

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

İZOLE SOL DAL BLOKLU VE SOL VENTRİKÜL SİSTOLİK
FONKSİYONLARI KORUNMUŞ HASTALARDA PLAZMA BRAİN
NATRİÜRETİK PEPTİD DÜZEYLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Hikmet HAMUR

TEZ YÖNETİCİSİ

Prof. Dr. Mahmut AÇIKEL

Uzmanlık Tezi

ERZURUM-2011

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i
ONAY	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1. EKG Oluşumu ve Kayıt	2
2.2. P Dalgası ve PR Aralığı.....	3
2.3. QRS Anormallikleri	3
2.4 Sağ Dal Bloğu	5
2.5. Sol Dal Bloğu	5
2.5.1. LBBB'nin Kalp Üzerine Etkisi	7
2.5.2. LBBB'de QRS Uzaması.....	8
2.5.3. LBBB İnsidansı ve Önemi	9
2.5.4. LBBB'nin Sistolik Fonksiyon Üzerine Etkisi.....	9
2.5.5. LBBB'nin Diyastolik Fonksiyon Üzerine Etkisi.....	10
2.5.6. LBBB'nin Hemodinamik Etkileri	10
2.6. Natriüretik Peptidler	11
2.6.1. Giriş	11
2.6.2. BNP'nin Etkileri.....	13
2.6.3. Yanlış Pozitif ve Yanlış Negatif Sonuçlara Yol Açan Durumlar.....	13
2.6.4. Asemptomatik LV Sistolik Disfonksiyonunu Taramada BNP'nin Önemi ...	14
2.6.5. LV Diyastolik Disfonksiyonu ve BNP	15
2.6.6. Sağ Ventrikül Hastalıkları ve BNP	16
2.6.7. BNP ve Akut Koroner Sendromlar	16
3.MATERYAL VE METOD	18
3.1. Elektrokardiyografik İnceleme.....	19
3.2. Ekokardiyografik Değerlendirme.....	19
3.3. Plazma BNP Ölçümü.....	19
3.4. Değerlendirme ve İstatistiksel Analiz	19
4.BULGULAR	21

4.1. Demografik ve Klinik Özellikler	21
5.TARTIŞMA	25
5.1. İzole LBBB'nin Ekokardiyografik Parametrelerle Olan İlişkisi	25
5.2. Plazma BNP Düzeyinin Klinik ve Ekokardiyografik Parametrelerle Olan İlişkisi	27
5.3. İzole LBBB'nin Plazma BNP Düzeyine Etkisi	28
5.4. Çalışmanın Sınırlılıkları	29
6.SONUÇ	31
7.KAYNAKLAR.....	32

ONAY

Kardiyoloji Anabilim Dalı araştırma görevlilerinden Dr. Hikmet HAMUR'un “ *İzole Sol Dal Bloklı ve Sol Ventrikül Sistolik Fonksiyonları Korunmuş Hastalarda Plazma Brain Natriüretik Peptid Düzeylerinin Değerlendirilmesi* ” konulu tez çalışması Etik Kurulun 12.06.2009 tarih, 5 sayılı oturum ve 192 nolu kararı ve Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Kurulunun 23.07.2009 tarih, 5 sayılı oturum ve 75 nolu kararı ile uygun görülmüştür.

ÖZET

İZOLE SOL DAL BLOKLU VE SOL VENTRİKÜL SİSTOLİK FONKSİYONLARI KORUNMUŞ HASTALARDA PLAZMA BRAİN NATRİÜRETİK PEPTİD DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Giriş ve Amaç: Sol dal bloğu (LBBB) hem sağlıklı bireylerde hem de yapısal kalp hastalığı olanlarda görülebilen elektriksel ileti kusurudur. Diğer taraftan, kalp yetersizliği ve akut koroner olaylarda beyin natriüretik peptid (BNP) düzeyinin yükseldiği ve bu artışın morbidite ve mortaliteyi olumsuz etkilediği birçok çalışmada gösterilmiştir. Literatürde sol ventrikülün sistolik ve diyastolik fonksiyon bozukluğu ile BNP arasındaki ilişki üzerine çok sayıda klinik araştırma olmasına karşın, izole LBBB'li hastalarda BNP düzeyini araştırarak klinik çalışmaya rastlamadık. Çalışmamızda hem klinik ve biyokimyasal kriterlere göre kalp yetersizliği bulgusu olmayan hem de ekokardiyografik olarak sol ventrikül sistolik fonksiyonları korunmuş izole LBBB'li hastalarda, LBBB'nin plazma BNP düzeyine etkisini araştırdık.

Metod: Bu çalışma, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji kliniğinde Ocak 2008 ile Ağustos 2011 tarihleri arasında EKG'de LBBB saptanmış, koroner anjiyografileri normal ve ekokardiyografide sol ventrikül sistolik fonksiyonları korunmuş olup izole LBBB tanısı almış hastalarda plazma BNP düzeyi ölçülerek yapıldı. İzole LBBB tanısı elektrokardiyografik olarak LBBB belirlenen hastalardan klinik öykü, fizik muayene ve ekokardiyografi ile yapısal kalp hastalığı olmayan, DM ve kronik böbrek yetersizliği delili olmayanlar olarak tanımlandı. Sol ventrikül sistolik fonksiyonlar korunmuş olması LV çaplarının normal sınırlarda ve LVEF'nun %50'nin üzerinde olması olarak tanımlandı. Çeşitli nedenlerle kliniğimize başvuran 8432 hastanın taraması yapılarak LBBB'li toplam 378 hasta tespit edildi. Bunlar arasından alınma ve dışlanma kriterlerine uygun 42 izole LBBB'li hasta bu çalışmaya dahil edildi. Ayrıca yaş ve cinsiyet açısından hasta grubuna benzer, koroner risk faktörü olmayan, klinik öykü ve fizik muayene olarak tamamen sağlıklı, elektrokardiyografik ve ekokardiyografik olarak normal 30 kişi kontrol grubu olarak alındı. Hastalardan ve kontrol grubundan plazma BNP düzeyi ölçümü için uygun tüpe kan numuneleri ayrıldı. Çalışmaya alınan tüm denekler (hasta ve kontrol grubu birlikte) için plazma BNP düzeyinin medyan değeri 14,6 pg/mL olarak hesaplandı. Böylece, tüm denekler (n=72)

plazma BNP düzeylerine göre düşük BNP grubu (plazma BNP \leq 14,6 pg/mL) ve yüksek BNP grubu (plazma BNP $>$ 14,6 pg/mL) olmak üzere sınıflandırıldı. Böylece, izole LBBB hasta grubu (n=42) ile kontrol grubu (n=30) ve düşük BNP grubu (n=36) ile yüksek BNP grubu (n=36) demografik ve klinik özellikleri, elektrokardiyografik ve ekokardiyografik parametrelere göre karşılaştırıldı. Ayrıca, tüm çalışma grubunda ölçülen plazma BNP düzeyini etkileyen bağımsız prediktörler belirlendi.

Bulgular: Klinik ve ölçülen ekokardiyografik parametreler açısından; İnterventriküler septum kalınlığı ve LA çapı izole LBBB grubunda kontrol grubuna göre artmış LVEF ise azalmıştı. Plazma BNP düzeyleri izole LBBB olan grupta 30,16 \pm 22,04 pg/mL, kontrol grubunda ise 15,81 \pm 14,24 pg/mL idi (p=0,003). Yine yüksek BNP grubunda düşük BNP grubuna göre yaş ortalaması daha düşük, QRS süresi ise anlamlı olarak daha yüksekti. Plazma BNP düzeyi yaş ve QRS süresi ile anlamlı olarak pozitif korelasyon gösterdi. Lojistik regresyon analizinde; BNP düzeyini LBBB ve yaş bağımsız olarak etkilemekteydi (sırasıyla OR: 3.9, p= 0,038; OR 1.1 p= 0.001).

Sonuç: İzole LBBB'li ve sol ventrikül sistolik fonksiyonları korunmuş hastalarda plazma BNP düzeyi dal bloğu olmayan sağlıklı kişilere göre artmaktadır. Bu artış normal popülasyondaki plazma BNP düzeyi aralığında (0-100 pg/ml) olmaktadır. Bu aralıkta ayrıca QRS süresi ile plazma BNP düzeyi arasında güçlü pozitif korelasyon mevcuttur. Ekokardiyografik olarak sol ventrikül sistolik fonksiyonları korunmuş olsa da LVEF normal sınırlarda kalmasına rağmen sağlıklı kişilere göre düşme eğilimindedir. İVS kalınlığı ve LA çapı izole LBBB'de hafif artış gösterirken plazma BNP düzeyi ile İVS kalınlığı çok zayıf pozitif korelasyon göstermektedir. Ölçülen klinik ve ekokardiyografik parametreler arasında plazma BNP düzeyini bağımsız olarak etkileyen faktörlerin yaş ve izole LBBB olduğu saptandı.

Sonuç olarak, izole LBBB'li ve sol ventrikül sistolik fonksiyonları korunmuş hastalarda, LBBB plazma BNP düzeyini bağımsız olarak artırmaktadır. Böylece izole LBBB'li asemptomatik kişilerde plazma BNP düzeyin belirlenmesi subklinik sol ventrikül disfonksiyonlarının önceden saptanmasına katkı sağlayabilir. Ancak, normal plazma BNP düzeyi aralığında olan asemptomatik izole LBBB'li kişilerde sol ventrikül disfonksiyonunun belirlenmesinde BNP'nin cutoff değeri saptanmasına yönelik ek çalışmalara gerek vardır.

Anahtar Kelimeler: İzole sol dal bloğu, brain natriüretik peptid

ABSTRACT

EVALUATION OF PLASMA BRAIN NATRIURETIC PEPTID LEVELS IN PATIENTS WITH ISOLATED LEFT BUNDLE BRANCH BLOCK AND PRESERVED LEFT VENTRICULAR SYSTOLIC FUNCTION

Introduction and Purpose: Left bundle branch block (LBBB) is an electrical conduction defect that can be seen in both healthy individuals and the ones with structural heart disease. On the other hand, many studies demonstrate that brain natriuretic peptid (BNP) level increases and this has negative effects on morbidity and mortality in case of heart failure and acute coronary syndromes. In the Literature, although there are many clinical researches on the relationship of left ventricular (LV) systolic and diastolic dysfunction with plasma BNP levels, no clinical research on BNP level in patients with isolated LBBB is found. We studied the effect of LBBB on plasma BNP level in patients both with having no signs of heart failure according to the clinical and biochemical criteria and with isolated LBBB and echocardiographically preserved LV systolic function.

Method: This study was carried out by measuring plasma BNP level in the patients who were detected with LBBB on EKG, had normal coronary angiography and were diagnosed with isolated LBBB and preserved LV systolic function on echocardiography at Ataturk University Medical Faculty Cardiology Clinic between January 2008 and August 2011. The diagnosis of isolated LBBB, among the patients who were diagnosed with LBBB on electrocardiography, are defined as the ones who didn't have structural heart disease, DM and chronic renal failure by clinical history, physical examination and echocardiography. Preserved LV systolic function define diameter of normal limits for LV and left ventricular ejection fraction (LVEF) over 50%. 8432 patients who applied to our clinic with various reasons were screened, and total 378 patients with LBBB were detected. Among from these 42 patients with isolated LBBB who met inclusion and exclusion criteria were included in the study. 30 individuals similar to the patient group from age and gender, having no coronary risk factor, healthy from clinical history and physical examination, normal on electrocardiography and echocardiography were defined as control group. Blood

samples from the patient and control group were divided into appropriate tubes for plasma BNP level measurement. The median value for plasma BNP level was calculated as 14,6 pg/mL for all subjects in the study (patient and control group). So, all subjects (n=72) were classified in regard to the plasma BNP level as low BNP group (plasma BNP \leq 14,6 pg/mL) and high BNP group (plasma BNP $>$ 14,6 pg/mL). Thus, isolated LBBB patient group (n=42) with the control group (n=30) and low BNP group (n=36) with high BNP group (n=36) were compared in regard to demographic and clinical characteristics, electrocardiographic and echocardiographic parameters. The independent predictors effecting plasma BNP level measured in all study group were determined.

Results: From the clinical and measured echocardiographic parameters interventricular septum thickness and diameter of left atrium (LA) increased in isolated LBBB group in according to the control group, and LVEF decreased. Plasma BNP levels were $30,16\pm 22,04$ pg/mL in isolated LBBB group and $15,81\pm 14,24$ pg/mL in the control group (p=0,003). The mean age of the patients were lower in high BNP group in according to low BNP group. However, QRS duration was significantly higher. Plasma BNP level showed a significantly positive correlation with age and QRS duration. According to the logistic regression analysis, LBBB and age independently effect BNP level (OR 3.9, p= 0,038; OR 1.1 p= 0.001, respectively).

Conclusion: Plasma BNP level increases in patients with isolated LBBB and preserved left ventricular systolic function in proportion to the healthy individuals without bundle branch block. This increase is in the range of plasma BNP level of normal population (0-100 pg/ml). In this range, there is also a strongly positive correlation between QRS duration and plasma BNP level. LVEF tend to fall in according to the healthy individuals despite of its normal limits and echocardiographically preserved LV systolic function. While IVS thickness and diameter of LA show a slight increase in isolated LBBB, plasma BNP level and IVS thickness show a weak positive correlation. It was detected that among measured clinical and echocardiographic parameters the factors independently effecting plasma BNP level were age and isolated LBBB.

As a result, plasma BNP level independently increases in patients with isolated LBBB and preserved LV systolic function. Therefore, determining plasma BNP level in

asymptomatic individuals with isolated LBBB can contribute to the pre-detection of subclinical LV dysfunctions. However, there is need in additional studies for the detection of cut off value of BNP in diagnosing LV dysfunction in the asymptomatic patients with isolated LBBB and in the range of normal plasma BNP level.

Key Words: Isolated left bundle branch block, brain natriuretic peptid.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Sol dal bloğu (LBBB) hem sağlıklı bireylerde hem de yapısal kalp hastalığı olanlarda görülebilen elektriksel ileti kusurudur. LBBB kalpte mekanik aktivasyonun gecikmesine, ventriküller arası senkronizasyon bozukluğuna neden olarak sol ventrikülde sistolik ve diyastolik fonksiyon bozukluğuna yol açar (1-3). Toplumda izole LBBB prevalansı %0,10 olarak bildirilmiştir (4).

Epidemiyolojik çalışmalar LBBB'nin kardiyak mortalite üzerinde bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermiştir. Yapılan çalışmalarda yeni gelişen ve kalıcı dal bloğunun mortalite artışı için bağımsız bir prediktör olduğu bunun yanında eski ve geçici dal bloklarının mortalite riskinde hafif bir artışa yol açtığı gösterilmiştir (5-6). Framingham çalışmasında yeni gelişen sol dal bloğunun koroner kalp hastalığı ve konjestif kalp yetmezliği gelişmesi için risk faktörü olduğu gösterilmiştir (7). Coronary Artery Surgery çalışmasında dal bloğu olan hastaların daha yaygın koroner arter hastalığı ve daha şiddetli sol ventrikül bozukluğuna yol açtığı gösterilmiştir (8). Yine edinilmiş dal bloğunun ya da kalp hastalığının bir bulgusu olan ani ölümün izole sol dal bloğu olan hastalarda arttığını düşündüren bulgular tespit edilmiştir (1,9-10).

Kardiyak disfonksiyon ile ilişkili olarak ölçülen biyokimyasal belirteçlerden son zamanlarda en çok üzerinde durulanı kardiyak kökenli natriüretik peptidlerdir. Kalp yetersizliği ve akut koroner olaylarda beyin natriüretik peptid (BNP) düzeyinin yükseldiği ve bu artışın morbidite ve mortaliteyi olumsuz etkilediği birçok çalışmada gösterilmiştir (11-13). 32 aminoasitlik bir peptid olan BNP asıl olarak duvar gerilimine yanıt olarak ventrikülden, kısmen de atriyal miyositlerden salınır. Prohormon olarak sentezlendikten sonra, aktif kısım olan BNP ve inaktif olan N-terminal BNP'ye parçalanır (14,15).

Literatürde sol ventrikülün sistolik ve/veya diyastolik fonksiyon bozukluğu ile BNP arasındaki ilişki üzerine çok sayıda klinik araştırma olmasına karşın (16), izole LBBB'li hastalarda BNP düzeyini araştıran klinik çalışmaya rastlamadık. Böylece, biz bu çalışmada hem klinik ve biyokimyasal belirteçlere göre kalp yetersizliği bulgusu olmayan hem de ekokardiyografik olarak sol ventrikül sistolik fonksiyonları korunmuş LBBB'lu hastalarda, izole LBBB'un plazma BNP düzeyine etkisini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

Elektrokardiyogram (EKG) uzun yıllardır kardiyoloji ve genel tıpta yaygın kullanım alanı bulmuştur. Kolay ulaşılabilir olması nedeniyle de güncelliğini hiç yitirmemiş bir laboratuvar yöntemidir. Kalp atımları sırasında oluşan elektriksel aktivitelerin vücudun değişik yerlerine konulan elektrodlar aracılığıyla kaydedilmesi esasına dayanır. EKG esas olarak elektriksel olayları gösterir.

2.1. EKG Oluşumu ve Kayıt: Tüm hücrelerde olduğu gibi miyokard hücreleri de hücre içi ve dışı arasında elektriksel bir gradient gösterir. Hücre içi negatif, hücre dışı pozitif yüklerle yüklüdür ve bu durum hücrenin kutuplaşmış hali (polarize durum) olarak bilinir. Elektriksel veya mekanik uyarılarla bu durumun bozulması ise depolarizasyon olarak adlandırılır ve bu bozulma hücre zarı boyunca ve hücreden hücreye doku boyunca yayılarak bir akım oluşturur. Oluşan bu akımın kaydedilmesi EKG'nin temelini oluşturur. Kayıt yapılırken temel olarak kayıt elektroduna doğru yönelen akımlar pozitif, elektrottan uzaklaşan akımlar negatif yönlü dalgalar şeklinde yazılırlar. Miyokard içerisinde özelleşmiş bir hücre grubu olan iletim sistemi kalbin elektriksel uyarılarını oluşturma ve iletme görevini yapar. İletim sistemi sinüs düğümü, Atriyoventriküler düğüm, His demeti ile sağ ve sol dallardan oluşmuştur. Sağ ve sol dallar dallanmalarını sürdürerek Purkinje lifleri denilen bir ağ halini alır ve tüm miyokarda yayılırlar. Bu sistemin her noktası kendine gelen uyarıları iletme ve yeni uyarı üretme yeteneğinde olmakla beraber, sinüs düğümünden purkinje liflerine doğru gidildikçe dakikadaki uyarı üretebilme yeteneği giderek azalır. Standart bir çekimde yer alan derivasyonlar, ekstremitte derivasyonları (DI, DII, DIII, aVR, aVL, aVF) ve prekordiyal derivasyonlar (V1, V2, V3, V4, V5, V6) olmak üzere oniki adettir.

Standart bir çekimde EKG cihazları kayıt hızı 25mm/sn olacak şekilde kayıt yaparlar. Elektrokardiyogramın kaydedildiği kareli kayıtların büyük karelerinin herbiri 5 küçük kare ihtiva eder. Kayıt hızı 25 mm/sn olduğu zaman yatay ekseninde zaman, bir büyük kare için 0.20 saniyeye denk gelmektedir. Düşey ekseninde ise kaydedilen dalgaların volt cinsinden değeri 1 cm 1 Volta denk gelecek şekilde ayarlanmıştır. Bu şekildeki bir kalibrasyon tüm EKG çekimlerinde kayıt üzerinde belirtilmelidir.

Bir kardiyak siklus sırasında EKG'de oluşan dalgaların isimlendirilmesi P harfi ile başlar ve Anglosakson alfabesi sırasıyla Q-R-S-T-U olarak devam eder. Kalp siklusu

sinüs düğümü deşarjı ile başlar. Ardından atriyumlar depolarize olurlar ve EKG’de P dalgası oluşur. Aslen, sinüs düğümünün sağ atriyumda yer alması nedeniyle, sağ atriyum sol atriyum (LA)’dan biraz daha önce depolarize olur. Elektrokardiyogramda gördüğümüz P dalgası aslen sağ ve sol atriyum P dalgalarının bileşkesidir. Ancak iki P dalgası arasındaki zaman farkı çok kısa olduğu için kayıt sırasında tek P elde edilir. Özellikle sol atriyal hipertrofide, bu durum çentikli P dalgası şeklinde ortaya çıkar. Atrioventriküler düğüme ulaşan uyarılar burada bir süre gecikmeye uğrar. Bu gecikme fizyolojik bir olay olup, atriyal sistolün tamamlanmasına ve ventriküllerin yeterince dolmasına zaman tanımak içindir. Bu zaman diliminde EKG’de bir dalga görülmez ve PR (PQ) aralığı oluşur. Daha sonra His demetine ilerleyen uyarı sağ ve sol dallar boyunca yayılarak her iki ventrikülü depolarize eder. Sağ dalın refrakter periyodu sol dala oranla daha uzun olduğundan, interventriküler septumun uyarılması sol daldan gelen uyarılarla gerçekleşir. Dolayısıyla bu uyarılma soldan sağa doğru bir yöne sahiptir. Bu olayın EKG’deki yansıması V1-2 derivasyonlarındaki küçük R dalgaları ve V5-6 derivasyonlarındaki küçük Q dalgalarıdır. Ventriküllerin depolarizasyonu EKG’deki QRS kompleksini oluşturur. T dalgası ventriküler repolarizasyon dalgasıdır. Atriyumlar için de bir repolarizasyon dalgası (atriyal T) vardır ancak standart kayıtlarda çok küçük olan bu dalga QRS içerisinde kaldığından görülmez.

2.2. P Dalgası ve PR Aralığı: Erişkinlerde sinüs düğümü istirahatte dakikada 60 ile 100 arasında uyarı çıkarır. Elektrokardiyogramda atriyal depolarizasyonu gösteren P dalgalarının büyüklüğü en ve boy olarak 2,5 küçük kareyi aşmaz. Sinüs düğümü sağ atriyumda yer aldığından ilk uyarılan atriyum sağ atriyumdur ve var olduğu kabul edilen interatriyal bağlantılar sayesinde bundan çok kısa süre sonra sol atriyum da depolarize olur. PR aralığı normalde 0,12-0,20 sn arasındadır.

2.3. QRS Anormallikleri: Elektrokardiyogramda QRS kompleksi ventriküler depolarizasyonu temsil eder. Elektriksel QRS aksının normal olduğu durumlarda QRS kompleksi aVR derivasyonu dışında genellikle pozitif yönlüdür. Q dalgası, P dalgasından sonra kaydedilen ilk negatif yönlü dalgadır. Bu dalga koroner arter hastalığı için nekroz belirtisi olarak kabul edildiğinden patolojik anlamı olup olmadığının belirlenmesi önem kazanmaktadır. Bir diğer patolojik Q dalgası kaynağı septal

hipertrofidir. Normalde septal uyarılma sonucunda oluşan küçük Q dalgaları DI, aVF, V5 ve V6 derivasyonlarında görülebilir. Bu dalgalar genellikle 0.04 saniyeden daha kısa devam süreli ve 1-2 mm derinlikte dalgalarıdır. DIII derivasyonunda QRS aksına bağlı olarak Q dalgaları oluşabilir ve bu dalgalar genellikle derin inspiryum ile kaybolur. Patolojik Q dalgası deyimi, 0,04 saniyeden (bir küçük kare) daha büyük devam süresi veya aynı derivasyondaki R dalgasının boyunun 1/4'ünden daha derin olan Q dalgaları için kullanılır. Patolojik Q dalgaları miyokardiyal nekrozun belirtisi olarak kabul edilirler. R dalgası boyutunda artma; R dalgası boyu genellikle ventriküler hipertrofilere artar. Hipertrofik miyokardiyumda elektriksel akım hızı değişmediğinden, artmış miyokard kütlelerinde daha uzun bir mesafe katetmesi gereken akım, EKG'ye ventriküler aktivasyon zamanında ve QRS boyutunda artış olarak yansır. Hipertrofiye olan ventrikül bölümlerini gören derivasyonlardaki kayıtlarda, QRS boyut artışı ile beraber, ST ve T dalgası değişiklikleri de ortaya çıkar. Bu durum hipertrofik miyokardiyumda repolarizasyonda ortaya çıkan anormallikler nedeniyledir. Sol ventrikül (LV) hipertrofisi EKG'de özellikle prekordiyal derivasyonlarda önemli değişiklikler oluşturur. V1-2 derivasyonlarında derin S dalgaları, V4-6 derivasyonlarında yüksek, uzun R dalgaları dikkat çeker. Ekstremitelerde derivasyonlarında da R dalgaları büyümüştür. LV hipertrofisi için farklı birçok kriter ortaya atılmıştır. Bu kriterler farklı duyarlılık düzeylerine sahip olup, değişik topluluklar ve yaş grupları için her zaman hipertrofi tanısını koyduramayabilecekleri unutulmamalıdır. Sağ ventrikül hipertrofisinde ise sağ aksisle birlikte özellikle sağ ventrikülü gören prekordiyal derivasyonlarda yüksek R dalgaları, sol prekordiyallerde ise derin S dalgaları oluşur. Bazen inkomplet sağ dal bloğu ortaya çıkabilir. QRS genişliğinde artma; normalde QRS kompleksi 0,09-0,11 sn kadar devam eder. QRS genişliğinde artma ventrikül içi iletimin uzaması sonucunda oluşur. Preeksitasyon sendromlarında delta dalgası varlığında da QRS genişliği artmış olarak görülür ancak bu yalancı bir QRS genişlemesidir ve PR aralığının delta dalgası nedeniyle örtülmesinden ortaya çıkar.

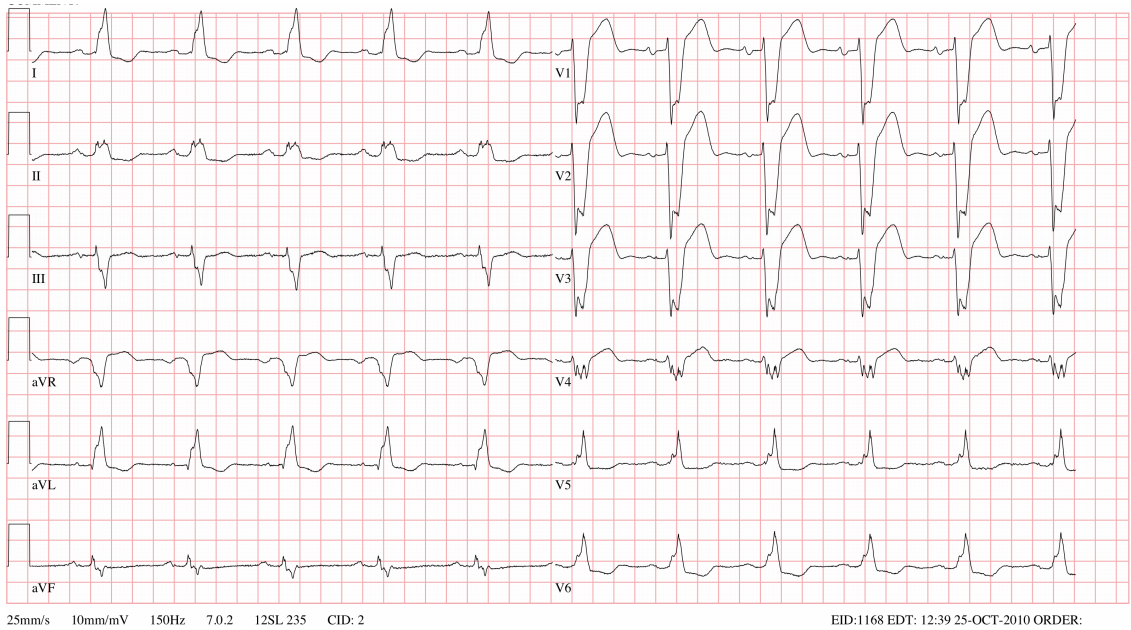
QRS kompleksini genişleten en önemli patolojiler, iletim kusurlarıdır. Sağ ve sol dalın iletim yapamaması dal bloğu olarak bilinir. Bu durumda QRS genişliği 0,12 saniye üzerinde bir değerde ölçülür. Sol dalın ön ve arka dalcıklarının iletim yapamaması ise hemiblok olarak isimlendirilir (sol ön hemiblok-sol arka hemiblok). Hemibloklarda QRS genişliği dal bloklarındaki kadar artmaz ve genellikle 0,12

saniyenin altındadır. Bazı durumlarda geniş QRS kompleksleri, dal blokları veya hemiblok paternine uymayacak şekilde olabilir. Bu durumda gözlenen iletim kusurları intraventriküler iletim kusurları olarak isimlendirilirler. Elektrokardiyogramda geniş QRS ve dal bloklarını ayırdedebilmek için en yardımcı derivasyonlar DI, V1 ve V5-6 derivasyonlarıdır.

2.4 Sağ Dal Bloğu: Sağ dal bloğunda sağ daldaki iletim yapılamasa da elektrokardiyogramın başlangıç kısmında önemli bir değişiklik gözlenmez. Normalde de sağ dalın refrakter periyodu sola oranla hafifçe uzun olduğundan interventriküler septum sol daldan gelen uyarılarla depolarize olur. Bu durum EKG'ye DI, aVL, V5-6 derivasyonlarında küçük Q dalgaları ve V1-2 derivasyonlarında da küçük R dalgaları şeklinde yansır. Sağ dal bloğunda da septum uyarılması olağan şekliyle oluşur. Ancak daha sonra sağ ventrikül sağ daldan gelen uyarılarla depolarize olamaz. Sağ tarafın depolarizasyonu, sol dalın tüm LV'yi depolarize etmesinden sonra Purkinje liflerinden gelen uyarılarla gerçekleşir. Bu durum iletim zamanının uzamasına, dolayısıyla ana QRS'nin geniş olmasına ve QRS aksının sağa yönelmesine sebep olur. QRS kompleksinin terminal kısmı genişlemiş olarak görülür. DI derivasyonunda sağ aksis belirtisi olarak R dalgasından daha büyük ve oldukça geniş bir S dalgası izlenir. V1'de septal depolarizasyona ait küçük R dalgaları vardır ve bunu izleyerek devam eden S dalgası ikinci bir R' dalgası ile kesilir. Sonuç olarak QRS kompleksi geniş ve rSR' şeklinde oluşur. Sağ dal bloğunda sağ prekordiyal derivasyonlarda ST segmentinde çökme ve T dalgasının negatif olması repolarizasyonda da değişiklikler ortaya çıktığının belirtisidir. Sol prekordiyal derivasyonlarda da DI'dekine benzer şekilde terminal bölümü genişlemiş bir QRS ve derin S dalgaları dikkat çeker.

2.5. Sol Dal Bloğu: LBBB QRS süresinin uzamasına, anormal QRS komplekslerine ve anormal ST – T dalgalarının oluşmasına neden olmaktadır (Şekil 1). Temel gereklilikler arasında 120 msn veya daha fazla uzamış QRS kompleksi, DI, aVL sol prekordiyal derivasyonlarda geniş bazen çentikli R dalgaları, sağ prekordiyal derivasyonlarda dar r dalgaları ardından derin S dalgaları ve septal q dalgalarının yokluğu sayılabilir (17). Tipik olarak uzun R dalgaları ile birlikte uzun ve derin S dalgaları görülür. LBBB'de ortalama QRS aksı çok değişkendir. Normal olabildiği gibi

sola veya daha düşük sıklıkla sağa sapma görülebilir (18). Sol aks deviasyonu hem fasikülleri hem de sol ana demeti tutan daha şiddetli iletim sistemleriyle ilişkili olabilmektedir. LBBB’de ST-T dalga değişiklikleri belirginleşmektedir. Olguların çoğunda ST ve T dalgaları QRS kompleksiyle uyumsuzdur. Başka bir deyişle QRS pozitif derivasyonlarda (DI, aVL, V5 ve V6) ST segmenti baskılanmış ve T dalgası tersine dönmüştür. Negatif QRS kompleksli derivasyonlarda (V1-V2) ST segmentler yükselmiş olup pozitif T dalgası mevcuttur.



Şekil-1: LBBB’de uzamış QRS kompleksi, anormal ST – T değişiklikleri

LBBB genellikle kalp hastalığı olanlarda görünmektedir. Uzun dönemde sağkalım süresini belirgin derecede kısaltmakta olup 10 yıllık sağkalım oranları %50’ye kadar düşmektedir. Bu durum altta yatan koroner arter hastalığının şiddet derecesini yansıtmaktadır. Koroner arter hastalığı olanlar arasında LBBB’nin varlığı LV’de daha yaygın hastalık, daha şiddetli LV disfonksiyonu ve azalan sağkalım oranlarıyla korelasyon göstermektedir. LBBB’de QRS kompleksinin süresi sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) ile tersinir bir ilişki içindedir. Sol ve sağ aks deviasyonu olan hastalarda klinik belirtiler daha ağır seyretmektedir. Bu altta yatan hastalıkların neden olduğu hemodinamik anormalliklere ilaveten LBBB’nin anormal ventriküler aktivasyon kalıbı, disfonksiyonel kontraksiyon kalıpları, azalmış ejeksiyon fraksiyonu, daha düşük atım hacimleri ve anormal diyastolik fonksiyon dahil olmak üzere hemodinamik

bozukluklara sebep olmaktadır. Genellikle ikinci kalp sesinin paradoks çiftleşmesi ve fonksiyonel mitral regürjitasyon görülmektedir. Ayrıca fazık koroner akım hızındaki fonksiyonel anormallikler ve diyastolik gevşemedeki gecikmenin neden olduğu azalmış koroner akım rezervi sıklıkla koroner arter hastalığı yokluğunda egzersiz performans testinde septal veya anteroseptal defektlere yol açmaktadır (19). LBBB'nin esas etkisi diğer EKG kalıplarını maskeleyen veya taklit etmesidir. LV hipertrofisi tanısı artan QRS amplitüdü ve LBBB'ye özgü aks deviasyonlarıyla karmaşıklaşmıştır. Ayrıca LBBB ile ilişkili anatomik LV hipertrofisinin çok yüksek prevalansı tanısal kriterleri yüksek bir özgüllük derecesiyle saptamayı olanaksızlaştırmaktadır. Söz edileceği gibi infarktüs tanısı maskenebilmektedir. İnfarktüsle birlikte Q dalgasının ortaya çıkışı ventrikül aktivasyonunun normal başlangıç sürecine bağımlı olup LBBB'de görülmemektedir. İlaveten midprekordiyal derivasyonlarda düşük R dalgası amplitüdü ve ST-T dalga değişiklikleri gibi LBBB'nin EKG kalıplarıyla ön duvar infarktini taklit edebilmektedir.

2.5.1. LBBB'nin Kalp Üzerine Etkisi: LBBB'nin LV'nin mekanik fonksiyonlarını zayıflattığı bilinmektedir. Epidemiyolojik çalışmalar LBBB'nin kardiyak mortalitenin bağımsız bir risk faktörü olduğunu ortaya koymuştur (20-22).

LBBB'nin klinik etkilerini sadece QRS morfolojisi ve süresi belirlemez. Bulgular LBBB'nin kalbin perfüzyon, sistolik ve diyastolik performans ve kalbin hemodinamisini olumsuz etkilediğini göstermiştir. Bununla beraber, LBBB'nin neden miyokardiyal disfonksiyonunun prediktörü, sebebi ve öncüsü olduğu sorusuna cevap verecek somut bir kanıt yoktur. LBBB'nin etyolojisi, prevalansı, klinik etkileri ve prognozu ile ilgili birçok makale yayınlanmıştır. Epidemiyolojik çalışmalar LBBB'nin kardiyak mortalitenin bağımsız bir risk faktörü olduğunu ortaya koydu (20-22). LBBB'nin kalp yetersizliği (KY) olan hastalarda kötü klinik sonuçların kuvvetli bağımsız bir prediktörü olduğu ve LVEF'yi düşürdüğü bulunmuştur. Daha az sıklıkla sistolik fonksiyonları korunmuş hastalarda daha ılımlı bir prediktör etkisi mevcuttur (23). LBBB'nin septal ve posterior LV duvarları arasındaki senkroniyi bozduğu ve sonuç olarak LV sistolik ve diyastolik fonksiyon bozukluğuna öncülük ettiği ortaya konmuştur (24-28). Ventrikül kontraksiyon ve relaksasyon arasındaki kötü koordinasyon sonucu olarak kardiyak output düşer ve KY kötüleşir. LBBB, çoğunlukla

altta yatan yapısal bir kalp hastalığına işaret eder hatta dilate kardiyomyopati (DKMP)'nin klinik tezahürleri gelişmeden önce belirgin hale gelebilmektedir (29).

Diğer ileti defektlerinde olduğu gibi LBBB de geri dönüşümsüzdür fakat onun olumsuz hemodinamik etkileri, LV sistolik fonksiyonları bozulmuş hastalarda cardiac resenkronizasyon tedavisi (CRT) ile düzeltilebilir (30). Uzun süreli LBBB'nin tetiklediği kardiyomyopatide LV disfonksiyonu, LV temelli pacing ile geri dönebilir (31). LV'nin fonksiyonel düzeltilmesinin temelinde, LBBB paterninin ve onunla ilişkili intraventriküler dissenkroninin efektif eliminasyonu yatmaktadır (32).

2.5.2. LBBB'de QRS Uzaması: QRS kompleksinin uzaması KY olan hastalarda LV sistolik disfonksiyonun anlamlı bir prediktörüdür (33-36). Buna karşın QRS uzamasının anlamı normal EF'li KY'de ve diastolik disfonksiyonda halen daha değerlendirilmemiştir. KY olan hastalarda QRS süresinin uzaması ile LVEF arasında ters bir ilişki vardır. QRS süresinin uzaması (>120 msn) değişik derecelerdeki KY'li hastaların %14-47'sinde görülür ve genelde yaklaşık olarak %30 oranında görüldüğü kabul edilir (33-35,37-40). Geniş QRS kompleksleri, kardiyak elektriksel aktivite sırasındaki interventriküler ve intraventriküler ileti gecikmesinin bir sonucudur. Bu ileti anomalisi DKMP'li hastalarda yüksek mortalite ve ani kardiyak ölümlerle ilişkili bağımsız bir faktördür (33). Genel kalp yetersizliği populasyonun %20'sinde, tanının ilk yılında QRS uzaması beklenir (40). QRS süresindeki uzama, KY'nin ciddiyeti ile ilişkilidir. Bu durum fibrotik ve dejeneratif değişikliklerin ilerlemesi, yayılması ile ilişkilendirilebilir (20,41). Ayrıca QRS süresindeki uzamanın derecesi arttıkça, sistolik disfonksiyonun mortalite ile ilişkisi de dereceli olarak artmaktadır (36). QRS uzamasının (>120 msn) insidansı, hastaların New York Heart Association (NYHA) sınıfı I'den II ve III'e ilerledikçe sırasıyla %10'dan %32 ve %53'e çıkmaktadır (42,43). QRS süresi >150 msn olan hastalar, QRS süresi <150 msn olan hastalarla karşılaştırıldığında bu hastalarda abartılı olarak kardiyak otonomik fonksiyon bozukluğu ve LV remodelingin olduğu, anlamlı olarak enddiastolik ve endsistolik çapların daha büyük olduğu ve 5 yıllık mortalitenin arttığı görülmüştür (44). Özellikle mitral yetmezliği derecesi, geniş QRS'li ve KY olan hastalarda QRS süresiyle ilişkilidir (34).

2.5.3. LBBB İnsidansı ve Önemi: LBBB'nin genel toplumdaki prevalansı örneklerin büyüklüğü ve örneklem kriterlerine göre değişmekle birlikte % 0,16 - % 1,5 arasında değişmektedir (45-47). LBBB genç sağlıklı bireylerde sık değildir. Yaşla birlikte sıklığı artma eğilimindedir (45,47,48). Diğer değişkenler kontrol altına alındıktan sonra LBBB'li hastalarda konjestif kalp yetersizliği (KKY) ve miyokard infarktüsü (MI)'dan ölüm riski anlamlı olarak artmıştır. Bununla beraber LBBB, MI'de bir yıllık mortalitenin bağımsız bir prediktörü değildir, temel olarak LV disfonksiyonun göstergesidir (49). Bazı vakalarda özellikle yaşlılarda, yeni gelişen LBBB, ilerlemiş ve ilerleyen kalp hastalığını gösterir ve bir çalışma ilk olarak hastaların %48'inde klinik olarak aşikar koroner hastalık veya KY geliştiğini gösterdi (47). LBBB'nin ilerisi için artmış yüksek dereceli AV blok, malign taşiaritmi ve ani kardiyak ölüm riski ile ilişkili olduğu gösterildi. Framingham çalışmasına göre kalp yetersizliği LBBB'nin bir sonucu olarak gelişebilir. Bununla birlikte KY bloktan önce gelişip daha sonra ileti gecikmesinin artması ile kötüleşebilir. LBBB'li kalp yetersizliği olan hastalarda QRS süresi arttıkça LV fonksiyonu kötüleşir (20,33-35,37,41,43). LBBB genelde sessiz geliştiği için, LBBB'nin erken dönemde etyolojisi net değildir.

2.5.4. LBBB'nin Sistolik Fonksiyon Üzerine Etkisi: LBBB'nin global ve bölgesel ventriküler fonksiyonu zayıflattığı bilinmektedir. KY'li hastalarda LBBB, sıklıkla LV dilatasyonuna ve düşük LVEF'ye eşlik eder (50-52). LV'nin LBBB'de yapısal adaptasyonu beklenir (53). DKMP'li ve LBBB'li hastalarda septal duvarın erken aktivasyonu söz konusudur. Bu da lateral duvarın geç kasılmasına neden olur. Bu homojen olmayan aktivasyon; basınç–hacim döngüsünü daraltarak ve sağa shiftte neden olarak miyokardiyal performansı bozar. Ayrıca dissenkroniden kaynaklanan önemli metabolik ve enerjetik sonuçlar da mevcuttur. Erken aktive olmuş miyokard daha az enerji tüketir daha az iş gücü oluşturur, bu enerjinin çoğu da ejeksiyona karşı kullanılır. Çünkü basınç düşük kalır (54).

LBBB varlığında erken septal hareketin çoğu mitral kapak kapanmadan önce görülür. Geç aktive olmuş serbest duvarın kasılması daha yüksek bir yük ve daha yüksek bir metabolik talep altında gerçekleşir. Bu da ejeksiyona katkı sağlamak yerine erken aktive olmuş bölgenin gerilmesine katkı sağlayarak iş gücü kaybına neden olur. Sonuç olarak net etki verimin düşmesi şeklindedir (55). DKMP'li hastalarda QRS

süresinin uzamasına pik LV dp/dt oranının düşmesi; nabız basınç süresinin, pik dp/dt zamanının ve relaksasyon zamanının uzaması eşlik eder (56). LBBB preejeksiyon ve relaksasyon zamanını artırarak mitral yetmezliğini artırır. Bu LV'nin doluşu için gerekli süreyi kısaltarak diyastolik fonksiyonları da direk olarak zayıflatır (27). Değişik derecelerde KY'si olan LBBB'li hastalarda QRS süresi genişlemesi, LV fonksiyonunun tek başına en önemli göstergesi olabilir. LBBB'de, QRS süresinin <140 msn olması normal enddiyastolik volum indeksi ve normal EF için az çok prediktif olabilirken, QRS \geq 170 msn olması % 98 spesifite ile düşük EF'yi gösterir (57).

LBBB varlığında LV'nin dissenkronik hareketi LVEF'nin konvansiyonel ekokardiyografi ile değerlendirmesini zorlaştırır ve LBBB'li hastalarda EF'nin düşük tahmin edilmesine öncülük edebilir (58). Son olarak, bazı çalışmalarda kalp yetersizliğinde LBBB'nin LV sistolik performansına olan negatif etkilerini aydınlatmak için doku doppler görüntüleme ve doku doppler tracking gibi yeni görüntüleme teknikleri kullanılmaktadır (59,60). 3 boyutlu ekokardiyografi kullanılarak normal ileti karşılaştırıldığında, LBBB'li hastalarda daha yüksek endsistolik ve diyastolik volümler ve daha düşük EF rapor edilmiştir (61). Ayrıca LBBB'li hastalarda sistolik dissenkroni indeksi anlamlı olarak daha yüksektir.

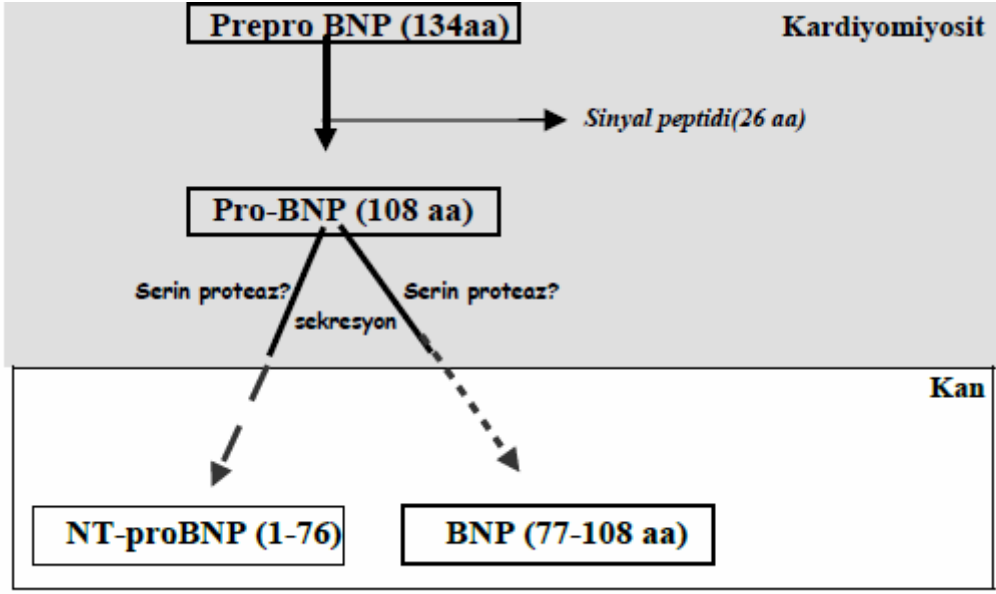
2.5.5. LBBB'nin Diyastolik Fonksiyon Üzerine Etkisi: Birkaç deneysel ve klinik çalışma LBBB'nin diyastolik parametreler üzerine olumsuz etkilerini gösterdi (62-63). Normal QRS süreli kalp yetersizlikli hastalarla karşılaştırıldığında, LBBB'li kalp yetersizlikli hastalarda E/E' oranının anlamlı olarak arttığı açıkça gösterilmiştir. LBBB'li hastalarda; daha düşük mitral anuler E' velositesi, daha kısa deselesasyon zamanı, daha yüksek oranda restriktif mitral doluş paterni ve daha yüksek mitral E/E' oranı mevcuttur. Fonksiyonel mitral yetmezliği olan DKMP'li hastalarda, LBBB'nin pre-ejeksiyon ve relaksasyon zamanını artırarak, mitral yetmezliği (MY)'yi uzattığı gösterilmiştir. Bu direk olarak diyastolik fonksiyonu zayıflatır (60).

2.5.6. LBBB'nin Hemodinamik Etkileri: LBBB'nin akut mekanik etkileri intermitant LBBB'li hastalarda uygun şekilde çalışılabilir. İntermitant LBBB'li hastalarda yapılan hemodinamik çalışmalar LBBB'nin hem sistolik hem de diyastolik performans üzerine olumsuz etkisi olduğunu ortaya çıkardı. Fakat LBBB'ye bağlı LV

disfonksiyonun derecesi altta yatan miyokardiyal kontraktilitenin normal olup olmadığına bağlıdır (26). Normal kalpte LBBB gelişmesi sistolik performansta minimal bir değişiklik ile sonuçlanır, fakat ventriküler doluş özelliklerinde saptanabilir bozulmalara yol açar. Egzersiz ve istirahatte global ve bölgesel LV fonksiyon değişiklikleri radyonükleid anjiografi ile görülebilir (26,64,65,66). Aksine ciddi DKMP'li hastalarda LBBB gelişmesi sıklıkla ani ve derin bir miyokardiyal performans azalması ile sonuçlanır. Bu azalma arteryel kan basıncında ani düşüş, sistolik ejeksiyonun başlaması ve sonlanmasının gecikmesi, diyastolik periyodun kısalması, stroke volümün azalması, kalp hızının artması ve akciğer ödemi ile karakterizedir (67,68). LBBB'de olduğu gibi QRS uzaması enerjinin boşa harcanmasına, efektif intraventriküler basınç oluşmamasına ve en geç aktive olan LV duvar bölgelerinde duvar geriliminin artmasına neden olur.

2.6. Natriüretik Peptidler

2.6.1. Giriş: Domuz beyninden 1980'li yıllarda izole edilen BNP, natriüretik peptid ailesinin bir üyesidir. Diğer üyeler atriyal natriüretik peptid (ANP), C-tipi natriüretik peptid (CNP) ve Dendroaspis natriüretik peptid (DNP)'dir. Her biri prohormon olarak sentezlenir. Birtakım işlemlerden geçerek sistin köprüsü ile birbirine bağlanan farklı sayı ve dizilimde aminoasit içeren olgun hormon haline dönüşürler. Bunlardan ANP ve BNP sirkulasyona salınan kardiyak hormonlardır, CNP daha çok lokal hormon olarak görev yapar ve en çok santral sinir sistemi ile vasküler endotelde bulunur. Dendroaspis natriüretik peptid ise insan plazmasından ve atriyal miyokarttan son yıllarda izole edilmiş olup insanlardaki fonksiyonu tam olarak bilinmemektedir. BNP, 108 aminoasitlik bir prohormon olarak sentezlenir ve daha sonra 32 aminoasitlik BNP ve N-terminal BNP (NBNP)'ye parçalanır (Şekil-2) (14-15).



Şekil-2: Miyositlerden, NT-Pro BNP ve BNP sentezi

Hem atriyum hem de ventriküllerden sentezlenen ANP'nin tersine, plazma BNP'nin temel kaynağı ventriküllerdir. Bu nedenle BNP'nin ventrikül hastalıklarında duyarlılığı ve özgüllüğü daha fazladır (69-70). ANP depo granülleri içinde bulunur ve egzersiz gibi minor bir uyararla bile kan dolaşımına salınır. BNP'nin ise çok azı depo granüllerinde bulunur. Salınım kontrolü ANP'de olduğu gibi depo granüllerden kana verilme aşamasında değildir. BNP'nin sentezi genomik kontrol ile olur. Sentez için en önemli uyarıcı basınç ve volüm yükünün oluşturduğu miyosit gerilimidir (71). Uyarı geldiğinde hızlı dönüşümlü TATTTAT (T: timin, A: adenin nükleotidi) nükleik asit dizilimine sahip olan gen sayesinde BNP, basınç ve volüm yükü ile orantılı olarak patlamalar şeklinde sentezlenir (72). Bu nedenle BNP'nin plazma düzeyinin artması için belli bir süre gerekmektedir. Ayrıca kalp hızı artışı, glukokortikoidler, tiroid hormonları, endotelin-I ve anjiyotensin-II de BNP sentezini uyarabilmektedir. BNP parçalanmaya ANP'den daha dayanıklı olup, plazma yarılanma ömrü de daha uzundur (yaklaşık 18-22 dk). BNP, reseptör aracılığı ile hücre zarından granüller halinde alınıp sitoplazmada parçalanarak (endostoz) veya böbrek ve damar endotelinde bulunan çinko içeren endopeptidazlarla yıkılarak plazmadan temizlenir (73). BNP etkilerini natriüretik peptid reseptör-A 'ya bağlanıp siklik GMP'yi artırarak gösterir.

2.6.2. BNP'nin Etkileri: BNP santral ve periferik sinir sistemini etkileyerek sıvı-elektrolit dengesini düzenler. BNP'nin diüretik, natriüretik ve vazodilatör etkileri vardır. Diürez ve natriürez renal hemodinamiyi etkileyerek ya da direkt tübüler etki ile olur (74). Aferent arteriyolar dilatasyon ve eferent arteriyolar vazokonstrüksiyon ile glomerül filtrasyon hızını artırır. Proksimal tübüldeki anjiyotensin -II aracılığı ile olan su ve sodyum reabsorbsiyonunu, toplayıcı kanalda da vazopressinin etkisini bloke ederek natriürez ve diürezi artırır. Vasküler düz kasta relaksasyon yaparak arteriyel ve venöz dilatasyona neden olur. Bunun sonucunda ard ve ön yük azalır (75). Miyositlerde relaksasyona neden olur. Ayrıca miyokartta fibrotik ve proliferatif süreci önler (75-77). Vazodilatör etkisi ile periferik vasküler direnci azaltarak kardiyak debiyi artırır, doluş basınçlarını ve pulmoner kapiller uç basıncını (PCW) azaltır. Antimitojenik etkilerinden dolayı ateroskleroz, hipertansiyon, restenoz gibi damar duvarını etkileyen patolojilerde proliferasyonu modüle edici etkisi olduğuna inanılmaktadır. Ayrıca BNP santral ve periferik sempatik sinir sistemini inhibe eder (78), vagal tonusu artırır, renin-aldosteron salınımını önler, endotelin-I ve anjiyotensin-II'nin etkilerini bloke eder (79). BNP ve N-BNP uygun maliyetle, doğru ve hızlı bir şekilde ölçülebildiği takdirde önemli tanısal ve prognostik bilgiler sağlar. Acil servis, yoğun bakım ünitesi ve poliklinik koşullarında 15 dakika içinde BNP ölçümü yapılabilmektedir. Plazma BNP düzeyi, LV kompliyansının azalmasına bağlı olarak yaşla birlikte artmaktadır. Ortalama BNP düzeyleri 55-64 yaş arasında $26,2 \pm 1,8$ pg/ml, 65-74 yaş arasında $31,0 \pm 2,4$ pg/ml, 75 yaş üzerinde ise $63,7 \pm 6,0$ pg/ml olarak bulunmuştur. KY bulunan kadınlarda BNP düzeyleri aynı yaş grubundaki erkeklere göre daha yüksektir (80).

2.6.3. Yanlış Pozitif ve Yanlış Negatif Sonuçlara Yol Açan Durumlar: BNP düzeyleri, böbrek yetersizliğinde prediyaliz aşamasına gelindiği geç dönemlerde ve diyaliz yapılan hastaların hemen hepsinde artar. Bu artıştan BNP'nin klirens reseptörlerinin "down"-regulasyonuna bağlı renal atılımda azalma ve artmış intravasküler volüme sekonder olarak sentezdeki artış sorumludur. Akut miyokard infarktüsünde hem BNP hem de N-BNP düzeyleri artar. Akut miyokard infarktüsünden 2-4 gün sonra artan BNP düzeyleri kalbin yeniden biçimlenme (remodeling) süreciyle ilişkilidir ve LV disfonksiyonu gelişimi ve mortalite için güçlü bir prediktördür (81). Kardiyak kökenli dispne etyolojileri arasında BNP'nin normal olduğu birkaç durum

vardır. Bunların başında akut akciğer ödeminin erken dönemi gelir. Çünkü BNP'nin plazmada artış gösterebilmesi için en az bir saatlik süre gerekmektedir. Mitral darlığı ve atriyal miksoma gibi LV miyokardının etkilenmediği durumlarda dispne nedeni kardiyak kökenli olduğu halde BNP normaldir. Akut mitral yetersizliği gibi LV fonksiyonlarının henüz normal olduğu durumlarda da akut KY tablosuna rağmen BNP normal bulunabilir (Tablo 1).

Tablo 1. Yanlış Pozitif ve Yanlış Negatif Sonuçlara Yol Açan Durumlar

KY olmadan yüksek BNP	KY varlığında düşük BNP
<ul style="list-style-type: none"> • Akut koroner sendromlar • Miyokard infarktüsü • Böbrek yetersizliği • Sağ kalp yetersizliğine yol açan akciğer hastalıkları • Pulmoner emboli 	<ul style="list-style-type: none"> • Akut akciğer ödemi • Akut mitral yetersizliği • Atriyal miksoma • Mitral darlığı • Düşük ejeksiyon fraksiyonlu NYHA sınıf I hastalar
BNP: "Brain" natriüretik peptid, KY: Kalp yetersizliği	

2.6.4.Asemptomatik LV Sistolik Disfonksiyonunu Taramada BNP'nin Önemi: Asemptomatik LV disfonksiyonunun erken evrede saptanması son derece önemlidir. Çünkü beta-bloker ve anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACE-I) gibi erken dönemde uygulanan tedavi stratejileri sayesinde semptomatik KY'ne progresyon önlenmektedir. Diyabetes mellitus (DM), geçirilmiş miyokard infarktüsü, son dönem böbrek yetersizliği ve antrasiklin kemoterapisi LV disfonksiyonu için predispozisyon yaratan durumların başında gelir (82-84) (Tablo 2). 1635 olgunun alındığı bir toplum taramasında sistolik disfonksiyon için 18 pg/ml'nin altındaki BNP düzeyinin negatif prediktif değeri %97 bulunmuştur (85). Ekokardiyografinin bu amaçla kullanımı daha önce de belirtildiği gibi pahalı oluşu ve her yerde bulunmaması nedeniyle pratik değildir. Maisel ve ark.'nın (86) BNP düzeyi ile ekokardiyografik verileri karşılaştıran çalışmalarında KY öyküsü olmayan ve önceden LV disfonksiyonu saptanmamış hastaların %51'inde anormal ekokardiyografik bulgulara rastlanmıştır. Bu grubun BNP düzeyleri (328±29pg/ml), %49'luk grubu oluşturan KY öyküsü bulunmayan ve ekokardiyografik özellikleri normal bulunan hastalara göre (30±3pg/ml) anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. KY öyküsü olan ve önceden LV disfonksiyonu

olduğu bilinen hastaların tümünde anormal ekokardiyografik bulgulara ve yüksek BNP düzeylerine (545±45pg/ml) rastlanmıştır. Ancak BNP, LV disfonksiyonunun hafif olduğu durumlarda normal olabilir (87). Bu, BNP konsantrasyonlarının NYHA sınıfı ve hemodinamik parametrelerden PCW ile LV enddiastolik basıncı düşük olan KY hastalarında daha az yükselmesi ile ilişkili olabilir (87). Bu nedenle BNP düzeyleri normal bulunduğunda, yüksek riskli kişilerde semptom olmasa bile ekokardiyografi yapılmalıdır. Diğer taraftan BNP düzeylerinin yüksek bulunduğu hastalarda ileri kardiyak incelemelerin yapılması uygun olur. Sonuç olarak BNP'nin LV disfonksiyonu gelişimini izlemede tarama testi olarak ya da tanısı kesinleşmiş hastalığın aşamalı ilerlemesini izlemek için kullanılabileceğini söyleyebiliriz.

Tablo 2. Sol ventrikül disfonksiyonun taranmasında BNP'nin potansiyel kullanım alanları

-
- Son dönme böbrek yetmezliği
 - Diyabetik hastalar
 - Transplant rejeksiyonu
 - Kardiyotoksik ilaç kullanımı
 - Kapak hastalığı bulunan hastalarda cerrahi zamanlama
 - Hipertrofik kardiyomyopati taraması
 - Erişkin solunum sıkıntısı sendromu (ARDS)
-

2.6.5. LV Diyastolik Disfonksiyonu ve BNP: Aort darlığı, hipertrofik kardiyomyopati, hipertansiyon, restriktif kardiyomyopati gibi LV diyastolik disfonksiyonu (LVDD) oluşturan hastalıklarda BNP artabilmektedir (88-89). Ancak bu artış sistolik disfonksiyona göre daha azdır. BNP düzeyleri diyastolik disfonksiyonun şiddeti ile ilişkili olarak artmaktadır. Lubien ve ark. (90) restriktif doluş paterni gösteren hastalarda BNP düzeylerini (428 pg/ml), gevşeme bozukluğu olanlara göre (230 pg/ml) daha yüksek bulmuştur. İzole diyastolik disfonksiyonda BNP'nin tanı koymadaki değeri sistolik disfonksiyondaki gibidir. Klinik olarak anlamlı LVDD'nin dışlanmasında 57 pg/ml'den düşük BNP düzeyleri %100'lük negatif prediktif değere sahiptir. Klinik olarak KY bulunan ve normal LV fonksiyonu bulunan hastalarda LVDD'nin en güçlü prediktörünün BNP olduğu saptanmıştır. BNP tek başına sistolik ve diyastolik

disfonksiyonu ayırt edememekle birlikte, ekokardiyografi ile sistolik fonksiyonların normal bulunduğu durumlarda düşük BNP düzeyleri klinik olarak LVDD olasılığını dışlar.

2.6.6. Sağ Ventrikül Hastalıkları ve BNP: Basınç yükü ve yapısal bozuklukların derecesi ile orantılı olarak pulmoner emboli (91), primer pulmoner hipertansiyon, kor pulmonale, konjenital kalp hastalıkları (92) ve aritmojenik sağ ventrikül displazisi (93) gibi sağ ventrikülü etkileyen hastalıklarda BNP artar. Ancak bu artış LV disfonksiyonuna göre daha azdır.

2.6.7. BNP ve Akut Koroner Sendromlar: BNP, akut koroner sendrom (AKS)'de artmaktadır. Akut miyokard infarktüsü (AMI) sonrası BNP bifazik artış gösterir. İlk artış 24. saatte olur. Bu nekrotik miyokarttan salınan BNP'ye bağlıdır. Üçüncü günlerde ise infarkt alanı çevresindeki miyositlerden sentezlenen BNP'ye bağlı olarak ikinci artış olur. AMI'da artan BNP düzeyleri infarkt alanı ve CK-MB düzeyi ile orantılıdır. AMI sonrası bir ve dördüncü günlerde ölçülen BNP düzeyi, LV remodelingi (94), LV disfonksiyonu (94-95), KY gelişimi (95) ve ölüm riski açısından yaş, EF, KY öyküsünden ayrı olarak bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmiştir. MI'dan 2-8 gün sonra BNP 52 pg/ml'nin üzerinde bulunduğu %84 duyarlılık ve %62 özgüllük ile LVEF değerinin % 40'ın altında olduğu söylenebilir. OPUS-TIMI 16 (Orbofiban in Patients with Unstable Coronary Syndromes-Thrombolysis in Myocardial Infarction 16 Study) çalışmasında BNP düzeyi ile orantılı olarak mortalitenin de artış bulunmuştur. Aynı çalışmada kararsız anjina pectoris ve ST elevasyonsuz miyokard infarktüsü dahil tüm AKS'larda otuz günlük ve on aylık ölüm riski, KY gelişimi ve reinfarkt oranı bazal BNP değeri 80 pg/ml'nin üzerinde olanlarda daha fazla bulunmuştur (96). Bu artış, risk altındaki miyokard dokusunda gelişen diyastolik disfonksiyon ve risk altındaki iskemik alanın genişliği ile ilişkili olabilir. Miyokard infarktüsünden sonra artan BNP düzeyi aynı zamanda ACE-I tedavisinden fayda görecektir hastaları belirlemede oldukça yararlıdır. Çünkü kişi asemptomatik olsa bile yüksek BNP düzeylerinde KY'ne progresyon daha hızlıdır. BNP, miyonekroz olmasa bile iskemik olaylar sonucu gelişen sistolik ve diyastolik disfonksiyon nedeniyle artabilmektedir. Kararlı anjina pectorisli hastalarda egzersiz testi sırasında BNP değerlerinde yükselme saptanmış olup, bu artışın

pozitron emisyon tomografisi ile belirlenen iskemik alan genişliği ile orantılı olduğu bulunmuştur. ST elevasyonsuz AKS'larda BNP, troponin-I, C-reaktif protein'den oluşan multimarker risk stratifikasyonu çalışmasında bu üç parametrenin 6 aylık miyokard infarktüsü, KY gelişimi ve mortalite açısından bağımsız risk faktörleri oldukları kabul edilmiştir (97). Akut koroner sendromlarda BNP düzeyleri yüksek bulunduğunda yoğun antiplatelet-antitrombotik tedaviye, erken revaskülarizasyon prosedürlerine öncelik tanınmalı, beta-bloker ve ACE-I tedavisi ile yoğun nörohumoral antagonizma yapılmalıdır. Bu sayede uzun dönem prognoz üzerinde olumlu etkilerde bulunulabilir.

3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışma, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji kliniğinde Ocak 2008 ile Ağustos 2011 tarihleri arasında EKG’de LBBB saptanmış, koroner anjiyografileri normal ve ekokardiyografide sol ventrikül sistolik fonksiyonları korunmuş olup izole LBBB tanısı almış hastalarda plazma BNP düzeyi ölçülerek yapıldı. Çalışmaya dahil edilme kriterleri şunlardı:

1.EKG’de sinus ritmi ve LBBB olan hastalar,

2.Koroner anjiografisi normal ve ekokardiyografide sol ventrikül sistolik fonksiyonlar korunmuş olan hastalar,

3.Klinik ve labaratuvar olarak kalp yetersizliği bulguları olmayan hastalar.

Dışlama kriterleri olarak EKG’de aritmi saptanan hastalar ile DM, HT, karaciğer yetmezliği, böbrek yetmezliği, tiroid hastalığı, konjenital kalp hastalığı, sağ kalp yetersizliği, bilinen KAH, mekanik kapak replasmanı, orta-ileri kapak hastalığı, kardiyomiyopati, sol ventrikül diyastol sonu çapı >55 mm ve sistol sonu çapı >40 mm, ejeksiyon fraksiyonu %50’nin altında olanlar ile klinik olarak KKY’si olanlar, BNP düzeyi>100 pg/mL olan hastalar ile hemoglobin (Hb) <12 mg/dl ve Hb>17 mg/dl olan hastalar çalışmaya alınmadı.

İzole LBBB tanısı elektrokardiyografik olarak LBBB belirlenen hastalardan klinik öykü, fizik muayene ve ekokardiyografi ile yapısal kalp hastalığı (geçirilmiş miyokard infarktüsü, sistemik hipertansiyon ve konjenital, valvüler, koroner veya miyokardiyal hastalık) olmayan, DM ve kronik böbrek yetersizliği delili olmayanlar olarak tanımlandı (98). Hipertansiyon tanımı, Avrupa Kardiyoloji Derneği Arteriyel Hipertansiyon Tedavisi 2007 Kılavuzuna göre yapıldı (99). Diyabetes Mellitus tanımı ise Amerikan Diyabet Cemiyeti, Diyabet-Tıbbi Bakım Standartları 2010 Kılavuzu önerilerine göre yapıldı (100). Kalp yetersizliği, Framingham Kalp Yetersizliği kriterleri değerlendirilerek iki majör veya bir majör bulguya ek olarak iki minör bulgunun varlığına göre belirlendi (101). Sol ventrikül sistolik fonksiyonlar korunmuş olması LV çaplarının normal sınırlarda ve LVEF’nun %50’nin üzerinde olması olarak tanımlandı (102). Çeşitli nedenlerle kliniğimize başvuran 8432 hastanın taraması yapılarak LBBB’lu toplam 378 hasta tespit edildi. Bunlar arasından alınma ve dışlanma kriterlerine uygun 42 izole LBBB’li hasta bu çalışmaya dahil edildi. Ayrıca yaş ve

cinsiyet açısından hasta grubuna benzer, koroner risk faktörü olmayan, klinik öykü ve fizik muayene olarak tamamen sağlıklı, elektrokardiyografik ve ekokardiyografik olarak normal 30 kişi kontrol grubu olarak alındı.

3.1. Elektrokardiyografik İnceleme: Elektrokardiyografik ölçümler, standart 12 derivasyonlu (25 mm/sn, 0,1 mV) EKG üzerinde yapıldı. Ölçümler el ile yapıldı. LBBB tanımı standart olarak, 1) QRS süresinin ≥ 120 msn olması, 2) V1'de QS ya da rS kompleksinin olması, 3) V5, V6, D1, AVL'de belirgin R dalgası, 4) V5, V6, D1'de Q dalgasının yokluğuna göre yapıldı (17).

3.2. Ekokardiyografik Değerlendirme: Tüm hastalar, ekokardiyografi laboratuvarımızda bulunan Vivid 7 (Ge, Norway) ekokardiyografi cihazı ile 2,5 Mhz transducer kullanılarak yapıldı. Tüm bireylerde sol lateral uzanma pozisyonunda çalışıldı ve ekokardiyogramlar standart parasternal ve apikal görüntülerde kayıt edildi. Ölçümler ve kayıtlar normal inspiryum ve ekspiryum sonu yapıldı. Hastalar ve kontrol grubunda, sol ve sağ atriyum çapı, sol ve sağ ventrikül kavite boyutları, interventriküler septum kalınlığı parasternal uzun eksen yaklaşımı aracılığıyla belirlendi. LVEF fraksiyonu modifiye Simpson metodu ile ölçüldü. Her bir denek için M-modu, B-modu, renkli akım haritası ve pulse dalga Doppler kayıtları ile elde edildi Tüm ölçümler Amerikan Ekokardiyografi Topluluğu standartları temel alınarak elde edildi (103).

3.3. Plazma BNP Ölçümü: Hastalardan ve kontrol grubunda plazma BNP düzeyi ölçümü için uygun tüpe kan numuneleri ayrıldı. Numuneler hastanemiz Biyokimya Anabilim Dalı laboratuvarında uygun kitler kullanılarak (BNP Triage), Fluorescence Immunoassay ölçüm tekniği ile Biosite (California USA) cihazında çalışıldı. BNP için cutoff değeri 100 pg/mL olarak belirlendi (104). Ayrıca, hematolojik ve biyokimyasal değerlendirme için rutin kan örnekleri alındı.

3.4. Değerlendirme ve İstatiksel Analiz: Çalışmaya alınan tüm denekler (hasta ve kontrol grubu birlikte) için plazma BNP düzeyinin medyan değeri 14,6 pg/mL olarak hesaplandı. Böylece, tüm denekler (n=72) plazma BNP düzeylerine göre düşük BNP grubu (plazma BNP \leq 14,6 pg/mL) ve yüksek BNP grubu (plazma BNP $>$ 14,6 pg/mL)

olmak üzere sınıflandırıldı. Böylece, izole LBBB hasta grubu (n=42) ile kontrol grubu (n=30) ve düşük BNP grubu (n=36) ile yüksek BNP grubu (n=36) demografik ve klinik özellikleri, elektrokardiyografik ve ekokardiyografik parametrelere göre karşılaştırıldı. Ayrıca, tüm çalışma grubunda ölçülen plazma BNP düzeyini etkileyen bağımsız prediktörler belirlendi.

İstatiksel değerlendirme, SPSS 18 paket bilgisayar programı ile yapıldı. Kantitatif değişkenler aritmetik ortalama \pm standart sapma, kalitatif değişkenler ise sıklık ve yüzde (%) olarak verildi. Parametrik farklı iki grubun karşılaştırılması “Student’s t testi” ile yapıldı. Kalitatif değişkenlerin karşılaştırılmasında “Ki-kare ya da Fisher’s exact testi” (iki yönlü) kullanıldı. BNP düzeyi ile kantitatif parametreler arasındaki ilişki “Pearson Korelasyonu” ile yapıldı. Ayrıca plazma BNP düzeyini etkileyen bağımsız faktörlerin belirlenmesinde “Lojistik Regresyon” analizi kullanıldı. $p < 0.05$ olması anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Taraması yapılan toplam 8432 hastanın EKG'leri incelenerek 378 (%4,4) LBBB'li hasta tespit edildi. Bunlar arasından sol ventrikül EF %50'nin altında ve KKY'si olan toplam 173 (%45,7) hasta ile atriyal fibrilasyonlu 8 (%2,1), DM'li 6 (%1,5), HT öyküsü olan 12 (%3,1), karaciğer yetmezlikli 2 (%0,5), böbrek yetmezlikli 14 (%3,7), konjenital kalp hastalıklı 3 (%0,7), sağ kalp yetersizlikli 7 (%1,8), koroner arter hastalığı öyküsü olan 11 (%2,9), mekanik kapak replasmanlı 8 (%2,1), orta-ileri kapak hastalığı tespit edilen 17 (%4,4), bilinen kardiyomiyopatili 67 (%17,7) hasta çalışmadan dışlandı. Böylece izole LBBB olarak kabul edilen 50 (%13) hasta belirlendi. Başlangıçta izole LBBB kabul edilip çalışmaya dahil edilen bu 50 hasta arasından ölçülen plazma BNP düzeyi 100 pg/mL üstünde olan 8 hasta da ayrıca çalışmadan çıkarıldı. Böylece, bu çalışma izole LBBB'lu 42 hasta ile yaş ve cinsiyet açısından benzer ve tamamen sağlıklı LBBB olmayan 30 kişilik kontrol grubu ile yapıldı. Çalışmaya dahil edilen izole LBBB'nin taranan toplam hastalara oranı %0,50, saptanan tüm LBBB'ye oranı ise %11,1 idi.

4.1. Demografik ve Klinik Özellikler: Hastaların ve kontrol grubunun demografik ve klinik özellikleri Tablo 3'te gösterilmiştir. Yaş ortalaması, cinsiyet açısından her iki grup arasında anlamlı fark yoktu. Vücut kitle indeksi (VKİ)'leri, her iki grupta benzerdi. QRS süresi, hasta olan grupta $126,55 \pm 5,35$ msn kontrol grubunda ise $84,00 \pm 6,35$ msn idi. Sol ventrikül diyastolik ve sistolik çapları, sağ atriyum ve sağ ventrikül çapları ile stroke volümler her iki grup arasında benzerdi. Sol atriyum çapı, hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha genişti. LVEF, hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşüktü. İnterventriküler septum kalınlığı (İVS), hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha fazla idi. Plazma BNP düzeyleri, hasta grubunda $30,16 \pm 22,04$ pg/mL, kontrol grubunda ise $15,81 \pm 14,24$ pg/mL idi. Her iki grup arasında anlamlı fark vardı.

Düşük BNP ($7,54 \pm 2,70$ pg/mL) grubu ile yüksek BNP ($40,81 \pm 16,24$ pg/mL) grupların klinik ve ekokardiyografik özellikleri Tablo 4'te gösterilmiştir. Yaş ortalaması, düşük BNP grubunda yüksek BNP grubuna göre anlamlı olarak daha düşüktü. QRS süresi yüksek BNP grubunda düşük BNP grubuna göre daha yüksekti

(p=0,003). Sol ventrikül sistol ve diyastol sonu çapı, İVS kalınlığı, LVEF sol ve sağ atriyum çapı, sağ ventrikül çapı her iki grup arasında benzerdi. VKİ yüksek BNP grubunda anlamlı şekilde daha yüksekti.

BNP düzeyi ile klinik, EKG ve ekokardiyografik parametreler arasındaki ilişki Tablo 5’te gösterilmiştir. Plazma BNP düzeyi yaş ve QRS süresi ile anlamlı olarak pozitif korelasyon gösterdi. Ancak, incelenen diğer parametreler için anlamlı korelasyon gözlenmedi.

Çalışma grubunda plazma BNP düzeyini etkileyen bağımsız faktörler Tablo 6’da gösterilmiştir. Buna göre, plazma BNP düzeyini izole LBBB ve yaş bağımsız olarak etkilemekte ve artırmaktadır. Buna karşılık VKİ, LVEF ve İVS kalınlığının ise anlamlı bağımsız etkisi gözlenmemiştir.

Tablo 3. İzole Sol Dal Bloğu ile Kontrol Grubunun Demografik ve Klinik Özellikleri

	İzole LBBB (n=42)	Kontrol (n=30)	p
Yaş (yıl)	60,5±10,7	57,4±11,0	0,26
Cins (%)			
Erkek	18(42,9)	15(50,0)	0.54
Kadın	24(57,1)	15(50,0)	
VCİ (kg/m ²)	27,62±4,90	25,93±4,25	0,133
QRS süresi (msn)	126,55±5,35	84,00±6,35	0,001
LVDD (mm)	46,40±5,22	46,10±5,00	0,804
LVSD (mm)	30,58±4,81	29,90±4,11	0,538
İVS (mm)	10,39±0,54	9,73±1,14	0,002
LVEF (%)	58,17±4,33	62,63±4,97	0,001
Stroke Volüm (ml)	59,86±15,30	62,73±15,94	0,442
LA (mm)	36,60±2,81	34,70±3,72	0,016
RA (mm)	33,38±2,99	33,97±3,60	0,454
RV (mm)	32,40±3,58	33,93±3,40	0,073
BNP (pg/mL)	30,16±22,04	15,81±14,24	0,003

VKİ: Vücut kitle indeksi, LVDD: Sol ventrikül diyastol sonu çapı, LVSD: Sol ventrikül sistol sonu çapı, İVS: İnterventriküler septum kalınlığı, LVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, LA: Sol atriyum, RA: Sağ atriyum, RV: Sağ ventrikül, BNP: Brain natriüretik peptit

Tablo 4. BNP Düzeyine Göre Klinik, Elektrokardiyografik ve Ekokardiyografik Özellikler

Parametreler	Düşük BNP Grubu (n=36)	Yüksek BNP Grubu (n=36)	p
BNP (pg/mL)	7,54±2,70	40,81±16,24	0,001
Cins (%)			
Erkek	18(50.0)	15(41,7)	0.47
Kadın	18(50.0)	21(58,3)	
Yaş (yıl)	54,47±9,78	63,97±11,09	0,001
VKİ (kg/m ²)	25,78±4,37	28,04±4,77	0,040
QRS süresi (msn)	101,39±21,43	116,25±19,98	0,003
LVDD (mm)	46,42±4,72	46,14±5,51	0,819
LVSD (mm)	29,92±4,54	30,67±4,52	0,485
İVS (mm)	9,92±0,94	10,31±0,82	0,065
LVEF (%)	60,72±5,71	59,33±4,34	0,249
Stroke Volüm (ml)	61,75±15,57	60,36±15,67	0,707
LA (mm)	35,22±3,21	36,39±3,40	0,139
RA (mm)	33,86±3,38	33,39±3,13	0,541
RV (mm)	33,08±3,81	33,00±3,36	0,922

Düşük BNP= BNP≤14,6 pg/mL Yüksek BNP=BNP>14,6 pg/mL, BNP: Plazma brain natriüretik peptit, VKİ: Vücut kitle indeksi, LVDD: Sol ventrikül diyastol sonu çapı, LVSD: Sol ventrikül sistol sonu, İVS: İnterventriküler septum kalınlığı, LVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, LA: Sol atriyum, RA: Sağ atriyum, RV: Sağ ventrikül.

Tablo 5. BNP Düzeyi ile Klinik, EKG ve Ekokardiyografik Parametreler Arasındaki İlişki

Parametreler	r değeri	p değeri
Yaş (yıl)	0,35	0,002
VCI (kg/m ²)	0,20	0,092
LVDD (mm)	-0,01	0,932
LVSD (mm)	0,05	0,652
İVS (mm)	0,22	0,069
LVEF (%)	-0,08	0,477
Stroke Volüm (ml)	-0,04	0,764
LA (mm)	0,17	0,158
RA (mm)	-0,13	0,272
RV (mm)	-0,08	0,489
QRS süresi (msn)	0,39	0,001

VCI: Vücut kitle indeksi, LVDD: Sol ventrikül diyastol sonu çapı, LVSD: Sol ventrikül sistol sonu çapı, İVS: İnterventriküler septum kalınlığı, LVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, LA: Sol atriyum, RA: Sağ atriyum, RV: Sağ ventrikül.

Tablo 6. İzole Sol Dal Bloğu ile Kontrol Grubunda Plazma BNP Düzeyini Etkileyen Bağımsız Faktörler

	Odds oranı (OR)	%95 Alt	CI Üst	p
LBBB	3,91	1,08	14,16	0,038
Yaş (yıl)	1,10	1,04	1,16	0,001
VCI (kg/m ²)	1,14	0,99	1,32	0,066
İVS (mm)	1,05	0,53	2,09	0,880
LVEF (%)	1,02	0,90	1,15	0,795

LBBB: Sol dal bloğu, VCI: Vücut kitle indeksi, İVS: İnterventriküler septum kalınlığı, LVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu.

5.TARTIŞMA

Bu çalışma izole LBBB olup LV sistolik fonksiyonları korunmuş asemptomatik kişilerde, LBBB'nin plazma BNP düzeyini kalp yetersizliği gelişmeden de bağımsız olarak artırabileceğini göstermiştir. LBBB'nin genel toplumdaki prevalansı örneklerin büyüklüğü ve örneklem kriterlerine göre değişmekle birlikte % 0,16 - % 1,5 arasında değişmektedir (45-47). LBBB yaşla birlikte sıklığı artma eğilimindedir (45,47,48). Robinson ve ark. (4) yaptıkları çalışmada, tüm dal blokları prevalansı %0,44, izole dal blokları %0,28 izole sağ dal bloğu %0,18 ve izole LBBB prevalansı %0,10 idi. Bizim çalışmamızda ise izole LBBB sıklığı %0,50 idi. LBBB sıklığının kalp hastalıklarında (KKY ve DKMP gibi) arttığı göz önünde bulundurulursa, bizim çalışmamızda sadece kardiyoloji kliniğine başvuran hastalar değerlendirildiği için izole LBBB sıklığının neden beş kat artış artmış olduğunu açıklayabilir.

5.1. İzole LBBB'nin Ekokardiyografik Parametrelerle Olan İlişkisi: Bu çalışmada, LV diyastolik ve sistolik çapları, sağ atriyum ve sağ ventrikül çapları ile stroke volümler her iki grup arasında benzer olmasına karşın, sol atriyum çapı ve interventriküler septum kalınlığı izole LBBB grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak artmıştı (Tablo 1). Düzenli ve ark. (105) izole LBBB'nin miyokardiyal velosite ve miyokard performans indeksi üzerine etkilerini inceledikleri çalışmada bu parametreler için sadece LV sistolik çapı için anlamlı fark buldular. Çalışmamızda sol atriyum ortalama çapının artmış olması LV diyastolik basıncının artması ile ilişkili olabilir. Bizim çalışmamızda interventriküler septum kalınlığı izole LBBB grubunda kontrol grubuna göre anlamlı artmıştı. Düzenli ve ark. (105) çalışmalarında ise anlamlı fark yoktu. İzole LBBB grubunda LV'de muhtemel diyastolik disfonksiyon sonucu LV duvar gerilimini artırıyor olması bizim çalışmadaki interventriküler septumdaki hafif kalınlaşmanın nedeni olmuş olabilir. Yine, bizim çalışmamızda izole LBBB grubunda LVEF normal sınırlarda ($EF > \%50$) olmasına rağmen ($\%58,17 \pm 4,33$) kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalma gösteriyordu. Özdemir ve ark. (106) ise aynı çalışmalarında, izole LBBB olan grupta ($\%64 \pm 6$) ve kontrol grubunda ($\%68 \pm 6$) LVEF'yi azalmış olarak buldular ve her iki grup arasında bizimkine benzer olarak istatistiksel olarak anlamlı farklı tespit ettiler. LBBB olan şahıslarda, LV kontraksiyonunda gecikmeye yol

açan olaylar zincirini başlatan elektriksel aktivasyon değişikliği, diyastolik dolum zamanında değişmeye, interventriküler septumda hareket bozukluğuna ve bölgesel ejeksiyon fraksiyonunda azalma ile kendini gösteren LV'nin global fonksiyon bozukluklarına neden olur (24,107). Bu durum izole LBBB grubunda LVEF'nin düşük bulunmasını açıklar.

LBBB sol ventrikülün mekanik aktivasyon ahenginde gecikmeye sebep olarak LV'nin gerek sistolik gerekse diyastolik fonksiyonlarını olumsuz yönde etkilemektedir. Normalde eş zamanlı gerçekleşen sağ ve sol ventrikül aktivasyonu LBBB varlığında bu senkron aktivasyon özelliğini kaybetmekte ve meydana gelen interventriküler asenkroni hacim-basınç ilişkisinde değişikliklere neden olarak paradoksal septal harekete neden olmaktadır (24,106). Bu durum geleneksel ekokardiyografik yöntemlerle ve son dönemde kullanıma giren daha yeni ekokardiyografik yöntemlerle gösterilmiştir. Sistolik ve diyastolik fonksiyonlar üzerine olan bu olumsuz etki bilinen bir kardiyak hastalığı olmayan bireylerde de (izole LBBB) görülmektedir. İki boyutlu ekokardiyografik yöntemler ile izole LBBB olan olguların diyastol sonu çaplarının normal bireylerden daha yüksek olduğu ve ejeksiyon fraksiyonlarının, normal sınırlarda olmasına rağmen, daha düşük olduğu gösterilmiştir. Yine izole LBBB olan olguların Doppler ekokardiyografik parametreleri incelendiğinde, bu grup hastaların izovolumetrik kontraksiyon ve relaksasyon zamanlarının daha uzun olduğu dolayısıyla diyastolik fonksiyonlarının bozulmuş olduğu görülmüştür. Aynı grup hastada sistolik ve diyastolik fonksiyonların ortak göstergesi olan miyokard performans indeksi (MPI) de normal bireylerden daha yüksek bulunmuştur. Doku Doppler tekniğiyle incelendiğinde de benzer sonuçlar elde edilmiş olup, izole LBBB olan olguların sol ventrikülün ortalama sistolik doku velositesi (Sm) normal bireylerden daha düşük, MPI daha yüksek bulunmuştur (105,108). Bu bulgular bir yönüyle izole LBBB olan olgularda kardiyovasküler mortalitenin yüksek olmasının sebebini açıklarken diğer yandan LBBB'nin eşlik ettiği kardiyak patolojiyle kliniklere başvuran hastalarda LBBB'nin mi patolojiye sebep olduğunu ya da LBBB'nin patoloji sonucu mu meydana geldiği sorusunu akla getirmektedir. LBBB'nin KY olan hastalarda kötü klinik sonuçların kuvvetli bağımsız bir prediktörü olduğu ve LVEF'yi düşürdüğü bulunmuştur. Daha az sıklıkla sistolik fonksiyonları korunmuş hastalarda daha ılımlı bir prediktör etkisi mevcuttur. LBBB'nin septal ve posterior LV duvarları arasındaki senkroniyi bozduğu

ve sonuç olarak LV sistolik ve diyastolik fonksiyon bozukluğuna öncülük ettiği ortaya konmuştur (24-28). Ventrikül kontraksiyon ve relaksasyon arasındaki kötü koordinasyon sonucu olarak kardiyak output düşer ve KY kötüleşir (29).

5.2. Plazma BNP Düzeyinin Klinik ve Ekokardiyografik Parametrelerle Olan İlişkisi: Bizim çalışmamızda, BNP düzeyleri izole LBBB'da $30,16 \pm 22,04$ pg/mL, kontrol grubunda ise $15,81 \pm 14,24$ pg/mL idi. Literatürde, normal popülasyonda plazma BNP düzeyi <100 pg/mL olarak kabul edilmekte (104) olup düzeyleri yaş aralığına göre değişmektedir (55-64 yaş için $26,2 \pm 1,8$ pg/ml, 65-74 yaş için $31,0 \pm 2,4$ pg/ml, 75 yaş üzerinde ise $63,7 \pm 6,0$ pg/ml). Bizim çalışmamızda ölçülen BNP değerleri bu değerlere benzerlik göstermektedir. Yaş ile ilişkili olarak bu çalışmada, yüksek BNP grubunda ortalama yaş düşük BNP grubuna göre daha fazla bulundu. Ayrıca BNP düzeyi ile yaş arasında da anlamlı pozitif korelasyon mevcuttu. Plazma BNP düzeyi, LV kompliyansının azalmasına bağlı olarak yaşla birlikte arttığı bildirilmiştir (80). Cinsiyet açısından da gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı. Ancak literatürde, KY bulunan kadınlarda BNP düzeyleri aynı yaş grubundaki erkeklere göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (80). Diğer yandan, McCord ve ark. (109) çalışmalarında obezite ve BNP arasındaki ilişkiyi araştırarak VKİ ile BNP arasında ters orantı olduğunu bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda VKİ, yüksek BNP grubunda düşük BNP grubuna göre artmış bulunmasına rağmen ($p=0.040$), BNP düzeyi ile arasındaki korelasyon zayıf ve anlamlı değildi ($r=0.20$, $p>0.05$). Bu sonuç çalışmamızdaki hasta sayısının diğer çalışmalara nazaran daha az sayıda olması sebebiyle olabilir.

Bu çalışmada ölçülen BNP düzeyi ile ölçülen klasik ekokardiyografik parametreler arasında genel olarak anlamlı ilişki bulunmadı. Ancak yüksek BNP grubunda ortalama İVS kalınlığı düşük BNP grubuna göre istatistiksel olarak sınırda anlamlı olmasa da ($p=0.065$) artmıştı ve zayıf da olsa pozitif korelasyon gözlemlendi ($r=0.20$, $p=0.069$). Yine BNP düzeyi ile LVEF arasında istatistiksel olarak anlamlı olmasa da zayıf negatif korelasyon vardı ($r= -0.08$, $p>0.05$). Karakılıç ve ark. (110), yaptıkları çalışmada, BNP'nin nefes darlığının etiyojisini belirlemedeki rolü ve yeni ekokardiyografik parametrelerle ilişkisini araştırdılar. Plazma BNP düzeyleri ile sol ventrikül sistol sonu çapı, diyastol sonu çapı, sol atriyal çap ve mitral yetmezlik derecesi arasında, pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon olduğu görüldü. Plazma

BNP düzeyleri ile LVEF arasında negatif yönde anlamlı korelasyon saptadılar ($r=-0.5$, $p=0.003$). Literatürde, BNP değeri ile KY öyküsü olan ve önceden LV disfonksiyonu olduğu bilinen hastaların tümünde anormal ekokardiyografik bulgulara ve yüksek BNP düzeylerine (545 ± 45 pg/ml) rastlanmıştır. Diğer taraftan BNP, LV disfonksiyonunun hafif olduğu durumlarda da normal olabileceği ve bunun LV diyastolik basıncının daha az yükselmesi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (87). Yine, Uusiama ve ark. (111)'nin yaptığı Anglo-İskandinav çalışmasında, LV hipertrofi ve diyastolik disfonksiyonun ekokardiyografik belirtileri olan hastalarda plazma BNP düzeyleri, LV hipertrofisi mevcut ancak normal diyastolik parametreleri olan hastalardan daha yüksek bulunmuştur. Yine, aort darlığı, hipertrofik kardiyomyopati, hipertansiyon, restriktif kardiyomyopati gibi LV diyastolik disfonksiyonu oluşturan hastalıklarda BNP artabilmektedir (88-89). Ancak bu artış sistolik disfonksiyona göre daha azdır. BNP düzeyleri diyastolik disfonksiyonun şiddeti ile ilişkili olarak artmaktadır. Lubien ve ark. (90) restriktif doluş paterni gösteren hastalarda BNP düzeylerini (428 pg/ml), gevşeme bozukluğu olanlara göre (230 pg/ml) daha yüksek bulmuştur. İzole diyastolik disfonksiyonda BNP'nin tanı koymadaki değeri sistolik disfonksiyondaki gibidir. Klinik olarak anlamlı LV diyastolik disfonksiyonun dışlanmasında 57 pg/ml'den düşük BNP düzeyleri %100'lük negatif prediktif değere sahiptir. Klinik olarak KY bulunan ve normal LV fonksiyonu bulunan hastalarda LV diyastolik disfonksiyonun en güçlü prediktörünün BNP olduğu saptanmıştır. BNP tek başına sistolik ve diyastolik disfonksiyonu ayırt edememekle birlikte, ekokardiyografi ile sistolik fonksiyonların normal bulunduğu durumlarda düşük BNP düzeyleri klinik olarak LV diyastolik disfonksiyon olasılığını dışlar.

5.3. İzole LBBB'nin Plazma BNP Düzeyine Etkisi: LBBB grubunda BNP düzeyi dal bloğu olmayan sağlıklı kontrol grubuna göre yüksekti (Tablo 3). Yine yüksek BNP grubunda düşük BNP grubuna göre QRS süresi artmış idi (Tablo 4). Ayrıca QRS süresi ile BNP düzeyi arasında anlamlı güçlü pozitif bir korelasyon mevcuttu ($r=0.39$, $p<0.01$). Diğer taraftan, plazma BNP düzeyini etkileyen yaş gibi klinik özellikler ile bazı ekokardiyografik parametreler mevcuttu (Tablo 3,4,5). İstatiksel olarak anlamlı bu parametreler içerisinde hangi ya da hangileri plazma BNP düzeyini bağımsız olarak etkileyen faktörlerdi? Bunun için oluşturduğumuz modelde plazma BNP düzeyi

bağımlı değişken; yaş, VKİ, İVS kalınlığı, LA çapı, LVEF ve izole LBBB bağımsız değişkenler olarak belirlendi. Yapılan lojistik regresyon analizinde bunlar içinde sadece izole LBBB ve yaşın bağımsız etkileyen faktörler olduğu görüldü (Tablo 6). Literatürde, kalp yetersizliği olmadığı halde BNP düzeyi yüksek (100-500 pg/ml) olan durumların incelendiği bir çalışmada; ileri yaş, atriyal fibrilasyon, kardiyomegali, hemoglobin konsantrasyonunun ve VKİ'nin düşük olmasının plazma BNP düzeyini bağımsız olarak artırdığı görülmüştür (112). Yine, bizim çalışmamıza benzer özellikler taşıyan Straburzynska ve ark. (113) çalışmasında, alt grup analizlerinde iskemik kalp yetersizliği olan grupta QRS süresi ise BNP arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon izlenmezken non-iskemik kalp yetersizlikli grupta QRS süresi ile BNP arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte bu kısıtlı literatür bilgilerine karşılık, izole LBBB ve BNP düzeyini araştıran bir çalışmaya İngilizce yazılmış literatürde rastlanmadığından bizim bu çalışmamız ve bulgularımız ilk bilgi olma özelliğindedir. İzole LBBB'deki BNP düzeyindeki artış birkaç mekanizmayla açıklanabilir. Önceki çalışmalar göstermiştir ki LBBB'nin neden olduğu LV kontraksiyonundaki gecikme, sol ve sağ ventriküldeki mekanik aktiviteler arasındaki uyumu değiştirir. Bu değişim geç sistol ve erken diyastolde interventriküler septum ve ventrikül kontraksiyonu arasında asenkroniye neden olur (19). Bu tespit Ono ve ark. yaptıkları deneysel çalışma ile de desteklenmiştir (114). Özdemir ve ark. (106) sol ventrikülografi sonucunda LV diyastol sonu basıncını değerlendirdikleri çalışmalarında LV diyastol sonu basıncını izole LBBB grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek buldular. Bu bulgular LV diyastol basıncının izole LBBB olan grupta arttığını ve yine sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarında minimal bozukluğa sebep olduğunu desteklemektedir.

5.4. Çalışmanın Sınırlılıkları: Bu çalışmanın birinci kısıtlılığı, sol ventrikül diyastol sonu basınçları değerlendirilemediği için LV diyastolik basıncı ve plazma BNP düzeyi ilişkisinin yapılamaması idi. Yapılan/yapılmış koroner anjiyografiler için normal olma kriterinden dolayı hastalara etik açıdan ilave olarak ventrikülografi yapılmadı. İkincisi, Kontrol grubu, koroner risk faktörleri olmayan, asemptomatik ve tamamen sağlıklı kişilerden oluştuğu için ve etik nedenler ile koroner anjiyografi yapılmadı. Üçüncüsü, bu çalışmanın dizaynı içerisinde LV diyastolik ve diğer fonksiyon

parametrelerinin de incelemesi olmadığı için BNP diyastolik parametreler ilişkisini gösteren bulgular bu çalışma içerisinde kullanılmadı. Son olarak bazı olguların plazma BNP düzeyi 100 pg/ml üst sınırın üstünde olduğu için çalışmadan çıkarılmak zorunda kalınmasıdır. Yine de 42 hasta ve 30 kişilik kontrol grubu değerlendirme ve analiz açısından yeterli bulunmuştur.

6.SONUÇ

İzole LBBB'li ve sol ventrikül sistolik fonksiyonları korunmuş hastalarda plazma BNP düzeyi dal bloğu olmayan sağlıklı kişilere göre artmaktadır. Bu artış normal popülasyondaki plazma BNP düzeyi aralığında (0-100 pg/ml) olmaktadır. Bu aralıkta ayrıca QRS süresi ile plazma BNP düzeyi arasında güçlü pozitif korelasyon mevcuttur. Ekokardiyografik olarak sol ventrikül sistolik fonksiyonları korunmuş olsa da LVEF normal sınırlarda kalmasına rağmen sağlıklı kişilere göre düşme eğilimindedir. İVS kalınlığı ve LA çapı izole LBBB'de hafif artış gösterirken plazma BNP düzeyi ile İVS kalınlığı çok zayıf pozitif korelasyon göstermektedir. Ölçülen klinik ve ekokardiyografik bu parametreler arasında plazma BNP düzeyini bağımsız olarak etkileyen faktörlerin yaş ve izole LBBB olduğu saptandı.

Sonuç olarak, izole LBBB'li ve sol ventrikül sistolik fonksiyonları korunmuş hastalarda plazma BNP düzeyi bağımsız olarak artış göstermektedir. Böylece izole LBBB'li asemptomatik kişilerde plazma BNP düzeyinin belirlenmesi subklinik sol ventrikül disfonksiyonlarının önceden saptanmasına katkı sağlayabilir. Ancak, normal plazma BNP düzeyi aralığında olan asemptomatik izole LBBB'li kişilerde sol ventrikül disfonksiyonunun belirlenmesinde BNP cutoff değerinin saptanmasına yönelik ek çalışmalara gerek vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Hardarson T, Arnarson A, Eliasson GJ, Palsson K, Eyjolfsson K, Sigfusson N. Left bundle branch block: prevalence, incidence, follow-up and outcome. *Eur Heart J* 8:1075-79. 1987
2. Kregar BE, Anderson KM, Kannel WB: Prevalence of intraventricular block in the general population: The Framingham Study. *Am Heart J* 1989;117:903–910.
3. Fahy GJ, Pinski SL, Miller DP, et al: Natural history of isolated bundle branch block. *Am J Cardiol* 1996;77:1185–1190.
4. Robinson K, Gerard J, Fahy MB et al. Natural history of isolated bundle branch block. *Am J Cardiol*. 1996 Jun 1;77(14):1185-90.
5. Melgerajo – Moreno A, Galcera – Thomas J, Garcia –Alberalo A. et al. Clinical characteristics and prognostic significance of right bundle branch in acute myocardial infarction: a study the thrombolytic era. *Circulation*. 1997; 96: 1139-1144.
6. Newby KH, Pisano E, Krucoff MW, Green C, Natale A. Incidence and clinical relevance of the occurrence of bundle branch block in patients treated with thrombolytic therapy. *Circulation* 1996; 94:2424-2428.
7. Schneider JF, Thomas HE, Sorlie P, Kregar BE, McNamara PM, Kannel WB: Comparative features of newly acquired left and right bundle branch block in the general population: the Framingham study. *Am J Cardiol* 1981;47:931-40.
8. Freedman RA, Alderman EL, Sheffield LT, Saporito M, Fisher LD. Bundle branch block in patients with chronic artery disease: angiographic correlates and prognostic significance. *J Am Coll Cardiol* 1980; 10:73-80.
9. Smith RF, Jackson DH, Harthorne JW, Sanders CA. Acquired bundle block in healthy population. *Am Heart J*. 1970;80: 746-751.
10. Beach TB, Gracey JG, Peter RH, Grunenwald PW. Bening left bundle branch block. *Ann Intern Med*. 1969;70: 269-276.
11. Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, Hisanaga T, Maeda Y, Fukai D, et al. Attenuation of compensation of endogenous cardiac natriuretic peptide system in chronic heart failure: prognostic role of plasma brain natriuretic peptide concentration in patients with chronic symptomatic left ventricular dysfunction. *Circulation* 1997; 96:509-16.

12. Omland T, Persson A, Ng L, O'Brien R, Karlsson T, Herlitz J, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in acute coronary syndromes. *Circulation* 2002;106:2913-8.
13. De Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, Omland T, Sabatine MS, McCabe CH, et al. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2001;345:1014-21.
14. Stein BC, Levin RI. Natriuretic peptides: physiology, therapeutic potential, and risk stratification in ischemic heart disease. *Am Heart J* 1998;135:914-23.
15. Cheung BM, Kumana CR. Natriuretic peptides-relevance in cardiovascular disease. *JAMA* 1998;280: 1983-4.
16. Maisel A. B type Natriuretic peptide levels: A potential novel 'white count' for congestive heart failure. *Jour. Of Cardiac Fail.*2001;Vol. 7: No 2.
17. Mirvis DM,Goldberger AL. A Textbook Of Cardiovascular Medicine. Çeviri: Aslanger E. Braunwald Kalp Hastalıkları, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti. 2008:127.
18. Childers R, Lupovich S, Sochanski M, Knoarzewska H: Left bundle branch block and right axis deviation: A report of 36 cases. *J Electrocardiol.* 2000; 33(Suppl): 93.
19. Skolidis EL, Kochiadakis GE, Koukouraki SI, et al: Prognostic value of vasodilator myocardial perfusion imaging in patients left bundle branch block and normal coronary arteries. *J Am Coll Cardiol.* 1999; 33: 1338.
20. Baldasseroni S, Opasich C, Gorini M et al. Left bundle-branch block is associated with increased 1- year sudden and total mortality rate in 5517 outpatients with congestive heart failure: a report from the Italian network on congestive heart failure. *Am. Heart J.* 2002;143, 398-405.
21. Casiglia E, Spolaore P, Ginocchio G et al. Mortality in relation to Minnesota code items in elderly subjects. Sex-related differences in a cardiovascular study in the elderly. *Jpn Heart J.* 1993; 34, 567-577.
22. Huang X, Shen W, Gong L. Clinical significance of complete left bundle branch block in dilated cardiomyopathy. *Chin Med. Sci. J.* 1995;10, 158-160.
23. Hawkins NM, Wang D, McMurray JJ, Pfeffer MA et al. Prevalence and prognostic impact of bundle branch block in patients with heart failure: evidence from the CHARM programme. *Eur J Heart Fail.* 2007 May;9(5):510-517.

24. Grines CL, Bashore TM, Boudoulas H et al. Functional abnormalities in isolated left-bundle branch block - the effects of interventricular asynchrony. *Circulation* 1989;79, 845-853.
25. Murkofsky RL, Dargas G, Diamond JA et al. A prolonged QRS duration on surface electrocardiogram is a specific indicator of left ventricular dysfunction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998; 32, 476-482.
26. Littmann L, Symanski JD. Hemodynamic implications of left bundle branch block. *J. Electrocardiol.* 2000; 33, 115-121.
27. Xiao HB, Lee CH, Gibson DG. Effect of left bundle branch block on diastolic function in dilated cardiomyopathy. *Br. Heart J.* 1991; 66, 443-447.
28. Bradley DJ, Bradley EA, Baughman et al. Cardiac resynchronization and death from progressive heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2003; 289, 730-740.
29. Schneider JF, Thomas HE, Kreger BE et al. Acquired left bundle-branch block: the Framingham study. *Ann. Intern Med.* 1979; 90, 303-310.
30. Zannad F, Huvelle E, Dickstein K et al. Left bundle branch block as a risk factor for progression to heart failure. *Eur. J. Heart Fail.* 2007; 9, 7-14.
31. Blanc JJ, Fatemi M, Bertault V et al. Evaluation of left bundle branch block as a reversible cause of non-ischaemic dilated cardiomyopathy with severe heart failure. A new concept of left ventricular dyssynchrony-induced cardiomyopathy. *Europace* 2005; 7, 604-610.
32. Shan Q, Jin Y, Cao K. Reversible left ventricular dyssynchrony and dysfunction resulting from right ventricular pre-excitation. *Europace* 2007; 9, 697-701.
33. Iuliano S, Fisher SG, Karasik PE et al. QRS duration and mortality in patients with congestive heart failure. *Am. Heart J.* 2002; 143, 1085-1091.
34. Kalra PR, Sharma R, Shamin W et al. Clinical characteristics and survival of patients with chronic heart failure and prolonged QRS duration. *Int. J. Cardiol.* 2002;86, 225-231.
35. Sandhu R, Bahler RC. Prevalence of QRS prolongation in a community hospital cohort of patients with heart failure and its relation to left ventricular systolic dysfunction. *Am. J. Cardiol.* 2004; 93, 244-246.

36. Shamim W, Yousufuddin M, Cicoria M et al. Incremental changes in QRS duration in serial ECGs over time identify high risk elderly patients with heart failure. *Heart* 2002; 88, 47-51.
37. Baldasseroni S, Gentile A, Gorini M et al. Intraventricular conduction defects in patients with congestive heart failure: left but right bundle branch block is an independent predictor of prognosis. A report from the Italian Network on Congestive Heart Failure (IN-CHF database). *Ital. Heart J.* 2003; 4, 607-613.
38. Yu CM, Lin H, Zhang Q, Sanderson JE. High prevalence of left ventricular systolic and diastolic asynchrony in patients with congestive heart failure and normal QRS duration. *Heart* 2003; 89, 54-60.
39. Bader H, Garrigue S, Lafitte S et al. Intra-left ventricular electromechanical asynchrony. A new independent predictor of severe cardiac events in heart failure patients. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 43, 248-256.
40. Shenkman HJ, Pampati H, Khandelwal AK et al. Congestive heart failure and QRS duration: establishing prognosis study. *Chest* 2002;122, 528-534.
41. Shamim W, Francis DP, Yousufuddin M et al. Intraventricular conduction delay: a prognostic marker in chronic heart failure. *Int. J. Cardiol.* 1999;70, 171-178.
42. Wilensky RL, Yudelman P, Cohen AI et al. Serial electrocardiographic changes in idiopathic dilated cardiomyopathy confirmed at necropsy. *Am. J. Cardiol.* 1988; 62, 276-283
43. Stelkbrink C, Auricchio A, Diem B et al. Potential benefit of biventricular pacing in patients with congestive heart failure and ventricular tachyarrhythmia. *Am. J. Cardiol.* 1999;83, 143D-150D.
44. Kearney MT, Zaman A, Eckberg DL et al. Cardiac size, autonomic function, and 5-year follow up of chronic heart failure patients with severe prolongation of ventricular activation. *J. Cardiac Fail.* 2003; 9, 93-99.
45. Rotman M, Thiebwasser JH. A clinical follow-up study of right and left bundle-branch block. *Circulation* 1975; 51, 477-484.
46. Siegman-Igra Y, Yahini JH, Goldbourt U, Neufeld HN. Intraventricular conduction disturbances: a review of prevalence, etiology and progression for ten years within a stable population of Israeli adult males. *Am. Heart J.* 1978; 96, 669-679.

47. Eriksson P, Hansson PO, Eriksson H et al. Bundle branch block in a general male population: the study of men born 1913. *Circulation* 1998; 98, 2494-2500.
48. Imanishi, R, Seto, S, Ichimaru, S et al. Prognostic significance of incident complete left bundle branch block observed over a 40-year period. *Am. J. Cardiol.* 2006; 98, 644-648.
49. Stenestrand U, Tabrizi F, Lindback J et al. Comorbidity and myocardial dysfunction are the main explanations for the higher 1- year mortality in acute myocardial infarction with left bundle branch block. *Circulation* 2004; 110, 1896-1902.
50. Bavelaar-Croon CD, Wahba FF, Van Hecke MV et al. Perfusion and functional abnormalities outside the septal region in patients with left bundle branch block assessed with gated SPECT. See 1 article found using an alternative search. *QJ Nucl Med.* 2001 Mar;45(1):108-14.
51. Prinzen FW, Cheriex EC, Delhaas T et al. Asymmetric thickness of the left ventricular wall resulting from asynchronous electric activation: a study in dogs with ventricular pacing and in patients with left bundle branch block. *Am Heart J.* 1995 Nov;130(5):1045-53.
52. Hamby RI, Weissman RH, Prakash MN, Hoffman I. Left bundle branch block: a predictor of poor left ventricular function in coronary artery disease. *Am Heart J.* 1983 Sep;106(3):471-7.
53. Van Oosterhout MF, Prinzen FW, Arts T, et al. Asynchronous electrical activation induces asymmetrical hypertrophy of the left ventricular Wall. *Circulation* 1998; 98: 588-595.
54. Park C, Little WC, O'Rouck RA. Effect of alteration of left ventricular activation sequence on the left ventricular end systolic pressure volume relation in closed chest dog. *Circ. Res.* 1985; 57: 706-717.
55. Kass DA. Ventricular resynchronization: pathophysiology and identification of responders. *Rev. Cardiovasc. Med.* 2003, 4 (suppl.2), S3-S13.
56. Xiao FIB, Brecker SJD, Gibson DG. Effects of abnormal activation on the time course of the left ventricular pressure pulse in dilated cardiomyopathy. *Br. Heart J.* 1992; 68, 403-407.
57. Recke SF, Esperer HD, Eberlein U et al. Assessment of left ventricular function from the electrocardiogram in left bundle branch block. *Int. J. Cardiol.* 1989; 24, 297-304.

58. Hayashi T, Sakai Y, Kobayashi S et al. Correlation between interventricular septal motion and left ventricular systolic – diastolic function in patients with left bundle branch block. *J. Cardiol.* 2000; 35, 181-187.
59. Yu CM, Chau E, Sanderson JE et al. Tissue Doppler echocardiographic evidence of reverse remodeling and improved synchronicity by simultaneously delaying regional contraction after biventricular pacing therapy in heart failure. *Circulation* 2002; 105, 438-445
60. Sogaard P, Egeblad H, Kim WY et al. Tissue Doppler imaging predicts improved systolic performance and reversed left ventricular remodeling during long-term cardiac resynchronization therapy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 40, 723-730.
61. Brunekreeft JA, Graauw M, de Milliano PAR, Keijer JT. Influence of left bundle branch block on left ventricular volumes, ejection fraction and regional Wall motion. *Neth. Heart J.* 2007; 15, 89-94.
62. Bruch C, Stypmann J, Grude M et al. Left bundle branch block in chronic heart failure-impact on diastolic function, filling pressures, and B-type natriuretic peptide levels. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2006; 19, 95-101.
63. Kingma T, Tyberg JV, Smith ER. Effects of diastolic transseptal pressure gradient on ventricular septal position and motion. *Circulation* 1983; 68, 1304-1314.
64. Bramlet DA, Morris KG, Coleman RE et al. Effects of rate-dependent left bundle branch block on global and regional left ventricular function. *Circulation* 1983; 67, 1059-1065.
65. Xiao HB, Gibson DG. Effects of intermittent left bundle branch block on left ventricular diastolic function: a case report. *Int. J. Cardiol.* 1994; 46, 85-88.
66. De Nardo D, Antolini M, Pitucco G et al. Effects of left bundle branch block on left ventricular function in apparently normal subjects: study by equilibrium radionuclide angiography at rest. *Cardiology* 1998; 75, 365-371.
67. Grover M, Engler RL. Acute pulmonary edema induced by left bundle branch block. *Am. J. Cardiol.* 1983; 52, 648-649.
68. Littmann L, Goldberg JR. Apparent bigeminy and pulsus alternans in intermittent left bundle branch block. *Clin. Cardiol.* 1999; 22, 490.
69. Nagagawa O, Ogawa Y, Itoh H et al. Rapid transcriptional activation and early mRNA turnover of BNP in cardiocyte hypertrophy. Evidence for BNP as an

- 'emergency' cardiac hormone against ventricular over load. *J. Clin. Invest.* 1995; 96: 1280-7.
70. Dickstein K. Natriuretic peptides in detection of heart failure. *Lancet* 1997; 351: 3-4.
 71. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2002; 347: 161-6.
 72. Yoshimura M, Yasue H, Okamura K et al. Different secretion pattern of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1993; 87: 464-9.
 73. Davidson NC, Naas AA, Hanson JK et al. Comparison of atrial natriuretic peptide, BNP and N-terminal proatrial natriuretic peptide as indicators of left ventricular systolic dysfunction. *Am. J. Cardiol.* 1996; 77: 828-31.
 74. Levin ER, Gardner DG et al. Natriuretic peptides. *N. Engl. J. Med* 1998; 339: 321-8.
 75. Richards AM, McDonald D, Fitzpatrick MA et al. Atrial natriuretic hormone has biological effects in man at physiological plasma concentrations. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1988; 67: 1134-9.
 76. Cao L, Gardner DG. Natriuretic peptides inhibit DNA synthesis in cardiac fibroblasts. *Hypertension* 1995; 25: 227-34.
 77. Itoh H, Pratt RE, Dzau VJ. Atrial natriuretic polypeptide inhibits hypertrophy of vascular smooth muscle cells. *J. Clin. Invest.* 1990; 86: 1690-7.
 78. Dloras JS. Sympathoinhibitory effects of atrial natriuretic factor in normal humans. *Circulation* 1990; 81: 1860-73.
 79. Burnett JC Jr, Granger JP, Opgenorth TJ. Effects of synthetic atrial natriuretic factor on renal function and renin release. *Am. J. Physiol.* 1984; 247: 863-866.
 80. Maisel AS. B-type natriuretic peptide (BNP) levels: diagnostic and therapeutic potential. *Rev. Cardiovasc. Med.* 2001; 2: 13-8.
 81. Omland T, Bonarjee WS, Lie RT, et al. Neurohumoral measurements as indicators of long term prognosis after acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 1995; 76: 230-5.
 82. Struthers AD, Morris AD. Screening for and treating left ventricular abnormalities in diabetes mellitus: a new way of reducing cardiac deaths. *Lancet* 2002; 359: 1430-2.

83. Motwani JG, McAlpine H, Kennedy N, Struthers AD. Plasma brain natriuretic peptide as an indicator for angiotensin-converting enzyme inhibition after myocardial infarction. *Lancet* 1993; 341: 1109-13.
84. Mammalaci F, Zoccali C, Tripepi G et al. Diagnostic potential of cardiac natriuretic peptides in dialysis patients. *Kidney Int.* 2001; 59: 1559-66.
85. McDonagh TA, Morrison CE, Lawrence A, et al. Symptomatic and asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in an urban population. *Lancet* 1997; 350: 829-33.
86. Maisel AS, Krishnaswamy P, Koon F, et al. Utility of B-type natriuretic peptide (BNP) as a rapid, point-of-care test for screening patients undergoing echocardiography for left ventricular dysfunction. *Am. Heart J.* 2001; 141: 367-74.
87. Omland T, Aakvaag A, Vik-Mo H. Plasma cardiac natriuretic peptide determination as a screening test for the detection of patients with mild left ventricular impairment. *Heart* 1996; 76: 232-7.
88. Mizuno Y, Yoshimura M, Harada E, et al. Plasma levels of A- and B-type natriuretic peptides in patients with hypertrophic cardiomyopathy or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.* 2000; 86: 1036-40.
89. Qi W, Mathisen P, Kjekshus J, et al. Natriuretic peptides in patients with aortic stenosis. *Am. Heart J.* 2001; 142: 725-32.
90. Lubien E, DeMaria A, Krishnaswamy P, et al. Utility of B-natriuretic peptide in detecting diastolic dysfunction: comparison with Doppler velocity recordings. *Circulation* 2002; 105: 595-601.
91. Morrison LK, Harrison A, Krishnaswamy P, et al. Utility of a rapid B-type natriuretic peptide assay in differentiating congestive heart failure from lung disease in patients presenting with dyspnea. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 39: 202-9.
92. Bolger AP, Sharma R, Li W, et al. Neurohormonal activation and the chronic heart failure syndrome in adults with congenital heart disease. *Circulation* 2002; 106: 92-9.
93. Matsuo K, Nishikimi T, Yutani C, et al. Diagnostic value of plasma levels of brain natriuretic peptide in arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Circulation* 1998; 98: 2433-40.
94. Nagaya N, Nishikimi T, Goto Y, et al. Plasma brain natriuretic peptide is a biochemical marker for the prediction of progressive ventricular remodeling after myocardial infarction. *Am Heart J* 1998; 135: 21-8.

95. Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG, et al. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and adrenomedullin: new neurohormonal predictors of left ventricular function and prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97: 1921-9.
96. Lemos JA, Morrow D, Bentley JH, et al. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2001; 345: 1014-21.
97. Sabatina MC, Morrow DA, de Lemos JA, et al. Multimarker approach to risk stratification in non-ST elevation acute coronary syndromes. *Circulation* 2002; 105: 1760-3.
98. Ozdemir K, Altunkeser BB, Korkut B, Tokaç M, Gök H. Effect of left bundle branch block on systolic and diastolic function of left ventricle in heart failure. *Angiology*. 2004 Jan-Feb;55(1): 63-71.
99. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Jour. of Hyper.* 2007;25(6):1105-1187.
100. Anderson JE, Bardsley J, Buse JB et al. Standards of Medical Care in Diabetes—2010. *Diabetes Care* January 2010 vol. 33 no. Supplement 1 S11-S61.
101. HO KL, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: The Framingham Study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1993; 22 (suppl A): 6A.
102. Vasan RS, Levy D. Defining Diastolic Heart Failure :A Call for Standardized Diagnostic Criteria. *Circulation*. 2000;101:2118-2121
103. Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J, Weyman A. The committee on M-mode standardization of the American Society of Echocardiography: recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation* 1978; 58: 1072-83.
104. Duygu H, Türk U, Zoghi M et al. Plazma B-tipi natriüretik peptid düzeylerinin kardiyovasküler hastalıklardaki yeri ve önemi – Derleme. *Anadolu Kardiyol Derg* 2005; 5: 305-11
105. Düzenli MA, Ozdemir K, Soylu A et al. The effect of isolated left bundle block on the myocardial velocities and myocardial performance index. *Echocardiography*. 2008 Mar; 25 (3): 256-63.

106. Ozdemir K, Altunkeser BB, Daniş G et al. Effect of the isolated left bundle branch block on systolic and diastolic functions of left ventricle. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2001 Nov;14(11):1075-9.
107. Shaver JA, Rahko PS, Grines CL, Boudoulas H, Wooley CF: Effect of left bundle branch block on the events of the cardiac cycle. *Acta Cardiol* 1988; 43, 459-67.
108. Melek M, Esen Ö, Esen AM, Barutcu Đ, Onrat E, Kaya D. Tissue Doppler evaluation of intraventricular asynchrony in isolated left bundle brunch block *Echocardiography* 2006;Vol 23:No.2.
109. McCord J, Mundy BJ, Hudson MP et al: Relationship Between Obesity and B-type Natriuretic Peptide Levels: *Arch Intern Med.* 2004;164:2247-2252.
110. Karakılıç E, Kepez A, Abalı G et al. The relationship between B-type natriuretic peptide levels and echocardiographic parameters in patients with heart failure admitted to the emergency department. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2010 Apr;10(2):143-9.
111. Uusimaa P, Tokola H, Ylitalo A. Plasma B-type natriuretic peptide reflects left ventricular hypertrophy and diastolic function in hypertension *Int. J Cardiol.* 2004 Nov; 97(2): 251-6.
112. Knudsen CW, Clopton P, Westheim A, Klemsdal TO, Wu AH, Duc P, et al. Predictors of elevated B-type natriuretic peptide concentrations in dyspneic patients without heart failure: an analysis from the breathing not properly multinational study. *Ann Emerg Med* 2005; 45, 573-80.
113. Strabuzynska-Migaj E, Szyszka A, Cieśliński A: Prolonged QRS duration in patients with heart failure: relation to exercise tolerance, diastolic function and aetiology. *Kardiol Pol.* 2008 Dec;66 (12): 1251-7.
114. Ono S, Nohora R, Kambara H, Okuda K, Kawai C. Regional myocardial perfusion and glucose metabolism in experimental left bundle branch block. *Circulation* 1992; 85: 1125-31.