

**T.C.**  
**Sağlık Bakanlığı**  
**Bursa Yüksek İhtisas**  
**Eğitim ve Araştırma Hastanesi**  
**Kardiyoloji Kliniği**



**METABOLİK SENDROMUN SOL ATRİYUM**  
**FONKSİYONLARI ÜZERİNE ETKİSİ**

**Kardiyoloji Uzmanlık Tezi**  
**Dr. Alkame AKGÜMÜŞ**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Doç. Dr. Mustafa YILMAZ**

**BURSA 2012**

## İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ VE AMAÇ	3
2. GENEL BİLGİLER	4
3. GEREÇ VE YÖNTEM	19
4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	21
5. BULGULAR	21
6. TARTIŞMA	27
7. SONUÇ	29
8. ÖZET	30
9. KAYNAKLAR	32

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Uzun süredir toplumdaki en sık mortalite ve morbidite nedeni kardiyovasküler hastalıklardır. Kardiyovasküler hastalıkların temelinde yatan nedenleri öğrenmek ve etkileyen risk faktörlerini belirlemek için araştırmalar yapılmaktadır. Yapılan araştırmalarda hiperglisemi, hiperlipidemi, hipertansiyon gibi hastalıkların kardiyovasküler risk faktörleri olduğu tespit edilmiştir. Metabolik sendrom (MS), bir bulgular topluluğu olup, bu kümeyi oluşturan elemanların hepsinin altında yatan patofizyoloji koroner arter hastalığına (KAH) zemin hazırlamaktadır. Metabolik sendrom, kardiyovasküler risk insidansını yükselten, bozulmuş glukoz toleransı, hipertansiyon, dislipidemi ve abdominal yağlanmayı içeren aterosklerotik risk faktörlerinin birleşiminden oluşur (1).

Sol atriyal fonksiyon, hem normal hem de hastalıklı kalplerde büyük önem taşır. Sol atriyum yalnızca, sol ventriküler sistol esnasında kanın depolanması ve toplanması için bir rezervuar olmakla kalmaz aynı zamanda geç ventriküler dolumu arttıran bir kontraktıl pompa olarak da fonksiyon görür (2).

Kardiyak debinin sağlanmasında, sol atriyal fonksiyonların önemli katkısı mevcuttur. Sol ventrikül atım volümü; sol atriyumun pasif boşalma volümü, diyastaz ve aktif boşalma volümü ile oluşmaktadır (3,4). Sol atriyal fonksiyonlar Doppler transmitral akım hızları ile indirekt olarak incelenebilmektedir (5,6). Sol atriyal fonksiyonların değerlendirilmesinde alternatif bir yöntem de atriyal volüm ölçümleridir (7). Sol atriyum mekanik fonksiyonları, birçok klinik tabloda incelenmiştir (8-15). Buna karşın literatürde, metabolik sendromu olan hastalarda, sol atriyal mekanik fonksiyonlarını değerlendiren bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada, metabolik sendromun sol atriyum mekanik fonksiyonları üzerine olan etkileri incelenmiştir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. METABOLİK SENDROM

Kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde rol alan çeşitli risk faktörlerinin birarada bulunması metabolik sendrom olarak adlandırılmaktadır. Metabolik sendrom, aterosklerotik hastalıkların en önemli ve en sık görülen nedenleri arasında yer alır (16). Metabolik sendrom, insülin direnciyle başlayan abdominal obezite, glukoz intoleransı veya diabetes mellitus, dislipidemi, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı gibi sistemik bozuklukların birbirine eklendiği ölümcül bir endokrinopatidir (17).

İlk kez 1988'de Reaven, çeşitli risk faktörlerinin sıklıkla birarada bulunduğu dikkat çekmiş ve sendrom X olarak adlandırdığı bu beraberliğin kardiyovasküler hastalıkların gelişme riskini arttırdığını belirtmiştir (16). 1989'da Kaplan ölümcül dördü, 1992'de Haffner insüline direnç sendromu, 1993'de Van Gaal metabolik sendrom olarak adlandırmış (18). İnsülin direncinin merkezi bir rolü olduğu abdominal obezite, artmış kan basıncı ve lipid bozuklukları metabolik sendromun temel bileşenlerini oluşturmaktadır. Obezite, sedanter yaşam tarzı, sigara içimi, düşük doğum ağırlığı, adipoz doku ve bu dokudan salgılanan hormonlar, hipotalamus-hipofiz-adrenal aks bozuklukları, ilerleyen yaş, genetik ve çevresel nedenler, perinatal malnutrisyon insülin direnci gelişimi ile ilişkili bulunmuştur. Obezite, insülin direnci, kardiyovasküler hastalıklar, tip 2 diyabet ve hipertansiyon gibi metabolik sendromun çeşitli bileşenlerinde düşük dereceli inflamasyonun etkili olduğu bilinmektedir (19).

Tablo-1 Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri (17-18)

	WHO(1998)	EGIR(1999)	ATPIII(2001)	IDF(2005)
Temel özellik	DM, BGT,BAG	İD		Santral obezite
Abdominal obezite	VKİ≥30kg/m <sup>2</sup> E≥90cm K≥85cm	E≥94cm K≥80cm	E>102cm K>88çm	E≥94cm K≥80cm
Glukoz (mg/dl)	DM, BGT,BAG	≥110 mg/dl	≥110 mg/dl	≥100 mg/dl veya DM
HDL (mg/dl)	E < 35mg/dl, K< 39 mg/dl	< 39 mg/dl	E<40 mg/dl K<50 mg/dl	E<40 mg/dl K<50 mg/dl
TG (mg/dl)	> 150 mg/dl	≥ 150 mg/dl	≥ 150 mg/dl	≥ 150 mg/dl
KB (mmHg)	> 140/90 mmHg	≥140/90mmHg	≥130/85mmHg	≥130/85mmHg
Diğer	Mikroalbüminüri			

WHO: World Health Organization, EGIR: European Group for the Study of Insulin Resistance, IDF: International Diabetes Foundation, ATPIII: Adult Treatment Panel III  
DM: Diyabetes Mellitus, BGT: Bozulmuş Glikoz Toleransı, BAG: Bozulmuş Açlık Glikozu, İD: İnsülin Direnci, VKİ: Vücut Kitle İndeksi, E: Erkek, K:Kadın

Metabolik sendrom prevalansı erişkinlerde ortalama %22 olarak bildirilmektedir. Prevalans yaş ile artmakta, 20-29 yaş gurubunda % 6.7, 60-69 yaş gurubunda ise % 43.5 oranında görülmektedir. TEKHARF çalışmasına göre, 2000 yılı

itibariyle Türkiye genelinde 30 yaş ve üzerindeki 9.2 milyon kişide metabolik sendrom mevcuttur ve koroner arter hastalığı geliştiren bireylerin % 53'ü aynı zamanda metabolik sendrom hastasıdır. Ülkemizde metabolik sendrom görülme sıklığı, erkeklerde % 28, kadınlarda ise % 40 gibi oldukça yüksek değerlerdedir. Ülkemizde, 2004 yılında yapılan METSAR (Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması) sonuçlarına göre 20 yaş ve üzerindeki erişkinlerde metabolik sendrom sıklığı % 35 olarak saptanmıştır. Bu araştırmada kadınlarımızda metabolik sendrom sıklığı erkeklere göre daha yüksek bulunmuştur (kadınlarda % 41.1, erkeklerde % 28.8) (20).

## 2.2. İNSÜLİN DİRENCİ

İnsülinin esas fonksiyonu enerji homeostazisini kontrol etmektir. İnsülin, bu görevini yaparken üç temel dokuda etkinlik gösterir: karaciğer, yağ ve kas dokusu. İnsülinin biyolojik etkilerini gösterebilmesi için, pankreas  $\beta$  hücrelerinden sekrete edilmesi, karaciğer yoluyla sistemik dolaşıma katılması, dolaşımdan interstisyuma geçmesi ve hedef dokulara ulaşarak hücrelerin membranında bulunan spesifik reseptörlerle ilişkiye girmesi gereklidir. İnsülin reseptörü ile birleşen insülin, hücre içerisine alınarak etkisini gerçekleştirecek bir seri postreseptör olayı tetikleyecektir. Bu basamakların herhangi birinde veya birkaçında oluşabilecek bir aksama, organizmanın insüline normalin altında yanıt vermesiyle sonuçlanacaktır.

Yağ dokusunda (özellikle visceral) meydana gelen bazı değişiklikler metabolik sendromda önemli rol oynar. Artan yağ dokusunun makrofajlar tarafından infiltrasyonu serbest yağ asidi serbestleşmesine leptin ve adiponektin hormonlarının IL-6 ve Tümör nekrozis faktör  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) salınımına neden olur. Serbest yağ asitleri, periferik dokulardaki glikoz kullanımını azaltır ve pankreas  $\beta$  hücrelerinin apoptozuna neden olur.

Leptin, sitokin yapısında, miktarı yağ dokusu oranında artan bir moleküldür. Obez bireylerin hipotalamusundaki leptin direnci, iştahı azaltan katabolik yolu ve enerji tüketimini bozar dolayısıyla kilo artar. Leptinin diğer bir etkisi santral sinir sistemi ve böbrekte sempatik sinir sisteminin aktivasyonudur. Ayrıca leptin inflamatuvar sitokinleri

arttırır. Adiponektin ise yağ hücrelerinden salınan insüline duyarlaştırıcı bir proteindir. Obezlerde ve metabolik sendromda seviyesi azalır.

TNF- $\alpha$  ve IL-6'nın obezitenin derecesi ile doğru orantılı arttığı gösterilmiştir. IL-6'nın %30'unun kaynağı visseral ve ciltaltı yağ dokudur. IL-6'nın artışı CRP başta olmak üzere diğer mediyatörleri etkinleştirerek ateroskleroza ve damar hasarına neden olur. Yağ dokusu makrofajları tarafından sentezlenen TNF- $\alpha$  insülin direnci oluşturur. TNF- $\alpha$ , reseptör düzeyinde insülin sinyalizasyonunu bozar böylece lipoliz ve serbest yağ asitleri artar adiponektin salınımı azalır (18).

Deri altı yağ dokusundan dolayı kalınlaşmış bel ile viseral yağ toplanmasından dolayı olan bel kalınlaşması farklıdır (21). Abdominal yağ dokusunun artması durumunda, yağ dokusundan çıkan serbest yağ asitleri portal sirkülasyonla karaciğere gelir. Abdominal deri altı yağ dokusu lipoliz ürünleri sistemik sirkülasyona geçer. Böylece hepatik metabolizmaya direkt etkisi olmaz (glikoz yapımı, lipid sentezi, fibrinojen gibi protrombotik proteinlerin sekresyonu) (22).

Aterojenik dislipidemi, yüksek trigliserid düzeyi (>150mg/dl), düşük HDL kolesterol düzeyi (kadında<50mg/dl, erkekte<40mg/dl) ve artmış küçük yoğun LDL partikülleri ile karakterizedir. Bu sendromda, total nonHDL kolesterol düzeyi yükselmiş olabilir, genellikle gerçekte LDL kolesterol düzeyi anlamlı olarak artmamıştır. İnsülin direnci olan hastalarda lipid değişikliklerini değerlendirirken, insülinin serbest yağ asitleri metabolizması üzerinde ve trigliserid zengin çok düşük dansiteli lipoprotein partiküllerinin yapımında düzenleyici rolünün olduğu gözönüne alınmalıdır. Hipertrigliseridemi, insülin direnci durumunun en iyi yansımasıdır ve metabolik sendrom tanısı için önemli kriterlerden biridir. Metabolik sendromda gözlenen diğer majör lipoprotein bozukluğu, HDL kolesterol düşüklüğüdür. Kan seviyesindeki düşme, HDL yapısı ve metabolizmasındaki değişiklikten kaynaklanmaktadır. Açlık trigliserid düzeyi >180mg/dl olan bütün hastalarda küçük yoğun LDL hakimiyeti vardır (23). LDL yapısındaki bu değişiklik esterifiye olmuş ve esterifiye olmamış kolesterol ve fosfolipitteki rölatif kayıpla ilişkilidir (24,25). Küçük yoğun LDL, LDL' den daha aterojeniktir.

Metabolik sendromlu hastaların üçte birinde hipertansiyon (HT) görülür. İnsülin direncinin HT ve diğer kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde etkili olduğu bilinmektedir. İnsülin, normal kilodaki bir kişiye verildiği zaman vazodilatasyon oluşturur. Fakat insülin direnci durumunda bu etkisini kaybeder (26). Ayrıca insülin böbrekte sodyum retansiyonu üzerine etkilidir. İnsülin direnci durumunda bu etkisi devam eder (27). İnsülin, sempatik sistem aktivitesini de artırır. Bu etki insülin direnci durumunda da devam eder (28). İnsülin direncinin tedavi edilmesi ile kan basıncında düşme görülmektedir.

Sempatik sinir sisteminin aşırı aktivitesi obezlerde sıkça görülen bir durumdur. Bu kişilerde plazma norepinefrin düzeyi ve kas sempatik aktivitesi obez olmayanlara kıyasla artmıştır. Metabolik sendromda uzun süreli sempatik aktivite artışı kan basıncını değişik birçok mekanizma üzerinden artırır: 1-Renal tübüllerde sodyum geri emilimi artar. 2-Sistemik vazokonstüksiyon veya arterioller yeniden şekillenme meydana gelir. 3-Damar duvarına doğrudan trofik etki yapar.

Metabolik sendromda damar duvarı yapılarının glikolizasyonu büyük arter sertleşmesinde önemli rol oynar. Bozulmuş açlık glikozu olan bireyler aort sertliği normal popülasyona göre artmıştır (18).

### 2.3. NORMAL KALP DÖNGÜSÜ

Kalp, dokuların ihtiyaç duyduğu kanı normal doluş basınçları altında pompalayarak, görevini kontraksiyon, relaksasyon ve doluş evrelerinden oluşan bir döngü içinde yerine getirir. Hem sistol hem de diyastol kendi içinde her biri enerji gerektiren ve farklı görevleri olan evrelerden oluşmuştur (29).

### **Sistolik Fazlar:**

**İzovolümik kontraksiyon fazı:** Birinci kalp sesinin başlaması ile başlar ve semilunar kapakların açılmasına kadar devam eder.

Ventriküllerin içinde oluşan sistolik basınç, henüz kan ventrikülden atılmadan yükselerek atriyal basınçları geçer ve bunun sonucunda da mitral ve triküspid kapaklar yukarıya doğru itilerek kapanır. Bu faz esnasında ventrikül basıncı henüz aort ve pulmoner arter basıncı değerlerine ulaşmamıştır ve semilunar kapaklar kapalıdır.

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

### **Diyastolik Fazlar:**

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

**Hızlı Doluş Fazı:** Erken diyastolik hızlı doluş fazı mitral kapak açılması ile başlar ve ventrikül içi basınç sol atriyum basıncına eşitlendiğinde veya bunu geçtiğinde sona erer. Mitral kapağın açılması ile birlikte sol ventriküle hızla kan doluşu olur. Bu

dolum birkaç mmHg atriyoventriküler basınç farkı ile pasif olarak gerçekleşir. Ancak atriyoventriküler kan akımının hızı; atriyoventriküler basınç farkı yanında, her iki boşluğun kompliyanslarına/esneyebilirliğine ve ventrikül gevşemesine bağlıdır ve bu faktörler sol ventrikül erken diyastolik doluşunda sol atriyum basıncından çok daha önemli yere sahiptir. Her ne kadar pasif doluş fazı olarak adlandırılrsa da ventrikül gevşemesi enerji gerektiren bir süreçtir ve bu fazda ATP harcanır. Sol atriyum basıncı kanın sol ventriküle geçmesi ile azalır ancak ventrikül gevşemesi sayesinde, ventrikül basıncı da kan doluşunun başlamasının hemen sonrasında birkaç mmHg düşer, en düşük değerlerine ulaşır ve hızlı doluş devam ettirilir. Kan sol ventriküle geçtikçe ventrikül içi basınç artmaya başlar. Başlangıçta dengelenebilen basınç değeri miyokard gevşemesinin de azalması ile hızla yükselmeye başlar. Sol atriyum basıncındaki düşüş, sol ventrikül basıncındaki artış sonucunda atriyoventriküler basınç farkı ve dolayısıyla kanın sol ventriküle doluşu giderek azalır. Normalde sol ventrikül diyastolik doluşunun yaklaşık olarak %80' i bu safhada olmaktadır.

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

**Geç Dolum Fazı:** Sinüs ritminde sol atriyal elektriksel uyarısı sonrası sol atriyal kasılma oluşur. Atriyal kasılma yeni bir transmitral basınç farkı oluşturup, diyastazis fazında yarı açık konuma gelen mitral yaprakçıkları tekrar açarak, geç diyastolde kanın atriya'dan ventriküle geçişini sağlar. Bu dönem geç dolum fazı olarak adlandırılır ve normal kalplerde tüm sol ventrikül doluşunun %15-20' si bu dönemde gerçekleşir. Atriya'da kasılmasının olmadığı atriyal fibrilasyon varlığında bu katkı ortadan kalkar (30).

## 2.4. DİYASTOLİK DİSFONKSİYON

Sol ventrikül kontraksiyon ve relaksasyonun normal sürdürülebilmesi için hücre içi kalsiyum iyonunun( $Ca^{+2}$ ) geçici olarak artıp azalması zamanında olmalıdır (31). Hücresel aksiyon potansiyeli sarkoplazmik retikulumdan pasif olarak  $Ca^{+2}$ , un sitozole geçmesine neden olur ve sonrasında  $Ca^{+2}$  /troponin/aktin/miyozin kaskadı aktive olur, sonuçta kontraksiyon meydana gelir (32,33). Relaksasyon ise sarkoplazmik retikulumdan salınan adenosin trifosfataz (SERCA-2) isimli bir enzim aracılığı ile  $Ca^{+2}$ , un troponinden ayrılması ile başlar (34). Sarkoplazmik retikuluma SERCA-2' nin yakınında fosfolamban isimli bir protein bulunur. Fosfolamban cAMP bağımlı protein kinazlar ile fosforillenerek stimüle olur ve SERCA-2' tarafından  $Ca^{+2}$ , un sarkoplazmik retikuluma geri alınımını artırır.  $Ca^{+2}$ , un geri alınımında yetersizlik olduğunda relaksasyon hızında yavaşlama olur. Kalp kası hücrelerini ilgilendiren bozukluklar sonucunda sitozoldeki diyastolik  $Ca^{+2}$  miktarı artmakta, ventriküllerin esnekliği ve gevşemesi bozulmaktadır (35).

Kalbin fizyolojik olarak 2 önemli diyastolik özelliği vardır;

- a. relaksasyon
- b. sertlik.

### A.RELAKSASYON:

Relaksasyon, kontraksiyonun bitişiyle başlayan, izovolümik relaksasyon ile erken diyastolik dolun periyotlarını içeren dinamik bir süreçtir. Relaksasyonda kontraksiyon için gerekenden daha fazla enerjiye gereksinim vardır (36).

*Relaksasyon hızına etkili olan faktörler:*

I. Kalp hızı; Kalp hızının artışı  $Na^+$  un hücre içine girişini artırır. Hücre içine giren  $Na^+$  reverse ekschanger ile hücre dışına çıkarken  $Ca^{+2}$ , un hücre içine girmesine yol açar, sarkoplazmik retikulumdan daha fazla  $Ca^{+2}$  salınımını sağlar. Kalp hızı artışıyla fazla

miktarda biriken  $Ca^{+2}$  tekrar hücre dışına çıkması gerekir. Bu sağlanamadığından diyastol kısalır, sistol uzar (37).

2. inotropik durum;  $\beta$ -reseptör aktivitesiyle (+) inotropik stimülasyon hem sistolde kasılmaya hem de relaksasyon hızında artışa yol açar (37).

3. Relaksasyonun uniform olmaması; anormal elektriki stimülasyon ve/veya kontraktiledaki bölgesel farklılıklar sonucu oluşan asenkronizasyon, relaksasyon üzerine olumsuz etkilidir (38).

4. Yüklenme durumları; ventrikül yüklenmesi, basınç yüklenmesinde olduğu gibi ejeksiyonun ortasından önceki erken sistol döneminde oluşursa, aktif gerilmedeki bu artış yanında sistol süresinde uzama ve relaksasyonda gecikme olur. Diğer yandan, hızlı volüm yüklenmesiyle geç sistolde yüklenme oluşmasıyla aktif gerilim azalırken relaksasyon daha hızlı olur (39).

5. Sol atriyum ile sol ventrikül arasında gradiyent; mitral kapakların açılım anındaki sol atriyum basıncı ve erken diyastoldeki intraventriküler gradiyent, oluşturdukları ventriküler emici etki ile diyastolik dolun hızını pozitif olarak etkilerler (40).

*Relaksasyonu yavaşlatan mekanizmalar:*

1. Sol ventrikül hipertrofisi(LVH); sarkoplazmik retikulum tarafından kalsiyum alımının geciktiği gösterilmiştir (41). LVH'lilerde egzersiz ile mevcut diyastolik doluş özellikleri daha da bozulur; böylece egzersiz LVH'lilerde hem sol ventrikül diyastol sonu basınç artışı hem de atım volümü düşüşü oluşturarak egzersiz kapasitesini anlamlı derecede azaltır.

2. İskemi; Sarkoplazmik retikulum tarafından kalsiyum alımı enerji gerektirdiği için, reversibl iskemi durumlarında relaksasyon bozulabilir (42).

3. Sol ventrikülün aşırı basınç yüküne maruz kalması; afterload artışı ve sonuçta relaksasyon yavaşlamasına sebep olur.

4. Asenkronizasyon (42).

5. Anormal kalsiyum akımı (42)

## B. SERTLİK

Sol ventrikül duvarının diyastolik sertliği, relaksasyon gibi dinamik bir olay değil fakat potansiyel bir özelliktir ve diyastolun geç döneminde etkilidir (43).

*Sol ventrikül kompliyansına etkili faktörler:*

1. Ventrikül geometrisi
2. Ventrikül duvar kalınlığı; kalp duvarını oluşturan yapılarda intrinsek sertlik artışı olmaksızın kavite içi sertlikte artış oluşur.
3. Kalp dokusunun intrinsek mekanik özellikleri; fibroz skarlaşma veya amiloid infiltrasyonu gibi durumlar, duvar kalınlığında artış oluşturarak veya oluşturmaksızın kalp kasının intrinsek sertliğini artırır.
4. Ventrikül doluşuna perikardın etkisi; Akut volüm yüklenmesinde ve akut kalp yetmezliğinde perikardın ventriküllerin diyastolik özellikleri üzerine önemli etkileri olduğu yapılan deneysel çalışmalarda gösterilmiştir; kalpteki volüm artışı perikardın genişleme kapasitesini aşınca intraperikardiyal basınç artar ve perikard restriktif etki yapar. Afterloadu düşüren nitroprussit tedavisiyle ventriküler dolum basınçlarının düşürülmesi, perikardın bu restriksiyon özelliğini ortadan kaldırır. Kronik volüm yüklenmesinde ise perikardın sol ventrikül üzerine diyastolik restriksiyon etkisi ihmal edilebilecek düzeydedir, çünkü perikard genişleyen kalbe uyum sağlar (44,45).

*Ventrikül sertliğini arttıran durumlar:*

1. Ventrikül doluş basıncının artışı (46);
  - Akut aort yetmezliği (AY)
  - Akut mitral yetmezliği (MY)
2. Ventrikülün ekstrensek kompresyonu (kardiyak tamponad gibi)
3. Ventrikül duvarının intrinsek sebepleri;
  - (Fibrozis, amiloidoz, hemosiderozis, sol ventrikül hipertrofisi, iskemi)
4. Kronik kalp hastalıkları;
  - Volüm yüklenmesi (47); AV-fistül, AY, MY

Basınç yüklenmesi; hipertansiyon (48), aort darlığı (49) vb.

5. Miyokard infarktüsü (MI); infarktüsde kompleks değişiklikler olmaktadır. infarktüs sahasında; başlangıçta ödem, fibrosellüler infiltrasyon, daha sonra fibroz skar oluşumuyla nekrotik doku sertleşmesi ve en sonunda ise remodeling (yeniden şekillenme) gelişimiyle basınç volüm eğrisi sağa doğru kayar.

6. Restriktif ve/veya yaygın fibrozis bulunan dilate kardiyomiyopati (50)

Sol ventrikül relaksasyonu tamamlandıktan sonra sol ventrikül dolumunun geri kalanı daha pasif sol ventrikül özellikleriyle gerçekleşir. Bunlar sarkomerik proteinler ve kollajen başta olmak üzere interstisyel kardiyak elementlerin oluşturduğu miyokardiyal kompliyans ve perikard gibi eksternal elementlerin oluşturduğu sol ventrikül odacık kompliyansıdır (51).

Diyastolik fonksiyonları değerlendirmede transtorasik ekokardiyografi kolay uygulanabilir, teşhis ve takipte çok faydalı olan, tekrarlanabilir ve ucuz bir tetkiktir. Transmitral ve pulmoner ven pulsed wave (PW) Doppler akımlarının incelenmesi klasik metot olarak kabul edilmektedir (52).

### **Transmitral Akımın PW Doppler Analizi**

Mitral akımın PW Doppler analizinde 4 klasik periyot izlenmektedir, bu periyotlar sırasıyla izovolümik relaksasyon periyodu, hızlı doluş periyodu, diyastazis, atriyal katkıdır (52).

#### **1-İzovolümik Relaksasyon Periyodu (İVRZ)**

Aort kapağının kapanmasından mitral kapağın açılmasına kadar geçen süredir ve PW Doppler kaydı ile aort ileri akımının bittiği noktadan mitral diyastolik akımın başladığı nokta arası olarak belirlenir. Aort kapağının kapanması ve mitral kapağın açılması üzerine etkili olan bütün faktörlerden etkilenir. İVRZ için 50 yaş altındaki kişilerde 65-90 msn ve 50 yaş ve üstü kişilerde 70-110 msn arası değerler normal kabul edilir.

## 2- Hızlı Doluş Periyodu

Mitral kapağın açılması ve kanın basınç farkı ile sol ventrikül'e hızlı doluşunu gösterir. Ortaya çıkan PW Doppler dalgası E dalgası olarak adlandırılır. E dalgası, E akım hızı, hız zaman integrali ve E dalgası deselerasyon zamanı (DZ) değeri ile ifade edilir. DZ; E akım hızının pik değere ulaşmasından, sıfırlanma noktasına kadar geçen süre olarak tanımlanmaktadır ve diyastolik disfonksiyonu belirlemede önemli bir parametredir.

## 3-Diyastazis

Hızlı doluş sonrası sol atriyum ve sol ventrikül arasındaki basıncın eşitlenmesi halinde akımın en aza indiği periyoddur ve yavaş doluş fazı olarak tarif edilir.

## 4-Atriyal Katkı

Diyastolun sonuna doğru atriyum kasılarak içinde kalan sol kanı sol ventriküle atar. Oluşan PW dalgası A dalgası olarak adlandırılır. A dalgası; akım hızı, süresi ve hız-zaman integrali olarak değerlendirilir.

## Mitral Akım PW Doppler Paternleri

Örnekleme volümünün mitral yaprakçık uçlarına yerleştirilmesi ile elde edilen PW Doppler kaydında 5 farklı formda mitral kapak akımı saptanabilir (52).

### 1. Normal Patern

Genç ve sağlıklı kişilerde görülen patern olup, E dalgası akım hızı (E)'nin A dalgası akım hızı (A)'na oranının (E / A) 1'den büyük olması ve DZ'nin  $200 \pm 40$  msn arasında olması ile tanımlanır. Normal değerler 50 yaş üstü ve altı olmak üzere 2 gruba ayrılabilir. 50 yaş altı genellikle E / A oranı  $> 1$ , DZ  $> 150$  msn ve 50 yaş üstü E / A  $> 0,8$  normal değerler olarak kabul edilir.

2. Uzamış Gevşeme Paterni (Evre 1 sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu LVDD)  
E / A < 1, E akım hızında azalma, A akım hızında artma, DZ ve İVRZ' de uzama ile karakterizedir. Gevşeme hızındaki yavaşlama erken doluş hızında yavaşlamaya neden olur, atriyal katkının artmasına bağılı olarak da A dalgası akım hızında artma izlenir. En sık olarak hipertansiyon hastalarında gözlenmekte olan bir paterndir.

3. Pseudonormal (Yalancı Normal) Patern (Evre 2 LVDD)

Gevşemedeki uzamaya esneyebilirlikteki azalmanın da eklenmesi ile ortaya çıkan, sol ventrikül doluş basıncının normalin üst sınırını aşmaya başladığı safhadır. Normal PW Doppler mitral akım örneğini taklit ettiğinden bu paternin normal paternden mutlaka ayırt edilmesi gerekmektedir.

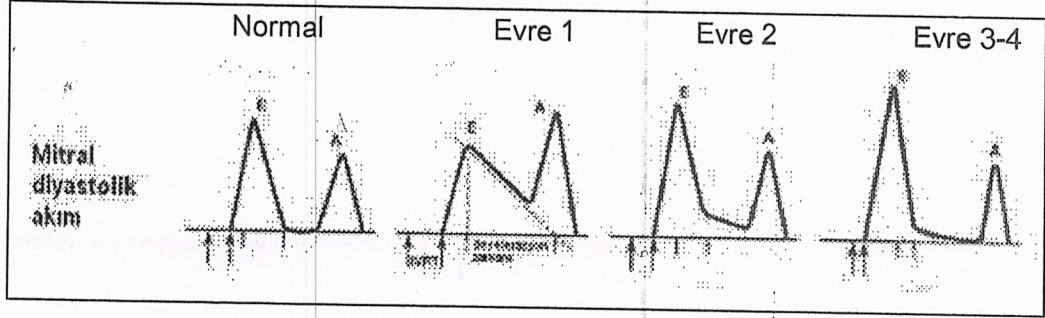
4. Restriktif Patern (Evre 3 LVDD)

Sol ventrikülün gevşeme ve esneme özelliğinin kaybolduğı bu safhada miyokard stifnes ve duvar kalınlığında artış ön plandadır. Sol ventrikül doluş basıncında artma sonucunda sol atriyum basıncında artma ortaya çıkar. Mitral kapağın açılması ile birlikte hızlı ve kısa süreli erken diyastolik doluş oluşur ve bu patern E akım hızının 1m/s'den yüksek olması, DZ'ında kısalma (<150ms) ile karakterizedir. Atriyal katkı sol ventrikül diyastol sonu basıncının artması nedeni ile azalmıştır ve E / A oranı > 2 olarak izlenir.

5. İleri Restriktif Patern (Evre 4 LVDD)

İleri derecede düşük esneyebilirlik ile karakterizedir. LV diyastol sonu basıncı ciddi olarak artar ve LV basıncının LA basıncını aşması nedeni ile atriyal akım dalgası yok denecek kadar azalmıştır. Bu ileri safhada atriyal dokuda yüksek basıncın bir sonucu olarak ortaya çıkan atriyal fibrozis nedeni ile atriyal sistolik fonksiyonlarda azalmaya bağılı olarak atriyal sistolik yetersizlik vardır. Bu patern sol ventrikül sistolik fonksiyonlarına bağılı olmaksızın kötü prognozla ilişkilidir (53).

Şekil-1 Mitral diyastolik akım örnekleri

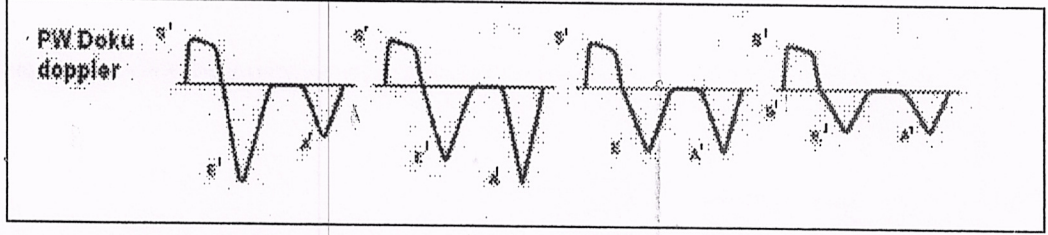


#### Doku Doppler (Tissue Doppler) Görüntüleme

Temel prensibi, örnek volümün konulduğu miyokard alanına ait olan sistolik ve diyastolik hareket hızlarının görüntülenmesidir. PWDD metodu ile bir kardiyak siklus boyunca oluşan sistolik (S'), erken diyastolik (E) ve geç diyastolik (A') dalgaları görüntülenir(54). Diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesinde özellikle mitral anulusun septum ve lateral duvar ile kesiştiği miyokard bölgelerinin sol ventrikülün global diyastolik fonksiyonlarını yansıttığı saptanmıştır (54,55). Bu yöntem ile sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarının hem segmenter hem de global olarak değerlendirilmesi mümkün olmaktadır.

Özellikle pseudonormal paternin, normal paternden ayrılmasında PWDD çok faydalıdır. Pseudonormal patern ve restriktif paternde transmitral E akım hızı artış gösterirken, anulustan alınan PWDD kayıtlarında E' ve A' akım hızlarında azalma izlenir. Pseudonormal paternde E / A oranı 1'den büyük olduğu halde E' / A' oranı küçük olur (Şekil-2). Restriktif paternde de E / A > 2 olmasına rağmen, hem E' hem de A' hızları birlikte giderek azalır (55).

Şekil-2 Doku Doppler Örnekleri



Kardiyak debinin sağlanmasında ve sol ventrikül dolumunda sol atriyum fonksiyonlarının önemli katkısı mevcuttur. Sol atriyum sol ventrikül dolumunu, pasif boşalma, diyastaz ve aktif boşalma olmak üzere üç fonksiyon ile sağlar. Sol ventrikülün yapısal ve fonksiyonel durumu, bu üç fonksiyon üzerine etki ederek, sol atriyumun fonksiyonunu ve yapısını değiştirir. Sol atriyum büyüklüğü ileride gelişebilecek atrial fibrilasyon, inme ve ölümle yakından ilişkilidir.

Sol atriyumun mekanik boşalma fonksiyonları birçok patolojik durumdan etkilenmektedir. Sol ventrikül diyastolik fonksiyon bozukluğunda, konjestif kalp yetersizliğinde, mitral darlığı ve yetmezliğinde sol atriyal boşalma fonksiyonlarında buna uygun değişikliklerin varlığı gösterilmiştir (11-15). Metabolik sendromda hastaların sahip olduğu risk faktörlerinden ötürü, sol atrial fonksiyonların değerlendirilmesi önem arz etmektedir. Buna karşın literatürde, bu konuda yapılmış çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada metabolik sendromun, sol atriyum mekanik fonksiyonları üzerine olan etkileri değerlendirilmiştir.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya, Ağustos 2010 - Ağustos 2011 tarihleri arasında Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji polikliniğine başvuran, metabolik sendrom tanısı konan 30-50 yaş arası 32 hasta (Grup 1) ve metabolik sendrom tanı kriterlerini taşımayan 32 sağlıklı kontrol grubu (Grup 2) dahil edildi. Hastalardan Şevket Yılmaz Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu tarafından onaylanan çalışma protokolüne uygun olarak bilgilendirilmiş yazılı onamları alındı.

Hastaların anamnezleri, eşlik eden sistemik hastalıkları, fizik muayene bulguları, 12 kanallı elektrokardiyografileri (EKG), ekokardiyografik değerlendirmeleri kayıt edildi.

Metabolik Sendrom tanısı NCEP/ATP III kriterlerine göre konuldu;

1. Bel çevresi; kadın  $\geq 88$  cm, erkek  $\geq 102$ cm
2. HDL-K (yüksek dansiteli kolesterol): Kadınlarda  $<50$ mg/dL, erkeklerde  $<40$  mg/dL
3. Trigliserid (TG)  $\geq 150$  mg/dL
4. Kan basıncı  $\geq 130/85$  mmHg
5. Açlık Kan Şekeri  $\geq 110$  mg/dL

5 kriterden 3 tanesi olması durumunda, metabolik sendrom kabul edildi.

Orta veya ileri kapak darlığı, orta veya ileri kapak yetersizliği, kardiyomyopati, sinüs ritmi dışı ritm, sol dal bloğu, miyokard infarktüs öyküsü, angina pectoris, konjenital kalp hastalığı, kalp yetersizliği, akciğer hastalığı, pulmoner hipertansiyon, perikarditi olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastaların boy ve kilo ölçümleri yapıldı. Vücut yüzey alanı (VYA); vücut ağırlığı (kg)<sup>0,425</sup> × boy(cm)<sup>0,725</sup> × 0,007184 formülüne göre hesaplandı.

Tüm hastalardan sırt üstü yatar pozisyonda 12 derivasyonlu yüzey EKG'leri elde edildi. EKG kayıtları 25mm/s hızında, 10mm/mV amplitüdünde yapıldı.

Tüm ekokardiyografik değerlendirmeler, Vivid 7 Pro cihazı ve 3.5 Mhz transduser kullanılarak yapıldı. Tüm ölçümler, Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti

klavuzunun önerileri doğrultusunda yapıldı (56). Ekokardiyografik görüntü ve kayıtlar parasternal uzun eksen, apikal dört boşluk, apikal iki boşluk görüntülerde sol yan dekübit pozisyonda ve istirahat halinde alındı. Sol ventrikül diyastol sonu volüm (LVDSV), sol ventrikül sistol sonu volüm (LVSSV), atım volümü ve ejeksiyon fraksiyonu apikal dört boşluk görüntüden modifiye Simpson metoduyla ölçüldü. Sol atriyum (LA) maksimum transvers çap ve vertikal uzunluğu apikal dört boşluk görüntüden elde edildi.

Sol atriyum volümleri apikal dört boşluk ve iki boşluk görüntülerden biplan alan uzunluk yöntemi kullanılarak hesaplandı. Sol atriyal maksimal volüm (LAVmax) mitral kapağın tam açıldığı anda, sol atriyal minimal volüm (LAVmin) mitral kapağın tam kapandığı anda ve sol atriyal sistol öncesi volüm elektrokardiyografide p dalgasının başında (LAVp) ölçüldü. Tüm ölçümler ardışık üç kalp atımı esnasında tekrarlanılarak ortalamaları alındı. Tüm volümler daha sonra vücut yüzey alanına bölünerek düzeltildi. Sol atriyal fonksiyonlar, aşağıdaki formülasyon ile saptandı( 8,9,10,57).

- 1- LA pasif boşalma volümü (LAPEV) = LAV max - LAVp
- 2- LA pasif boşalma fraksiyonu (LAPEF) = LAPEV / LAVmax
- 3- Conduit Volume (CV) = Sol ventrikül atım volümü - (LAVmax-LAVmin)
- 4- LA aktif boşalma volümü (LAAEV) = LAVp - LAVmin
- 5- LA aktif boşalma fraksiyonu (LAAEF) = LAAEV / LAVp
- 6- LA total boşalma volümü (LATEV) = LAVmax - LAVmin
- 7- LA total boşalma fraksiyonu (LATEF) = LATEV / LAVmax

Transmitral akım parametrelerinden pulsed wave (PW) ile erken diyastolik akım velositesi (E), geç diyastolik akım parametresi (A), E/A oranı, deselerasyon zamanı ölçümü yapıldı. Evre 2 diyastolik disfonksiyon (pseudonormal) grubunu belirlemek amacıyla hastalara valsalva manevrası yaptırılarak ölçüm tekrarlandı.

## 4- İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel değerlendirme bilgisayar ortamında SPSS (Statistical Package for the Social Sciences ver. 10.0, SPSS Inc, Chicago, Illinois, USA) programı kullanılarak yapıldı. Kategorik değişkenler ki-kare veya Fisher'in kesin ki-kare testiyle, normal dağılım gösteren sürekli değişkenler Student t testi, normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenler Mann-Whitney U testi kullanılarak değerlendirildi. Kategorik değişkenler yüzde, sürekli değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma olarak ifade edildi. Sol atriyal aktif boşalmanın metabolik sendrom bileşenleri ile olan ilişkisi lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi ve tek değişkenli lojistik regresyon analizinde anlamlı bulunan parametreler çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile tekrar değerlendirildi. Tüm değerlendirmelerde  $p < 0.05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## 5- BULGULAR

Grup I ile grup II arasında yaş, cinsiyet kalp hızı açısından anlamlı fark bulunmadı. Grup I' de vücut yüzey alanı, bel çevresi daha fazla idi ( $p < 0,001$ ). Grup I' in kan basıncı değerlerinin belirgin daha yüksek olduğu bulundu; sistolik kan basıncı sırasıyla;  $144 \pm 15$  mmHg ve  $120 \pm 15$  mmHg, diyastolik kan basıncı sırasıyla;  $90 \pm 10$  mmHg ve  $74 \pm 10$  mmHg olarak ölçüldü ( $p < 0.001$ ).

**TABLO-1 Hasta ve kontrol grubun demografik ve klinik özellikleri**

	Grup I (n=32)	Grup II (n=32)	P değeri
YAŞ (Yıl)	40±8	40±6	AD
CİNSİYET ERKEK / KADIN	20 /12	18 /14	AD
VÜCUT YÜZEY ALANI (m <sup>2</sup> )	2.02±0.16	1.81±0.16	<0.001
BEL ÇEVRESİ (cm)	108±10	92±8	<0.001
SİSTOLİK KB (mmHg)	144±15	120±15	<0.001
DİYASTOLİK KB (mmHg)	90±10	74±10	<0.001
KALP HIZI (atım / dakika)	78±7	77±5	AD

AD: Anlamlı değil

Grup I'de açlık kan şekeri 112±28 mg/dl, total kolesterol 218±45 mg/dl, trigliserid 275±130 mg/dl (p<0.001), LDL kolesterol 130±40 mg/dl (p=0.01), değerlerinin daha fazla, HDL kolesterol değerlerinin ise anlamlı derece daha az olduğu bulundu (p< 0.001) (Tablo-2)

**TABLO 2: Hasta ve kontrol grubun biyokimyasal parametreleri**

	Grup I (n=32)	Grup II (n=32)
AÇLIK KAN ŞEKERİ (mg/dl)	112±28*	88±10
TOTAL KOLESTEROL(mg/dl)	218±45*	178±30
LDL(mg/dl)	130±40 <sup>+</sup>	110±25
HDL(mg/dl)	35±8*	47±8
TRİGLİSERİD(mg/dl)	275±130*	123.81±80.97

\*p< 0,001 ; +p=0,01;

LDL: Low density lipoprotein; HDL:High density lipoprotein

Grup 1 içerisinde NCEP/ATPIII kriterlerine göre metabolik sendrom bileşenlerinin dağılımı incelendiğinde; 26 (% 80) hasta hipertansif, 15 (% 45) hastada yüksek kan glukoz düzeyi, 30 (% 95) hastada düşük HDL düzeyi, 28 (% 85) hastada hipertrigliseridemi, 30 (% 95) hastada geniş bel çevresi olduğu saptandı.

Grup I' de interventriküler septum kalınlığı, sol ventrikül posterior duvar kalınlığı ve sol atriyum çapı fazla bulundu ( $p < 0.001$ ). Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF), sol ventrikül diyastol sonu çap (LVDSÇ), sol ventrikül sistol sonu çap (LVSSÇ), sol ventrikül atım volümü (LVSV), sol ventrikül sistol sonu volüm (LVSSV) ve sol ventrikül diyastol sonu volüm (LVDSV) değerleri açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı.

Her iki grubun Transmitral PW Doppler akım parametreleri karşılaştırıldığında; İVRZ ( $p=0.01$ ) ve Mitral A velositesi ( $<0.01$ ) grup I'de belirgin derecede fazla, Mitral E velositesi ( $<0.01$ ), E/A oranı ( $<0.001$ ) belirgin derecede az, deselerasyon Zamanı (DZ) açısından ise aralarında anlamlı fark bulunmadı (Tablo-3).

**Tablo-3 Sol ventrikül ekokardiyografik parametreleri**

	<b>Grup I</b>	<b>Grup II</b>	<b>P Değeri</b>
<b>LVEF (%)</b>	68±6	71±7	AD
<b>LVDSÇ (mm)</b>	46±0.4	45.5±0.3	AD
<b>LVSSÇ (mm)</b>	29.5±0.4	29±0.4	AD
<b>İVSK (cm)</b>	1.0±0.09	0.85±0.15	< 0.001
<b>Posterior Duvar kalınlığı (cm)</b>	0.96±0.1	0.82±0.15	< 0.001
<b>LVDSV ( cm<sup>3</sup>/m<sup>2</sup>)</b>	44±7	44.5±5	AD
<b>LVSSV ( cm<sup>3</sup>/m<sup>2</sup>)</b>	13±3.5	14±3.5	AD
<b>LVSV ( cm<sup>3</sup>/m<sup>2</sup>)</b>	31±4.5	30±5.5	AD
<b>Sol atriyum çapı (cm)</b>	3.85±0.2	3.35±0.3	<0.001
<b>E (m/s)</b>	0.64±0.16	0.75±0.15	<0.01
<b>A (m/s)</b>	0.80±0.21	0.67±0.13	<0.01
<b>E/A</b>	0.87±0.28	1.2±0.35	<0.001
<b>DZ (ms)</b>	235±40	221±28	AD
<b>IVRZ (ms)</b>	95±15	87±12	0.01

*LVDSÇ: Sol ventrikül diyastol sonu çap; LVSSÇ: Sol ventrikül sistol sonu çap; LVDSV: Sol ventrikül diyastol sonu volüm, LVSSV: sol ventrikül sistol sonu volüm, LVSV: LV strok volüm; IVRZ: İzovolümik Relaksasyon Zamanı, İVSK:İntervenriküler septum kalınlığı, , DZ:Deselerasyon zaman, AD: Anlamlı değil*

Grup I'de sol atriyum maksimal volümü ve atriyal sistol öncesi volümü belirgin daha fazla ( $p<0.001$ ), minimal volümü daha az bulundu ( $p<0.001$ )(Tablo-4).

Grup I'de, sol atriyum pasif boşalma volümü ( $p=0.03$ ), pasif boşalma fraksiyonu ve konduit volümleri ( $p<0.001$ ) belirgin daha az bulundu (Tablo-4).

Sol atriyal aktif boşalma, total boşalma volümleri ve fraksiyonları grup I'de önemli derecede daha fazla bulundu ( $p<0.001$ )(Tablo-4).

**Tablo-4 Sol Atriyum Volüm ve Mekanik Fonksiyon Parametreleri**

	Grup I (n=32)	Grup II (n=32)
LA maksimum volüm ( $\text{cm}^3/\text{m}^2$ )	19.5±1.8*	15.5±2.7
LA minimum volüm ( $\text{cm}^3/\text{m}^2$ )	7±1.5*	9.4±2.1
LA presistolik volüm ( $\text{cm}^3/\text{m}^2$ )	16.4±1.8*	12±2.2
LA pasif emptying volüm ( $\text{cm}^3/\text{m}^2$ )	2.9±0.8 <sup>+</sup>	3.5±1.4
LA pasif emptying fraksiyon (%)	0.15±0.04*	0.22±0.07
LA conduit volüm ( $\text{cm}^3/\text{m}^2$ )	18.8±5.3*	24.7±5.5
LA aktif emptying volüm ( $\text{cm}^3/\text{m}^2$ )	9.4±2*	2.6±1
LA aktif emptying fraksiyon (%)	0.56±0.09*	0.20±0.07
LA total emptying volüm ( $\text{cm}^3/\text{m}^2$ )	12.3±2*	6.1±1.7
LA total emptying fraksiyon (%)	0.63±0.07*	0.39±0.08

\* $p<0.001$  ;  $+p=0.03$

Sol atriyal volümlerin, PW doppler ile ölçülen E/A ile olan ilişkisi incelendiğinde; pasif boşalma ve konduit volümün, E/A' ya paralel azaldığı, aktif boşalma ve total volümün ise tersine arttığı bulundu.

Sol atriyal aktif boşalma hacminin metabolik sendrom kriterleri ile ilişkili tek değişkenli ve çok değişkenli regresyon analizi incelendiğinde; bel çevresi ve açlık kan şekeri değerlerinin sol atriyal aktif boşalma hacmi ile daha fazla ilişkili olduğu bulundu (Tablo-5).

**Tablo-5 Sol atriyal Aktif boşalmanın Metabolik sendrom Kriterleri İle İlişkili Tek Değişkenli ve Çok Değişkenli Regresyon Analizi**

Değişken	LA aktif emptying volüm (cm <sup>3</sup> )			LA aktif emptying volüm (cm <sup>3</sup> )	
	Tek değişkenli analiz			Çok değişkenli analiz	
	R <sup>2</sup>	B	P	B	P
BEL ÇEVRESİ (cm)	0.42	0.020	<0.001	0.011	<0.001
SİSTOLİK KB (mmHg)	0.36	0.011	<0.001	0.005	0.10
DİYASTOLİK KB (mmHg)	0.36	0.017	<0.001	0.001	0.80
AÇLIK KAN ŞEKERİ (mg/dl)	0.29	0.008	<0.001	0.003	0.009
TRİGLİSERİD(mg/dl)	0.29	0.001	<0.001	0.0003	0.30
HDL(mg/dl)	0.35	-0.022	<0.001	-0.005	0.18

## TARTIŞMA

Çalışmamızda, metabolik sendromda sol atriyal maksimal, atriyal sistol öncesi, sol atriyal aktif ve sol atriyal total boşalma volümleri, sol atriyal aktif ve sol atriyal total boşalma fraksiyonlarında belirgin derecede artmanın olduğu; buna karşın sol atriyal minimal, pasif ve kondüit volümleri, sol atriyal pasif boşalma fraksiyonunun ise önemli ölçüde azaldığı saptanmıştır. Sol ventrikülün diyastolik fonksiyonunu değerlendiren parametrelerden Transmitral PW Doppler ölçümlerinde E velositesi, E/A oranı belirgin derecede az iken A velositesi belirgin derecede fazla saptanmıştır. Metabolik sendrom bileşenlerinin neden olduğu sol ventrikül diyastolik sertliği; Transmitral PW Doppler ve Transmitral PW Doppler ölçümlerine paralel değişiklikler gösteren sol atriyum mekanik fonksiyonlarının değerlendirilmesi ile erken dönemde saptanabilir. Daha önce metabolik sendromun diyastolik disfonksiyonla ilişkisi araştırılmış ve sol ventrikül kütlelerinden bağımsız olarak metabolik sendromun diyastolik disfonksiyona yol açtığı gösterilmiştir(58). Literatürde metabolik sendromu bulunan hastalarda AF prevalansının arttığını gösteren araştırmalar mevcuttur (59). Çalışmamız, metabolik sendromlu hastalarda sol atriyum mekanik fonksiyonlarının değerlendirildiği ilk çalışma olma özelliği taşımaktadır.

Sol atriyumun mekanik boşalma fonksiyonları birçok patolojik durumdan etkilenmektedir. Sol ventrikül diyastolik fonksiyon bozukluğunda, konjestif kalp yetersizliğinde, mitral darlığı ve yetmezliğinde sol atriyal boşalma fonksiyonlarında buna uygun değişikliklerin varlığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (11-15)

Kalbin relaksasyon ve sertlik olmak üzere iki önemli fizyolojik diyastolik özelliği vardır. Metabolik sendrom bileşenleri sol ventrikülün relaksasyonunu yavaşlatmakta, sertliğini ise arttırmaktadır (42,48). Metabolik sendrom bileşenlerinin tek tek incelendiğinde, her birinin diyastolik disfonksiyona yol açtığı ve sol atriyum boyutlarının diyastolik disfonksiyonun iyi bir göstergesi olduğu bilinmektedir (60,61).

Çalışmamızda metabolik sendromlu hastalarda; sol atriyal maksimal volümün arttığı gösterildi. Bunun, sol atriyal yeniden şekillenme neticesinde gelişebileceği düşünüldü. Diyastol esnasında, sol ventrikül basıncından sol atriyum direkt olarak etkilenmekte ve bu etkilenme diyastolik disfonksiyonun ilerlemesiyle artmaktadır. Bunun sonucunda sol atriyal basıncı ve sol atriyal duvar gerilimi artmakta, sol atriyum genişlemektedir. Bu bağlamda sol atriyal maksimal volümün, sol ventrikül diyastolik disfonksiyonunu yansıttığı sonucuna varılabilir. Tsang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; sol atriyal maksimal volüm indeksinin diyastolik disfonksiyonla ve diyastolik disfonksiyonun evreleriyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (62).

Metabolik sendrom bileşenlerinden hipertansiyonda sistolik fonksiyonların nispeten korunurken diyastolik gevşemede bozulma görülür. Bunun açıklaması hipertrofiye artan fibrozisin eşlik etmesidir (44). İnsülin direnci miyokardiyal fibrozis, mikroanjyopati ve metabolizma bozuklukları üzerinden hipertansiyona benzer şekilde diyastolik gevşemenin bozulmasına neden olur (63). Ayrıca hipertansiyon, DM, hiperlipidemi iskemiye neden olarak diyastolik fonksiyonların bozulmasına yol açar (44). Metabolik sendromlu hasta grubumuzda, sol atriyal pasif boşalma ve kondüt volümde anlamlı derecede azalma olduğu saptandı. Bunun nedeni, metabolik sendromu oluşturan bileşenlerin sol ventrikül diyastolik sertliğini arttırması olabilir. Swee ve arkadaşları evre 1 diyastolik disfonksiyonlu hastalarda, sol atriyal pasif boşalma volümünün azaldığını göstermişlerdir (9).

Çalışmamızda, hastaların sol atriyal aktif boşalma hacminin belirgin derecede arttığı saptandı. Benzer şekilde metabolik sendromu oluşturan bileşenlerin, sol ventrikül diyastolik gevşemesini bozması sebebiyle, pasif boşalma ve diyastazis azalmakta, sol ventrikül dolumunu kompanze etmek amacıyla aktif sol atriyal boşalma artmış olabilir.

Sol atriyal aktif boşalma hacminin metabolik sendrom kriterlerinden özellikle açlık kan şekeri yüksekliği ve bel çevresi genişliği ile ilişkili olduğu saptandı. Bu ilişkinin nedeni obez bireylerde inflamatuvar sitokinlerin artması ve adiponektin düzeylerinin

azalması, sonuçta insüline direnç gelişmesi (18), insülin direncinin ise miyokardiyal fibrozis, mikroanjiyopati, endotel disfonksiyonu ve metabolizma bozuklukları üzerinden diyastolik gevşemeyi bozması olabilir (63).

Sol ventrikül diyastolik sertliğine karşı sol ventrikül dolumunu sağlamak için sol atriyum hacimlerinde meydana gelen değişiklikler neticesinde; özellikle maksimal volümde artış, minimal volümde azalmaya bağlı total sol atriyal boşalma hacmi artmış olabilir.

Çalışmamızda çeşitli kısıtlılıklar bulunmaktadır. Metabolik hasta sayısının azlığı, hasta grup içerisinde metabolik sendrom kriter sayılarının eşit olmaması ve metabolik sendrom içerisindeki diyastolik disfonksiyon alt grup analizlerinde hasta sayısının eşit olmaması değerlendirmede kısıtlılık oluşturmaktadır. Ayrıca diyastolik disfonksiyonu olan hastaların tamamının evre 1 olması, diyastolik disfonksiyonun etkilerinin değerlendirilmesinde kısıtlılık oluşturmaktadır.

## SONUÇ

Çalışmamızda, metabolik sendromu oluşturan bileşenlerin sol ventrikül diyastolik gevşemesini etkilemesi sonucu, sol atriyumun pasif boşalma ve diyastaz volümlerinin azaldığı saptandı. Buna karşın, sol atriyum aktif boşalma volümünün arttığı tespit edildi. Bunun sol ventrikül dolumunun sağlanması maksadıyla kompanzatuvar olarak gelişebileceği düşünüldü. Bu bulgulara göre sol atriyum volümlerinin, metabolik sendromu bulunan sinüs ritmindeki hastalarda diyastolik disfonksiyon gelişmeden yada diyastolik disfonksiyonun erken evrelerinde değişmeye başladığı sonucuna varılabilir.

## ÖZET

**Amaç:** Sol atriyum (LA) fonksiyonları çeşitli kardiyak patolojilerden etkilenmektedir. Bu çalışma metabolik sendroma sahip hastalarda sol atriyum fonksiyonlarının belirlenmesi amacıyla planlandı.

**Gereç ve yöntem:** Çalışmaya ortalama yaş 40 olan, 32 hasta, 32 kontrol grubu olmak üzere 64 kişi dahil edildi. Metabolik Sendrom tanısı NCEP/ATP III kriterlerine göre konuldu. Bel çevresi kadın  $\geq 88$  cm, erkek  $\geq 102$ cm, HDL-K Kadınlarda  $<50$ mg/dL, erkeklerde  $<40$  mg/dL, Triglicerid (TG)  $\geq 150$  mg/dL, Kan basıncı  $\geq 130/85$  mmHg, Açlık Kan Şekeri  $\geq 110$  mg/dL; Bu 5 kriterden 3 tanesinin bulunması metabolik sendrom kabul edildi.

Sol atriyal maksimal volüm (LAVmax) mitral kapağın tam açıldığı anda, sol atriyal minimal volüm (LAVmin) mitral kapağın tam kapandığı anda ve sol atriyal sistol öncesi volüm elektrokardiyografide p dalgasının başında (LAVp) ölçüldü. Sol atriyal volüm ölçümleri biplane alan uzunluk metodu kullanılarak apikal 4 ve 2 boşluk görüntülerinden ölçüldü ve ortalamaları alındı. Tüm volümler daha sonra vücut yüzey alanına bölünerek düzeltildi. Sol atriyal fonksiyonlar aşağıdaki formülasyon ile saptandı. LA pasif boşalma volümü (LAPEV) = LAVmax - LAVp, LA pasif boşalma fraksiyonu (LAPEF) = LAPEV/ LAVmax, Conduit volüm (CV) = Sol ventrikül atım volümü-( LAVp - LAVmin), LA aktif boşalma volümü (LAAEV) = LAVp - LAVmin, LA aktif boşalma fraksiyonu (LAAEF) = LAAEV/ LAVp, LA total boşalma volümü (LATEV) = (LAVmax - LAVmin), LA total boşalma fraksiyonu (LATEF) = LATEV/LAmax. Tüm ölçümler ardışık üç kalp atımı esnasında tekrarlanılarak ortalamaları alındı

**Bulgular:** Hastalar ile kontrol grubu arasında yaş, cinsiyet ve kalp hızı açısından anlamlı fark yoktu ( $p>0.05$ ). Hasta grubun vücut yüzey alanı, bel çevresi, kan basıncı değerleri belirgin daha yüksekti ( $p<0.001$ ). Açlık Kan Şekeri, Total Kolesterol,

Trigliserid ( $p < 0.001$ ), LDL kolesterol ( $p = 0.01$ ) daha fazla, buna karşılık HDL belirgin daha az idi ( $p < 0.001$ ). İnterventriküler septum kalınlığı, sol ventrikül posterior duvar kalınlığı ve sol atriyum çapı fazla bulundu ( $p < 0.001$ ). Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF), sol ventrikül diyastol sonu çap (LVDSÇ), sol ventrikül sistol sonu çap (LVSSÇ), sol ventrikül atım volümü (LVSV), sol ventrikül sistol sonu volüm (LVSSV) ve sol ventrikül diyastol sonu volüm (LVDSV) değerleri açısından fark yoktu ( $p > 0.05$ ). İVRZ ( $p = 0.01$ ) ve Mitral A velositesi ( $p < 0.01$ ) belirgin fazla, Mitral E velositesi ( $p < 0.01$ ), E/A oranı ( $p < 0.001$ ) belirgin az, Deselerasyon Zamanı (DZ) açısından fark yoktu ( $p > 0.05$ ). Sol atriyum maksimal volüm, atriyal sistol öncesi volüm, sol atriyal aktif boşalma volümü ve sol atriyal total boşalma volümü önemli derecede daha fazla ( $p < 0.001$ ), minimal volüm ( $p < 0.001$ ), sol atriyum pasif boşalma volümü ( $p = 0.03$ ) ve conduit volüm ( $p < 0.001$ ) belirgin daha az idi. Bel çevresi ve açlık kan şekeri değerlerinin sol atriyal aktif boşalma hacmi ile daha fazla ilişkili olduğu bulundu.

**Tartışma:** Çalışmanın sonuçları metabolik sendromda sol atriyal maksimal, atriyal sistol öncesi, sol atriyal aktif ve sol atriyal total boşalma volümleri, sol atriyal aktif ve sol atriyal total boşalma fraksiyonlarında belirgin derecede artmanın olduğunu, buna karşın sol atriyal minimal, pasif ve konduit volümleri, sol atriyal pasif boşalma fraksiyonunun ise önemli ölçüde azaldığını göstermektedir. Bu sonuçlara göre; metabolik sendrom, sol ventrikülün diyastolik gevşemesini bozduğundan ve sertliğini arttırdığından, pasif boşalma ve diyastazis azalmakta, kompanze etmek amacıyla aktif volümün ise arttığı sonucuna varılabilir.

**Sonuç:** Sol atriyum volümlerinde, diyastolik disfonksiyon gelişmeden yada diyastolik disfonksiyonun erken evrelerinde değişikliklerin başladığı sonucuna varılabilir.

## KAYNAKLAR

1. Joseph G. Murphy, MD, Margaret A. Lloyd, MD. Metabolic Syndrome  
Mayo Clinic Cardiology Concise Textbook 2007(3);695-698
2. Feigenbaum H., M.D. Echocardiographic Evaluation of Cardiac Chambers.  
ECHOCARDIOGRAPHY 1994(5);3:166-172
3. Stefanadis C, Dernellis J, Toutouzas P: A clinic appraisal of left atrial function. Eur  
Heart J 2001; 22: 22-36
4. Hoit BD, Gabel M: Influence of left ventricular dysfunction on the role of atrial  
contraction. J Am Coll Cardiol 2000;36:1713-9.
5. Manning WJ, Silverman DI, Katz SE, Douglas PS: Atrial ejection force: a  
noninvasive assessment of atrial systolic function. J Am Coll Cardiol 1993;22:221-5
6. Dernellis J, Tsiamis E, Stefanadis C, Pitsavos C, Toutouzas P: Effects of postural  
changes on left atrial function in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Am Heart  
J 1998; 136:982-7
7. Zhang G, Yasumura Y, Uematsu M, et al: Echocardiographic determination of left  
atrial function and its application for assessment of mitral flow velocity pattern. Int J  
Cardiol 1999;75:19-25
8. Acikel M, Yilmaz M, Gurlertop Y, et al: The effect of pulmonary hypertension on  
left atrial mechanical functions in chronic obstructive lung disease. Int J Cardiol  
2004;97:187-192.

9. Teo SG, Yang H, Chai P, Yeo TC. Impact of left ventricular diastolic dysfunction on left atrial volume and function: a volumetric analysis. *Eur J Echocardiogr.* 2010;11(1):38-43.
10. Bozkurt E, Arslan S, Açikel M, Erol MK, Gurlertop Y, Yılmaz M, Koca H, Atesal S. Left Atrial Remodeling in Acute Anterior Myocardial Infarction. *Echocardiography.* 2007;24(3):243-51.
11. Stefanadis C, Dernellis J, Toutouzas P: A clinical appraisal of left atrial function. *Eur Heart J* 2001;22:22-36
12. Triposkiadis F, Moysakis I, Hadjnikolaou L et al: Left atrial systolic function is depressed in idiopathic and preserved in ischemic dilated cardiomyopathy *Eur J Clin Invest* 1999;29:905-12
13. Triposkiadis F, Trikas A, Pitsavos C, Papadopoulos P, Toutouzas P: Relation of exercise capacity in dilated cardiomyopathy to left atrial size and systolic function. *Am J Cardiol* 1992;70:825-7
14. Yılmaz M, Açikel M, Gurlertop Y: Romatizmal Kronik Mitral Yetersizliğinde Sol Atriyal Mekanik Fonksiyonlar. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2003; 31:371-377
15. Erol MK, Yılmaz M, Açikel M, Bozkurt E, Şenocak H: Konjestif kalp yetersizlikli hastalarda sol atriyal mekanik fonksiyonlar. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2002; 30:172-6
16. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 37:1595-1607, 1988

17. Metabolik Sendrom Klavuzu. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği 2009:7-13
18. Erol Ç. Kozan Ö. Sansoy V. Metabolik Sendrom. Klinik Kardiyoloji.2011: 23-26
19. Das UN. Minireview: Is metabolic syndrome X an inflammatory condition? Exp Biol Med 227: 989-997, 2002
20. Metabolik Sendrom Araştırma Grubu. METSAR sonuçları. XX. Ulusal Kardiyoloji Kongresi. Antalya, 2004.
21. Lee S, Jansen I et al. Intel-individual variation in abdominal subcutaneous and visceral adipose tissue: Influence of measurement site J Appl Physiol 2004; 97: 948-954.
22. International Diabetes Federation worldwide definition of the metabolic syndrome. August 24 2005.
23. DeGraaf J, Hendriks JC et al. Identification of multiple dense LDL subfractions with enhanced susceptibility to in vitro oxidation among hypertriglyceridemic subjects. Normalization after clofibrate treatment. Arterioscler Thromb 1993; 13: 712-719.
24. Halle M, Ber A et al. Influence of mild to moderately elevated triglycerides on low density lipoprotein subtraction concentration and composition in healthy men with low high density lipoprotein cholesterol levels. Atherosclerosis 1999; 143: 185-192.
25. Kwiterovich PO Jr. Clinical relevance of the biochemical, metabolic, and genetic factors that influence low density lipoprotein heterogeneity. Am J Cardiol 2002; 90: 30 - 47.

26. Tooke JE, Hannemann MM. Advers endothelial function and the insulin resistance syndrome. *J Intern Med* 2000; 247: 425-431
27. Kuroda S, Uzu T et al. Role of insulin resistance in the genesis of sodium sensitivity in essential hypertension. *J Hum Hypertens* 1999; 13: 257-262.
28. Egan BM. Insulin resistance and the sympathetic nervous system. *Curr Hypertens Rep* 2003; 5: 247-254.
29. Nishimura Ra , Abel MD , Hatle LK ,Tajik AJ .Assesment of diastolic function of tehheart:background and current applications of doppler echocardiography. *Mayo clin. Proc.* 1989; 64: 181 -204
30. Oh JK, Appleton CP , Hatle LK , et al .The non invasive assesment of left ventricular diastolic dysfunction with two dimensional and Doppler echocardiograpy. *J Am Soc Echocardiogr.* 1997;10:271-292
31. Wahr P, Michale D, Metzger J, Parvalbumin gene transfer corrects diastolic dysfunction in diseased cardiac myocytes. *PNAS*,1999;96:11982-11985
32. Brutsaert D, Meulemans A, Sipido K, et al. Effects of damaging the endocardial surface on the mechanical performance of isolated cardiac muscle. *Circ Res*,1988;62:358-366.
33. Weiss JL, Frederiksen JW, Weisfeldt ML. Hemodynamic determinants of the time – course of fall in canine left ventricular pressure. *J Clin Invest.* 1976;58(3):751-60
34. Hasenfuss G. Calcium pump overexpression and myocardial function:Implications for gene therapy of myocardial failure. *Circ Res*, 1988;83:966-968

35. Cain B, Meldrum D, Joo K, et al. Human SERCA2a levels correlate inversely with age in senescent human myocardium. *JACC*, 1988;83:966-968.
36. Grossman W. Diastolic function and heart failure: An overview *Eur Heart J*. 1990;11Suppl C: 2-7.
37. Myazaki S, Guth BD, Biugre T, et al. Changes of left ventricular diastolic function in exercising dogs without and with ischaemia. *Circulation* 1990;81: 1058.
38. Lew WYW, Rasmussen CM. Influence of nonuniformity on rate of left ventricular pressure fall in the dog. *Am J Physiol* 1989; 256: 222-32
39. Ariel Y, Gassch WHL, Bogden DK, et al. Load dependent relaxation with late systolic volume steps: Servo-pump studies in the intact canine heart. *Circulation* 1987;75: 287.
40. Corties M, Kavasc SJ Jr, Ludbrook PA. Transmitral pressure flow velocity relation: Importance of regional pressure gradient in the left ventricular during diastole. *Circulation* 1988; 78: 661.
41. Morgan JP, Morgan KHG. Calcium and cardiovascular function: Intracellular calcium levels during contraction and relaxation of mammalian cardiac and vascular smooth muscle as detected with aequoria. *Am J Med* 1984;77 (5A):33.
42. Robert O. Bonow, Douglas L. Mann, Douglas P. Zipes, Libby P. Pathophysiology of heart failure. *Braunwald's Heart Disease*. 2012(9);25:487-503
43. Pasipoularides A, Mirsky I, Hess DM, et al. Myocardial relaxation and passive diastolic properties in men. *Circulation* 1986;66:1217.

44. Robert O. Bonow, Douglas L. Mann, Douglas P. Zipes, Libby P. Mechanisms of cardiac contraction and relaxation. *Braunwald's Heart Disease*. 2012(9);24:459-485
45. Niccoli C S, Yellin EL, Tamura K, et al. Effect of early diastolic loading on myocardial relaxation in the intact canine left ventricle. *Circ Res* 1990.66:1217.
46. Gaasch WH, Levine HJ, Quinones MA, Alexander JK. Left ventricular compliance; Mechanisms and clinical implications. *Am J Cardiol* 1976;38:645.
47. Braunwald E, Ross J Jr. The ventricular end diastolic pressure. Appraisal of its value in the recognition of ventricular diastolic function. *Mayo Clin Proc* 1989.34:1521.
48. Shepherd RFS, Zacchariarh PK, Shule C. Hypertension and left ventricular diastolic function. *Mayo Clin Proc* 1989.34:1521.
49. Diver DJ, Royal HD, Arosety JM, et al. Diastolic function in patients with aortic stenosis. Influence of left ventricular load reduction. *J Am Coll Cardiol* 1988;12:642.
50. Bortance AS, Hess DM, Chiddo A, et al. Functional and structural abnormalities in patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1989;14:613.
51. Joseph G. Murphy, MD. Margaret A. Lloyd, MD. Diastolic Heart Function *Mayo Clinic Cardiology Concise Textbook* 2007(3);1087-1100
52. Ewy GA, Appleton CP, DeMaria AN, et al. ACC/AHA guidelines for the clinical application of echocardiography. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16: 1505-28.
53. Sohn DW, Song JM, Zo JH, et al. Mitral annulus velocity in the evaluation of left

- ventricular diastolic function in atrial fibrillation. *J Am Soc Echocardiogr* 1999; 12: 927-31.
54. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, et al. Doppler Tissue Imaging: a non-invasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol* 1997;30: 1527-33.
55. Garcia MJ, Thomas JD, Klein AL. New Doppler echocardiographic applications for the study of diastolic function. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 865-75.
56. Recommendations for Chamber Quantification: American Society of Echocardiography's Guidelines. *J Am Soc Echocardiography* 2005(18):12;1440-1463
57. Toutouzas K, Trikas A, Pitsavos C, et al: Echocardiographic features of left atrium in elite male athletes. *Am J Cardiol* 1996;78:1314-1317.
58. De las Fuentes L, Brown AL, Mathews SJ, Waggoner AD, Soto PF, Gropler RJ, Dávila-Román VG. Metabolic syndrome is associated with abnormal left ventricular diastolic function independent of left ventricular mass. *Eur Heart J.* 2007;28(5):553-9.
59. Chamberlain AM, Agarwal SK, Ambrose M, Folsom AR, Soliman EZ, Alonso A. Metabolic syndrome and incidence of atrial fibrillation among blacks and whites in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am Heart J.* 2010;159(5):850-6.
60. Simek CL, Feldman MD, Haber HL, Wu CC, Jayaweera AR, Kaul S. Relationship between left ventricular wall thickness and left atrial size: comparison with other measures of diastolic function. *J Am Soc Echocardiogr* 1995;8:37-47.

61. Matsuda M, Matsuda Y. Mechanism of left atrial enlargement related to left ventricular diastolic impairment in hypertension. *Clin Cardiol* 1996;19:954-9.

62. Tsang TS, Barnes ME, Gersh BJ, Bailey K, Seward JB. Left atrial volume as a morphophysiologic expression of left ventricular diastolic dysfunction and relation to cardiovascular risk burden. *Am J Cardiol* 2002;90:1284-9.

63. Erol Ç. Kozan Ö. Sansoy V. Diabetes Mellitus ve Kardiyovasküler Sistem.. *Klinik Kardiyoloji*.2011:115-137