relaksasyon evresi dışında olan ve diyastolik doluşun gerçekleştiği son üç evreye oksotonik relaksasyon da denmektedir. Ventrikülün relaksasyon özelliğine “lusitropi” denmektedir. Relaksasyonun hızlandırılarak diyastolik doluşun kolaylaştırılması “pozitif lusitropik etki”, relaksasyonun bozularak doluşun güçleştirilmesine ise “negatif lusitropik etki” olarak tanımlanır (45). Relaksasyon olayı enerji gerektiren aktif bir olaydır. Relaksasyon veya sistolün etkinliğini belirleyen en önemli faktör kalsiyumun sitozol içindeki dolaşımıdır. İntraselüler kalsiyumun miktarı veya miyofilamanların kalsiyuma olan yanıtı regüle edilerek kontraktilete ve lusitropi değiştirilebilir. Hücre içi kalsiyum miktarı sarkolemma ve sarkoplazmik retikulum tarafından ayarlanırken, miyofilamanların kalsiyuma olan yanıtı aktin, miyosin ve özellikle bu iki miyofilamana yapışan troponin-tropomyosin kompleksi tarafından belirlenir. Kontraksiyon sonrası tam miyosit relaksasyonu oluşması için kalsiyum (Ca) sitozolden büyük oranda uzaklaştırılmalı, böylece kalsiyumun troponin c den ayrılarak gerilimi sağlayan aktin-miyosin arası bağlar yıkılmalıdır. Bu olay başlıca SERCA-2a denen ATP (adenozin trifosfat) bağımlı bir enzim aracılığıyla gradiyente karşı, enerji gerektiren bir olayla kalsiyumun sarkoplazmik retikuluma alınmasıyla sağlanmaktadır. Bunun yanında hücre içindeki düşük sodyum (Na) miktarından faydalanılarak sarkolemma üzerinde Na-Ca değiştirici bir pompa yardımıyla Ca hücre içinden uzaklaştırılabilir (sekonder aktif transport). Bu mekanizmalardan herhangi birindeki bir arıza hem diyastolik hem sistolik fonksiyonları etkileyebilir (46-48).

Eksitasyon-kontraksiyon birleşmesini memeli kalplerinde düzenleyen en önemli ikincil mesajcı molekül cAMP (siklik AMP) dir (46). Bu nükleotid hücre içinde bir çok protein kinazı aktive ederek, subselüler düzeyde sarkolemma, sarkoplazmik retikulum (SR) ve troponin-tropomyosin kompleksi başta olmak üzere

bir çok proteini fosforiller. Özellikle SR üzerinde fosfolamban isimli protein ile troponin I'nın fosforillenmesi kalsiyumun SR içinde yeniden göllendirilmesini ve diyastolik relaksasyonu oldukça hızlandırır. Bu önemli yolak in vivo olarak özellikle B1 ve B2 adrenerjik reseptörlerin uyarılması ile baslatılır (49).

Relaksasyonu etkileyen diğer bir faktör miyokardın viskoelastik özellikleridir. Titin adı verilen ve neredeyse sarkomerin yarısını kaplayan dev bir protein molekülü, diyastolik fonksiyonlarda özellikle viskoelastik özellikler açısından kritik iki rol üstlenir; elastik geri yaylanma mekanizması ve miyofilamanların kalsiyuma desensitize edilmesi. Titin kontraksiyon fazında hücre içinde iyice sıkıştırılırken LV relaksasyonun başlangıcı ile birlikte sıkıştırılmış titin, güçlü bir şekilde yeniden genişleyerek miyositi ve sarkomeri eski şekline döndüren ve uzatan bir güç yaratır. Ortaya çıkan bu güç, erken dönem ventriküler diyastolik elastik geri yaylanma yaratarak kanın mitral kapaktan daha hızlı ve kolay geçmesini sağlayan bir emme etkisi ortaya çıkarır (38). Bu özelliğin özellikle egzersiz sırasında artmış miyosit kontraktilitesine cevaben, titinin sıkıştırılma oranının da artacağı ve dolayısıyla diyastolde oluşturduğu elastik geri yaylanma etkisinin gücünü de arttıracacağı ve egzersiz sırasında LA ve pulmoner ven basınçlarının düşük kalmasına katkıda bulunacağı açıktır. Titin, ayrıca sıkıştırılmış formunda aktin-miyosin filamanları ile ilişkiye girerek onların kalsiyuma olan hassasiyetini de azaltır (50).

Relaksasyon sırasında ventrikül içi basınç hızla ekspanansiyel olarak azalmaktadır. Bu basıncın azalma hızı ne kadar fazla ise relaksasyon o kadar hızlı demektir. Bu da vakum etkisiyle hızlı doluş dönemindeki doluş miktarını belirlemede önemlidir. Izovolumetrik relaksasyon hızı “birim zamanda birim basınç değişikliği” olarak tanımlanabilen dp/dt kavramı ile ifade edilmektedir. dp/dt 'nin maksimum olduğu nokta, yani basınçtaki azalma hızının maksimum olduğu nokta (dp/dt_{max}) yaklaşık olarak aort kapağının kapandığı noktadır. dp/dt değeri mikromanometrelerle ölçülebilmektedir ancak aort kapağının kapanma zamanı bu değeri önemli ölçüde etkilediğinden, izovolumetrik relaksasyon hızının değerlendirilmesinde iyi bir parametre değildir (51).

Relaksasyon sırasındaki basınç değişimi, dolayısıyla ventrikülün relaksasyon hızı $P_v = P_o \cdot e^{-t/\tau}$ ile formülize edilmiştir. Buradaki P_v herhangi bir andaki ventrikül basıncını, P_o aort kapağının kapandığı andaki basıncı (dp/dt_{max}), τ relaksasyonun

başlamadan sonra geçen zamanı, τ ise izovolumetrik relaksasyonun zaman sabitini ifade etmektedir. Bu formüle göre relaksasyon hızı dP/dt 'den başka τ zaman sabitinde bir fonksiyondur. τ zaman sabiti insanlarda normalde 30-40 msn kadardır. Relaksasyon olayının yaklaşık olarak τ sabitinin 3 katı bir sürede tamamlandığı düşünülürse, normal bir ventrikülde relaksasyon süresi yaklaşık olarak 90-120 msn kadar olmaktadır ve bu değer erken diyastolik doluş hızının pik yaptığı zamanlardan kısa bir süre sonrasında denk gelmektedir. τ sabiti ne kadar kısa ise relaksasyon o kadar hızlı olur, bu değer kalp hızına göre değişiklik göstermektedir. Kalp hızı arttıkça bu değer giderek kısalmakta ve relaksasyon o kadar hızlı olmaktadır.

Mitral kapağın açılmasıyla oluşan hızlı doluş evresindeki doluşun etkinliğini belirleyen iki ana faktör sol atriyum basıncı ve sol ventrikül basıncının azalma hızıdır. Bu iki faktör etkisiyle sol atriyum ve sol ventrikül arasında oluşan gradient hızlı doluşa neden olmaktadır. Hızlı doluş evresinden sonra oluşan diastasis evresi sol ventrikülün pasif doluşunu yansıtmaktadır. Basınç-volüm eğrisinin eğimi, sol ventrikülün viskoelastik özellikleri, ventrikül büyüklüğü, şekli ve duvar kalınlığı, sağ ve sol ventrikülün basınç-volüm etkileşimi (interventriküler etkileşim), intratorasik basınç ve perikardın sınırlayıcı etkisi tarafından belirlenmektedir. Basınç volüm eğrisinin herhangi bir noktasından teğet geçen doğrunun eğimi ($\Delta P/\Delta V$ değeri), ventrikülün doluşa karşı gösterdiği direnci yansıtmaktadır. $\Delta P/\Delta V$ değerine “boşluk stiffness”i denmekte ve sol ventrikül birim volüm değişikliğinde ventrikül içi basıncın ne kadar arttığını ifade etmektedir. Stiffness’in bir bakıma tersi denilecek $\Delta V/\Delta P$ değerine ise “boşluk kompliansı veya boşluk distansibilitesi” denmektedir. Komplians kavramı ventrikülün basıncı fazla arttırmadan ne kadar volüm alabileceğini ifade etmektedir. Kompliansı fazla olan ventrikül, aynı derecedeki basınç artışıyla daha fazla volüm alabilir. Basınç-volüm eğrisi sağa kaydıka aynı volümde daha az basınç değişikliği olmakta yani komplians artmaktadır.

Basınç-volüm eğrisi aort yetmezliği gibi volüm yükü oluşturan durumlarda sağa kayarken (boşluk kompliansı artıp boşluk stiffness’i azalırken), aort darlığı veya hipertansiyon gibi sol ventrikül hipertrofisine neden olan durumlarda sola kaymaktadır (boşluk kompliansı azalır, boşluk stifnesi artar). Yaşlanma da yaşa bağlı miyosit kaybı, fibrosis, reaktif hipertrofi gibi nedenlerle boşluk kompliansını azaltmaktadır. Relaksasyon kavramı ventrikül doluşunun erken dönemlerini ifade

ederken, komplians ve stiffness doluşun pasif olarak gerekleştigi dönemi ifade etmektedir. Diyastolik disfonksiyon yapan hastalıklar bu parametrelerden birini veya her ikisini etkileyebilmektedir (52).

2.2.4. Diyastolik Fonksiyonları Etkileyen Başlıca Durumlar

Diyastolik disfonksiyon bazen sistolik disfonksiyona eşlik etmekle beraber çoğu kez sistolik fonksiyonlar normal iken izlenebilmektedir. Klinikte alışkanlık üzere kalp yetmezliği sistolik fonksiyonlar ve kapak fonksiyonları üzerinden değerlendirilmektedir. Oysa ki diyastolik disfonksiyon ve bunun ileri safhasında ortaya çıkan diyastolik kalp yetmezliği buz dağının görünmeyen tarafını oluşturmaktadır. Diyastolik disfonksiyon yaşla birlikte artış göstermektedir. Yaşlı hasta populasyonunda kalp yetersizliği olan hastaların yıllık ölüm hızı % 19 iken, diyastolik disfonksiyona bağlı kalp yetersizliği olan yaşlılarda bu oran % 8'dir (53). Bu oranlar bize diyastolik kalp yetmezliğinin daha selim seyirli olduğunu gösterse de son zamanlarda diyastolik kalp yetmezliğinin sanılandan daha mortal bir klinik durum olduğu yönünde görüşler ortaya atılmaktadır (54).

Sol ventrikül diyastolik disfonksiyonunun başlıca nedenleri hipertansif kalp hastalığı, sol ventrikül hipertrofisi, koroner arter hastalığı, yaşlanma, infiltratif kardiyomyopatiler (amiloidoz, hemokromatoz gibi), tiroid hastalıkları, miyokard iskemisi ve perikard hastalıklarıdır (Tablo 1).

Tablo 1. LV diyastolik disfonksiyon nedenleri

| LV diyastolik disfonksiyon nedenleri | |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none">• Hipertansif kalp hastalığı• Sol ventrikül hipertrofisi• Koroner arter hastalığı• Myokardial iskemi | <ul style="list-style-type: none">• Yaşlanma• Infiltratif kardiyomyopatiler• Tiroid hastalıkları• Perikard hastalıklar |

Diyastolik disfonksiyonun en sık nedeni yaşlanmadır, çünkü yaşlanma sistemik arteriyel basıncın artmasına ve kardiyovasküler sistemin elastikiyetinin azalmasına neden olmaktadır, böylece miyokardiyal hipertrofi ve relaksasyon uzaması meydana gelir (55).

2.2.5. Diyastolik Disfonksiyonların Ekokardiyografik Evreleri

Normal Diyastolik Fonksiyon

Diyastolün ilk evresi miyokardın gevşemesidir. Sol ventrikül basıncı sol atriyum basıncının altına düştüğünde mitral kapak açılır ve sol ventrikülün hızlı erken diyastolik doluşu (E akımı) başlar. Normal koşullarda erken diyastolik doluşu etkileyen en önemli faktör, sol ventrikülün gevşeme hızıdır. Basınçlar middiyastolde eşitlenerek akım yavaşlar. Geç diyastolde, sol atriyum kontraksiyonu küçük bir gradiyent oluşturup transmitral akımı tekrar hızlandırarak, E dalgasından daha az büyüklükte ikinci bir zirveyle A dalgasını meydana getirir. Ancak sol ventrikül gevşemesi, kompliyansı ve doluş basıncı normal ise bu durum izlenir. Bu normal bireylerde $E/A > 1$, DT (deselerasyon zamanı) < 220 ms'dir (21).

Evre 1 Diyastolik Disfonksiyon

Sol ventrikül gevşeme hızı yavaşlamış, ancak hala normale yakın kompliyansı ve doluş basıncı olan vakalardır. Asemptomatik ya da hafif semptomatiktirler, Hafif sol atriyum genişlemesi görülebilir. $E/A < 0.8$, DT > 200 ms'dir. IVRZ > 100 ms'dir. Ayrıca pulmoner ven trasesinde $S > D$ (S: LV sistolünde pulmoner ven kan akım hızı, D:LV diastolünde kan akım hızı) doku Doppler ile $E_m < 8$ cm/sn'dir ve $E/E_m < 8$ dir (21).

Evre 2 Diyastolik Disfonksiyon

Tanısı en zor olan evredir. Standart Doppler ekokardiyografi parametreleri normal evreye benzer. Sol ventrikül gevşemesi ve kompliyansı azaldığı için doluş basıncı artırılarak kardiyak outputun idamesi sağlanır. Transmitral Doppler trasesinde $E/A > 1$, EDT 160-200 ms, IVRT 60-100 ms'dir. Pulmoner ven trasesinde $S/D < 1$ 'dir. Doku Dopplerde $E_m < 8$ cm/sn ölçülür ve E/E_m 9-12

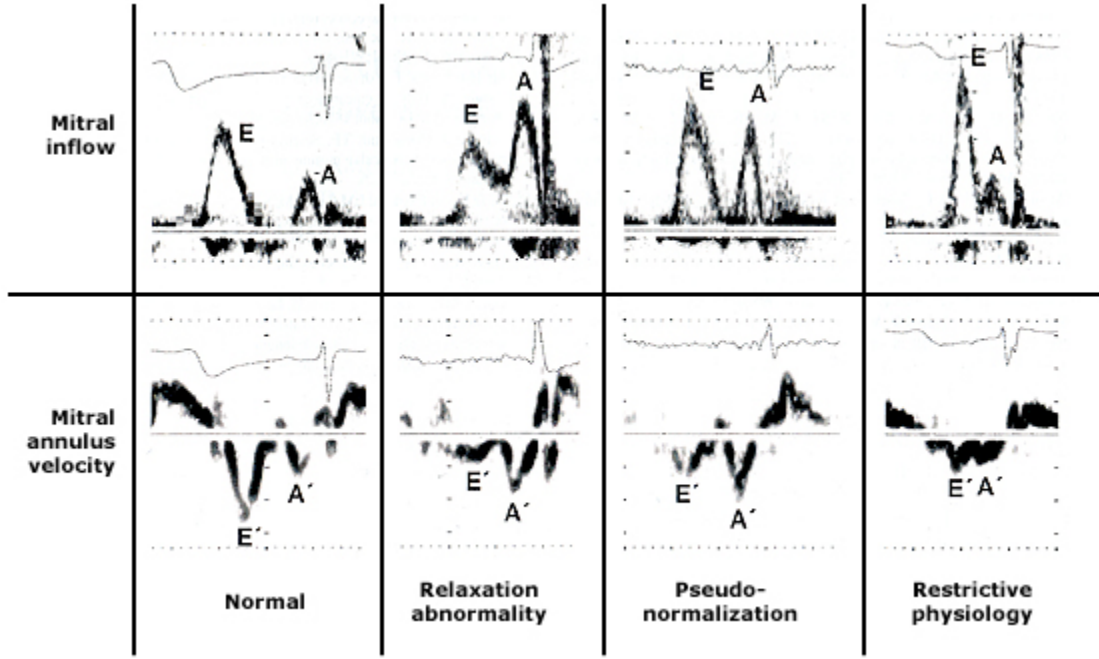
arasındadır. Mitral İnflow incelemelerinde $E > A$ olduğundan normal diyastolik fonksiyon görünümü vermesinden ötürü “pseudonormal evre” olarak da tanımlanır. Çünkü fizyolojik olarak LA basıncı orta düzeyde artmış ve hızlı doluş fazında ölçülen gradiyent dalgası (E) yine normal seviyelerine dönmüştür (56).

Bu evrenin değerlendirilmesinde bir diğer yöntem hastaya Valsalva manevrası yaptırmaktır. Valsalva manevrası tamamen kapalı bir ağız ve buruna karşı güçlü bir ekspirasyon uygulamak olarak tanımlanabilir. Dört fazda incelenen standart hemodinamik değişiklikler yaratır. Manevranın yarattığı değişikliklerin ikinci fazında LV önyüğü yani kalbe geri dönen kan azalır, dolayısıyla anormal olarak yükselmiş olan LA basıncı düşer ve E dalgası amplitüdü azalarak $E < A$ görünümünü oluşturur. Normal diyastolik fonksiyonlu bireylerde ise hem E hem de A dalgası amplitüdü aynı oranda azalarak $E > A$ görüntüsünü devam ettirir.

Evre 3 Diyastolik Disfonksiyon

Restriktif patern veya restriktif fizyoloji de denir. Restriktif kardiyomyopatiden ayrılmalıdır çünkü LV kompliyansını azaltıp LA basıncını arttıran her türlü kardiyak rahatsızlık restriktif patern oluşturabilir. Oldukça yüksek düzeydeki LA basıncı mitral kapağın erken açılmasına ve yüksek gradiyent ile kanın LV'e hızlı boşalmasına sebep olur (E dalgası amplitüdü artar ve IVRZ kısılır). Ancak non-kompliyant bir sol ventrikülde artan kan hacmiyle birlikte diyastolik basınçlarda hızlı bir yükseliş olur ve hızlı doluş evresi kısa sürede sonlanır ki bu da deselerasyon zamanının (DT) kısılması anlamına gelir (57). Doppler ölçümlerde; $E/A > 2$ DT < 160 msn $E/Em > 13$ olarak hesaplanır (21). Kimi yazarlar Valsalva manevrası ile Evre 2 veya Evre 1 diyastolik disfonksiyona dönebilen Doppler paterni izlenen hastaları Evre 3 ve reversible (geri dönebilen) restriktif patern olarak adlandırmış, restriktif fizyolojisi Valsalva ile düzelmeyen hastaları ise Evre 4 ve irreversible (geri dönüşümsüz) restriktif patern olarak adlandırmıştır (56), (Şekil 5).

Diyastolik disfonksiyon tanımlamasında ve sınıflamasında kullanılan bu ekokardiyografik modellemeler kalbin önyüğü, ardyüğü, anlık kan basıncı, kalp hızı gibi hemodinamiyi belirleyen bir çok faktörden etkilenirler. Dolayısıyla diyastolik fonksiyon sınıflamasında bu faktörler göz önüne alınmalıdır.



Sekil 5. Mitral içeri akım velositeleri ile mitral anuler doku Doppler velositelerinin diyastolik fonksiyonların evrelerine göre şematik olarak karşılaştırmalı örneklendirilmesi.

2.2.6. Diyastolik Disfonksiyon ve Diastolik Kalp Yetmezliği

Klinik uygulamalarda diyastolik disfonksiyon ile diyastolik kalp yetmezliği aynı anlamda kullanılmasına rağmen tamamen ayrı kavramlardır (57). Diyastolik disfonksiyon, hastanın kalp yetmezliği semptomları olsun veya olmasın hatta LV sistolik fonksiyon bozukluğu olsun veya olmasın, LV relaksasyonunda, diyastolik doluşu veya LV esneyebilirliğinde (kompliyans) fonksiyonel bir bozukluğu ifade eder. Dolayısıyla diyastolik disfonksiyon LV nin anormal mekanik özelliklerini tanımlarken, diyastolik kalp yetmezliği; LVEF korunmuş olan hastalarda diyastolik disfonksiyon ile birlikte kalp yetmezliği semptom ve bulgularının olmasını tanımlar.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi kardiyoloji polikliniğine başvuran ve ekokardiyografisinde sırasıyla normal diyastolik fonksiyonu, Evre 1 diyastolik disfonksiyonu ve Evre 2 diyastolik disfonksiyonu saptanan 71 hasta dahil edildi. Çalışmaya katılan tüm hastalara efor testi uygulandı. Çalışmamızda efor testi uygulaması ile kalp hızı ölçümleri alındığından efor testinde hastanın performansını etkileyebilecek ve kalp hızı değişimlerine sebep olacak hastalığı ve ilaç kullanımı öyküsü olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Tablo 2. Çalışmadan dışlanma kriterleri

| ÇALIŞMADAN DIŞLANMA KRİTERLERİ |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">• Sistolik kalp yetmezliği tanısı olan hastalar• Diyastolik kalp yetmezliği tanısı olan hastalar• B bloker, Ca kanal blokeri, digoksin, inhaler ajanlar gibi kalp hızı üzerinde etkili ajanların kullanımı• Hipertiroidi veya hipotiroidi• Tiroid fonksiyonları üzerinde etkili ilaç kullanımı• Koroner arter hastalığı öyküsü olan hastalar• Periferik Arter Hastalığı olan hastalar• Efor testi iskemik açıdan pozitif çıkan hastalar• Hafif dereceden daha fazla kapak yetmezliği veya kapak darlığı olan hastalar• Diğer doğumsal yapısal kalp anomalisi olan hastalar(asd,vsd,pda,bikuspid aorta vs.)• Sinus ritmi dışında ritmi olanlar• 1.Dereceden daha yüksek düzeyde atriyoventriküler blok paterninde olan hastalar |

3.1. EKOKARDİYOĞRAFI VE EGZERSİZ EKG TESTİ

Ekokardiyografi, Philips iE33 Diagnostic Ultrasound System cihazı kullanılarak, hastalar sol lateral dekübit pozisyonunda yatırılarak ve transtorasik olarak uygulandı. Tüm hastalarda ayrıntılı Doppler inceleme ile standart 2 boyutlu ekokardiyografik inceleme yapıldı.

Apikal 4 boşluk görüntülemelerde Pulse Wave(PW) Doppler ile mitral doluş akım hızları (E ve A dalgaları) ile E/A oranı hesaplandı. Apikal 4 boşluk görüntülerde mitral anulus üzerinden PW Doppler ile doku Doppler ölçümleri alınarak Em ve Am dalga velositeleri ve E/Em değerleri her hasta için hesaplandı. Tüm ölçümler Amerikan Ekokardiyografi Topluluğunun önerilerine göre yapıldı (21).

Efor testi Modifiye Bruce Protokolü kullanılarak tüm hastalara uygulandı. Tüm hastalarda kalp hızı toparlanma indeksi hesaplamak amacıyla yaşa göre hesaplanmış maksimal kalp hızının %85 ine ulaşacak şekilde test süresi ayarlandı. Tüm hastalar hedeflenen kalp hızına ulaştı. Kronotropik inkompetans izlenmedi. Hesaplanan maksimal kalp hızına ulaşıldığında efor testi soğuma yürüyüşü dönemi olmadan sonlandırılarak, egzersiz bitiminden sonraki 1. ve 2. dakikadaki kalp hızları hesaplandı. Ulaşılan maksimal kalp hızından 1. ve 2. dakikadaki kalp hızı değerleri çıkarılarak kalp hızı toparlanma indeksleri HRR1 (1. Dakikada) ve HRR2 (2.dakikada) olarak kaydedildi.

3.2. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin analizi Windows için SPSS sürüm 11.5 paket programında yapıldı. Sürekli değişkenlerin dağılımının normale yakın olup olmadığı Shapiro Wilk testiyle araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama \pm standart sapma veya ortanca (en az – en çok) olarak kategorik değişkenler ise olgu sayısı ve (%) olarak gösterildi.

Gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği bağımsız grup sayısı iki olduğunda Student's t testi ile ikiden fazla grup arasındaki farkın önemliliği ise Tek Yönlü Varyans analiziyle değerlendirildi. Gruplar arasında ortanca değerler yönünden farkın önemliliği ise Kruskal Wallis testi ile incelendi. Tek Yönlü Varyans analizi veya Kruskal Wallis test istatistiği sonucunun önemli bulunması halinde farka neden olan durumları tespit etmek amacıyla post hoc Tukey veya parametrik olmayan çoklu karşılaştırma testi kullanıldı. Nominal değişkenler Pearson'un Ki-Kare testiyle değerlendirildi.

Sürekli değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon olup olmadığı Spearman'ın Korelasyon testiyle incelendi. HRR1 ölçümleri üzerinde yaş, bki, HT, DM ve sigara öyküsüne göre düzeltme yapıldığında Evre 0'a göre Evre 1 ve Evre 2 olmanın istatistiksel olarak anlamlı etkilerinin olup olmadığı Çoklu Değişkenli Doğrusal Regresyon analizi kullanıldı. her bir değişkene ait regresyon katsayısı ve %95 güven aralıkları hesaplandı. $p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların yaşları ortalama $43,3\pm 14,0$ iken (Tablo 3), hastaların yaş ortalamaları evrelere göre değerlendirildiğinde hem evre 1 hem de evre 2 diyastolik disfonksiyon grubundaki hastaların yaş ortalaması istatistiksel olarak anlamlı şekilde normal diyastolik fonksiyon grubuna göre daha fazla olarak izlendi (normal evre: $29,3\pm 8,4$, evre 1: $54,5\pm 7,9$ ve evre 2: $49,2\pm 9,7$ $p<0,001$). Ancak evre 1 ve evre 2 grubundaki hastaların yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 4).

Tablo 3. Olguların Demografik Özellikleri

| Değişkenler | n=51 |
|----------------------------|------------|
| Yaş | 43,3±14,0 |
| Cinsiyet | |
| <i>Erkek</i> | 32 (%62,7) |
| <i>Kadın</i> | 19 (%37,3) |
| Beden Kitle İndeksi | 27,1±2,7 |
| DM | 7 (%13,7) |
| HT | 15 (%29,4) |
| Sigara | 24 (%47,1) |
| Evre | |
| <i>Evre 0</i> | 19 (%37,3) |
| <i>Evre I</i> | 15 (%29,4) |
| <i>Evre II</i> | 17 (%33,3) |

Toplamda 32 erkek (%62,7) ve 19 bayan hasta (%37,3) çalışmada yer alırken normal DF (diyastolik fonksiyon), Evre 1 DDF (diyastolik disfonksiyon) ve Evre 2 DDF grupları arasında cinsiyet dağılımı açısından anlamlı fark oluşmadı [(erkek/bayan) sırasıyla 13/6 , 9/6 ve 10/7, $p:0,810$)

Beden kitle indeksi(BKI) açısından gruplar değerlendirildiğinde hem Evre 1 DDF hem de Evre 2 DDF grubundaki hastaların beden kitle indeksleri Normal DF hastalarına göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Ancak Evre 1 DDF ile Evre 2 DDF arasında anlamlı bir fark oluşmadı (BKI Normal DF: $25,2\pm 3,4$ Evre 1 : $28,5\pm 1,5$ Evre 2: $27,9\pm 1,1$ $p<0,001$) (Tablo 4).

Diyabetik hastaların tüm hasta sayısına oranı %13,7 iken (Tablo 2), diyabetik hasta sayısı açısından gruplar arasında sadece normal DDF grubundaki hastalar ile Evre 2 DDF grubundaki hastalar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark ortaya çıktı, Evre 1 hasta grubu ile Normal DDF ve Evre 2 hastaları arasında ise anlamlı fark oluşmadı [Normal DF:0 hasta(%0), Evre 1: 2 hasta(%13,3) ve Evre 2: 5 hasta(%29,4) $p:0,015$] (Tablo 4).

Tüm hasta popülasyonunda hipertansif hastaların oranı diyabetik olanlara göre daha fazlaydı. [HT:15 (%29,4) ve DM:7 (%13,7)] (Tablo3). Gruplar arasında ise Evre 1 ve Evre 2 hastalarda hipertansif hastaların oranı ayrı ayrı normal DF hastalara göre, istatistiksel anlamlı şekilde yüksek izlendi ancak bu fark Evre 1 ve Evre 2 hastalar arasında oluşmadı [Normal: 1(%5,3) Evre 1: 7(%46,7) Evre 2: 7(%41,2) $p:0,013$] (Tablo 4).

Sigara kullanan hastaların dağılımı değerlendirildiğinde Evre 2 hastalarda sigara kullanımını normal diyastolik fonksiyonlu hastalara göre belirgin şekilde yüksek bulundu [Normal DF: 6(%31,6) Evre 1: 6(%40,0) Evre 2: 12(%70,6) $p:0,052$] (Tablo4).

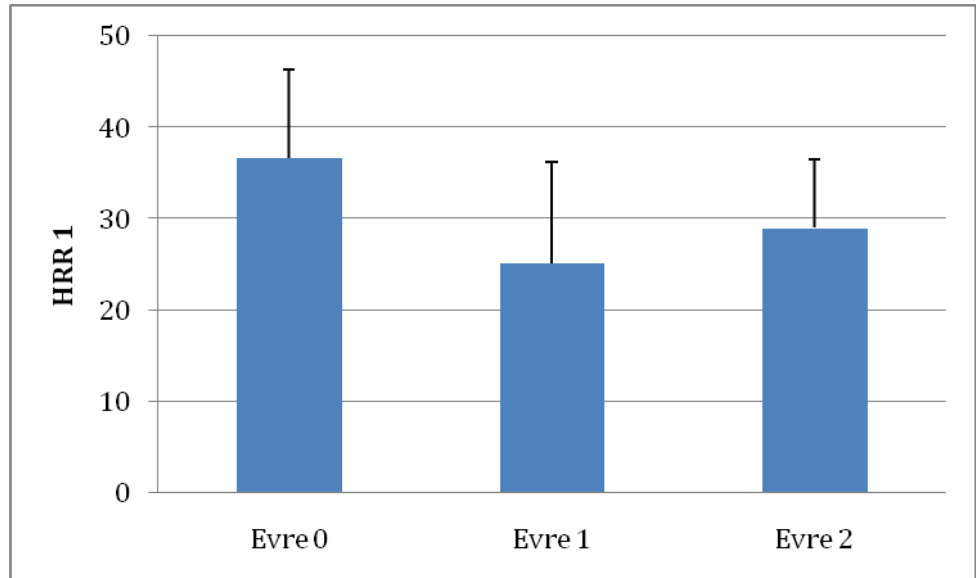
Ekokardiyografi parametrelerinden E/Em değeri, beklenildiği gibi, tüm gruplar arasında istatistiksel anlamlı olarak farklı bulundu ve diyastolik fonksiyon evresi artışı ile E/Em değerinde paralel bir artış izlendi [Normal DF : $7,2(4,8-9,4)$ Evre 1: $8,7(5,1-10,9)$ ve Evre 2: $11,2(9,1-23,4)$ $p<0,001$] (Tablo 4).

Gruplara göre ortalama HRR1 değerleri arasındaki fark değerlendirildiğinde, Evre 1 ile normal DF grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ve Evre 1 grubunda HRR1 değerleri daha düşük izlenirken, bu fark Evre 1 ile Evre 2 grubu arasında ve Evre 2 ile Normal DF grubu arasında izlenmemiştir ancak Evre 2 grubunda da HRR1 değerlerinde azalma yönünde bir eğilim izlenmiştir (Normal DF, Evre 1 ve Evre 2 değerleri sırasıyla $36,6\pm 9,7$ $25,1\pm 11,1$ ve $29,0\pm 10,2$ $p:0,003$).

Gruplara göre HRR2 değerleri arasında ise benzer sonuçlar elde edilmiştir (Tablo 4 ve Şekil 6).

Tablo 4. Evrelere Göre Olguların Demografik ve Klinik Özellikleri

| Değişkenler | Evre 0 | Evre I | Evre II | p- değeri |
|----------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|--------------|
| Yaş | 29,3±8,4 ^{a,b} | 54,5±7,9 ^a | 49,2±9,7 ^b | <0,001 |
| Cinsiyet | | | | 0,810 |
| <i>Erkek</i> | 13 (%68,4) | 9 (%60,0) | 10 (%58,8) | |
| <i>Kadın</i> | 6 (%31,6) | 6 (%40,0) | 7 (%41,2) | |
| Beden Kitle İndeksi | 25,2±3,4 ^{a,b} | 28,5±1,5 ^a | 27,9±1,1 ^b | <0,001 |
| DM | 0 (%0) ^b | 2 (%13,3) | 5 (%29,4) ^b | 0,015 |
| HT | 1 (%5,3) ^{a,b} | 7 (%46,7) ^a | 7 (%41,2) ^b | 0,013 |
| Sigara | 6 (%31,6) ^b | 6 (%40,0) | 12 (%70,6) ^b | 0,052 |
| E/E' | 7,2 (4,8- 9,4) ^{a,b} | 8,7 (5,1- 10,9) ^{a,c} | 11,2 (9,1- 23,4) ^{b,c} | <0,001 |
| HRR 1 | 36,6±9,7 ^a | 25,1±11,1 ^a | 29,0±7,5 | 0,003 |
| HRR2 | 48,2±9,4 | 38,2±13,0 | 44,6±10,2 | 0,062 |

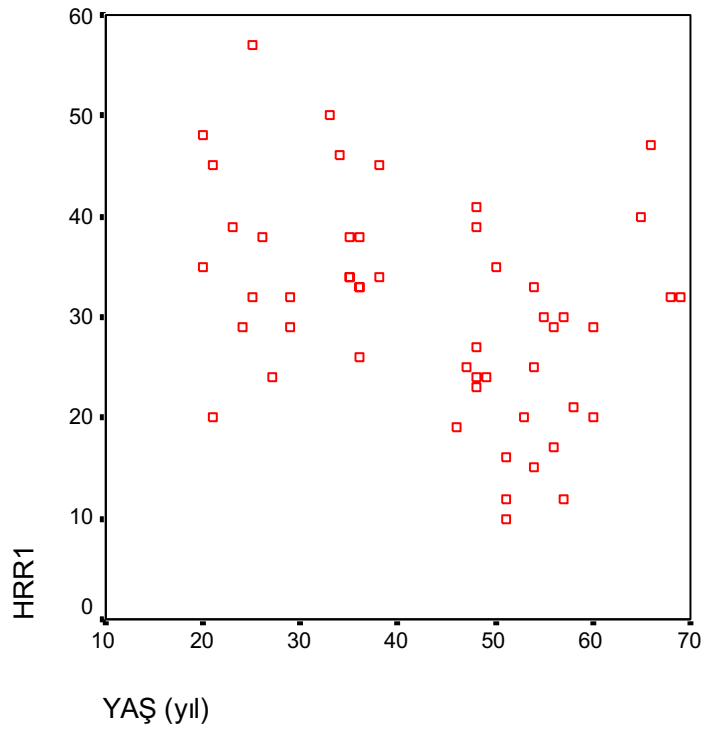


Şekil 6. Evrelere Göre HRR1 Düzeyleri

Yaş, beden kitle indeksi ve E/Em değerleri ile HRR1 arasındaki korelasyon değerlendirmesinde sadece yaş ile HRR1 arasındaki ilişki anlamlı olarak ortaya çıkmıştır (korelasyon katsayısı:-0,384,p:0,005), (Tablo 5 ve Şekil 8).

Tablo 5.Yaş, Beden Kitle İndeksi ve E/Em ile HRR1 Arasındaki Korelasyon Katsayısı ve Önemlilik Düzeyi

| Değişkenler | Korelasyon Katsayısı | p-değeri |
|---------------------|----------------------|----------|
| Yaş | -0,384 | 0,005 |
| Beden Kitle İndeksi | -0,153 | 0,282 |
| E/E' | -0,183 | 0,200 |



Şekil 7. Yaş ile HRR1 Arasında Olguların Noktasal Dağılımı

Demografik özelliklerden cinsiyet farkı, DM varlığı, HT varlığı ve sigara öyküsü ayrı ayrı HRR1 ile ilişkileri açısından değerlendirildiğinde tüm gruplarda benzer HRR1 değerleri izlenmiş ve istatistiksel anlamlı bir fark bulunamamıştır (Tablo 6)

Tablo 6. Cinsiyet, DM, HT ve Sigara Öyküsüne Göre HRR1 Düzeyleri

| Değişkenler | HRR1 | p-değeri |
|--------------------|-------------|-----------------|
| Cinsiyet | | 0,090 |
| <i>Erkek</i> | 32,6±11,8 | |
| <i>Kadın</i> | 27,5±7,0 | |
| DM | | 0,133 |
| <i>Yok</i> | 31,6±10,9 | |
| <i>Var</i> | 25,1±4,9 | |
| HT | | 0,205 |
| <i>Yok</i> | 31,9±11,1 | |
| <i>Var</i> | 27,8±8,6 | |
| Sigara | | 0,073 |
| <i>Yok</i> | 33,2±11,6 | |
| <i>Var</i> | 27,9±8,5 | |

Evre 1 DDF grubunda Normal DDF grubuna göre anlamlı olarak daha düşük izlenen HRR1 değeri diğer demografik kriterlere göre regresyon analizi ile düzeltme yapıldığında yine anlamlı olarak düşük bulunmuş olup, aralarında bağımsız bir ilişki izlenmiştir (Tablo 7).

Tablo 7. Çoklu Değişkenli Doğrusal Regresyon Analizine Göre Yaş, HT, DM, Sigara ve BKİ'ne Göre Düzeltme Yapıldığında Normal DF'a Göre Evre 1 ve Evre 2'nin HRR1 Ölçümleri Üzerindeki Etkisi

| Değişkenler | Regresyon Katsayısı | p-değeri | %95 Güven Aralığı | |
|-------------|---------------------|----------|-------------------|-----------|
| | | | Alt Sınır | Üst Sınır |
| EVRE1 | -12,921 | 0,021 | -23,826 | -2,016 |
| EVRE2 | -6,706 | 0,166 | -16,306 | 2,894 |
| YAŞ | 0,010 | 0,954 | -0,327 | 0,346 |
| HT | -2,063 | 0,596 | -9,854 | 5,727 |
| DM | -2,485 | 0,580 | -11,469 | 6,498 |
| SİGARA | -4,569 | 0,134 | -10,608 | 1,470 |
| BKİ | 0,851 | 0,189 | -0,436 | 2,138 |

5.TARTIŞMA

Sol ventrikül sistolik disfonksiyonu olan hastalarda kalp hızının otonomik kontrolünde bozulmalar olduğu daha önceden yapılan çalışmalarda ortaya konmuştu (58-60). Yine sistolik disfonksiyonu olan hastalarda KHTI değerlerinin normal bireylere göre daha düşük olduğu ve bu bozukluğun asıl sebebinin azalmış vagal tonus olduğu gösterilmişti (59,61). Phan ve ark. (62) yaptığı çok yeni bir çalışmada ise diyastolik kalp yetmezliği olan hastalarda egzersiz sonrası KHTI değerlerinin kontrol gruplarına göre daha düşük olduğu gösterildi.

Çalışmamızda değerlendirdiğimiz hasta popülasyonu olan asemptomatik sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu olan hasta gruplarında KHTI değerlendirmesi, yaptığımız literatür taramalarında hiç rastlanmamış olup bildiğimiz kadarıyla ilk defa tarafımızca yapılmıştır.

Asemptomatik sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu olan hastalar evrelerine göre normal diyastolik disfonksiyonu olan hastalarla karşılaştırıldığında, 1.dakikadaki KHTI değerleri (HRR1) normal bireylere göre istatistiksel anlamlı olarak düşük bulunmuştur .Yapılan çalışmalarda hem sistolik kalp yetmezliği hem de diyastolik kalp yetmezliği olan hastalarda KHTI nin normal bireylere göre daha düşük olduğu dolayısıyla bu hasta gruplarında otonom fonksiyonlarda bir bozulma olduğundan bahsedilmişti. Ancak asemptomatik sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu olan hastalarda da (özellikle Evre 1 DDF) KHTI değerlerinin düşük olması, otonom fonksiyonların semptomların ortaya çıkmasından daha önce bozulduğunu gösteriyor olabilir. Ancak çalışmamızda Evre 2 DDF olan hastalarda KHTI değerleri her ne kadar normal bireylere göre daha düşük izlense de, bu fark istatistiksel anlam kazanmadı. Diyastolik disfonksiyonun evresinin artmasıyla KHTI değerlerinin azalması gibi zıt bir ilişki varsayılacak olursa, Evre 2 DDF hastalarında KHTI de Evre 1 DDF grubuna göre daha fazla azalma, beklenen bir bulgu olmalıydı. Çalışmamızda böyle bir bulgunun ortaya çıkmamış olması, ancak Evre 2 DDF grubunda HRR1 değerlerinde azalma yönünde bir eğilimin izlenmiş olmasına rağmen bunun istatistiksel olarak anlam kazanmamış olması hasta sayısının az olması ile açıklanabilir. Dolayısıyla daha geniş hasta popülasyonları ile çok merkezli

yapılacak deęerlendirmelerde Evre 2 DDF olan hastalarda daha dūřuk KHTI deęerleri elde edileceęi dūřunūlebilir.

Diyabetik hastalarda otonom fonksiyonlarda azalma daha önceden bilinen bir durum olması dolayısıyla tūm hasta populusyonunda diyabetik olanlarla olmayanlar arasında HRR1 değerleri açısından anlamlı bir fark oluşması beklenirken çalışmamızda böyle bir fark oluşmadı. Ancak alışmamızda diabetik hasta populusyonunun tūm hasta sayısının %13,7 sini (7 hasta) oluşturduğu dūřunūlecek olursa bu iki grup arasında oluşması beklenen fark daha yūksek diyabetik hasta sayısı ile yapılacak benzer karşılaştırma çalışmalarında ortaya konabilir.

Tūm hasta populusyonu deęerlendirildięinde DM, HT ve sigara kullanma ykūřunūn diyastolik disfonksiyonu olan bireylerde kontrol gruplarına göre daha yūksek çıkması, daha önceki bilgilerimiz ışığında beklenen bir bulgu olarak göze çarpmaktadır. Yine daha önceki bir çok çalıřmada obezite ile diyastolik disfonksiyon arasındaki iliřki ortaya konmuř olduęundan diyastolik disfonksiyonu olan bireylerin ortalama beden kitle indeksi beklenildięi gibi normal bireylere göre daha yūksek izlendi (63).

Tūm demografik alt grupların HRR1 ile ilişkisi değerlendirildiğinde sadece yaşın KHTI ile anlamlı bir korelasyon göstermesi, sadece yaşın ilerlemesi ile, diğer sistemik hastalıklardan bağımsız olarak, otonom sinir sisteminde de tıpkı miyokard üzerinde olduğu gibi belirgin bir dejenerasyonun geliştiği sonucunu ortaya koymaktadır. Ancak bu sonucu bir kesinlik içerisinde ifade etmek için daha geniş hasta populusyonlu çalışmalara ihtiyaç vardır.

Cole ve ark. (30) daha önce yaptığı çalışmada KHTI için bir eřik değer belirlenmiş ve bu eřik değerin altında olan sonuçlar anormal olarak ele alınıp hastalar 2 gruba ayrılmıştı. Anormal KHTI olan hasta grubunda DM ve HT ykūřu KHTI normal olan hastalara göre anlamlı olarak daha yūksek çıkmıştı. Çalışmamızın tasarlanmasında ise böyle bir eřik değer belirlenmemiş, sadece KHTI değerlerinin gruplar arasında sayısal olarak karşılaştırılması yapılmış olduğundan böyle bir ilişki açısından değerlendirme yapılamaz. Ancak sırasıyla DM, HT ve sigara ykūřu varlığının HRR1 değerleri ile olan ilişkisi değerlendirildiğinde aralarında istatistiksel anlamlı bir ilişki ortaya konamamıştır. Bunun sebebi daha önce belirttiğim gibi bu çalışmadaki hasta sayısının az olması olabilir. Dięer yandan Phan ve ark (62) yaptığı

çalışmada kontrol grupları hipertansif ve normal olarak ikiye ayrılmış ve her iki grup arasında KHTI açısından anlamlı bir fark ortaya konamamıştı. Bu konuda kesin bir yargıya varmak için özel olarak bu karşılaştırma için tasarlanmış çalışmalara ihtiyaç vardır.

Cole ve ark. (30) daha önce yaptığı çalışmada her ne kadar KHTI için bir eşik değeri belirlenmiş olsa da aynı çalışmada yine azalan KHTI değerleri ile mortalite riski arasında zıt bir ilişki olduğu ve mortalite riskinin arttığı ortaya konmuştur. Yine çok yakın bir dönemde Halley CM ve ark. (64) yayınladıkları tek merkezli retrospektif bir çalışmada diyastolik disfonksiyonu olan bireylerle normal bireyleri mortalite açısından karşılaştırdılar. Ortalama 6.2 yıllık bir takipte özellikle orta ve ciddi diyastolik yetmezlik grubunda değerlendirdikleri hastaların mortalite oranlarının normal bireylere göre diğer tüm faktörlerden bağımsız olarak yüksek olduğunu ortaya koydular. Bu iki çalışmadan elde edilen veriler ışığında çalışmamda özellikle Evre 1 DDF olan hastalarda normal DDF olan kontrol grubuna göre azalmış bir vagal aktivite ile artmış bir mortalite riski olduğu düşünülmektedir.

6.SONUÇ

Asemptomatik Evre 1 sol ventrikul diyastolik disfonksiyonu olan hastalarda 1.dakikadaki KHTI değerleri normal diyastolik disfonksiyonu olan hastalara göre anlamlı olarak daha düşüktür. Bu ilişki DM ,HT ,sigara öyküsü, beden kitle indeksi değerleri ve ileri yaŐtan bağımsızdır. Ekokardiyografi laboratuvarlarında değerlendirilen hastalarda sıklıa karŐılaŐılan bir bulgu olarak asemptomatik diyastolik disfonksiyon fizyolojisine KHTI nde bozulmanın eşlik ediyor olması, klinik pratikte kardiyovasküler aııdan sağlıklı olduğu kabul edilen bu hasta populasyonunda artmış mortalitenin göstergesi olabilir. Dolayısıyla ıalıŐmamızda elde ettiğimiz sonuıların hem bu konuda daha geniş ıaplı araştırmalara temel teŐkil edeceğini hem de hekimlerin, asemptomatik diyastolik disfonksiyon saptanmıŐ bireylere yaklaŐımını deęiŐtireceęini düŐünüyoruz.

ÖZET

Aksoy, Muhammed N M. Bir Mortalite Belirteci Olarak Kalp Hızı Toparlanma İndeksinin Diyastolik Disfonksiyonu Olan Bireyler ile Normal Bireyler Arasında Karşılaştırılması. S.B. Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, Uzmanlık Tezi, Ankara, 2011.

Kardiyovasküler risk değerlendirilmesinde eforlu EKG testinde ölçülebilen ve genel olarak vagal tonusun bir göstergesi sayılan KHTI, aynı zamanda diğer tüm risk faktörlerinden bağımsız olarak bir mortalite riski belirleyicisi olarak göze çarpmaktadır. Daha önce diyastolik kalp yetmezliği dahil çok çeşitli kardiyak hastalık grubuyla ilişkisi gösterilen KHTI nin asemptomatik sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu olan bireylerle normal diyastolik fizyolojiye sahip bireyler arasındaki farkını inceledik. Çalışmamıza normal diyastolik fonksiyonlu, Evre 1 DDF ve Evre 2 DDF gruplarına ayrılan 71 hasta dahil edildi. Diyastolik fonksiyon değerlendirilmesi transtorasik ekokardiyografi ile yapılırken, tüm hastalar eforlu EKG testinde yaşa göre belirlenmiş maksimal kalp hızına çıkarıldıktan sonra egzersiz bitiminde 1. ve 2. dakikadaki KHTI ölçümleri alındı. Gruplara göre ortalama HRR1 değerleri arasındaki fark değerlendirildiğinde, Evre 1 ile Normal DF grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ve Evre 1 grubunda HRR1 değerleri daha düşük izlenirken, bu fark Evre 1 ile Evre 2 grubu arasında ve Evre 2 ile Normal DF grubu arasında izlenmemiştir ancak Evre 2 grubu HRR1 değerlerinde azalmaya yönelik bir eğilim de dikkati çekmiştir. (Normal DF, Evre 1 ve Evre 2 değerleri sırasıyla $36,6 \pm 9,7$, $25,1 \pm 11,1$ ve $29,0 \pm 10,2$ p:0,003). Gruplara göre HRR2 değerleri arasında ise benzer sonuçlar elde edilmiştir. Evre 1 DDF grubunda Normal DDF grubuna göre anlamlı olarak daha düşük izlenen HRR1 değeri diğer demografik kriterlere göre regresyon analizi ile düzeltme yapıldığında yine anlamlı olarak düşük bulunmuş olup, aralarında bağımsız bir ilişki izlenmiştir. Sonuç olarak Evre 1 DDF olan bireylerde yaş, cinsiyet, BKİ, DM, HT ve sigara öyküsünden bağımsız olarak KHTI normal bireylere göre düşük izlenmiştir. Bu bulgu asemptomatik diyastolik disfonksiyonu olan hasta grubunda, otonomik bozukluğun semptomların başlamasından daha önce bozulduğunun ve artmış mortalitenin göstergesi olabilir

Anahtar kelimeler: Kalp hızı toparlanma indeksi, Diyastolik disfonksiyon, Ekokardiyografi

ABSTRACT

Aksoy, Muhammed N M. Comparison of individuals with diastolic dysfunction and normal diastolic function in terms of heart rate recovery as a predictor of mortality. S.B. Health Ministry, Ankara Diskapi YB Training and Research Hospital Dept. Of Cardiology, MD thesis, Ankara, Turkey 2011

Heart rate recovery which is measured in recovery period of the exercise ECG test is a function of vagal tone. It can be used as a predictor of mortality independent from other cardiovascular risk factors. In this study we compared asymptomatic diastolic dysfunction patients with healthy controls in terms of HRR which was already documented to be abnormal in patients with diastolic heart failure. We enrolled 71 patients in total which was divided into 3 groups consisted of Grade 1 DDF, Grade 2 DDF and Normal DF groups. Diastolic function assessments were made by TTE and all the patients achieved age predicted submaximal heart rate during exercise stress test. Heart rate recovery measured at 1st (HRR1) and 2nd (HRR2) minutes after cessation of exercise without a cool down period. HRR1 values in the Grade 1 DDF group were significantly lower than control group. Although mean HRR1 of Grade 2 DDF showed a trend towards lower than controls, it did not reach any statistical significance comparing with Grade 1 DDF and control group. (Normal, Grade 1 and Grade 2 HRR1 values were $36,6 \pm 9,7$ $25,1 \pm 11,1$ and $29,0 \pm 10,2$ $p:0,003$). There were no significant difference in HRR2 between groups. In regression analysis, the difference of HRR1 values between Grade 1 DDF and Normal DF seemed to be independent from other variables (age, sex, DM, HT, smoking). These findings suggest that autonomic functions begins to deteriorate much before the onset of symptoms in diastolic dysfunction patients and this deterioration could be a sign of an increase in overall mortality risk in this subgroup of patients.

Keywords: Heart rate recovery, Diastolic dysfunction, Echocardiography

KAYNAKLAR

1. Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, et al. (eds): Global Burden of Disease and Risk Factors, Oxford, England, Oxford University Press and Washington, DC, The World Bank, 2006
2. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003; 362:777.
3. Yancy CW, Lopatin M, Stevenson LW, et al. Clinical presentation, management, and in-hospital outcomes of patients admitted with acute decompensated heart failure with preserved systolic function: a report from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) Database. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:76.
4. Vanoli E, De Ferrari G, Stramba-Badiale M, Hull S, Foreman R, Schwartz P. Vagal stimulation and prevention of sudden death in conscious dogs with a healed myocardial infarction. *Circ Res* 1991; 68:1471– 81.
5. Vanoli E, De Ferrari G, Stramba-Badiale M, Hull S, Foreman R, Schwartz P. Vagal stimulation and prevention of sudden death in conscious dogs with a healed myocardial infarction. *Circ Res* 1991; 68:1471– 81.
6. Wilhelmsson C, Vedin J, Wilhelmsson L, Tibblin G, Werko L. Reduction of sudden deaths after myocardial infarction by treatment with alprenolol. *Lancet* 1974;2:1157–60.
7. Beta-Blocker Heart Attack Study Group. A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction. I. Mortality results. *JAMA* 1982;247:1707–14.
8. Hjalmarson A. Effects of beta blockade on sudden cardiac death during acute myocardial infarction and the postinfarction period. *Am J Cardiol* 1997;80:35J–9J
9. Olsson G, Wikstrand J, Warnold I, et al. Metoprolol-induced reduction in mortality: pooled results from five double-blind randomized trials. *Eur Heart J* 1992;13:28 –32.

10. Frishman W, Furberg C, Friedewald W. Beta-Adrenergic blockade for survivors of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1984;310: 830 –7.
11. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS II): a randomized trial. *Lancet* 1999;353: 9 –13.
12. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999;353:2001–7.
13. Cole C, Foody J, Blackstone E, Lauer M. Heart rate recovery after submaximal exercise testing as a predictor of mortality in a cardio-vascularly healthy cohort. *Ann Intern Med* 2000;132:552–5.
14. Hao S, Chai A, Kligfield P. Heart rate recovery response to symptom-limited treadmill exercise after cardiac rehabilitation in patients with coronary artery disease with and without recent events. *Am J Cardiol* 2002;90:763–5.
15. Jose AD, Collison D. The normal range and determinants of the intrinsic heart rate in man. *Cardiovasc Res* 1970;4:160–7.
16. Jose A, Stitt F. Effects of hypoxia and metabolic inhibitors on the intrinsic heart rate and myocardial contractility in dogs. *Circ Res* 1969;25:53– 66.
17. Jose A, Stitt F, Collison D. The effects of exercise and changes in body temperature on the intrinsic heart rate in man. *Am Heart J* 1970;79:488 –98.
18. Robertson D, Johnson G, Robertson R, Nies A, Shand D, Oats J. Comparative assessment of stimuli that release neuronal and adreno-medullary catecholamines in man. *Circulation* 1979;59:637–43
19. Levy M, Ng M, Martin P, Zieske H. Sympathetic and parasympathetic interactions upon the left ventricle of the dog. *Circ Res* 1966;19:5–10.
20. Levy M, Zieske H. Effect of enhanced contractility on the left ventricular response to vagus nerve stimulation in dogs. *Circ Res* 1969;24:303–11.
21. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, Waggoner AD, Flachskampf FA, Pellikka PA, Evangelista A. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009 Feb;22(2):107-33

22. Jouven X, Empana J, Schwartz P, Desnos M, Courbon D, Ducimetiere P. Heart-rate profile during exercise as a predictor of sudden death. *N Engl J Med* 2005;352:1951–8.
23. Hjalmarson A, Gilpin E, Kjeksus J, et al. Influence of heart rate on mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1990;65: 547–53.
24. Disegni E, Goldbourt U, Reicher-Reiss H, et al., SPRINT Study Group (Secondary Prevention Reinfarction Israeli Nifedipine Trial). The predictive value of admission heart rate on mortality in patients with acute myocardial infarction. *J Clin Epidemiol* 1995;48: 1197–205.
25. Zuanetti G, Mantini L, Hernandez-Bernal F, et al. Relevance of heart rate as a prognostic factor in patients with acute myocardial infarction: insights from the GISSI-2 study. *Eur Heart J* 1998;19: F19 –26.
26. Shetler K, Marcus R, Froelicher VF, Vora S, Kalisetti D, Prakash M, Do D, Myers J, Heart rate recovery: Validation and Methodologic Issues *J Am Coll Cardiol*.2001;38: 1980-7.
27. Savin W, Davidson D, Haskell W. Autonomic contribution to heart rate recovery from exercise in humans. *J Appl Physiol* 1982;53:1572–5.
28. Imai K, Sato H, Hori M, et al. Vagally mediated heart rate recovery after exercise is accelerated in athletes but blunted in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:1529–35
29. Sundaram S, Shoushtari C, Carnethon M, Kadish A, Goldberger J. Autonomic and nonautonomic determinants of heart rate recovery. *Heart Rhythm* 2004;1:S100 –1.
30. Cole C, Blackstone E, Pashkow F, Snader C, Lauer M. Heart-rate recovery immediately after exercise as a predictor of mortality. *N Engl J Med* 1999;341:1351–7.
31. Georgoulas P, Orfanakis A, Demakopoulos N, et al. Abnormal heart rate recovery immediately after treadmill testing: correlation with clinical, exercise testing, and myocardial perfusion parameters. *J Nucl Cardiol* 2003;10:498–505.

32. Vivekananthan D, Blackstone E, Pothier C, Lauer M. Heart rate recovery after exercise is a predictor of mortality, independent of the angiographic severity of coronary disease. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42:831– 8.
33. Panzer C, Lauer MS, Brieke A, Blackstone E, Hoogwert B Association of fasting plasma glucose with heart rate recovery in healthy adults *Diabetes* 51:803-807, 2002
34. Huang PH, Leu HB, Chen JW, Cheng CM et al Usefulness of attenuated heart rate recovery immediately after exercise to predict endothelial dysfunction in patients with suspected coronary artery disease *Am J Cardiol* 2004;93:10-13
35. Lahiri MK, Kannankeril PJ, Goldberger JJ, Assessment of autonomic function in cardiovascular disease:physiological basis and prognostic implications. *J Am Coll Cardiol.*2008 May 6 ;51(18):1725-33
36. Cheng CP, Igarashi Y, Little WC. Mechanism of augmented rate of left ventricular filling during exercise. *Circ Res* 1992; 70:9.
37. Cheng CP, Noda T, Nozawa T, Little WC. Effect of heart failure on the mechanism of exercise-induced augmentation of mitral valve flow. *Circ Res* 1993; 72:795.
38. Little, WC, Cheng, CP. Modulation of diastolic dysfunction in the intact heart. In: *Diastolic Relaxation of the Heart*, 2d ed, Lorell, BH, Grossman, W (Eds), Kluwer Academic Publishers, Boston 1994. p.167.
39. Little WC. Diastolic dysfunction beyond distensibility: adverse effects of ventricular dilatation. *Circulation* 2005; 112:2888
40. Carroll JD, Hess OM, Hirzel HO, Krayenbuehl HP. Dynamics of left ventricular filling at rest and during exercise. *Circulation* 1983; 68:59.
41. Chen W,Gibson D. Relation of isovolumic relaxation to left ventricular wall movement in man. *Br Heart J* 1979;42:51-56.
42. Appleton CP, Hatle LK, Popp RL. Relation of transmitral flow velocity patterns to left ventricular diastolic function: New insights from a combined hemodynamic and Doppler echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1988;12:426-440.

43. Enar R. Temel Kardiyoloji, semiyoloji ve kardiovasküler hastalıklar. Ankara: Nobel tıp kitabevi, 2007:21
44. Rakowski H, Apleton C, Chan KL, et al. Canadian consensus recommendations for the measurement and reporting of diastolic dysfunction by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1996;9:736-760
45. Litwin SE, Grossman W. Diastolic dysfunction as a cause of heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1993, 22 (Suppl A):49-55
46. Morgan JP. Abnormal intracellular modulation of calcium as a major cause of cardiac contractile dysfunction. *N Engl J Med* 1991; 325:625.
47. Cheng H, Lederer MR, Xiao RP, et al. Excitation-contraction coupling in heart: new insights from Ca²⁺ sparks. *Cell Calcium* 1996; 20:129.
48. Blinks JR, Endoh M. Modification of myofibrillar responsiveness to Ca⁺⁺ as an inotropic mechanism. *Circulation* 1986; 73:85.
49. Kaumann A, Bartel S, Molenaar P, et al. Activation of beta2-adrenergic receptors hastens relaxation and mediates phosphorylation of phospholamban, troponin I, and C-protein in ventricular myocardium from patients with terminal heart failure. *Circulation* 1999; 99:65.
50. Helmes M, Lim CC, Liao R, et al. Titin determines the Frank-Starling relation in early diastole. *J Gen Physiol* 2003; 121:97
51. Lenihan DJ, Gerson MC, Hoit BD, et al. Mechanisms, diagnosis and treatment of diastolic heart failure. *Am Heart J* 1995;130:153-166.
52. Candan I, Oral D. Kardiyoloji. Ankara: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi ANTIP A.S yayınları,2002:524-534.
53. Coh JN, Johnson G. Heart failure with normal ejection fraction. The V- HeFT study. *Circulation* 1990;81:48-53.
54. Francesca Bursi, MD, MSc; Suzab A. Weston, MS; Margaret M. Redfield, MD et al. Systolic and Diastolic heart failure in the community. *JAMA* 2006;296:2209-2216
55. Klein AL, Burstow DJ, Tajik AJ, et al. Effects of age on left ventricular dimensions and filling dynamics in 117 normal persons. *Mayo Clin Proc* 1994;69:212-224.
56. Oh J K, Seward J B, Tajik A J, *The Echo Manual 3rd edition*, 2006;132-13

57. Zile MR, Baicu CF, Bonnema DD. Diastolic heart failure: definitions and terminology. *Prog Cardiovasc Dis* 2005; 47:307.
58. Frennaux MP. Autonomic changes in patients with heart failure and in post myocardial infarction patients. *BMJ*. 2004;90:1248-1255
59. Eckberg DL, Drabinsky M, Braunwald E. Defective cardiac parasympathetic control in patients with heart disease. *N Engl J M*. 1971;285:877-883
60. Ungerer M, Bohm M, Elce JS, Erdmann E, Lohse MJ. Altered expression of beta-adrenergic receptor kinase and beta-1 adrenergic receptors in the failing human heart. *Circulation*, 1993;87:454-463
61. Colucci WS, Ribeiro JP, Rocco MB, Quigg RJ, Creager MA, Marsh JD, Gauthier DF, Hartley LH. Impaired chronotropic response to exercise in patients with congestive heart failure. *Circulation*. 1989;80:314-323
62. Phan TT, Shivu GN, Abozguia K, Davies C, Nassimzadeh M, Jimenez D, Weaver R, Ahmed I, Frenneaux M. Impaired heart rate recovery and chronotropic incompetence in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail*. 2010;3:29-34
63. Russo C, Jin Z, Homma S, Rundek T, Elkind MS, Sacco RL, Di Tullio MR. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Mar 22;57(12):1368-74. Effect of obesity and overweight on left ventricular diastolic function: a community-based study in an elderly cohort.
64. Halley CM, Houghtaling PL, Khalil MK, et al. Mortality rate in patients with diastolic dysfunction and normal systolic function. *Arch Intern Med* 2011; 171: 1082- 1087

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Muhammed Necati Murat AKSOY

Doğum Tarihi ve Yeri: 16 Mart 1982 ANKARA

Medeni Durumu: Bekar

Adres: Gözdeevler Sitesi No:05 Çayyolu/ANKARA

Telefon: 03122421906

Faks:

E-Posta: draxoy@gmail.com

Mezun olduğu Tıp Fakültesi: Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

Varsa Mezuniyet Derecesi:

Görev Yerleri: S.B. Dışkapı Y.B. Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Dernek Üyelikleri: Türk Kardiyoloji Derneği, Ankara Tabip Odası

Alınan Burslar:

Yabancı Diller: İngilizce

Diğer Hususlar:

