



**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**METABOLİK SENDROM HASTALARINDA SOL VENTRİKÜLER
MEKANİK DİSPERSİYON İLE KARDİYAK ELEKTROFİZYOLOJİK
DENGİ İNDEKSİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. MİRAC KARAAĞAÇ

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. ADİL BAYRAMOĞLU**

MALATYA-2023



**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**METABOLİK SENDROM HASTALARINDA SOL VENTRİKÜLER
MEKANİK DİSPERSİYON İLE KARDİYAK ELEKTROFİZYOLOJİK
DENGE İNDEKSİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**Dr. MİRAC KARAAĞAÇ
ORCID ID:0000 0002 5688 6977**

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. ADİL BAYRAMOĞLU**

MALATYA-2023

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLolar DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. Metabolik Sendrom	3
2.1.1. Metabolik Sendrom Epidemiyolojisi.....	4
2.1.2. Metabolik Sendrom Bileşenleri ve Patogenezi.....	4
2.1.3. Metabolik Sendrom Tedavisi	8
2.1.4. Metabolik Sendrom ve Kardiyovasküler Hastalıklar	9
2.2. Miyokardiyal Yapılanma ve Fizyoloji.....	12
2.2.1. İnsan Miyokardı.....	12
2.2.2. Miyokard üzerine etki gösteren kuvvetler	12
2.3. Ekokardiyografi	13
2.3.1. Speckle-Tracking Ekokardiyografi	14
2.3.2. Sol Ventrikül Mekanik Dağılımı	16
2.4. Elektrokardiyografi.....	17
2.4.1. EKG Dalgaları	19
2.4.2. QT İntervalı	20
2.4.3. Kardiyak Elektrofizyolojik Denge İndeksi(KEFDİ)	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	24
3.1. Etik Kurul İzni	24
3.2. Çalışmanın Özellikleri ve Hasta Seçimi	24
3.3.Çalışmaya Dahil Edilme Ölçütleri.....	24
3.4. Çalışmanın Dışlama Kriterleri.....	25
3.5. Elektrokardiyografi.....	25
3.6. Ekokardiyografi	25
3.7. İstatistiksel Analiz	26

4. BULGULAR.....	27
4.1. Sosyo-Demografik Özellikler ve Laboratuvar Bulgularının Değerlendirilmesi	27
4.2. Ekokardiyografik Bulguların Değerlendirilmesi	28
4.3. Elektrokardiyografik Parametrelerin Değerlendirilmesi	30
5. TARTIŞMA	35
6. SONUÇ.....	39
KAYNAKLAR	40
EKLER.....	49
EK-1. Etik Kurul Kararı	49



TEŞEKKÜR

İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezinde geçirdiğim beş senelik asistanlık dönemimde; bilgisi, deneyimi, hastalar ve iş arkadaşlarına yaklaşım tarzını örnek alabilme şansına eriştiğim, kliniğimizin bir aile ortamı içerisinde olmasını sağlayan, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, kişisel ve mesleki gelişimime katkıda bulunan Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Mehmet CANSEL, değerli hocalarım Prof. Dr. Hasan PEKDEMİR, Prof. Dr. Jülide AKAYCAN, Prof. Dr. Necip ERMİŞ, Prof. Dr. Mehmet Hakan TAŞOLAR 'a,

Alanında olan üstün bilgi ve tecrübesiyle sürekli başvurduğum tez danışmanım Doç. Dr. Adil BAYRAMOĞLU 'na, asistanlığımızın her aşamasında katkılarını gördüğüm Doç. Dr. Şiho HİDAYET ve Dr. Öğr. Üyesi Zeynep ULUTAŞ 'a,

İyi günde, kötü günde; bütün problemleri beraber göğüslediğimiz, uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığımız, hastaları yönlendirmekte tereddüt etmeyeceğim asistan arkadaşlarım Dr. Erkam CENGİL, Uzm. Dr. Yücel KARACA, Uzm. Dr. Fatih GÜVEN, Uzm. Dr. Yakup YİĞİT, Dr. Muhammed Yasin ADIGÜZEL, Dr. Emre SÖNMEZ, Dr. Göktuğ UĞURLUOĞLU, Dr. Hüseyin Emre KULOĞLU, Dr. Burak KARAMAN, Dr. Mehmet Ertuğrul BALKAR, Dr. Amina ISGANDARLI, Dr. Sedat KARAKIŞ ve Dr. Faruk ORAN'a,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum hemşire, personel ve diğer tüm çalışma arkadaşlarıma,

Desteklerini her zaman hissettiğim ve beni yetiştiren aileme ve hayat arkadaşım, değerli eşim Zeynep MEYSA 'ma sonsuz teşekkür ederim.

Miraç KARAAĞAÇ

ÖZET

Metabolik Sendrom Hastalarında Sol Ventriküler Mekanik Dispersiyon İle Kardiyak Elektrofizyolojik Denge İndeksi Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Giriş ve Amaç: Metabolik sendrom (MetS), abdominal obezite, hipertansiyon (HT), düşük yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL-C), hiperglisemi ve hipertrigliseridemi dahil olmak üzere hem metabolik hem de fizyolojik bileşenlere sahip endokrinolojik bir hastalıktır. MetS tanısı, bu bileşenlerden en az üçünün aynı anda bulunması ile koyulur. MetS prevalansı erişkinlerde ortalama %22 civarındadır ve yaşla birlikte sıklığı artmaktadır. Önceki çalışmalar MetS ile sol ventrikül (SV) disfonksiyonu arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir. Biz bu çalışmada, MetS hastalarında subklinik kardiyak disfonksiyonu öngörebilecek yeni belirteçler olan; sol ventriküler mekanik dağılım (SoVMD) ile kardiyo-elektrofizyolojik denge indeksinin (KEFDİ) MetS'i olan ve olmayan hasta grubunda farklı olup olmadığını ve birbiri arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık.

Metod: Prospektif veri toplama yönteminin kullanıldığı çalışmamıza İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Kardiyoloji polikliniğine başvuran 18-65 yaş arasında çalışmanın dahil edilme ve dışlanma kriterlerine uygun ardışık 58 MetS hastası ve yaş/cinsiyet açısından eşleştirilmiş 56 kontrol dahil edildi. Her iki grubun sosyo-demografik özellikleri incelendi. Standart elektrokardiyogramları değerlendirildi, QT mesafesi, Bazett formülüne göre düzeltilmiş QT değeri, QRS süresi hesaplandı. QT ve düzeltilmiş QT değerleri QRS süresine bölünüp kardiyak elektrofizyolojik denge indeksi ile düzeltilmiş kardiyak elektrofizyolojik denge indeksi hesaplandı. Grupların konvansiyonel ekokardiyografik incelemesi yapıldı, 2 boyutlu (2B) speckle tracking (benek izleme) ekokardiyografi ile SoVMD değerlendirildi. KEFDİ ile SoVMD'nin korelasyonuna ve MetS hastaları ile kontrol grubu arasındaki farklılığına bakıldı.

Bulgular: Bu çalışma ile MetS hastalarında KEFDİc değerinin sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu gözlemlendi ($5,11 \pm 0,35$ vs $4,65 \pm 0,56$, $p < 0,001$). Yine MetS hastalarında 2B strain ile elde edilen SoVMD'nin daha yüksek olduğu izlendi ($41,1 \pm 9,6$ vs $20,1 \pm 6,4$, $p < 0,001$). SoVMD ile KEFDİc arasında orta derece korelasyon olduğu gösterildi ($r = 0,488$, $p < 0,001$). MetS komponentlerinden özellikle bel çevresindeki artışın KEFDİc ve SoVMD ile daha korele olduğu tespit edildi ($r=0,523$, $p < 0,001$). Trigliserit düzeyi ile KEFDİc arasında düşük-orta derecede korelasyon ($r =$

0,360, $p = 0,006$) olduğu saptandı. HDL düzeyi ile KEFDİc arasında düşük-orta derecede korelasyon ($r = -0,270$, $p = 0,040$) olduğu saptandı. Multiple lineer regresyon analizinde HT ($\beta = 7,443(3,371-11,515)$), bel çevresi ($\beta = 0,195(0,043-0,346)$) ve TG ($\beta = 11,055(6,889-15,221)$) varlığı KEFDİc 'nin, DM ($\beta = 0,297(0,088-0,505)$) ve TG ($\beta = 0,242(0,040-0,443)$) varlığının SoVMD'nun bağımsız ön gördürücüleri olduğu gösterildi.

Sonuç: Sonuç olarak biz bu çalışmada MetS hastalarında KEFDİ ve SoVMD değerlerinin daha yüksek olduğunu tespit ettik. KEFDİ değerinin MetS hastalarında yüksek olması LV disfonksiyonu göstergesi olabilir ve bu nedenle yakın takip edilmesi gerekir.

Anahtar kelimeler: Metabolik sendrom, Kardiyak elektrofizyolojik denge indeksi, Pik sistolik dağılım, Mekanik dağılım

ABSTRACT

Evaluation of The Relationship Between Left Ventricular Mechanical Dispersion and Cardiac Electrophysiological Balance Index in Metabolic Syndrome Patients

Introduction and Aim: Metabolic syndrome (MetS) is an endocrinologic disorder with both metabolic and physiologic components, including abdominal obesity, hypertension (HT), low high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), hyperglycemia and hypertriglyceridemia. The diagnosis of MetS is based on the presence of at least three of these components at the same time. The prevalence of MetS is approximately 22% in adults and increases with age. More than half of individuals who develop CAD also have MetS. Previous studies have shown an association between MetS and left ventricular (LV) dysfunction. In this study, we aimed to test whether left ventricular mechanical dispersion (SoVMD) and cardio-electrophysiologic balance index (CEBI), which are new markers that may predict subclinical cardiac dysfunction in MetS patients, are different in patients with and without MetS and to test the correlation between each other.

Method: In this prospective data collection study, 58 MetS patients aged 18-65 years and 56 age/sex-matched controls aged between 18 and 65 years who applied to the Cardiology outpatient clinic of Inonu University Turgut Özal Medical Centre were included. Socio-demographic characteristics of both groups were analysed. Standard electrocardiograms were evaluated, QT distance, corrected QT value according to Bazett formula and QRS duration were calculated. QT and corrected QT values were divided by QRS duration and cardiac electrophysiological balance index and corrected cardiac electrophysiological balance index were calculated. Conventional echocardiographic examination of the groups was performed and left ventricular global strain (LVGS) and LVMD were evaluated by 2-dimensional (2D) speckle tracking echocardiography. The correlation between CEBI and LVMD and the differences between MetS patients and the control group were analysed.

Results: In the present study, it was observed that the value of CEBI_c was higher in MetS patients compared to the healthy control group ($5,11 \pm 0,35$ vs $4,65 \pm 0,56$, $p < 0,001$). LVMD obtained with 2D strain was also higher in MetS patients ($41,1 \pm 9,6$ vs $20,1 \pm 6,4$, $p < 0,001$). There was a moderate correlation between LVMD and CEBI_c ($r = 0,488$, $p < 0,001$). Among the components of MetS, especially the increase in waist circumference was found to be more correlated with CEBI_c and LVMD ($r = 0,523$, $p <$

0,001). There was a low-moderate correlation ($r = 0,360$, $p = 0,006$) between triglyceride level and CEBİc. There was a low-moderate correlation ($r = -0,270$, $p = 0,040$) between HDL level and CEBİc. Multiple linear regression analysis showed that the presence of HT ($\beta = 7,443(3,371-11,515)$), waist circumference ($\beta = 0,195(0,043-0,346)$) and TG ($\beta = 11,055(6,889-15,221)$) were independent predictors of CEBİc, while the presence of DM ($\beta = 0,297(0,088-0,505)$) and TG ($\beta = 0,242(0,040-0,443)$) were independent predictors of LVMD.

Conclusion: In conclusion, in this study, we found that the values of CEBİc and LVMD were higher in patients with MetS. Higher values of CEBİc in patients with MetS may be an indicator of LV dysfunction and should therefore be followed closely.

Keywords: Metabolic syndrome, Cardiac-electrophysiological balance index, Peak systolic dispersion, Mechanical dispersion

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

2B	: İki Boyutlu
2B EKO	: İki Boyutlu Ekokardiyografi
3B	: Üç Boyutlu
A	: Gevşeme Geç Doluş Dalgası
AF	: Atriyal Fibrilasyon
AKÖ	: Ani Kardiyak Ölüm
ARB	: Anjiyotensin Reseptör Blokeri
Ark.	: Arkadaşları
BSA	: Vücut Yüzey Alanı
DKB	: Diyastolik Kan Basıncı
DM	: Şeker Hastalığı
DZ	: Deselerasyon Zamanı
E	: Triküspit Erken Doluş Dalgası
EF	: Ejeksiyon Fraksiyonu
EKG	: Elektrokardiyografi
EKO	: Ekokardiyografi
ESC	: Avrupa Kardiyoloji Derneği
FAC	: Fraksiyonel Alan Değişimi
FDA	: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
FFA	: Serbest Yağ Asiti
GLS	: Küresel Uzunlamasına Gerinim
Hb	: Hemoglobin
HbA1c	: Glikozile Hemoglobin
HDL	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein

HT	: Yüksek Tansiyon
IVC	: Alt Kaval Ven
IVCT	: Eşvolümlü Kasılma Zamanı
IVRT	: Eşvolümlü Gevşeme Zamanı
İAH	: İnterstisyel Akciğer Hastalığı
İDF	: Uluslararası Diyabet Federasyonu
iCEB	: Kardiyak Elektrofizyolojik Denge İndeksi
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KEFDİ	: Kardiyak Elektrofizyolojik Denge İndeksi
KH	: Kalp Hızı
KY	: Kalp Yetmezliği
LA	: Sol Kulakçık
LGE	: Geç Gadolinyum Tutulumu
LV	: Sol Karıncık
LVH	: Sol Karıncık İrileşmesi
SoVMD	: Sol Karıncık Mekanik Dağılımı
MAPSE	: Mitral Anüler Plan Sistolik Hareketi
MD	: Mekanik Dağılım
MetS	: Metabolik Sendrom
MI	: Kalp Krizi
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
N	: Hasta Sayısı
NCEP-ATP III	: Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Yetişkin Tedavi Paneli III
NYHA	: New York Kalp Cemiyeti
PLSS	: Zirve Negatif Sistolik Strain
PLT	: Trombosit

RA	: Sağ Kulakçık
SKB	: Sistolik Kan Basıncı
SoA	: Sol Kulakçık
SoVGS	: Sol Karıncık Küresel Gerinim
SoVMD	: Sol Karıncık Mekanik Dağılım
sPAB	: Sistolik Akciğer Arter Basıncı
SVDSÇ	: Sol Karıncık Gevşeme Sonu Çapı
SVSSÇ	: Sol Karıncık Kasılma Sonu Çapı
TAPSE	: Triküspid Anuler Düzlemin Sistolik Hareketi
TdP	: Torsades De Pointes
TDİ	: Doku Dopler Görüntüleme
TEKHARF	: Türkiye’de Erişkinlerde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri
USG	: Ultrasonografi
VA	: Ventriküler Aritmi
USG	: Ultrasonografi
VKİ	: Vücut-Kitle İndeksi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No	Sayfa No
Şekil 2.1. Gerilme ve Gerilme Oranı	13
Şekil 2.2. 2B Speckle Tracking Ekokardiyografi görüntüsü	15
Şekil 2.3. Speckle Tracking Ekokardiyografi ile sol ventrikül pik sistolik dağılımı /sol ventrikül mekanik dağılımı.....	17
Şekil 2.4. Standart elektrokardiyogram	18
Şekil 2.5. T dalgasının sonunu tanımlamak için teğet yönteminin kullanılması	22
Şekil 4.1. MetS hastası ile kontrol grubunun SoVMD değerlerinin karşılaştırıldığı bir örnek	30
Şekil 4.2. KEFDİc ve SoVMD Korelasyon Grafiği	31
Şekil 4.3. KEFDİc ve Bel Çevresi Korelasyon Grafiği	32
Şekil 4.4. KEFDİc ve Trigliserit Korelasyon Grafiği	32
Şekil 4.5. KEFDİc ve HDL Korelasyon Grafiği	33

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo No	Sayfa No
Tablo 2.1. NCEP-ATP III Metabolik sendrom tanı kriterleri.	3
Tablo 4.1. Grupların sosyo-demografik ve laboratuvar özellikleri/analizi	27
Tablo 4.2. Ekokardiyografi bulgularının değerlendirilmesi ve analizi	29
Tablo 4.3. Elektrokardiyografi bulgularının değerlendirilmesi ve analizi	31
Tablo 4.4. Çoklu doğrusal regresyon analizinde SoVMD'nin bağımsız belirleyicileri ve tek değişkenli analizi	33
Tablo 4.5. Çoklu doğrusal regresyon analizinde KEFDİc'nin bağımsız belirleyicileri ve tek değişkenli analizi	34

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Metabolik sendrom (MetS) obezite, yüksek tansiyon, düşük HDL kolesterol, yüksek kan şekeri ve yüksek trigliserit (TG) seviyeleri gibi hem metabolik hem de fizyolojik unsurları içeren bir bozukluktur. MetS tanısı bu bileşenlerden en az üçünün varlığını gerektirir (1,2). MetS, sendrom X, polimetabolik sendrom, hipertrigliseridemik bel, ölümcül dördü ve uygarlık sendromu gibi farklı isimlerle de anılmaktadır. Yetişkinlerde MetS prevalansının %22 olduğu ve yaşla birlikte bu oranın arttığı bildirilmektedir. Türkiye'de prevalans erkeklerde %28, kadınlarda ise %40 gibi yüksek bir orandadır. Türkiye'de yapılan bir çalışmada 30 yaş üstü 9,2 milyon kişide MetS olduğu saptanmıştır (3,4). MetS için tanı kriterleri arasında bel çevresinde artış, yüksek kan basıncı veya hipertansiyon tedavisi, yüksek açlık kan şekeri ve trigliserit seviyeleri ve HDL kolesterol düşüklüğü yer almaktadır (5,6). Bir hastaya MetS teşhisi konulabilmesi için bu kriterlerden en az üçünü karşılaması gerekir (7).

İki boyutlu benek izleme ekokardiyografisinin (STE) miyokard fonksiyonunu değerlendirmek için etkili bir yöntem olduğu, konvansiyonel ekokardiyografide ejeksiyon fraksiyonu normal olan ancak STE ile subklinik olarak bozulmuş miyokard fonksiyonu tespit edilen bir dizi hastada gösterilmiştir (8,9). STE ile değerlendirilen mekanik dağılım(MD), sol ventrikül miyokardının bölgesel kasılma farklılıklarını ölçen ekokardiyografik bir parametredir, ve sol ventriküldeki her bir segmentin maksimum kasılmasına kadar geçen sürenin tüm segmentler için standart sapmasıdır (10,11). MetS hastalarında klinik düzeyde kardiyak patolojiler gelişmeden SoVMD değerlendirilmesi konvansiyonel yöntemlere göre çok daha erken aşamalarda ventrikül fonksiyon bozukluklarının tespit edilmesine olanak sağlayabilir. Önceki çalışmalar MetS ile sol ventrikül (LV) disfonksiyonu arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir (4,5,12). MetS hastalarında görülen kardiyak fonksiyonel bozukluğun patofizyolojisinde rol oynayan mekanizmalar arasında en önemlilerinden biri miyokardiyal fibrozis gelişimidir (13).

Metabolik sendrom hastalarında FQR, TpE/QT gibi EKG parametrelerinde normal bireylerle karşılaştırıldığında farklılıklar olduğu gösterilmiştir. Son yıllarda, kardiyak repolarizasyon ve depolarizasyon aksiyon potansiyeli arasında yeni bir parametre olan kardiyo elektrofizyolojik denge indeksi (KEFDİ) bulunmuştur. KEFDİ, QT süresinin QRS aralığına bölünmesiyle hesaplanır. KEFDİ kardiyak repolarizasyon ve

depolarizasyon arasındaki dengeyi tanımlar ve kardiyak hastalıklarda MASE ile ilişkilendirilmiştir (14).

Bu çalışmada, MetS hastalarında LV fonksiyonlarının değerlendirilmesinde SoVMD ve KEFDİ'nin yararlılığını inceledik.



2.GENEL BİLGİLER

2.1. Metabolik Sendrom

MetS, karın çevresinde yağlanma, glukoz intoleransı veya şeker hastalığı, lipid bozukluğu, yüksek tansiyon gibi hastalıkların birbirine eklendiği ölümcül bir endokrin bozukluktur. Metabolik sendrom, insülin direnci zemininde gelişen heterojen bir hastalıktır. Birçok gene bağlı yatkınlık olsa da şehir yaşıntısının getirdiği hareketsiz yaşam tarzı ve yüksek kalorili ve sağlıksız beslenme sendromun seyrini alevlendirmektedir. Metabolik sendrom ayrıca, metabolik trisendrom, aterotrombojenik sendrom, dismetabolik sendrom, reaven sendromu gibi farklı terimlerle de tanımlanmaktadır (3,15). Metabolik sendrom ilk defa 1998 yılında DSÖ tarafından tanımlanmış ve özellikle insülin direnci ve hiperglisemiye vurgu yapılmıştır. 2001 yılında ise Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Erişkin Tedavi Paneli (NCEP-ATP III) kendi tanımlamasını yayınlamış ve sonrasında Amerikan Kalp Cemiyeti (AHA) ve Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) gibi birçok otorite tarafından farklı tanımlamalarda oluşturulmuştur (16). MetS için tanı kriterleri arasında bel çevresinde artış, yüksek kan basıncı veya hipertansiyon tedavisi, yüksek açlık kan şekeri ve trigliserit seviyeleri ve düşük HDL seviyeleri yer almaktadır. Bir hastaya MetS teşhisi konulabilmesi için bu kriterlerden en az üçünü karşılaması gerekir. Bu kriterler TEMD 2019 obezite kılavuzundaki önerilere dayanmaktadır (7) (Tablo 2.1).

Tablo 2.1. NCEP-ATP III Metabolik sendrom tanı kriterleri.

Bileşenler	Tanı Ölçütleri
Artmış bel çevresi	Bel çevresi E $\geq$ 102 cm, K $\geq$ 88 cm
TG yüksekliği	$\geq$ 150 mg/dl veya medikal tedavi
Düşük HDL	K<50 mg/dl, E<40 mg/dl veya medikal tedavi
Yüksek kan basıncı	SKB $\geq$ 130 ve/veya DKB $\geq$ 85 mmHg veya medikal tedavi
Yüksek açlık glukozu	$\geq$ 100 mg/dl veya medikal tedavi

DKB: Diyastolik kan basıncı, E: Erkek, HDL: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein, K:Kadın, SKB: Sistolik kan basıncı,

2.1.1. Metabolik Sendrom Epidemiyolojisi

MetS 'in küresel prevalansı, incelenen popülasyonun ırkı, yaşı ve cinsiyetinin yanı sıra farklı tanımlamalar nedeniyle doğru olarak belirlenememektedir. Bununla birlikte, dünya nüfusunun tahminen %40'ı obezite nedeniyle MetS kriterlerini karşılamaktadır. Avrupa'da bu oran %24,6 olup, erkekler ve kadınlar arasında çok az bir fark vardır (17). Amerika Birleşik Devletleri'nde, 20-85 yaş arası 12047 katılımcının AHA kriterlerine göre tanımlanıp VKİ' ye göre üç gruba ayrıldığı bir çalışmada MetS prevalansı, VKİ 18,5 ila <25,0 kg/m² grubunda %8,6 , VKİ 25,0 ila <30,0 kg/m² grubunda %33,2, VKİ ≥30,0 kg/m² grubunda %61,6 olarak bulunmuştur (18). NCEP ATP III kriterleri kullanılarak yapılan bir çalışmada, ABD'deki yetişkinlerin %35'nin MetS kriterlerini karşıladığını göstermiştir ve bu oran 60 yaş üstü bireylerde %50'ye çıkmaktadır (19). Türkiye'nin yedi bölgesini kapsayan, kentsel ve kırsal kesimden 20 ila 90 yaş arası 2108 erkek ve 2151 kadınla ATP III kriterleri kullanılarak yapılan bir çalışmada MetS prevalansı erkeklerde %28, kadınlarda %39,6 olarak saptanmıştır (20).

2.1.2. Metabolik Sendrom Bileşenleri ve Patogenezi

Abdominal Obezite

Karın çevresinde yağlanma, metabolik sendrom hastalığının esas ögesi olup bu sendromun diğer bileşenlerine de sebep olarak kardiyovasküler riski artıran ana bileşendir (21,22).

Karın içerisindeki yağ hücreleri derialtı yağ dokusundan ayrılan özelliklere sahiptir. Karın içerisindeki yağ hücreleri, derialtı yağ hücrelerine göre insülin aracılı yağ yıkımını önleyici etkiye daha dirençli, ancak yağ yıkıcı uyarılara daha duyarlıdır. Bu sebeple, karın içerisindeki yağlanmanın artması, serbest yağ asitlerinin (FFA) aşırı miktarda oluşumu ile sonuçlanır. Karın içi yağ dokusu, portal ven yoluyla karaciğere taşınan serbest yağ asitlerini serbest bırakır ve bu da karaciğerde FFA seviyelerinin artmasına neden olur. Bu da yağ asitlerinden glikoz üretiminin artmasına ve çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) üretimine yol açar. Karaciğerdeki yüksek FFA seviyeleri ayrıca daha yüksek TG ve LDL-C seviyelerine katkıda bulunur. Kan dolaşımındaki FFA seviyeleri karın içi yağ depolarıyla yakından ilişkilidir ve dolaşımdaki yüksek FFA'lar kaslarda insüline bağlı glukoz alımını azaltabilir. Kan dolaşımındaki yüksek FFA seviyelerinin devam etmesi, kas dokusunda ve karaciğerde insülin duyarlılığının azalmasına neden olarak potansiyel olarak beta hücre hasarına ve tip 2 DM gelişimine yol

açabilir. FFA'lar ayrıca MetS'in bir bileşeni olarak kabul edilen endotel disfonksiyonu ile de bağlantılıdır. Ek olarak, yağ dokusu iştah düzenlemesi, enerji metabolizması, endokrin sistem ve enflamasyonda hayati rol oynayan adipokinler denilen biyoaktif maddeler üretir (21,23,24). Bu nedenle metabolizma için çok önemli fonksiyonları olan yağ dokusu hastalık kaynağı olarak düşünülmemelidir. Karın içi yağ dokusunun artışı, yağ dokunun fonksiyonlarında bozulmalara neden olmaktadır (25). Bununla birlikte, karın içi yağ dokusunun artması yağ dokusunun fonksiyonlarını bozabilir. Bu durum makrofajların dokuya göç etmesine, proinflatuar sitokinlerin salınmasına ve anti-inflatuar sitokinlerin salınımının azalmasına yol açabilir. Bu kronik düşük seviyeli enflamasyon, özellikle abdominal obezitesi olan bireylerde yaygın olarak görülen insülin direnci olmak üzere çeşitli metabolik bozukluklarla ilişkilidir. Yağ dokusunun kendisinin bu sorunların nedeni olmadığını, daha ziyade artan karın yağının bir sonucu olarak ortaya çıkan işlev bozukluğu olduğunu anlamak önemlidir (22,26).

İnsülin Direnci

Pankreas, vücuttaki yüksek glikoz seviyelerine yanıt olarak insülin üretir ve bu hormon çeşitli dokularda glikoz kullanımını farklı şekilde etkiler. Glikozun kan dolaşımından uzaklaştırılmasında ve glikoz kullanımını etkilemede önemli rol oynayan dokular çizgili kas dokusu, karaciğer ve yağ dokusudur. İnsülin, GLUT4 glukoz taşıyıcısını hücre yüzeyine taşıyarak iskelet kasları ve yağ dokuda glukoz alımını uyarır. İnsülin karaciğer ve kas dokusunda glukozdan glikojen yapımını uyarır. Karaciğerde insülin ayrıca yeni glikoz üretimini azaltır ve kan dolaşımına salınmasını önler. Yağ dokusunda, insülin yağın parçalanmasını engeller ve glikoz alımını uyarır. Bu değişiklikler toplu olarak glikoz alımını artırır, dolaşımdaki glikoz seviyelerini düşürür ve glikozun glikojen ve yağ gibi depolama moleküllerine dönüştürülmesini teşvik eder. İnsülin direnci durumunda hedef dokular uygun hormonal yanıtı veremez ve böylece hiperglisemi ve buna sekonder sağlık sorunlarına neden olur. Bu durum, geri bildirim mekanizmalarının bozulmasıyla daha da kötüleşir (27).

İnsülin direnci, periferik dokuların (iskelet kası, yağ ve karaciğer) insülinin etkilerine duyarlılığında bir azalma olduğunda ortaya çıkar. İnsülin direnci, T2D'nin güçlü bir belirleyicisidir ve hiperinsülinemi, insülin direnci için vekil bir belirteçtir.

Fizyolojik insülin sinyali, insülinin ligandla aktive olan bir tirozin kinaz olan insülin reseptörüne bağlanmasını takiben meydana gelir. İnsülinin bağlanması, aşağı akış

substratlarının tirozin fosforilasyonu ve iki paralel yolun aktivasyonu ile sonuçlanır: fosfoinositid 3-kinaz (PI3K) yolu ve mitojenle aktive olan protein (MAP) kinaz yolu. İnsülin reseptör substratlarının (IRS) tirozin ile fosforilasyonu, PI3K'yi aktive ederek 3-fosfoinositid bağımlı protein kinaz 1 (PDK1) kinaz ve Akt kinazın aktivasyonuna yol açar. PI3K-Akt yolu, insülinin aşağı yönlü metabolik etkilerinin çoğundan sorumludur. Vasküler endotel hücrelerinde Akt kinaz, endotelyal nitrik oksit sentazı (eNOS) fosforile eder ve aktive eder. İskelet kası ve yağ dokusunda Akt kinaz, insüline duyarlı glikoz taşıyıcı GLUT4'ün hücre yüzeyine translokasyonunu uyarak glikoz alımının artmasına neden olur.

Aynı zamanda, Shc proteininin tirozin fosforilasyonu, GTP değişim faktörü Sos'u aktive eder. Bu, Ras, Raf, MAP kinaz (MEK) ve hücre dışı düzenlenmiş kinaz (ERK) içeren MAP kinaz yolunun aktivasyonu ile sonuçlanır. MAP kinaz yolu, endotelin-1 (ET-1) üretimine aracılık ederek vazokonstriksiyona yol açar; vasküler hücre adezyon molekülleri VCAM-1 ve E-selektinin ekspresyonu, daha fazla lökosit-endotelyal etkileşime yol açar ve vasküler düz kas hücreleri üzerindeki büyüme ve mitogenez tetiklenir.

İnsülin direncinde PI3K-Akt yolu etkilenirken, MAP kinaz yolu etkilenmez. Bu, bu iki paralel yol arasındaki dengede bir değişikliğe yol açar. PI3K-Akt yolunun inhibisyonu, endotelyal nitrik oksit (NO) üretiminde bir azalmaya yol açarak endotel disfonksiyonuna ve GLUT4 translokasyonunda bir azalmaya yol açarak iskelet kası ve yağ glikozu alımının azalmasına neden olur. Sonuç olarak ET-1 üretimi ve vasküler düz kas hücrelerine mitojenik uyarın devam eder, vasküler adezyon moleküllerinin ekspresyonu artar. Bu yollarla insülin direnci, ateroskleroza yatkınlık yaratan vasküler anormalliklere yol açar (27,28).

Bu nedenle, insülin sinyali periferik glukoz kullanımını, vasküler tonusu ve kan akışını koordineli olarak etkiler. Bu nedenle, insülin direncine katkıda bulunan yaygın mekanizmalar, hiperglisemi, ileri glikasyon ürünleri, FFA'lardan kaynaklanan toksisite, obezite, dislipidemi ve diğer proinflamatuvar durumlar dahil olmak üzere vasküler fonksiyonu da etkileyebilir (27,28).

Dislipidemi

Dislipidemi, lipoproteinlerdeki anormalliklerle karakterize bir durumdur. MetS 'de dislipidemi, TG artışı ve HDL-C düşüklüğü ile belirlenir. Visseral yağ birikimi,

karaciğerde ve kan dolaşımında serbest yağ asitlerinin (FFA) yükselmesine neden olur. İnsülin direnci ve artan doymuş yağ asitleri (SFA'lar) lipit metabolizmasını olumsuz etkileyerek karaciğerde trigliserit sentezinin artmasına ve VLDL kolesterol salgılanmasına yol açar. Bu artmış VLDL1 salgısının, insülin direnci ve MetS ilişkili dislipidemide önemli bir rol oynadığına inanılmaktadır. Kolesterol ester transfer proteini, trigliseritlerin VLDL1'den LDL'ye transferini kolaylaştırır, bu da LDL kolesterol esterlerini azaltır ancak trigliseritleri artırır. Hepatik lipaz, trigliseritten zengin LDL'nin parçalanmasını artırarak küçük yoğun LDL (ky-LDL) oluşumuna neden olur.

Metabolik sendromlu bireylerde yüksek LDL kolesterol seviyeleri olmayabilir, ancak genellikle daha aterojenik olan ky-LDL sayısında artış görülür. Buna, LDL'deki ana protein olan apolipoprotein B seviyelerinde artış eşlik eder. Artan VLDL1, HDL kolesterolün bileşimini de etkiler ve katabolizmanın artmasına neden olur. Sonuç olarak, HDL kolesterol seviyeleri düşer ve HDL'nin ana apolipoproteini olan apolipoprotein A1 böbrekler tarafından parçalanır. Metabolik sendromdaki bu dislipidemi profil kardiyovasküler hastalık riskini artırır. Ayrıca, MetS hastaları aterosklerotik hastalık riskini artıran daha yüksek lipoprotein (a) seviyelerine sahiptir. Bu bulgular, kardiyovasküler olay riskini azaltmak için metabolik sendromlu bireylerde dislipideminin erken tespit edilmesi ve yönetilmesi ihtiyacını vurgulamaktadır (29,30).

Hipertansiyon

Metabolik sendrom ve yüksek kan basıncı, karın çevresinde yağlanma ve periferik dokularda insülin uyarısına karşı direnç gelişimi ile bağlantılıdır. Hipertansiyon öncelikle artmış visseral yağlanmadan kaynaklanır. Artmış renal tübüler sodyum geri emilimine bağlı olarak basınç natriürezisinin bozulması da obezite hipertansiyonuna katkıda bulunur. Obezite, aldosteron veya anjiyotensin II'den bağımsız olarak mineralokortikoid reseptörlerini de aktive edebilir. Obezite ilerledikçe ve başta böbrek hasarı olmak üzere hedef organ hasarı ortaya çıktıkça, obeziteye bağlı hipertansiyonu kontrol etmek zorlaşır ve birden fazla antihipertansif ilaç kullanmak gerekebilir. İnsülin direnci oluşunca, insülinin vazodilatör etkisi azalırken, böbrek sodyum geri emilimi üzerindeki etkisi devam eder (30,31).

Proinflatuar Durum

Adipoz doku, metabolik homeostazı sürdürmek için anahtar organlara sinyal gönderen bir dizi hormon (adipokinler) salgılar ve bunların disfonksiyonu, çok çeşitli

metabolik hastalıklarla nedensel olarak bağlantılıdır. Ek olarak, obezite, enflamatuvar sitokinlerin (genellikle adipokinlerle birlikte adipositokinler olarak anılır) üretimini ve immün hücrelerin yağ dokusuna sızmasını indükler. Buda kronik düşük dereceli bir iltihaplanma durumu yaratır (32). Enflamasyon, vücudun yaralanmaya veya enfeksiyona yanıt verdiği süreçtir ve bu nedenle, doku homeostazını ve işlevini önceki durumuna getirmek için vücudun ana ilk savunma mekanizmasını temsil eder. Obezitede, inflamatuvar yanıtların kronik olması ve kanser, patojen enfeksiyonu veya yaralanma ile ortaya çıkan klasik yanıtlardan çok daha düşük amplitüdü olması muhtemeldir. Obezite ile ilişkili hafif düzeyde kronik inflamasyon, hem bağışıklık hem de metabolik sistemleri yeni bir homeostatik ayar noktasına kaydırabilir ve bu da sistemik insülin duyarlılığında kademeli bir düşüşe yol açabilir (33).

2.1.3. Metabolik Sendrom Tedavisi

MetS tedavisinde esas takip edilecek yol; ilk olarak hayat tarzı değişiklikleri ile patolojiyi başlatan sebeplerin kontrol altına alınması ve ihtiyaç duyulduğu zamanlarda ise ilaç tedavisi başlanmasıdır. Tek bir ilaç tedavisi ile metabolik sendrom tedavi edilemez. En etkili tedavi sağlıklı beslenme ve düzenli fizik egzersizdir.

Metabolik sendromun tüm bileşenlerinin kontrol altına alınabilmesi için %5-10'luk kilo kaybı yeterli olabilmektedir. Diyetle 20-30 gram lif alınması, kalorinin %30'dan azının yağlar, %50-60'ının karbonhidratlar ve %15'inin proteinlerden oluşması önerilmektedir.

Günlük yaklaşık 1 saat düzenli fizik egzersiz ile kilo alımının engellenmesi, kardiyovasküler risk azalması içinde günlük ortalama 10 bin adım atılması önerilmektedir.

İnsülin direncinin tedavisi amacıyla metformin ve glitazonlar önerilmektedir. Bu ajanların anti-hiperglisemik etkilerinin yanısıra lipidler üzerinde de olumlu etkileri bulunmaktadır.

Tip 2 DM de kullanılan oral antidiyabetiklerden metformin ve akarboz dışındaki ajanların kilo alımına neden olabileceği unutulmamalıdır.

Lipit bozukluklarında öncelikle sigaranın kesilmesi ve düzenli egzersiz HDL 'nin yükseltilmesinde en etkili yöntemdir. Trigliserit yüksekliğinde fibratların, LDL yüksekliğinde özellikle DM ve KAH varlığında statinlerin tedaviye eklenmesi önerilmektedir.

Hipertansiyon kontrolünde öncelikle diyetle tuz kısıtlanmalıdır. ACE inhibitörleri ve ARB'ler kardiyoprotektif, renoprotektif etkileri ve DM gelişimini ve insülin direncini önlemeleri nedeniyle tercih edilebilir. KKB'ler ve alfa-blokerlerin MetS' in diğer bileşenleri üzerinde olumsuz etkileri bulunmamaktadır. Ancak tiazid diüretikleri ve beta-blokerler yan etkileri nedeniyle tedavide dikkatli kullanılmalıdır.

Tip 2 DM veya KAH varlığında 75-150 mg/gün aspirin kullanması önerilmektedir (3).

2.1.4. Metabolik Sendrom ve Kardiyovasküler Hastalıklar

Dislipidemi, visseral obezite ve insülin direnci gibi bileşenleri içeren metabolik sendrom, koroner kalp hastalığı ve ateroskleroz ile yakından ilişkilidir (34).

Bu bileşenlerin sinerjik bir etkiye sahip olduğuna ve KAH gelişme riskini artırdığına inanılmaktadır (35). Metabolik sendromlu hastaların alındığı 87 klinik çalışma ve 951.000'den fazla hasta üzerinde yapılan bir meta-analiz çalışmasında, bu durumun kardiyovasküler hastalık, kardiyovasküler mortalite, tüm mortalite, Mİ ve inme riskini önemli ölçüde artırdığı bulunmuştur (36).

Düşük HDL ve yüksek TG seviyeleri ile karakterize dislipidemi, metabolik sendromlu bireylerde yaygın olarak görülür. Obezitede artmış hepatik lipaz aktivitesi, HDL kolesterol seviyelerinin düştüğü ve trigliseritten zengin HDL ve LDL partiküllerinin olduğu aterojenik dislipidemiye neden olmaktadır. Bu dislipidemi, insülin direnci ile birleştiğinde metabolik sendromlu bireylerde kardiyovasküler riski artırır (37,38).

Endotelyal Disfonksiyon

Endotelyal disfonksiyona neden olan en erken bulgulardan biri olan ateroskleroz arteriyel endotelden kaynaklanmaktadır. MetS'in ateroskleroz oluşumundaki patofizyolojisi tam olarak netleşmemiş olmasına rağmen kardiyovasküler hastalıklara neden olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Yaşlanma, yüksek kolesterol, HT, sigara kullanımı, vasküler endotel yapısının bozulmasına sebep olduğu ispatlanmış önemli risk faktörleridir. Metabolik sendrom bileşenlerinden hiperglisemi, yağ asitlerinin artışı ve insüline periferik direnç gibi çok sayıda patofizyolojik mekanizma, nitrik oksit metabolizmasını doğrudan veya dolaylı olarak etkileyip endotel fonksiyon bozukluğuna neden olur (39).

Düşük dereceli enflamasyon, metabolik sendromda ateroskleroz gelişimine neden olarak akut kardiyovasküler sendromları tetikleyebilir. Enflamatuvar durum, yaşlanma dahil birçok hastalığın gelişimine neden olan önemli bir bileşenidir. Obeziteye bağlı olarak yağ dokusunun artan enflamatuvar yanıtı, düşük damarlanma ve hipoksi faktörlerinin etkisiyle açıklanabilir. Hipoksi, bazı sitokinlerin, kemokinlerin ve anjiyojenik faktörlerin damarlanmayı uyardığı son zamanlarda gösterilmiştir.

Yağ dokusunun, insan vücudunda birçok önemli işlevi bulunmakla beraber hormonal etkilere de sahiptir. Yağ hücreleri, çeşitli bileşikler üreterek kan dolaşımına salgılar. Bu bileşikler, insülin duyarlılığı, lipid metabolizması, kan basıncı regülasyonu, anjiyogenez ve hemostaz gibi farklı fizyolojik süreçlerde rol oynar. Ayrıca, hormonlar, büyüme faktörleri, sitokinler, kemokinler ve bazı akut faz proteinleri gibi maddeler de yağ hücreleri tarafından salgılanır. Bazı adipokinler, bağışıklık sistemi ve inflamasyon ile yakından ilişkilidir. Obez bireylerde, pro-inflamatuvar adipokinlerin salınımı artarken, koruyucu adiponektin miktarı azalmaktadır. Bu durum, obezitede inflamasyonun ana kaynağının yağ dokusundan artan enflamatuvar maddeler olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, CRP seviyesi artışının nedeni daha çok hepatositlerden kaynaklanmaktadır.

Adipokinler enflamatuvar süreçte birden fazla rol oynamaktadır. Leptin makrofajlarda kolesterol birikimini uyarır, IL-6 karaciğerde CRP üretimini uyarır ve visfatin aracılığıyla glukoz toleransını etkiler, TNF- α adezyon moleküllerinin (ICAM-1, VCAM-1) damar duvarına monosit yapışmasını artırır ve endotel fonksiyon değişikliklerini indükler, PAI-1 aterosklerotik plak rüptüründen sonra trombüs oluşumunu uyarır (40).

Koroner Arterlerde Plak Oluşumu

Hassas plaklar olarak da bilinen yumuşak plakların yırtılma ve miyokard enfarktüsüne neden olma olasılığı kalsifik plaklara kıyasla daha yüksektir. Bu hassas plaklar ince bir fibröz kapsül ile karakterize olup lipid ve enflamatuvar hücrelerin yanı sıra zengin bir nekrotik çekirdek, devam eden vasküler yeniden şekillenme, yeni vasovasküler gelişimi ve plak içi hemoraji içerir. Obezite, glukoz intoleransı, dislipidemi ve hipertansiyon dahil olmak üzere MetS'in komponentleri, insülin direncine/hiperinsülinemiye, oksidatif stresin aktivasyonuna, proinflamatuvar sitokinlerin

birikmesine, endotel disfonksiyonuna ve diğer patolojik mekanizmalara katkıda bulunabilir. Bu değişiklikler ateroskleroz patogenezeine yol açabilir (1).

Kalp Yetmezliği

Visseral adipozite, MetS' in birincil tetikleyicisidir ve bunu kronik inflamasyon, insülin direnci ve nörohormonal aktivasyon takip eder. MetS' e neden olan tüm mekanizmalarda KY' nin ilerlemesinde önemli rol oynamaktadır. Visseral adipoz doku, subkutan adipoz dokuya kıyasla adipokinler olarak da bilinen daha fazla adipositokin kodlamaktadır. MetS'li hastalarda serum IL-6 ve TNF- α düzeylerinin anlamlı derecede yüksek olduğunu tespit edilmiştir. Kalp yetmezliği olan hastalarda da proinflamatuvar sitokinlerin yükseldiği saptanmıştır. Yüksek proinflamatuvar sitokinler, örneğin; tümör nekroz faktörü (TNF)- α , interlökin (IL)-1, IL-6, galektin 3, çözünür TNF reseptörü 1 ve çözünür TNF reseptörü 2 hem sistolik kalp yetmezliğinde hem de korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliğinde saptanmıştır. Proinflamatuvar sitokinlerin kardiyomiyosit hipertrofisini, izole kardiyomiyositlerde apoptozu tetiklediği, kardiyak kasılma fonksiyonunu bozabildiği, hücre dışı matrisin yapısını bozarak sol ventrikülün genişlemesini indüklediği ve böylece kalbin sistolik ve diyastolik fonksiyonlarını bozduğu gösterilmiştir. İnsülin direnci, metabolik esneklik, bozulmuş kalsiyum kullanımı, mitokondriyal disfonksiyon, oksidatif stres, enerji eksikliğine neden olan düzensiz miyokardiyal-endotelyal sinyalleme, diyastolik disfonksiyon, miyokardiyal hücre ölümü gibi nedenlerle KY 'nin ilerlemesine neden olur. Açlık insülininin sol atriyal boyut, sol ventrikül kitlesi ve iletim hızındaki değişiklikler gibi olumsuz özelliklerle pozitif korelasyon gösterdiğini bulunmuştur. SSS ve RAAS'ın kronik aktivasyonu, MetS 'de meydana gelen mekanizmalardandır. İki nörohormonal sistemin kronik aktivasyonu, kardiyovasküler sistem için zararlı olan sistemik bir etkiye neden olur. Başlıca sistemik etkilerden ikisi, periferik vazokonstriksiyon nedeniyle kan basıncındaki artış ve kalp atış hızındaki artıştır. Kasılma ve kalp atış hızındaki artış daha fazla enerji talebine yol açmakta ve telafi edilemeyen kardiyomiyosit hipertrofisi meydana gelmekte ve durum devam ederse yeniden şekillenme gelişmekte ve bu süreç kalp yetmezliğine ilerlemektedir (41).

Aritmiler

MetS ve AF arasında yakın bir ilişki vardır. Obezite, hipertansiyon, dislipidemi ve diyabet dahil olmak üzere MetS'in hemen hemen tüm bileşenleri hem Asya hem de Batı

lkelerinde artmış yeni başlayan AF riski ile ilişkilendirilmiştir. MetS ile ilişkili dislipidemi, HDL ve yüksek TG ile karakterize edilir ve "aterojenik dislipidemi" olarak adlandırılır. Bu bağlamda HDL ve trigliseritlerin kan düzeylerinin artmış AF riski ile ilişkili olduğu dikkate değerdir. MetS, AF'li hastalarda oldukça yaygındır ve prevalansı Doğu lkelerinde %21.8 ve Batı lkelerinde %71.0 arasında değişen geniş bir yelpazeye sahiptir. AF ve MetS'i birbirine bağlayan ortak patogenetik mekanizma, oksidatif stres ile temsil edilir. AF'de ROS konsantrasyonundaki ve dolayısıyla oksidatif stresteeki artışın, pro-oksidan enzimlerin upreglasyonundan veya antioksidan savunmaların downreglasyonundan kaynaklandığı gösterilmiştir (42).

Yüksek kan basıncı, yüksek açlık plazma glukozu, obezite ve dislipidemi gibi klasik kardiyovasküler risk faktörleri ile AK'ye yol açabilecek kardiyak değişiklikler arasında iyi kurulmuş bir bağlantı vardır. Daha önce birkaç popülasyona dayalı alışma MetS için farklı tanımlar uygulamış ve kullanılan tanıma bağlı olarak MetS'e yaklaşık %50-60 oranında artmış AK riski eşlik ettiğini bildirmiştir (43).

2.2. Miyokardiyal Yapılanma ve Fizyoloji

2.2.1. İnsan Miyokardı

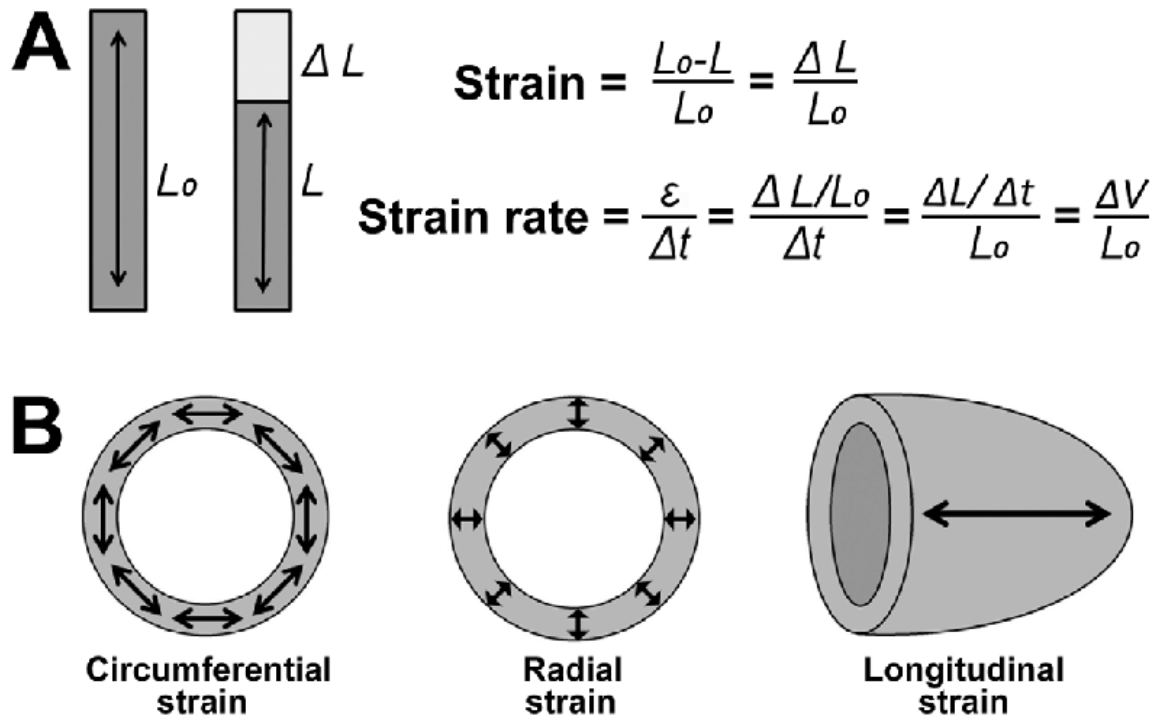
Torrent-Guasp miyokard tabakalarının pulmoner arterden aortaya kadar farklı yönlerde dönerek heliks şeklinde birbiri üstüne katlanmış kas bandından oluştuğunu göstermiştir. Bu zel yapısı nedeniyle sistol esnasında miyokart liflerinde 3 farklı yönde hareket gözlenmektedir Bunlar; sirkmferansiyel hareketle transvers düzlemde ventrikülün daralmasını sağlayan hareket, bazalden apikale doğru longitudinal düzlemde ventrikülün kısalmasını sağlayan hareket ve bazal segmentlerde saat yönünde, apikal segmentlerde saat yönünün tersinde dönüşü sağlayan rotasyonel harekettir. Diyastolde bu hareketlerin tam tersi gerçekleşerek miyokard dokusu gevşer (44).

2.2.2. Miyokard zerine etki gösteren kuvvetler

Ejeksiyon fraksiyonu ve hacimler gibi global sol ventrikül (LV) fonksiyonunun olağan endeksleri yüke bağlıdır ve bunların ölçümüne yönelik standart volümetrik yaklaşımlar görüntü kalitesinden, eksen dışı görüntüleme gibi teknik hususlardan ve ölçüm hatasından etkilenebilir. Bölgesel fonksiyonun değerlendirilmesi daha zordur, oldukça sübjektiftir ve önemli ölçüde eğitim gerektirir. Miyokardiyal gerininin (ϵ) ekokardiyografik ölçümü, sistolik ve diyastolik fonksiyonun değerlendirilmesinde yararlı

olabilecek bir dizi bölgesel ve global parametre sunar. Gerinim, doku deformasyonunun bir ölçüsüdür. Ventrikül kasıldıkça, kas longitudinal ve sirküferansiyal düzlemlerde kısalır (negatif gerinim) ve radyal yönde kalınlaşır veya uzar (pozitif gerinim). Gerinim hızı (SR), deformasyonun zaman içindeki değişimini ölçer ve doku Doppler kullanılarak elde edilen deformasyonun temel bir ölçümüdür.

Gerinim ve gerinim hızı, artık gerçek zamanlı olarak kullanılabilen TDİ 'dan türetilmiş modalitelerdir. Tepe sistolik gerinim hızı sistolde maksimum deformasyon hızını temsil eder. Gerinim, orijinal boyuttan yüzde değişim olarak ifade edilir. Sistolik gerinim, diyastol ve sistol arasındaki deformasyonun büyüklüğünü temsil eder. Aşağıdaki şekilde gösterilen formül ile hesaplanır (45)(Şekil 4). Lagrangian strain 'de; cisim eğer deformasyon sonrası ilk haline göre daha uzun ve ince ise pozitif strain, daha kısa ve kalın ise negatif strain' den bahsedilir (47).



(Bir cismin deformasyonunun gösterildiği bu şemada miyokarttaki gibi longitudinal kısalma oranı gösterilmiştir. Eğer $L_0=15$ cm, $L=12$ cm kabul edilirse $\Delta L=3$ cm olur ve $-\%20$ veya -0.20 negatif strain oluşur (47).)

Şekil 2.1. Gerilme ve Gerilme Oranı

2.3. Ekokardiyografi

İlk olarak 1954'te kardiyovasküler tanı için ultrason kullanımına ilişkin ilk rapordan bu yana, ekokardiyografi izleyen yıllarda büyük gelişimler gösterdi. Düşük

maliyeti, taşınabilirliği, yaygın bulunabilirliği, iyonize radyasyona maruz bırakmaması ve kalbin hem anatomisini hem de işlevini değerlendirebilme yeteneği nedeniyle, kalp hastalığının değerlendirilmesinde sıklıkla birinci basamak görüntüleme modalitelerinden biri olarak işlev gösterir.

Ekokardiyografi, kardiyak yapıları değerlendirmek için ses dalgalarını kullanan tıbbi bir görüntüleme tekniğidir. Piezo-elektrik kristalleri içeren bir prob, elektrik akımı ile uyarıldığında ses dalgaları üretir. Bu dalgalar dokulara iletilir ve yansıyan dalgalar prob tarafından toplanır. Cihaz dalgaları işler ve bunları ekran görüntülerine dönüştürür.

Ekokardiyografinin üç ana modalitesi vardır: 2D görüntüleme, M-mod görüntüleme ve Doppler görüntüleme. 2D görüntüleme, kalbin belirli bir bölümünün yapısı ve hareketi hakkında gerçek zamanlı bilgi sağlar. M-mod görüntüleme, oda çaplarını ölçmek ve kardiyak yapıların hareket bozukluklarını değerlendirmek için kullanılır. Doppler görüntüleme, kalp ve büyük damarlardaki kan akışının yönünü ve hızını ölçmek için Doppler etkisini kullanır.

Doppler görüntülemenin bir şekli olan Doku Doppler, miyokardiyal kasılma hızını kaydeder. Geleneksel Doppler görüntülemenin aksine, miyokardiyal hareket tarafından üretilen düşük hızlı ve yüksek genlikli sinyalleri tespit edebilir. Doku Doppler özellikle kalbin diyastolik fonksiyonlarını değerlendirmek ve sol ventrikül gevşemesini ölçmek için kullanışlıdır (48).

2.3.1. Speckle-Tracking Ekokardiyografi

Konvansiyonel ekokardiyografide değerlendirmeler subjektiftir ve değerlendiren kişinin tecrübesi, endokardiyal sınırların net olarak görüntülenememesi nedeniyle yetersiz kalmaktadır.

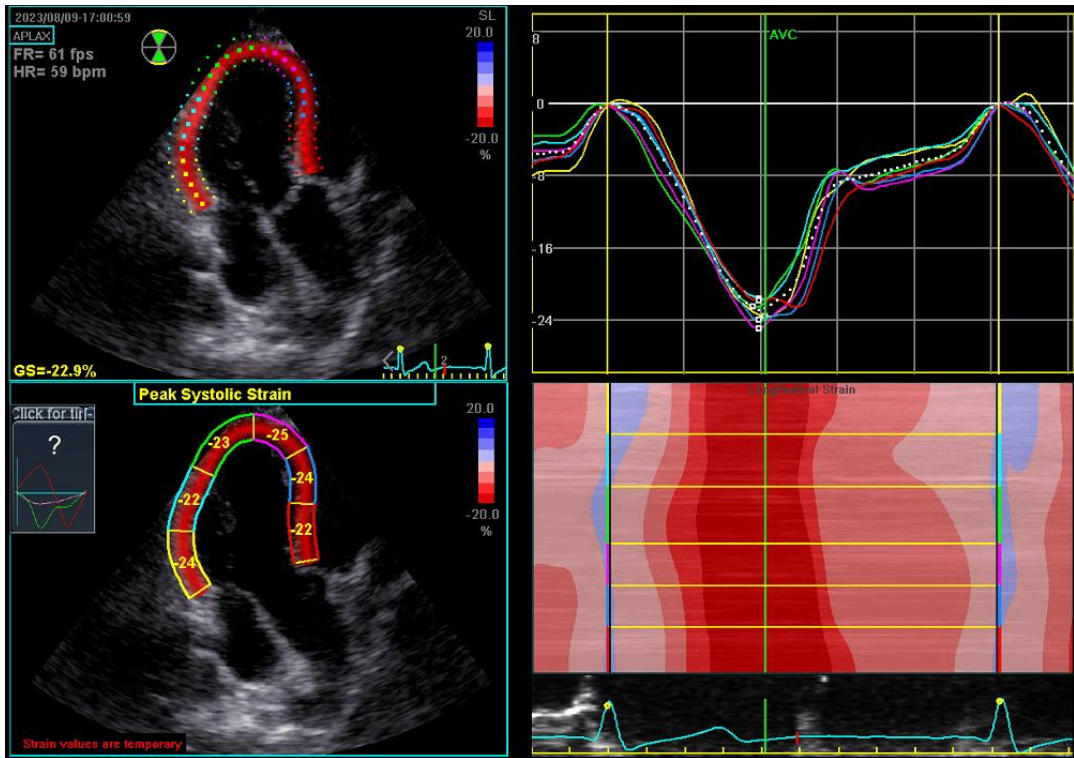
Doku Doppler görüntüleme (TDI) kalp kası fibrillerinin hızlarını gösterir. En önemli limitasyonu ise proba paralel olan tek düzlemdeki hareketlerin değerlendirilebilmesidir. Buna karşılık olarak; strain, miyokart dokusunun farklı düzlemlerdeki toplam deformasyonunu değerlendiren bir belirteçtir.

Speckle Tracking Ekokardiyografi, insonasyon açısından ve kardiyak translasyon hareketlerinden bağımsız olarak global ve bölgesel miyokard fonksiyonunun objektif ve kantitatif değerlendirilmesine izin veren yeni bir noninvaziv ultrason görüntüleme tekniğidir.

Kalp döngüsü sırasında beneklerin yer değiştirmesini izleyerek, miyokardiyal deformasyonun 3 uzamsal yönde yarı otomatik olarak detaylandırılmasını sağlar. Yarı otomatik ölçülmesi gözlemciler arası tekrarlanabilirliği garanti etmektedir.

İngilizce speckle ‘benek’ manasına gelmektedir. Ekokardiyografide ise miyokardiyal piksel grupları anlamına gelmektedir. Piksel grupları birleşerek, tüm kalp döngüsü boyunca yazılım tarafından izlenebilen bir tür ultrason parmak izi oluşturur. Kalp döngüsü boyunca kareden kareye izlenen, benekler arasındaki mesafeler veya bunların uzaysal-zamansal yer değiştirmeleri (bölgesel gerilim hızı vektörleri) analiz edilir. Rutin bir 2 boyutlu gri tonlamalı görüntü oluşturan her bir piksel grubunun hareketinin analizi sayesinde, sistem Doppler sinyalini kullanmadan seçilen miyokardiyal segmentlerin yer değiştirmesini, yer değiştirme oranını (hız), strain ve strain oranını hesaplayabilir (49).

Sağlıklı bireylerde, 2B STE yardımıyla hesaplanan ortalama sol ventrikül longitudinal gerinim değerleri %-18 ile %-20, sirkumferansiyel gerinim değerleri %-20 ile %-22 ve radial sistolik gerinim değerleri > %40 olarak belirtilmiştir (50).



Şekil 2.2. 2B Speckle Tracking Ekokardiyografi görüntüsü

2.3.2. Sol Ventrikül Mekanik Dağılımı

Speckle-tracking ekokardiyografi ile tüm segmentlerin pik strain değerleri ölçülebilmektedir. Sol ventrikül miyokardı on altı segmente ayrılarak değerlendirilirken, sağ ventrikül ve sağ ve sol atriyumlar ise altı segmente ayrılarak ayrı ayrı strain değerleri ölçülebilmektedir. Eş zamanlı EKG’de R dalgasının başlangıcından, pik straine kadar geçen süre her segment için hesaplanabilmektedir. Mekanik dağılım ise tüm segmentlerde ölçülen pik strain değerlerinin standart deviasyonudur.

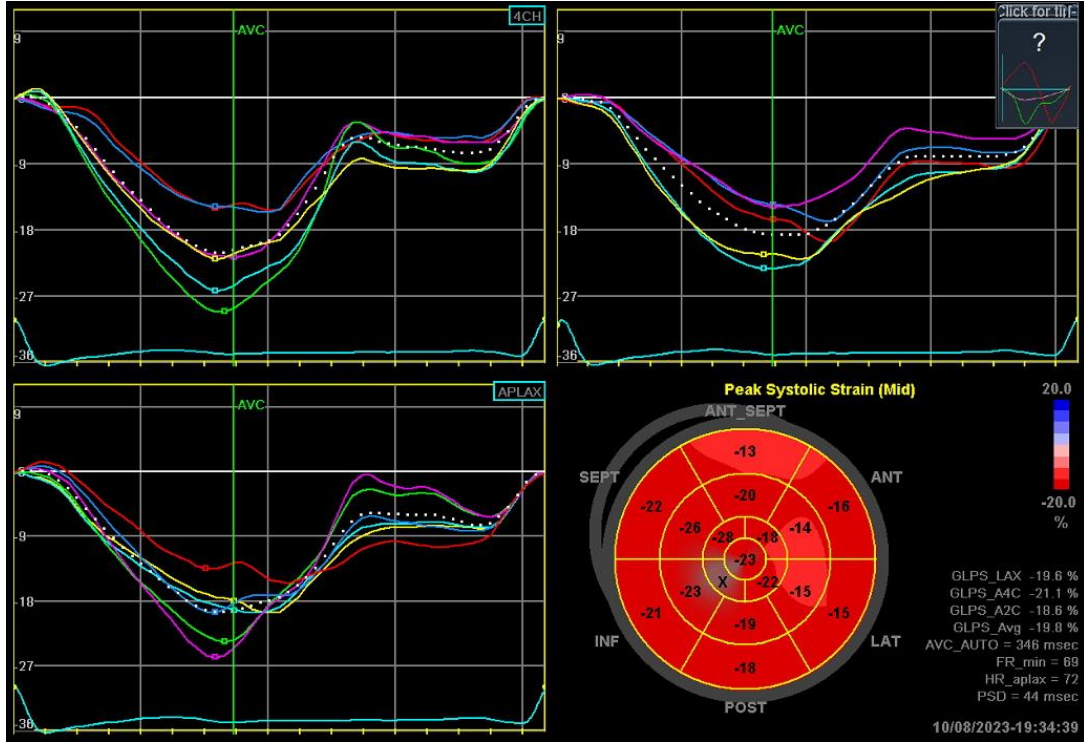
Yani mekanik dağılım, farklı miyokardiyal segmentlerin kasılma heterojenitesini göstermektedir. Normal sağlıklı miyokartta her segmentin pik strain değerinin birbirine yakın olması böylece mekanik dağılımın geniş bir aralıkta olmaması gerekmektedir. Farklı hasta gruplarında yapılan çalışmalarda mekanik dağılım değerinin normal kontrollere göre daha yüksek olduğu görülmüş, ancak mekanik dağılım için normal bir aralık belirlenmemiştir. Kontraktilitedeki bu farklılığın ileti sistemindeki farklılıklardan ve miyokart işlevlerindeki bozukluklardan kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu verilere dayanılarak yapılan çalışmalarda kasılma heterojenitesinin aritmik olaylarla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Mekanik dağılım değerinde artışın ventriküler aritmilerle bağlantılı olduğu sonucu ortaya çıkmıştır (51,52). Diğer yöntemlerle bakılan sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonları normal olan hastalarda dahi artmış dağılımın aritmik olayları ve ani ölüm riskini öngörebileceği gösterilmiştir (53).

İleri derecede sol ventrikül (LV) disfonksiyonu olan dilate kardiyomiyopati (LV ejeksiyon fraksiyonu < %35), yapısal kalp hastalığı olan hastalarda mekanik dağılımın ventriküler aritmilerin (VA) yararlı bir öngördürücüsü olduğu ve ventriküler aritmileri tahmin etmede yaygın kullanılabilecek bir belirteç olduğu tespit edilmiştir (10,11). Bununla birlikte LVEF’ nin VA’yı ön gördürmede çeşitli sınırlılıkları vardır ve nitekim ani kardiyak ölümlerin birçoğu LVEF 35 üzerinde olan hastalarda meydana gelmektedir (54,55).

Benek izleme strain kullanılarak değerlendirilen kasılma heterojenitesini gösteren LV mekanik dağılımının (SoVMD), çeşitli kardiyovasküler hastalıklarda VA’yı tahmin etmek için yararlı bir belirteç olduğu bildirilmiştir (56,57). Bir meta-analiz çalışmasında SoVMD’ nin her 10 msn’ lik artışı, VA olaylarıyla bağımsız bir şekilde ilişkilendirilmiştir ve anlamlı bulunmuştur. Ayrıca SoVMD, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ve global uzunlamasına gerilime göre daha üstün öngörü değerine sahip bulunmuştur (58).

LV mekanik dağılımının, AS' nin ciddiyeti ile anlamlı olarak arttığı ve tüm nedenlere bağlı mortalite ile anlamlı şekilde ilişkili olduğu gösterilmiştir (59).

SoVMD nin diğer aritmojenik miyopatilerde miyokardiyal fibrozisin kapsamı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Örneğin Hipertrofik kardiyomiyopatide, SoVMD, T1 haritalama kardiyak MR ile yaygın miyokardiyal fibrozisin derecesi ile ilişkilendirilmiştir (60).



Şekil 2.1. Speckle Tracking Ekokardiyografi ile sol ventrikül pik sistolik dağılımı/sol ventrikül mekanik dağılımı

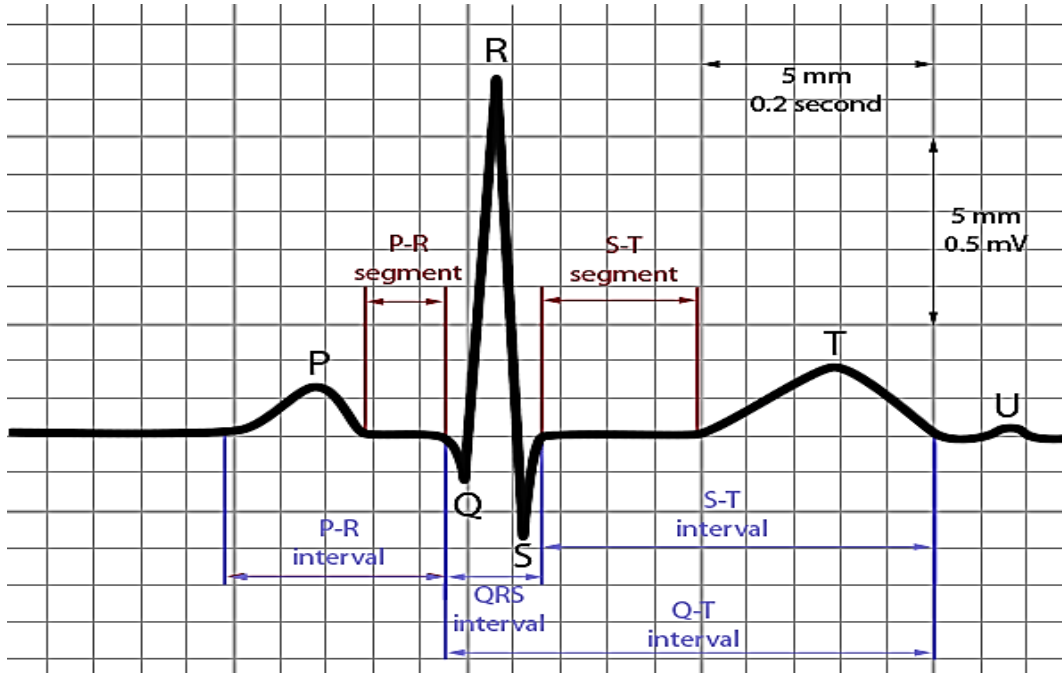
2.4. Elektrokardiyografi

Elektrokardiyografi (EKG), kardiyovasküler değerlendirmenin temel bir parçasıdır ve aritmileri tanımlamak için önemli bir araçtır. Kalp kasının kasılması ve gevşemesi miyokard hücresinde meydana gelen bir takım elektriksel değişikliklerle sağlanmaktadır, bu değişiklik miyokard hücrelerinin depolarize ve re polarize olmasıdır.

Ekstremitelere ve göğüs duvarına yerleştirilen elektrotlar, miyokardın uyarılmasının neden olduğu elektrik potansiyelindeki değişiklikleri saptar, böylece dalga biçimlerinin amplitüdünün ve süresinin ölçülmesi hesaplanabilir. Elektrik potansiyelinde meydana gelen değişiklikler bir elektrokardiyogram üretmek için grafik kağıdına

kopyalanır. Standardize edilmiş EKG grafik kağıdı, yatay eksenle saniye veya milisaniye cinsinden ölçülen bir zaman kaydı üretir. Grafik, her büyük kutuda 5'i yatay eksenle ve 5'i dikey eksenle olmak üzere 25 küçük kutu bulunan kutulara bölünmüştür. Yatay eksenle, her küçük kutu 0,04 saniye ve her büyük kutu 0,20 saniyedir. Dikey eksenle ise 1 milivoltluk (mV) voltaj 10 mm sapmaya denk gelecek şekilde belirlenmiştir.

Standart 12 derivasyonlu EKG, 10 yüzey elektrotu ile 12 farklı yönden miyokardın elektriksel aktivitesinin grafik üzerinde sunumunu sağlar. Standart ekstremite derivasyonları DI, DII ve DIII derivasyonları olarak bilinir, toraksın frontal düzlemi üzerinde elektriksel aktiviteyi kaydeder ve kalbin elektriksel aktivitesinin merkezinden yaklaşık olarak eşit uzaklıkta bulunur. bipolar derivasyonlar olarak adlandırılan bu derivasyonlar 2 elektrot arasındaki elektrik potansiyelini kaydederler. Bu 3 bipolar ekstremite elektrotu kalp merkezinde Eindhoven üçgeni olarak adlandırılan eşkenar bir üçgen oluşturur. Öndeki küçük 'a' harfi ile ifade edilen augmented yani güçlendirilmiş derivasyonlar olarak adlandırılan; aVR, artırılmış aVL ve aVF, klinisyenlere ek bilgi sağlamak için bilgisayardan türetilen unipolar derivasyonlardır. Artırılmış terimi, bu derivasyonlardaki sinyalin %50 oranında artan genliğini ifade eder. Augmented derivasyonlar gibi unipolar V1 ve V6 arasındaki derivasyonlar göğüs derivasyonlarıdır, kalbin horizontal düzlem üzerindeki elektriksel aktivitesinin kaydedilmesini sağlar (61).



Şekil 2.4. Standart elektrokardiyogram

2.4.1. EKG Dalgaları

Normal elektrokardiyogram P dalgası, QRS kompleksi, T dalgası ve bazen U dalgasından oluşmaktadır.

P Dalgası: izoelektrik hattan ilk küçük sapma, sağ ve sol atriumların kasılması olarak tanımlanan atriyal depolarizasyonu temsil eden dalgadır. Çoğu derivasyonda pozitif bir sapma olarak görülür, diğer dalgalardan daha küçük bir genliğe sahiptir çünkü atriyal kas kütlesi ventriküllere kıyasla daha küçüktür. Yüksekliği 2,5 mm'yi geçmez; genişliği 0,08-0,11 saniye arasındadır.

PR Aralığı: Atriyal depolarizasyonun başlangıcından (P dalgası) ventriküler depolarizasyonun başlangıcına kadar (QRS kompleksi) geçen süredir. Normal erişkinde 0,12- 0,20 saniye arasındadır.

QRS Kompleksi: Genellikle voltaj genliği bakımından en büyük olan, P dalgasını takip eden dalga, ventriküler depolarizasyonu temsil eden komplekstir. Erişkinlerde normal QRS süresi 0,07 ile 0,10 saniye arasındadır (62). Ventriküler depolarizasyon aksiyon potansiyelleri ventriküler septumun her iki tarafında sol ve sağ dallara doğru yayıldıkça başlar. Septumun sol tarafı önce depolarize olur ve bu nedenle septal depolarizasyon septumun solundan sağına doğru yayılır. Bu aktivite derivasyon II tarafından kaydedilirken, septal depolarizasyon küçük bir negatif sapma gösterebilir. Bu dalga ventrikül depolarizasyonunu temsil eden kompleksin ilk negatif dalgası olan Q dalgası olarak kaydedilir. Septal depolarizasyonu takiben, depolarizasyon kalbin apeksine yayılır. Anlık ortalama elektrik vektörünün yönü DII elektroduna doğru ilerler ve bu da R dalgası denen büyük bir pozitif voltaj ile sonuçlanır. Birkaç milisaniye sonra, sol ventrikülün çoğu ve sağ ventrikülün tamamı depolarize olur. Bu sırada S dalgası olarak adlandırılan küçük bir negatif voltaj kaydedilir.

T Dalgası: Ventrikül miyokardının repolarizasyonunu gösterir, ventriküllerin dinlenme fazını temsil etmektedir. EKG yorumlama kurallarına dayanarak, ilk depolarize olan hücrelerin ilk re polarize olması gerektiği için T dalgasının negatif olması gerektiği düşünülebilir, Ancak T dalgası çoğu derivasyonda normal olarak pozitifdir. Bunun nedeni, depolarize olan son hücrelerin re polarize olan ilk hücreler olmasıdır. Normal bir EKG'de T dalgasının süresi 0,15 saniyedir.

U Dalgası: T dalgasından sonra gelen normal bir varyant olan U dalgası varsa, yavaş kalp hızlarıyla (<65 atım/dakika) ilişkilidir ve diyastolün başlangıcında bir repolarizasyon sonrası fenomeni temsil edebilir (63,64).

2.4.2. QT İntervali

1950'de Wolff Q-T aralığını tanımlamıştır. QRS kompleksinin başlangıcından T dalgasının sonuna kadar ölçüldüğünü, ancak bu değeri belirlemenin çoğu zaman gerekli olmadığını belirtmiştir. O zaman, uzamış bir QT aralığı ağırlıklı olarak miyokard enfarktüsünün sekelleri sırasında fark edildi (65).

Ancak, sadece birkaç yıl sonra, 1957'de Jervell ve Lange-Nielsen, 6 çocuktan 4'ünün sağırılık ile birlikte tuhaf bir kalp hastalığına sahip olduğu bir aileyi tanımladılar (66). Bu çocuklarda yapısal kalp hastalığı bulgusu bulunamadı, ancak elektrokardiyogramları incelenen tüm vakalarda QT aralığının uzadığını gösterildi. Ayrıca bu çocuklar bayılma nöbetleri geçirmiş ve çocuklardan üçü 4, 5 ve 9 yaşlarında aniden ölmüştür. Bir erkek çocuğu olan en büyükleri, efor sırasında bayılma atakları ile biliniyordu ve bu ataklar için tüm tıbbi muayeneler, uzamış QT aralığı dışında normaldi. Jervell ve Lange-Nielsen, dinlenme durumuna kıyasla neredeyse benzer RR aralıklarına rağmen koşma, deri altı adrenalin ve kinidin sonrası QT' nin daha da uzadığını kaydetti. Ancak taburcu olduktan sadece bir hafta sonra çocuk aniden öldü. Makroskopik ve mikroskopik otopsi normal kalp anatomisini ortaya çıkardı ve başka hastalık yoktu.

Sonraki yıllarda yine sağırılığın eşlik ettiği veya etmediği bazı benzer vakalar bildirildi. Jervell-Lange-Nielsen sendromunun (sağırılıkla birlikte uzun QT sendromu) ve Romano-Ward sendromunun (sağırılığın olmadığı Uzun QT sendromu) genetik temeli nihayet ortaya çıkana kadar birkaç on yıl sürdü (67,68). 2000 yılına kadar tanımlanamayan kısa QT sendromu ventriküler taşikardilerle ilişkilendirilebilen bir başka ani kardiyak ölüm sebebi olarak bildirildi (69). Şu anda, QT aralığının değişmesinin olası dramatik etkilerinin farkında olan FDA, tüm yeni ilaçların QT aralığı üzerine etkisi açısından test edilmesini önermektedir (70).

QT ve Aksiyon Potansiyeli

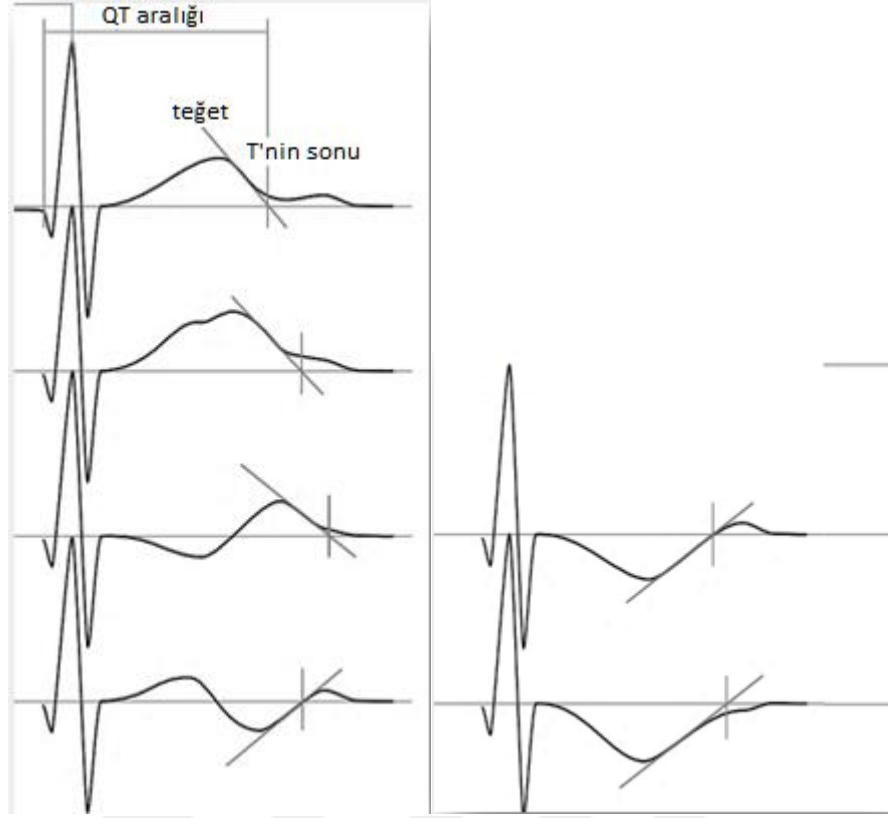
QT aralığı depolarizasyon ve repolarizasyon sürelerinin toplamına eşittir. Erişkinlerde 0.35 ile 0.44 saniye aralığındadır. Bu sürenin uzaması veya kısalması farklı önemli klinik sonuçlarla ilişkilidir.

Kardiyak depolarizasyon, α -alt biriminin SCN5A geni tarafından kodlandığı kardiyak sodyum kanalları yoluyla hızlı içe doğru sodyum akımına bağlıdır. Kardiyak repolarizasyon, devam eden içe doğru sodyum akımı, yavaş içe doğru kalsiyum akımı ve dışa doğru potasyum akımları arasındaki etkileşim tarafından belirlenir. CACNA1c, kalsiyum kanalının a-alt birimini kodlarken, dört farklı potasyum kanalı a-alt birimi, sırasıyla KCND3, KCNH2, KCNQ1 ve KCNJ2 genleri tarafından kodlanır. Bu kanalların fonksiyonlarındaki değişiklikler kardiyak aksiyon potansiyelini, depolarizasyon veya repolarizasyon süresini ve dolayısıyla QT süresini etkiler. Örneğin, KCNH2 genindeki bir fonksiyon kaybı mutasyonu, repolarizasyon gecikmesi ile sonuçlanacak ve böylece aksiyon potansiyeli uzayacak ve daha uzun bir QT aralığı ile sonuçlanacaktır (71).

QT Ölçümü

QT aralığı farklı derivasyonlarda farklıdır. 1920'de QT aralıkları için Bazett' in yaptığı gibi tarihsel olarak, P QRS-T aralıklarının ölçümü tercihen derivasyon II' de yapılır (65). Bu geleneğin birkaç nedeni vardır; ilk olarak, EKG'nin ilk yıllarında prekordiyal derivasyonlar yoktu ve bu nedenle derivasyon seçimi ekstremita derivasyonlarıyla sınırlıydı. Ayrıca, P, QRS ve TU dalgasının vektör eksenini ağırlıklı olarak inferolateral olarak derivasyon II yönündedir ve bu da dalgaların derivasyon II'de kolaylıkla tanınabilmesini sağlar.

Bazen, II. derivasyonda T dalgası kolayca ölçülemez ve alternatif olarak V5, V6 veya I derivasyonu kullanılabilir. QT aralığı ölçümünde çeşitli sorunlarla karşılaşılabilir. QT aralığının bilgisayarlı analizi ve yorumlanması yaygın olarak mevcut olmasına rağmen, bunlar QT aralığını olduğundan fazla veya eksik tahmin edebilir ve bu nedenle gereksiz tedaviye neden olabilir veya uygun önlemlerin alınmasını engelleyebilir. Bu, özellikle zor T dalgası morfolojilerinde ve teknik olarak optimal olmayan EKG'lerde belirgindir (72). Olası bir anormal QT aralığı durumunda ilk öneri EKG'nin tekrarlanmasıdır. Özellikle zor TU morfolojilerinin varlığında teğet yönteminin kullanılması faydalı olabilir.



Şekil 2.5. T dalgasının sonunu tanımlamak için teğet yönteminin kullanılması

Normal kardiyak repolarizasyon, kalp hızına uyum sağlar, bu özellik artan kalp hızı ile miyokardın sürekli olarak uyarılabilir kalmasını sağlar, yani bir sonraki depolarizasyon dalgası girmeden önce ventriküllerin tamamen re polarize olmasını sağlar.

Uzun QT sendromunda kalp hızındaki değişikliklere kardiyak adaptasyon bozulur, ventrikül tamamen re polarize olmadan yeniden uyarı gelir ve bu da aritmileri teşvik eder.

Standart bir kalp atış hızı düzeltme formülü elde etmek için en erken çabalardan biri 1920'de Bazett tarafından yapıldı. Bazett formülünde düzeltilmiş QT mesafesi (QTc), QT süresinin RR süresinin kareköküne bölünmesi ile elde edilir ve bu formül o zamandan beri aynı şekilde kullanılmaya devam etmektedir (73). Bu yöntem, farklı kalp hızlarında QT aralıklarının karşılaştırılmasını sağlamıştır fakat en iyi dakikada 60 ila 100 atım arasında çalıştığı ve hem daha yavaş hem de daha hızlı kalp atış hızlarında hatalı sonuçlar verebildiği savunulmuştur (74).

Fridericia tarafından geliştirilen bir diğer yönteme göre QT mesafesinin RR mesafesinin küp köküne bölünmesi ile elde edilen değerin yüksek kalp hızlarında daha doğru sonuçlar verebileceği düşünülmüştür (75). Sık kullanılan bir diğer düzeltme

yöntemi ise lineer Framingham yöntemidir ($QT_c = QT + 0.154(1-RR)$), bu da daha geniş bir kalp hızı aralığında daha düzgün hız düzeltmesi sağlayabilir.

Kalp hızına göre düzeltme sağlayan çeşitli yöntemler olmasına rağmen Bazett 'in düzeltmesi en yaygın olarak kullanılan yöntemdir. Mevcut popülasyon çalışmaları, erkekler için normal QT_c değerlerinin 350 ile 450 msn arasında, kadınlar için ise 360 ile 460 msn arasında olduğunu göstermektedir (75).

$$QT_c = \frac{QT(ms)}{\sqrt{R - R(sn)}}$$

Bazett formülü

2.4.3. Kardiyak Elektrofizyolojik Denge İndeksi(KEFDİ)

Son zamanlarda QT intervalinin QRS süresine bölünmesiyle elde edilmiş KEFDİ isminde yeni bir parametre tanımlanmıştır. Bu parametre aritmojenizde önemli bir rol oynayan kardiyak dalga boyu λ 'nın EKG tabanlı bir türevi işlevini görmektedir. Kardiyak dalga boyu λ , fonksiyonel refrakter periyot sırasında depolarizasyon dalgasının kat ettiği mesafedir. Dalga boyunu belirgin arttıran ilaçlar TdP'ye dejenere olan VT veya VF riskini arttırma eğilimindedir. Dalga boyunu belirgin azaltan ajanlar TdP olmayan VT veya VF riskini arttırma eğilimindedir. QRS süresi aksiyon potansiyelinin ventrikül içerisinde iletirme hızıyla ters orantılıdır. KEFDİ' deki önemli değişiklikler depolarizasyon ve repolarizasyon arasındaki dengesizliği ortaya koyabilir ve ventriküler aritmilerin öngörülmesinde kullanılabilir (76).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Etik Kurul İzni

Çalışmamız İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Bilimleri Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 19/07/2023 tarihli 2023/38 karar numarası ile onaylanmıştır. Çalışma süresince Helsinki Bildirisi, İyi Klinik ve Laboratuvar Uygulamaları kurallarına uyuldu.

3.2. Çalışmanın Özellikleri ve Hasta Seçimi

Çalışmamız prospektif, vaka kontrollü ve tanımlayıcı bir çalışma şeklinde planlandı. Bu araştırmaya 13/09/2023 ile 13/10/2023 tarihleri arasında hastanemizin kardiyoloji polikliniğine başvuran NCEP-ATP III uzlaş kriterlerinden en az üç tanesini karşılayan ardışık 58 metabolik sendrom (MetS) hastası ile ardışık 56 sağlıklı kontrol grubu dahil edildi. Çalışmaya alınan bireylerin detaylı anemnez değerlendirme ve fizik muayeneleri yapıldı. MetS hastaları ve sağlıklı kontrol grubuna çalışma hakkında detaylı bilgi verildi ve bilgilendirilmiş onam formu imzalatıldı. Bilgi formu çalışmaya alınan hastalara yüz yüze görüşme tekniği ile sorularak araştırmacı tarafından dolduruldu. Katılımcıların boy ve kilo ölçümleri yapıldı. Muayene esnasında hastaların tansiyon ölçümleri ve bel çevresi ölçümleri yapıldı.

Metabolik sendromlu hastaları tanımlama için TEMD 2019 obezite kılavuzu önerilerine göre NCEP-ATP III uzlaş kriterleri kullanılmıştır. Buna göre serum TG düzeyinin ≥ 150 mg/dl ya da TG yüksekliği için medikal tedavi alıyor olması, HDL-C düzeyinin K <50 mg/dl, E <40 mg/dl olması veya medikal tedavi alıyor olması, arteriyel kan basıncı değerlerinin $\geq 130/85$ mmHg olması veya tansiyon düşürücü medikal tedavi varlığı, açlıkta bakılan kan glukoz düzeyinin ≥ 100 mg/dl ya da yüksek kan şekeri dolayısıyla medikal tedavi varlığına göre hastalar belirlenmiş ve bu kriterlerin en az üçünden herhangi birini karşılayan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir (7).

3.3. Çalışmaya Dahil Edilme Ölçütleri

Çalışmamıza 18-65 yaş arası çalışmaya katılmayı kabul eden ve dışlama kriterlerinden hiçbirinin olmadığı, metabolik sendrom(MetS) hastaları çalışma grubu olarak ve sağlıklı bireyler kontrol grubu olarak alınmıştır.

3.4. Çalışmanın Dışlama Kriterleri

- 1- Çalışmaya katılmayı kabul etmeyen hastalar
- 2- Ekokardiyografik görüntü kalitesi kötü olan hastalar
- 3- Koroner arter hastalığı öyküsü olan hastalar
- 4- Kalp yetmezliği ve herhangi bir segmenter kasılma kusuru olan hastalar
- 5- Elektrolit bozukluğu olan hastalar
- 6- QT süresini uzattığı bilinen ilaç kullanımı
- 7- Antiaritmik ilaç kullanımı
- 8- QRS süresinin 120 msn'den yüksek olduğu durumlar (Dal blokları, pace ritmi vb.)
- 9- Atrial fibrilasyonu olan hastalar
- 10- Renal ve hepatik yetmezliği olan hastalar
- 11- Orta ve şiddetli kalp kapak darlığı veya yetmezliği olan hastalar

3.5. Elektrokardiyografi

Standart 12 derivasyon EKG sistemi kullanıldı, EKG'ler sırt üstü yatar pozisyonda, 50 mm/sn ve 10 mm/mV amplitüdle (CardiofaxV model 9320, Nihon Kohden) çekildi. QT aralığı, QRS kompleksinin başından T dalgasının sonuna kadar olan süre olarak tanımlandı ve DII ön planda olmak üzere değerlendirmeye uygun derivasyonlardan okundu. Düzeltilmiş QT aralığının (QTc) hesaplanmasında ise Bazett formülü kullanıldı. Daha sonra manuel olarak QT ve QTc intervalleri QRS süresine bölünerek KEFDİ ve KEFDİc değerleri hesaplandı.

3.6. Ekokardiyografi

Tüm katılımcılara işlem öncesinde yeterli dinlenme süresi tanıdıktan sonra sol lateral dekübit ve sırt üstü pozisyonda Amerikan Ekokardiyografi Topluluğu kılavuzunda yer alan tavsiyeler esas alınarak 'Vivid E95, General Electric (Seri No:AU61302)' EKO cihazıyla 1,4 – 4,6 MHz prob kullanılarak parasternal, apikal ve subkostal pencerelerde uygun frame hızında ekspiryum sonunda ve üç ardışık atım boyunca 2 boyutlu, M-mode ve Doppler görüntüleri kaydedildi (77). Bu görüntülerden rutin ekokardiyografi parametreleri değerlendirildi.

Bu kayıtlardan daha sonra offline olarak “EchoPAC” yazılımı kullanılarak benek takibi esasına göre strain analizi yapıldı. Amerikan Ekokardiyografi Topluluğunun tavsiye ettiği 17 segment modeli esas alınarak program aracılığı ile her bir segmentte pik sistolik strain ölçümleri yapıldı. Ventriküler mekanik dağılımın hesaplanması için QRS’in başlangıcından maksimum zirve negatif sistolik straine (PLSS) ulaşana kadar geçen süre her bir segment için hesaplanıp çalışılan toplam segmentlerin standart sapması hesaplandı. Bu ölçümler cihaz tarafından otomatik olarak hesaplandı.

3.7. İstatistiksel Analiz

Tüm istatistiksel analizler için SPSS versiyon 26.0 (Chicago, ABD) yazılımı kullanıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uyumluluğu Kolmogorov Smirnov, Shapiro-Wilk testi kullanılarak incelendi. Tanımlayıcı istatistiklerden normal dağılım gösteren sayısal verilerde ortalama ve standart sapma, kategorik verilerde ise sayı ve yüzde şeklinde ifade edildi. Nominal verilerin karşılaştırılmasında “Ki-kare analizi” kullanıldı. Korelasyon analizlerinde KEFDİ ile Mekanik Dağılım ’ın ve Mets komponentlerinin korelasyonunu değerlendirmek için Pearson ve Spearman testleri çalışıldı. Korelasyon analizlerinde korelasyon katsayısı olarak ifade edilen ‘r’ değeri 0,05 - 0,25 arasında ise düşük korelasyon, 0,25-0,40 arasında ise düşük-orta derecede korelasyon, 0,40 - 0,60 arasında ise orta derecede korelasyon, 0,60 - 0,75 arasındaki değerlerde iyi derecede korelasyon 0,75 - 1,00 arasındaki değerlerde ise mükemmel korelasyon olarak kabul edildi. İstatistiksel analizlerde p değeri olarak $< 0,05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Sosyo-Demografik Özellikler ve Laboratuvar Bulgularının Değerlendirilmesi

Çalışmaya kardiyoloji polikliniğine başvuran ardışık 56 normal ve 58 MetS olan birey dahil edildi. MetS grubunda yaş ortalaması $51,2 \pm 10,3$ iken kontrol grubunda $47,7 \pm 10,9$ yıldı. MetS grubunun % 43,2'si kadın, % 56,8'i erkek, kontrol grubunun % 42,9'u kadın, % 57,1'i erkekti. Gruplar arasında yaş ($p = 0,076$) açısından anlamlı farklılık yoktu. MetS grubunun boy, kilo ve VKİ ortalaması sırasıyla $162,6 \pm 10,7$ cm, $82,3 \pm 13,9$ kg ve $31,1 \pm 5,0$ kg/m², kontrol grubunun boy, kilo ve VKİ ortalaması sırasıyla $168,3 \pm 9,2$ cm, $67,4 \pm 11,6$ kg ve $23,6 \pm 3,1$ kg/m²'ydi. Gruplar arasında boy ($p = 0,003$), kilo ($p < 0,001$) ve VKİ ($p < 0,001$) MetS grubunda anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Grupların sosyo-demografik ve laboratuvar özellikleri/analizi

	METS (n = 58)	KONTROL (n = 56)	p DEĞERİ
Yaş (yıl)	$51,2 \pm 10,3$	$47,7 \pm 10,9$	0,076
Cinsiyet			
Erkek (n (%))	33 (% 56,8)	32 (% 57,1)	0,979
Kadın (n (%))	25 (% 43,2)	24 (% 42,9)	
Boy (cm)	$162,6 \pm 10,7$	$168,3 \pm 9,2$	0,003
Kilo (kg)	$82,3 \pm 13,9$	$67,4 \pm 11,6$	< 0,001
VKİ (kg/m²)	$31,1 \pm 5,0$	$23,6 \pm 3,1$	< 0,001
SKB (mmHg)	$135,8 \pm 20,8$	$114,7 \pm 11,6$	< 0,001
DKB (mmHg)	$83,8 \pm 13,8$	$71,5 \pm 9,0$	< 0,001
KH (atım/dk)	$76,6 \pm 13,3$	$75,9 \pm 14,1$	0,783
Bel Çevresi (cm)	$107,0 \pm 9,6$	$88,9 \pm 9,8$	< 0,001
Total Kol. (mg/dl)	$202,3 \pm 41,3$	$184,8 \pm 40,0$	0,024
Ldl Kol. (mg/dl)	$119,6 \pm 30,9$	$105,7 \pm 34,4$	0,026
Hdl Kol. (mg/dl)	$49,3 \pm 8,8$	$50,7 \pm 10,4$	0,450
Trigliserit (mg/dl)	$223,2 \pm 91,0$	$98,3 \pm 43,4$	< 0,001
Bun (mg/dl)	$15,5 \pm 5,8$	$12,0 \pm 4,3$	< 0,001

Kreatinin (mg/dl)	0,89 ± 0,28	0,85 ± 0,16	0,341
Beyaz Küre (10³/ ul)	7,5 ± 2,0	6,9 ± 1,6	0,086
HCT (%)	41,6 ± 4,9	42,7 ± 4,5	0,223
MCV (fL)	84,8 ± 5,1	84,7 ± 9,7	0,959
Glukoz (mg/dl)	113,3 ± 40,2	93,2 ± 16,4	0,001
HB (g/dl)	13,5 ± 1,6	13,7 ± 1,6	0,456
PLT (10³/ ul)	273,7 ± 78,2	250,8 ± 67,9	0,098
HBA1C (%)	7,1 ± 2,0	5,5 ± 0,3	< 0,001

DKB: Diyastolik kan basıncı, HB: Hemoglobin, HBA1C: Glikozillenmiş Hemoglobin, HCT: Hematokrit, HDL: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein, KH: Kalp hızı, KOL: Kolesterol, LDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein, MCV: Ortalama Gövde Hacmi, N:Sayı, PLT: Platelet, SKB: Sistolik kan basıncı, VKİ: Vücut kitle indeksi,

MetS hastalarının sistolik (135,8 ± 20,8 vs 114,7 ± 11,6, $p < 0,001$) ve diyastolik (83,8 ± 13,8 vs 71,5 ± 9,0, $p < 0,001$) kan basıncı ve bel çevresi (107,0 ± 9,6 vs 88,9 ± 9,8, $p < 0,001$) kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti. Kreatinin, hemoglobin, beyaz küre, hematokrit, mcv, ldl ve platelet değerlerinde anlamlı bir fark olmamasına karşın trigliserit (223,2 ± 91,0 vs 98,3 ± 43,4, $p < 0,001$), BUN (15,5 ± 5,8 vs 12,0 ± 4,3, $p < 0,001$), HBA1C (7,1 ± 2,0 vs 5,5 ± 0,3, $p < 0,001$) ve glukoz (113,3 ± 40,2 vs 93,2 ± 16,4, $p = 0,001$) MetS hastalarında anlamlı derecede yüksek saptandı.

4.2. Ekokardiyografik Bulguların Değerlendirilmesi

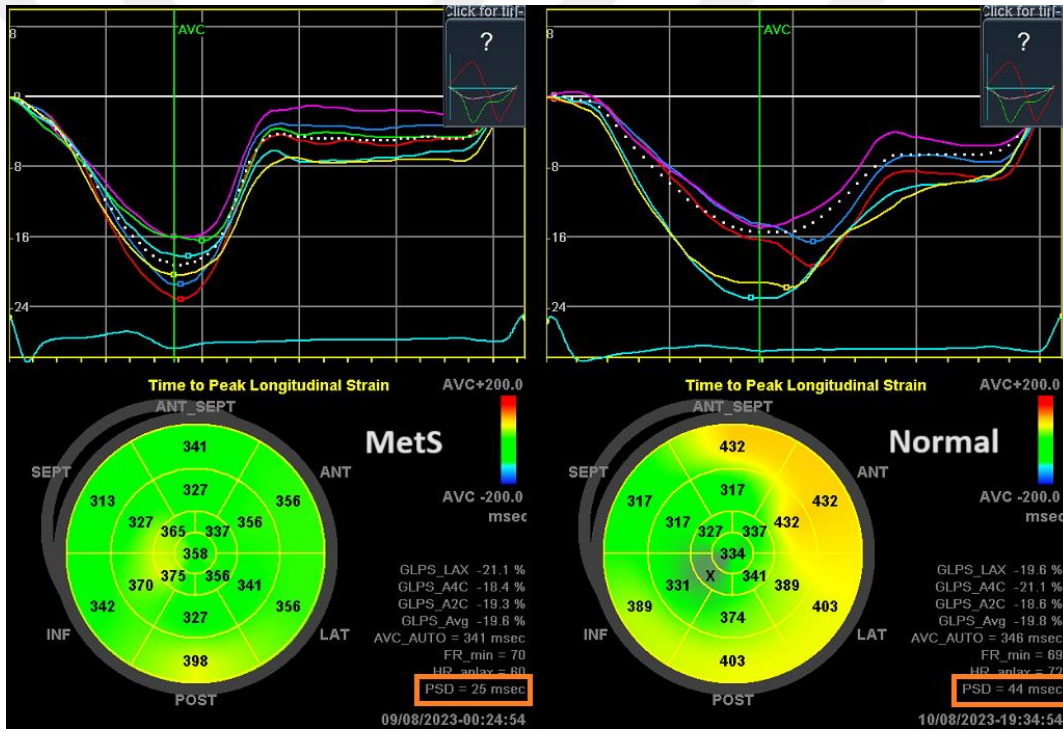
Ekokardiyografik parametrelerden sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda (63,1 ± 3,3 vs 63,0 ± 2,9, $p = 0,958$) MetS hastaları ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Sol ventrikül diyastol sonu çap (48,8 ± 3,6 vs 19,8 ± 20,8, $p < 0,001$), sol ventrikül sistol sonu çap (32,3 ± 4,3 vs 12,7 ± 13,9, $p < 0,001$), sol atriyum çapı (37,8 ± 3,2 vs 14,5 ± 15,3, $p < 0,001$), sol ventrikül mekanik dağılımı (41,1 ± 9,6 vs 20,1 ± 6,4, $p < 0,001$), mitral A (72,2 ± 15,2 vs 63,7 ± 14,1, $p = 0,003$) ve mitral A' (12,1 ± 3,0 vs 10,4 ± 2,8, $p = 0,002$) dalgaları MetS hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptandı. Triküspit E' (10,8 ± 2,9 vs 13,6 ± 3,2, $p < 0,001$) mitral E (70,5 ± 15,3 vs 89,6 ± 20,3, $p < 0,001$), mitral E' (10,9 ± 3,3 vs 15,9 ± 3,6, $p < 0,001$) ve mitral S' (8,5 ± 1,8 vs 9,8 ± 2,0, $p = 0,04$) ise MetS hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı derecede düştü (Tablo 4.2) (Şekil 4.1).

Tablo 4.2. Ekokardiyografi bulgularının değerlendirilmesi ve analizi

	METS (n = 58)	KONTROL (n = 56)	p DEĞERİ
SoVDSC (mm)	48,8 ± 3,6	19,8 ± 20,8	< 0,001
SoVSSC (mm)	32,3 ± 4,3	12,7 ± 13,9	< 0,001
SoVEF (2B) (%)	63,1 ± 3,3	63,0 ± 2,9	0,958
İVS (mm)	10,5 ± 1,4	4,0 ± 4,2	< 0,001
PW (mm)	10,3 ± 1,3	3,9 ± 4,2	< 0,001
SoA (mm)	37,8 ± 3,2	14,5 ± 15,3	< 0,001
Mitral (mm)	20,8 ± 22,8	17,1 ± 2,3	0,850
Mitral E (mm/sn)	70,5 ± 15,3	89,6 ± 20,3	< 0,001
Mitral A (mm/sn)	72,2 ± 15,2	63,7 ± 14,1	0,003
Mitral DT (ms)	213,8 ± 159,5	174,6 ± 26,4	0,072
Mitral E' (mm/sn)	10,9 ± 3,3	15,9 ± 3,6	< 0,001
Mitral A' (mm/sn)	12,1 ± 3,0	10,4 ± 2,8	0,002
Mitral S' (mm/sn)	8,5 ± 1,8	9,8 ± 2,0	0,001
IVKZ (ms)	77,5 ± 16,2	72,8 ± 13,6	0,094
IVRZ (ms)	77,6 ± 15,8	75,5 ± 10,9	0,413
EZ (ms)	270,3 ± 35,1	272,0 ± 29,5	0,775
MFS	202,8 ± 41,0	215,6 ± 36,5	0,216
PAT (ms)	128,5 ± 24,0	148,0 ± 22,2	0,183
MPİ	0,53 ± 0,14	0,55 ± 0,09	0,456
RVDD (mm)	37,3 ± 4,7	37,5 ± 4,2	0,789
RVSD (mm)	26,5 ± 4,3	26,2 ± 3,9	0,767
RA (mm)	36,1 ± 4,9	37,4 ± 5,0	0,162
RA Alanı (mm²)	1552,9 ± 321,4	1653,1 ± 355,4	0,117
TVEL (m/sn)	218,4 ± 30,7	223,1 ± 25,2	0,377
Triküspit E' (mm/s)	10,8 ± 2,9	13,6 ± 3,2	< 0,001
Triküspit A' (mm/s)	15,9 ± 3,5	15,1 ± 3,9	0,293
Triküspit S' (mm/s)	12,9 ± 2,7	13,5 ± 2,0	0,260
RVİVKZ (ms)	75,0 ± 11,8	80,0 ± 13,7	0,043
RVİVRZ (ms)	79,3 ± 12,6	75,6 ± 11,9	0,115
RVEZ (ms)	266,7 ± 34,0	273,1 ± 43,2	0,378

RVMPİ	0,58 ± 0,09	0,58 ± 0,12	0,837
sPAB (mmHg)	24,7 ± 5,5	25,2 ± 3,4	0,798
TAPSE (mm)	22,8 ± 4,1	23,0 ± 2,8	0,816
SoVGS (2B) (%)	18,2 ± 2,3	21,2 ± 2,0	0,677
SoVMD (ms)	41,1 ± 9,6	20,1 ± 6,4	< 0,001

EZ; ejeksiyon zamanı , IVKZ; izovolümetrik kontraksiyon zamanı, IVRZ; izovolümetrik relaksasyon zamanı, İVS; interventriküler septum, MAPSE; mitral anüler plan sistolik hareket, MFS; maksimum frekans kayması , MPİ; miyokardiyal performans indeksi, PAT; pulmoner akselerasyon zamanı, PW; posterior duvar, RA; sağ atrium, RVDD; sağ ventrikül diyastol sonu çapı, RVSD; sağ ventrikül sistol sonu çapı, SoA; sol atrium, SoVEF; sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, SoVDSÇ; sol ventrikül diyastol sonu çapı, SoVGS; sol ventrikül global strain, SoVMD; sol ventrikül mekanik dağılımı, SoVSSÇ; sol ventrikül sistol sonu çapı, sPAB; sistolik pulmoner arter basıncı, TAPSE: Triküspit anüler düzlem sistolik hareketi, TVEL; triküspit velositesi,



Şekil 4.1. MetS hastası ile kontrol grubunun SoVMD değerlerinin karşılaştırıldığı bir örnek

4.3. Elektrokardiyografik Parametrelerin Değerlendirilmesi

Elektrokardiyografik bulguların MetS hastalarında PR ($151,68 \pm 18,29$ vs $142,07 \pm 16,21$, $p = 0,004$), QRS ($80,77 \pm 6,10$ vs $85,91 \pm 11,16$, $p = 0,003$), QTc ($431,1 \pm 24,3$ vs $414,93 \pm 28,31$, $p < 0,001$), KEFDİ ($4,60 \pm 0,41$ vs $4,21 \pm 0,57$, $p < 0,001$), KEFDİc ($5,11 \pm 0,35$ vs $4,65 \pm 0,56$, $p < 0,001$) kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek

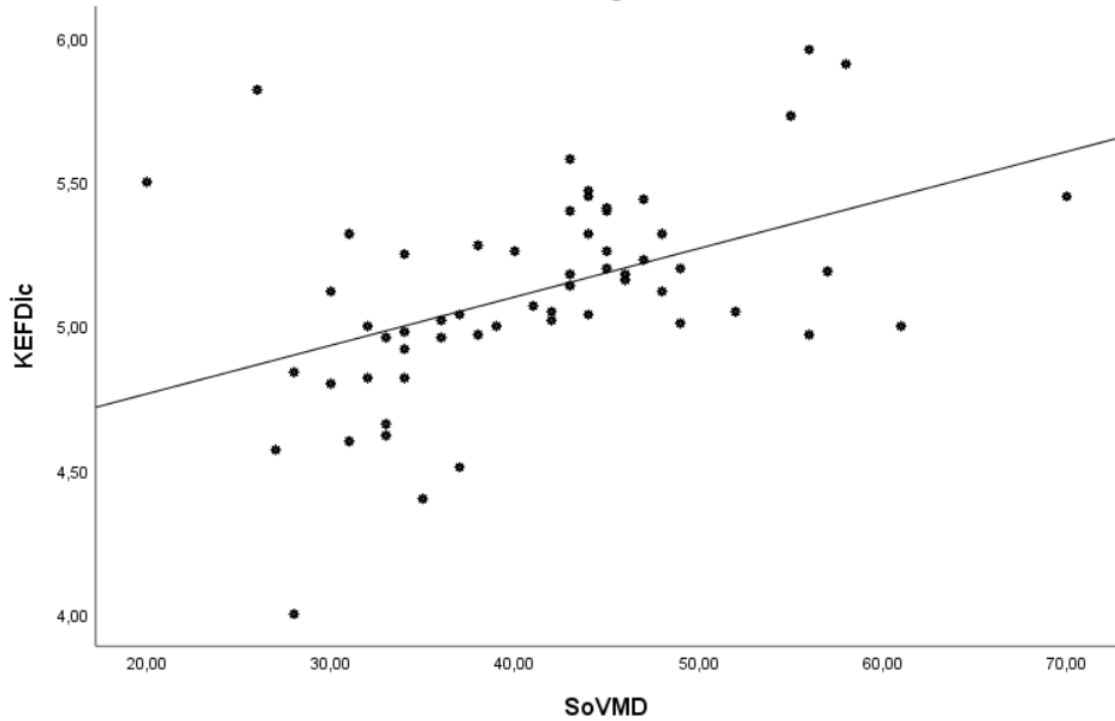
saptandı. QT değerleri arasında MetS hastaları ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Elektrokardiyografi bulgularının değerlendirilmesi ve analizi

	METS (n = 58)	KONTROL (n = 56)	p DEĞERİ
PR (ms)	151,68 ± 18,29	142,07 ± 16,21	0,004
QRS (ms)	80,77 ± 6,10	85,91 ± 11,16	0,003
QT (ms)	373,86 ± 32,06	359,58 ± 27,06	0,012
QTc (ms)	431,1 ± 24,3	414,93 ± 28,31	< 0,001
KEFDİ	4,60 ± 0,41	4,21 ± 0,57	< 0,001
KEFDİc	5,11 ± 0,35	4,65 ± 0,56	< 0,001

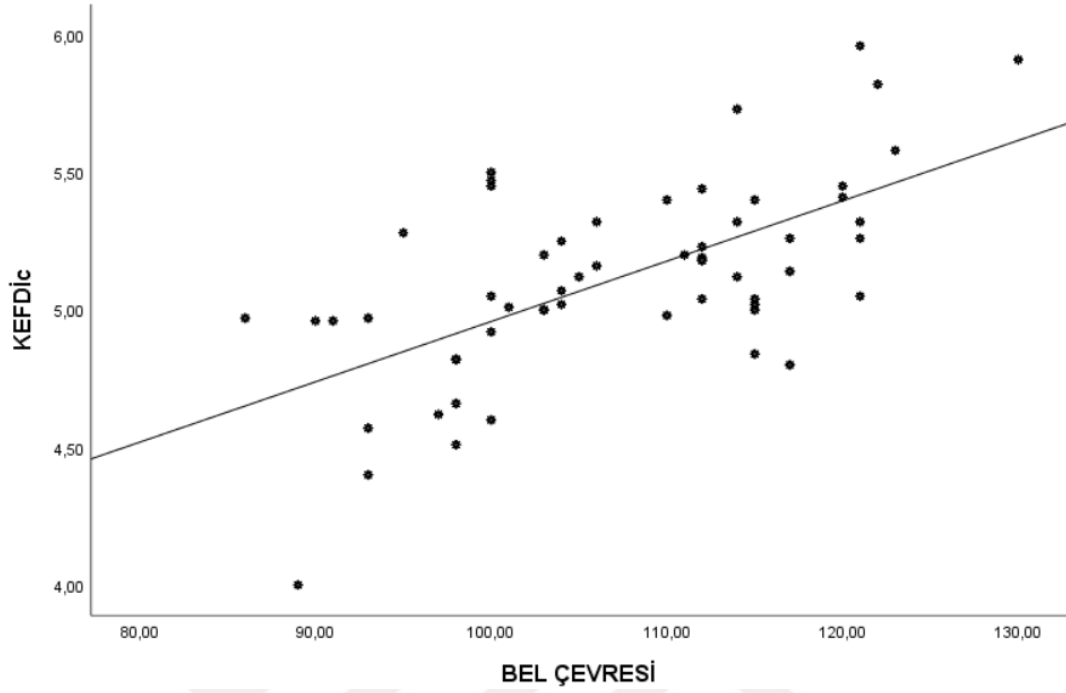
KEFDİ; kardiyak elektrofizyolojik denge indeksi, KEFDİc; düzeltilmiş kardiyak elektrofizyolojik denge indeksi, QTc: Düzeltilmiş QT

Sol ventrikül mekanik dağılımı ile düzeltilmiş kardiyak elektrofizyolojik denge indeksi arasında orta derece korelasyon ($r = 0,488$, $p < 0,001$) olduğu saptandı (Şekil 4.2).



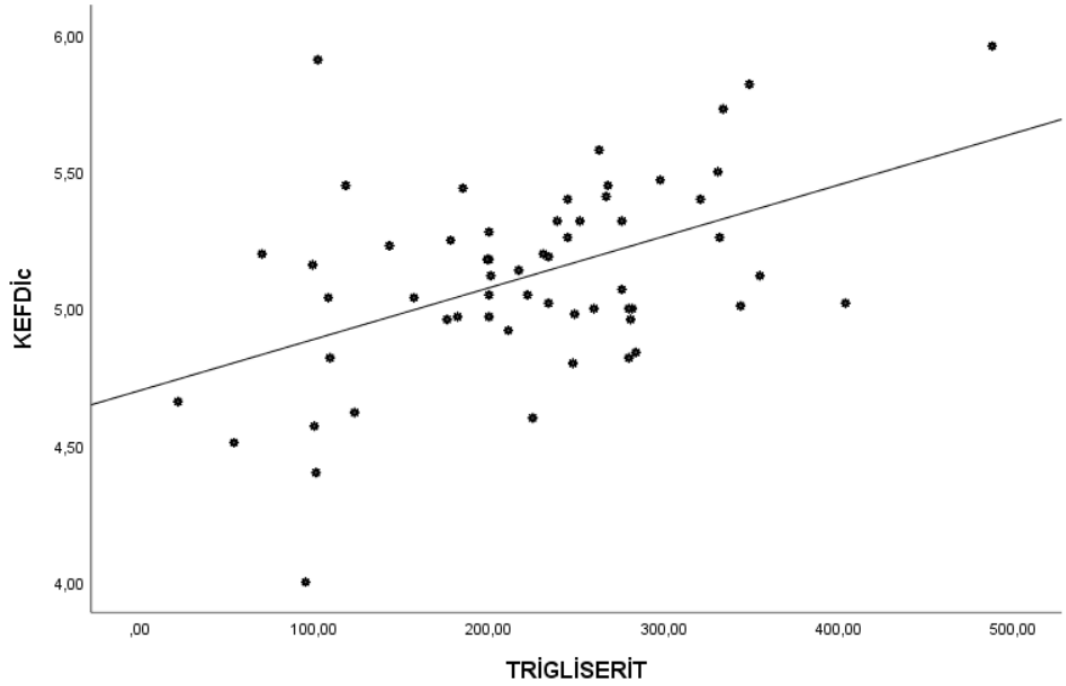
Şekil 4.2. KEFDİc ve SoVMD Korelasyon Grafiği

Bel çevresi ile düzeltilmiş kardiyak elektrofizyolojik denge indeksi arasında orta derece korelasyon ($r = 0,523$, $p < 0,001$) olduğu saptandı (Şekil 11).



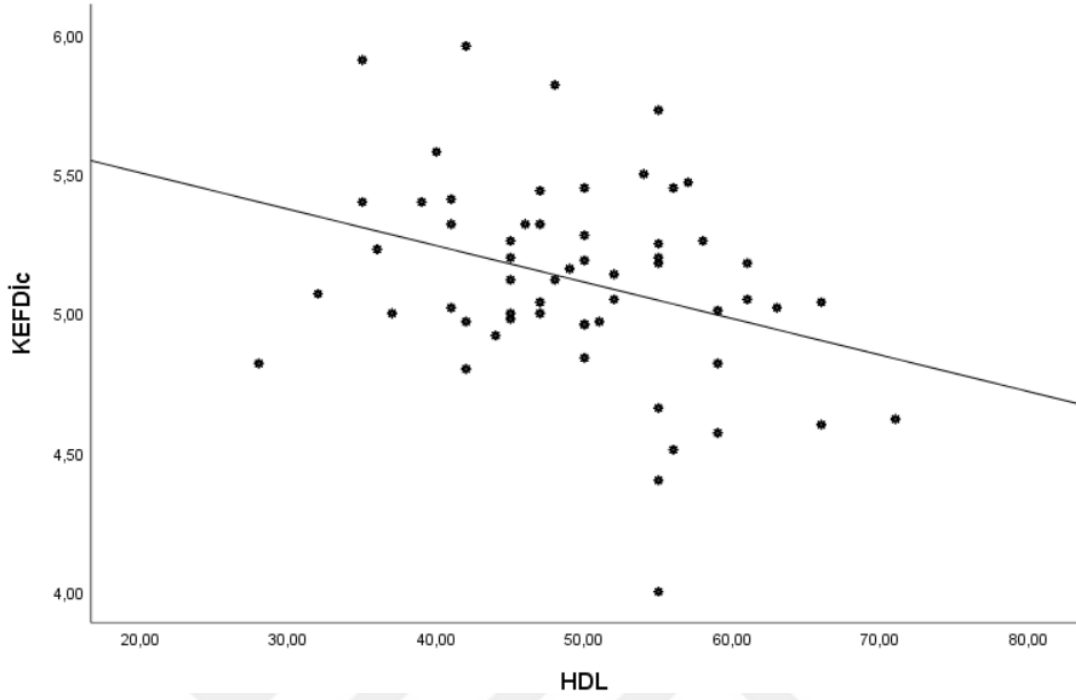
Şekil 4.3. KEFDİc ve Bel Çevresi Korelasyon Grafiği

Trigliserit düzeyi ile düzeltilmiş kardiyak elektrofizyolojik denge indeksi arasında düşük-orta derecede korelasyon ($r = 0,360$, $p = 0,006$) olduğu saptandı (Şekil 4.4).



Şekil 4.4. KEFDİc ve Trigliserit Korelasyon Grafiği

HDL düzeyi ile düzeltilmiş kardiyak elektrofizyolojik denge indeksi arasında düşük-orta derecede korelasyon ($r = -0,270$, $p = 0,040$) olduğu saptandı (Şekil 4.5).



Şekil 4.5. KEFDİc ve HDL Korelasyon Grafiği

MetS komponentlerinin dahil edildiği multiple lineer regresyon analizinde (stepwise) HT ($\beta = 7,443$, (3,371 - 11,51), bel çevresi ($\beta = 0,195$ (0,043 - 0,346) ve TG ($\beta = 11,055$ (6,889 - 15,221) varlığı KEFDİc'nin bağımsız ön gördürücüleri olduğu izlendi (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Çoklu doğrusal regresyon analizinde SoVMD'nin bağımsız belirleyicileri ve tek değişkenli analizi

	Tek Değişkenli Analiz		Çok Değişkenli Analiz	
	β (95% CI)	p	β (95% CI)	p
HT	14,730 (10,522-18,939)	< 0,001	7,443 (3,371-11,515)	< 0,001
DM	11,214 (6,535-15,894)	< 0,001		
Bel Çevresi	0,506 (0,348-0,663)	< 0,001	0,195 (0,043-0,346)	0,012
TG	16,903 (13,091-20,716)	< 0,001	11,055(6,889-15,221)	< 0,001
HDL	11,469 (5,658-17,279)	< 0,001		

HT: Hipertansiyon, DM: Şeker Hastalığı, TG: Trigliserit, HDL: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein

SoVMD'nin değerlendirildiği regresyon analizinde ise DM ($\beta = 0,297$ (0,088-0,505) ve TG ($\beta = 0,242$ (0,040-0,443) varlığının SoVMD'nun bağımsız ön gördürücüleri olduğunu gösterdi (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Çoklu doğrusal regresyon analizinde KEFDİc'nin bağımsız belirleyicileri ve tek değişkenli analizi

	Tek Değişkenli Analiz		Çok Değişkenli Analiz	
	β (%95 CI)	<i>p</i>	β (%95 CI)	<i>p</i>
HT	0,288 (0,089-0,486)	0,005		
DM	0,394 (0,198-0,590)	< 0,001	0,297 (0,088-0,505)	0,006
Bel Çevresi	0,010 (0,003-0,017)	0,006		
TG	0,353 (0,162-0,544)	< 0,001	0,242 (0,040-0,443)	0,019
HDL	0,330 (0,085-0,575)	0,009		

HT: Hipertansiyon, DM: Şeker Hastalığı, TG: Trigliserit, HDL: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein

5. TARTIŞMA

Bu çalışma literatürde MetS hastalarında ventriküler depolarizasyon ve repolarizasyon arasındaki dengesizliği kardiyak elektrofizyolojik denge indeksi ve sol ventriküler mekanik ile gösteren ilk çalışmadır. Bu çalışmanın ana temaları; ilk olarak, MetS hastalarında KEFDİc değerinin sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu gözlemlendi. Yine MetS hastalarında 2B strain ile elde edilen SoVMD'nin daha yüksek olduğu izlendi. SoVMD ile KEFDİc arasında önemli bir korelasyon olduğu gösterildi. MetS komponentlerinden özellikle bel çevresindeki artışın KEFDİc ve SoVMD artışı ile daha korele olduğu tespit edildi.

MetS, artmış kardiyovasküler mortalite ve morbidite ile ilişkili ciddi bir sağlık sorunudur. Halihazırda dünya genelinde nispeten yaygın olmasına rağmen, artan obezite oranları nedeniyle görülme sıklığında daha fazla artış beklenmektedir. Ek olarak, MetS, miyokardiyal fibrozis gelişimine neden olan bir faktör olarak LV disfonksiyonuna yol açar. Miyokardiyal fibrozis histopatolojik değerlendirme, kardiyak manyetik rezonans görüntüleme ve sintigrafi yöntemleriyle teşhis edilebilmesine rağmen, bunlar pahalıdır ve her zaman yeterince bilgi verici değildir (78).

Ülkemizde MetS görülme sıklığı, erkeklerde % 28, kadınlarda ise % 40 gibi oldukça yüksek değerlerdedir (3).Bizim çalışmamızda ise MetS grubunun % 72,4 ü kadın, %27,6'sı erkek, kontrol grubunun % 57,1'i kadın, % 42,9 'u erkekti. Çalışmamızın kesitsel özelliği nedeniyle hasta grubumuz kadın hasta ağırlıklı ortaya çıkmış olabilir. Diğer demografik veriler içerisinde yer alan kilo, vücut kitle indeksi, sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, bel çevresi, açlık kan şekeri ve HBA1C'nin MetS hasta grubunda belirgin olarak yüksek çıkması bu komponentlerin MetS içerisinde yer almasından kaynaklanmasının yanı sıra esas üzerinde durmak istediğimiz nokta hasta grubuna aldığımız MetS hastalarının belli hastalıklarda kümelenmeyip homojen dağılmış olmasıdır.

Hasta grubunun elektrokardiyografik verileri değerlendirdiğinde ise PR, QRS, QTc parametrelerinin sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu görülmüştür. Aritmi ve MetS'i birbirine bağlayan ortak patogenetik mekanizma, oksidatif stres ile temsil edilir. Örneğin AF'de reaktif oksijen ürünlerinin konsantrasyonundaki ve dolayısıyla oksidatif stresteeki artışın, pro-oksidan enzimlerin upregülasyonundan veya

antioksidan savunmaların downregülasyonundan kaynaklandığı gösterilmiştir (43). Yapılan son çalışmalarla QT aralığının QRS süresine bölünmesiyle elde edilen ve KEFDİ olarak kısaltılan parametrenin ventriküler aritmileri tahmin edebileceği gösterilmiştir. Bu parametrenin gerekçesi, QRS süresine bölünmüş QT aralığı olarak hesaplanan KEFDİ'nin aritmi oluşum mekanizmalarında büyük öneme sahip kardiyak dalga boyu λ 'nın EKG bazlı bir türevi işlevi göstermesidir. 2013'te Hua Rong Lu ve Ark. TdP de dahil olmak üzere ilaca bağlı malign kardiyak aritmileri tahmin etmek için basit, uygun maliyetli, yeni ve kolay ölçülebilir bir non-invaziv belirteç olarak KEFDİ'nin kullanılıp kullanılamayacağını araştırmak için aritmileri indüklediği bilinen farklı kardiyak etkileri olan yedi referans ilacı kullandı. KEFDİ değerinde hafif değişikliklerin aritmi üzerine etkisinin olmadığı, belirgin değişikliklerin ventriküler aritmiler ile birlikte olduğu izlendi. Tavşan sol ventrikülü üzerinde yapılan bu deneyin sonuçları KEFDİ'deki belirgin artış ve azalışın uzamış QT ve onunla ilişkili TdP'yi ön gördürmesinin ötesinde diğer malign aritmileri de ön gördürmede faydalı olabileceğini gösterdi (76).

Nafakhi ve ark. KEFDİ ile koroner arter kalsifikasyonunu ve perikardiyal yağ oranını karşılaştırdıkları çalışmada KEFDİ değeri daha yüksek tespit edilen hastalarda perikardiyal yağ dokusu miktarının daha çok olduğunu, ancak koroner arter kalsifikasyon miktarında anlamlı bir artış olmadığını bulmuşlardır (79).

Biz çalışmamızda ventriküler repolarizasyon ve depolarizasyonun her ikisi ile ilişkili olduğu gösterilmiş olan yeni bir parametre olan KEFDİ'yi MetS hastalarında değerlendirmeyi amaçladık ve MetS hastalarında KEFDİ'nin belirgin şekilde daha yüksek olduğunu gözlemledik. MetS komponentlerinin dahil edildiği multiple lineer regresyon analizinde HT, bel çevresi ve TG varlığı KEFDİ'nin bağımsız ön gördürücüleri olduğu izlendi.

Çeşitli çalışmalar GLS'nin miyokardiyal fibrozis ile ilişkili önemli bir parametre olduğunu göstermiştir (12). Biz bu çalışmada MetS hastalarında strain parametrelerinden miyokardiyal fibrozis ve subklinik LV disfonksiyonu göstergesi olabilecek SoVMD'yi değerlendirdik. 2B benek izleme eko-kardiyografi ile eş zamanlı EKG'nin R dalgasının başlangıcından pik kısalmaya kadar geçen sürenin standart deviasyonu mekanik dağılım olarak kabul edilmektedir. Kasılmada meydana gelen farklılıkların bölgesel elektriksel iletim farklılıklarından kaynaklandığı da düşünülmektedir. Mekanik dağılım enflamasyon ya da iskemiye bağlı olarak gelişen miyokard fibrozisinden kaynaklanıyor olabilir. Yapılan yeni çalışmalarla birlikte SoVMD yakın gelecekte farklı hastalık

gruplarında da sıklıkla çalışılmaya başlayacaktır. 2010 yılında Haugaa ve ark. benek izleme 2B strain kullanılarak değerlendirilen sol ventrikül mekanik dağılımının (SoVMD), çeşitli kardiyovasküler hastalıklarda VA' yı tahmin etmek için yararlı bir belirteç olduğunu bildirdi. Sol ventrikül mekanik dağılımı ile ventriküler aritmi ilişkisini değerlendiren birçok çalışmanın meta-analizinde elde edilen sonuçlar ventriküler aritmilerle yüksek mekanik dağılım değerlerinin güçlü bir ilişkisini ortaya koymuştur (58).

Schnell ve arkadaşları tarafından yürütülen çalışmada hipertrofik kardiyomiyopati (HKMP) atlet hastalara odaklanılmış ve kardiyak MRG'de geç gadolinyum tutulumu (LGE) olanlar (LGE (+)) ile olmayanlar (LGE (-)) arasında mekanik dağılım değerleri açısından anlamlı bir fark olduğu bulunmuştur. Mekanik dağılım değerleri LGE (+) grupta LGE (-) gruba kıyasla daha yüksekti. Bu, HCMP hastalarında sarkomerik proteinlerdeki mutasyonların neden olduğu miyokardiyal fibrozisin, kasılma ile ilgili herhangi bir sorun olmasa bile mekanik dağılımda ve heterojenitede artışa yol açtığını göstermektedir. Çalışmada ayrıca, mekanik dağılımın atletik kalp ile HCMP'yi ayırt etmede global boylamsal straine kıyasla daha güçlü tanısal doğruluğunun olduğunu göstermiştir. MetS hastalarında inflamasyon, koroner vazo spazm, bölgesel iskemi ve tekrar eden reperfüzyon hasarı gibi durumlar da miyokardiyal fibroze yol açabilir (80).

Muser ve arkadaşları tarafından kardiyak MR kullanılarak STEMI hastalarında yapılan bir çalışmada mekanik dağılımın sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LV EF) %50'den büyük ve elektrokardiyogramda (EKG) QRS süresi normal olan hastalarda mevcut olduğu gözlemlenmiştir. Bu hastalarda mekanik dağılımın varlığı, koroner perfüzyon sağlansa bile devam eden olumsuz yeniden şekillenmeye işaret edebilir. Sonuç olarak, bu tür hastalarda LV EF'lerine bakılmaksızın medikal tedaviye başlamak uygun olabilir. Mekanik dağılımı olan hastalarda görülen bu patofizyolojik mekanizma metabolik sendromu (MetS) olan bireyler için de geçerli olabilir. Hastalık sürecinin erken dönemlerinde, LV EF azalmadan önce, miyokardiyal dokunun fibrozisi mekanik dağılımı artırabilir ve olumsuz LV yeniden şekillenmesine katkıda bulunabilir (81).

Çeşitli çalışmalar, MetS hastalarında uzunlamasına gerilim ile yaygın miyokardiyal fibrozis arasında bir ilişki olduğunu ve LV sistolik global gerilimin azaldığını göstermiştir (12). Crendal ve ark. DM'li MetS hastalarında daha düşük uzunlamasına gerilim değerleri bildirmişlerdir (12). Önceki çalışmalar MetS bileşenleri

olan DM ve HT'nin ayrı ayrı miyokardiyal fibroze neden olabileceğini göstermiştir (82). Ayrıca trigliseritin hücre içi birikim nedeniyle miyokardiyal fonksiyon bozukluğuna neden olduğu da bilinmektedir (13). Yine aterosklerotik kalp hastalığı, kalp yetmezliği, aort darlığı, hipertrofik kardiyomiyopati gibi çeşitli spesifik hastalık gruplarında mekanik dağılımın arttığı gösterilmiştir (53,57). Daha önceki çalışmalarda gösterilen fibrozis ve nekrotik doku gelişimi sonrası ortaya çıkan kasılma heterojenitesi, bizim hasta grubumuzda belirgin nekrozis ve fibrotik değişiklikler gelişmeden mekanik dağılımın arttığını göstermektedir. Böylece geri dönüşümsüz kardiyak hasar gelişmeden noninvaziv tanı yöntemleri ile doku hasarı gelişmeye başladığını öngörmek erken tedavi olanağı sağlayabilir. Çalışmamızda miyokard fibrozisinin belirteci olabilecek KEFDİ ve SoVMD tüm bileşenleri ile MetS hastalarıyla ilişkili olabileceği görüldü. SoVMD ile yapılan regresyon analizinde DM ve TG varlığının SoVMD'nin bağımsız ön gördürücüleri olduğu gösterildi. Daha önce Bayramoğlu ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada da DM varlığının LV-GLS'nin bağımsız öngördürücüsü olduğu gösterilmiştir (83).Daha büyük randomize çalışmalarla farklı sonuçlar elde edilebilir.

6. SONUÇ

Çalışmamızın çeşitli kısıtlılıkları bulunmaktadır. Çalışmamız tek merkezli bir çalışma olup denek sayımız kısıtlıdır. Çalışmamız takip çalışması değildir. Bu hastalarda aritmiyi gösterebilecek 24 saatlik ritim holter kullanılmaması önemli bir kısıtlılıktır. Ventriküler elektriksel heterojeniteyi gösteren KEFDİc ile yine ventriküler heterojenitenin ekokardiyografik bir bulgusu olan mekanik dağılımının arasında önemli bir korelasyonun olduğunu tespit ettik. Bu iki parametrenin subklinik LV disfonksiyonunu ön gördürmede birlikte kullanılmasının faydalı olabileceğini düşünüyoruz. Bu bulgular MetS hastalarında LV disfonksiyonuna bağlı gelişebilecek patolojilerin daha yakın takibinin yapılmasını sağlayabilecektir. Yapılacak çok merkezli daha geniş çalışmalarla bu durumun değerlendirilmesi faydalı olacaktır.



KAYNAKLAR

1. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet*. 2005 Apr 16;365:1415–28.
2. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005 Oct 25;112:2735–52.
3. Arslan, M., Atmaca, A., Ayvaz, G., Başkal, N., Beyhan, Z., Bolu, E., & Yılmaz, M. Metabolik sendrom klavuzu. *Türkiye endokrinoloji ve metabolizma derneği*, 2009,211-219.
4. Masugata H, Senda S, Goda F, Yoshihara Y, Yoshikawa K, Fujita N, et al. Left ventricular diastolic dysfunction as assessed by echocardiography in metabolic syndrome. *Hypertens Res*. 2006 Nov;29:897–903.
5. Turhan H, Yasar AS, Yagmur J, Kurtoglu E, Yetkin E. The impact of metabolic syndrome on left ventricular function: evaluated by using the index of myocardial performance. *Int J Cardiol*. 2009 Mar 6;132:382–6.
6. Vitarelli A, Martino F, Capotosto L, Martino E, Colantoni C, Ashurov R, et al. Early Myocardial Deformation Changes in Hypercholesterolemic and Obese Children and Adolescents. *Medicine (Baltimore)*. 2014 Sep 5;93:e71.
7. Obezite, T. E. M. D., & H. Ç. Grubu , Obezite tanı ve tedavi kılavuzu. *Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği*, 2017,11-19.
8. Bansal M, Cho GY, Chan J, Leano R, Haluska BA, Marwick TH. Feasibility and accuracy of different techniques of two-dimensional speckle based strain and validation with harmonic phase magnetic resonance imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008 Dec;21:1318–25.
9. Barbosa JAA, Mota CCC, Simões E Silva AC, Nunes M do CP, Barbosa MM. Assessing pre-clinical ventricular dysfunction in obese children and adolescents: the value of speckle tracking imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2013 Sep;14:882–9.

10. Santini M, Russo M, Botto G, Lunati M, Proclemer A, Schmidt B, et al. Clinical and arrhythmic outcomes after implantation of a defibrillator for primary prevention of sudden death in patients with post-myocardial infarction cardiomyopathy: The Survey to Evaluate Arrhythmia Rate in High-risk MI patients (SEARCH-MI). *Europace*. 2009 Apr;11:476–82.
11. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2002 Mar 21;346:877–83.
12. Crendal E, Walther G, Vinet A, Dutheil F, Naughton G, Lesourd B, et al. Myocardial deformation and twist mechanics in adults with metabolic syndrome: impact of cumulative metabolic burden. *Obesity (Silver Spring)*. 2013 Dec;21:E679-686.
13. Kosmala W, Przewlocka-Kosmala M, Wojnalowicz A, Mysiak A, Marwick TH. Integrated backscatter as a fibrosis marker in the metabolic syndrome: association with biochemical evidence of fibrosis and left ventricular dysfunction. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2012 Jun;13:459–67.
14. Ozturk U, Ozturk O. Index of cardio-electrophysiological balance and Parkinson disease. *Medicine (Baltimore)*. 2023 Sep 15;102:e35075.
15. Sarafidis PA, Nilsson PM. The metabolic syndrome: a glance at its history. *J Hypertens*. 2006 Apr;24:621–6.
16. Yumrukuz Şenel M, Bağnu Yücege M, Fırat H. The Role of the Metabolic Syndrome Criterias to Determine Moderate to Severe Sleep Apnea Patients. *jtsm*. 2020 Oct 5;7:118–23.
17. Scuteri A, Laurent S, Cucca F, Cockcroft J, Cunha PG, Mañas LR, et al. Metabolic syndrome across Europe: different clusters of risk factors. *Eur J Prev Cardiol*. 2015 Apr;22:486–91.
18. Shi TH et al. The influence of metabolic syndrome in predicting mortality risk among US adults: importance of metabolic syndrome even in adults with normal weight. *Preventing chronic disease*. 2020;17:1-17.
19. McCracken E, Monaghan M, Sreenivasan S. Pathophysiology of the metabolic syndrome. *Clinics in Dermatology*. 2018 Jan 1;36(1):14–20.

20. Kozan O, Oguz A, Abaci A, Erol C, Ongen Z, Temizhan A, et al. Prevalence of the metabolic syndrome among Turkish adults. *Eur J Clin Nutr.* 2007 Apr;61:548–53.
21. Kishida K, Funahashi T, Matsuzawa Y, Shimomura I. Visceral adiposity as a target for the management of the metabolic syndrome. *Ann Med.* 2012 May;44:233–41.
22. Tchernof A, Després JP. Pathophysiology of human visceral obesity: an update. *Physiol Rev.* 2013 Jan;93:359–404.
23. Harwood HJ. The adipocyte as an endocrine organ in the regulation of metabolic homeostasis. *Neuropharmacology.* 2012 Jul;63:57–75.
24. Jensen MD. Adipose tissue as an endocrine organ: implications of its distribution on free fatty acid metabolism. *European Heart Journal Supplements.* 2006 May 1;8(suppl_B):B13–9.
25. Britton KA, Fox CS. Ectopic Fat Depots and Cardiovascular Disease. *Circulation.* 2011 Dec 13;124:e837–41.
26. Mathieu P, Boulanger MC, Després JP. Ectopic visceral fat: a clinical and molecular perspective on the cardiometabolic risk. *Rev Endocr Metab Disord.* 2014 Dec;15:289–98.
27. Huang PL. A comprehensive definition for metabolic syndrome. *Dis Model Mech.* 2009;2:231–7.
28. Kaur J. A comprehensive review on metabolic syndrome. *Cardiol Res Pract.* 2014;2014:943162.
29. Bozbaş H, Yildirim A, Pirat B, Eroğlu S, Korkmaz ME, Atar I, et al. Increased lipoprotein(a) in metabolic syndrome: is it a contributing factor to premature atherosclerosis? *Anadolu Kardiyol Derg.* 2008 Apr;8:111–5.
30. Cornier MA, Dabelea D, Hernandez TL, Lindstrom RC, Steig AJ, Stob NR, et al. The metabolic syndrome. *Endocr Rev.* 2008 Dec;29:777–822.
31. Hall JE, do Carmo JM, da Silva AA, Wang Z, Hall ME. Obesity-induced hypertension: interaction of neurohumoral and renal mechanisms. *Circ Res.* 2015 Mar 13;116:991–1006.
32. Cao H. Adipocytokines in Obesity and Metabolic Disease. *J Endocrinol.* 2014 Feb;220:T47–59.

33. Sun S, Ji Y, Kersten S, Qi L. Mechanisms of Inflammatory Responses in Obese Adipose Tissue. *Annu Rev Nutr.* 2012 Aug 21;32:261–86.
34. Gemili, Ö. Metabolik sendrom tanısı alan kadınların vücut kompozisyonları ve beslenme durumlarının değerlendirilmesi (Doctoral dissertation, Yüksek Lisans Tezi) Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara),2011.
35. Çömlekçi A. Metabolik Sendromda Kardiyovasküler Risk Değerlendirmesi ve Koroner Arter Hastalığı. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci.* 2006;2:55–9.
36. Sonmez, A., Bayram, F., Barcin, C., Ozsan, M., Kaya, A., & Gedik, V. (2013). Waist circumference cutoff points to predict obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular risk in Turkish adults. *International journal of endocrinology*, 2013.
37. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *European Heart Journal.* 2020 Jan 1;41:111–88.
38. Eckel RH, Yost TJ, Jensen DR. Alterations in lipoprotein lipase in insulin resistance. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1995 May;19 Suppl 1:S16-21.
39. Cozma A, Olga O, Sâmpolean D, Fodor A, Vlad C, Negrean V, et al. Endothelial dysfunction in metabolic syndrome. *Romanian journal of internal medicine = Revue roumaine de médecine interne.* 2009 Jan 1;47:133–40.
40. Sypniewska G. Pro-Inflammatory and Prothrombotic Factors and Metabolic Syndrome. *EJIFCC.* 2007 Feb 26;18:39–46.
41. Purwowiyoto SL, Prawara AS. Metabolic syndrome and heart failure: mechanism and management. *Med Pharm Rep.* 2021 Jan;94:15–21.
42. Biccirè FG, Bucci T, Menichelli D, Cammisotto V, Pignatelli P, Carnevale R, et al. Mediterranean Diet: A Tool to Break the Relationship of Atrial Fibrillation with the Metabolic Syndrome and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Nutrients.* 2022 Mar 16;14:1260.

43. Masrouri S, Moazzeni SS, Cheraghloo N, Azizi F, Hadaegh F. The clinical value of metabolic syndrome and its components with respect to sudden cardiac death using different definitions: Two decades of follow-up from the Tehran Lipid and Glucose Study. *Cardiovasc Diabetol*. 2022 Dec 3;21:269.
44. Torrent-Guasp F, Buckberg GD, Clemente C, Cox JL, Coghlan HC, Gharib M. The structure and function of the helical heart and its buttress wrapping. I. The normal macroscopic structure of the heart. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2001 Oct;13:301–19.
45. Dokos S, Smaill BH, Young AA, LeGrice IJ. Shear properties of passive ventricular myocardium. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2002 Dec;283:H2650–9.
46. Ferferieva, V., Van den Bergh, A., Claus, P., Jasaityte, R., Veulemans, P., Pellens, M., & D'hooge, J. The relative value of strain and strain rate for defining intrinsic myocardial function. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 2012, 302, H188-H195.
47. Dandel, M., & Hetzer, R. Echocardiographic strain and strain rate imaging—clinical applications. *International journal of cardiology*, 2004, 132, 11-24,
48. Ashley, E. A., & Niebauer, J. Understanding the echocardiogram. In *Cardiology explained*. Remedica, 2009.
49. Mondillo S, Galderisi M, Mele D, Cameli M, Lomoriello VS, Zacà V, et al. Speckle-Tracking Echocardiography. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2011;30:71–83.
50. Kobayashi Y, Ariyama M, Kobayashi Y, Giraldeau G, Fleischman D, Kozelj M, et al. Comparison of left ventricular manual versus automated derived longitudinal strain: implications for clinical practice and research. *The international journal of cardiovascular imaging*. 2016 Mar 1;32.
51. Banasik G, Segiet O, Elwart M, Szulik M, Lenarczyk R, Kalarus Z, et al. LV mechanical dispersion as a predictor of ventricular arrhythmia in patients with advanced systolic heart failure : A pilot study. *Herz*. 2016 Nov;44:599–604.

52. Candan O, Gecmen C, Bayam E, Guner A, Celik M, Doğan C. Mechanical dispersion and global longitudinal strain by speckle tracking echocardiography: Predictors of appropriate implantable cardioverter defibrillator therapy in hypertrophic cardiomyopathy. *Echocardiography*. 2017 Jun;34:835–42.
53. Kvisvik B, Aagaard EN, Mørkrid L, Røsjø H, Lyngbakken M, Smedsrud MK, et al. Mechanical dispersion as a marker of left ventricular dysfunction and prognosis in stable coronary artery disease. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2019 Jul;35:1265–75.
54. Stecker EC, Vickers C, Waltz J, Socoteanu C, John BT, Mariani R, et al. Population-Based Analysis of Sudden Cardiac Death With and Without Left Ventricular Systolic Dysfunction: Two-Year Findings from the Oregon Sudden Unexpected Death Study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006 Mar 21;47:1161–6.
55. Goldberger JJ, Subačius H, Patel T, Cunnane R, Kadish AH. Sudden cardiac death risk stratification in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2014 May 13;63:1879–89.
56. Haugaa KH, Amlie JP, Berge KE, Leren TP, Smiseth OA, Edvardsen T. Transmural differences in myocardial contraction in long-QT syndrome: mechanical consequences of ion channel dysfunction. *Circulation*. 2010 Oct 5;122:1355–63.
57. Haugaa KH, Smedsrud MK, Steen T, Kongsgaard E, Loennechen JP, Skjaerpe T, et al. Mechanical Dispersion Assessed by Myocardial Strain in Patients After Myocardial Infarction for Risk Prediction of Ventricular Arrhythmia. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2010 Mar 1;3:247–56.
58. Kawakami H, Nerlekar N, Haugaa KH, Edvardsen T, Marwick TH. Prediction of Ventricular Arrhythmias With Left Ventricular Mechanical Dispersion: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020 Feb;13:562–72.
59. Prihadi EA, Vollema EM, Ng ACT, Ajmone Marsan N, Bax JJ, Delgado V. Determinants and prognostic implications of left ventricular mechanical dispersion in aortic stenosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019 Jul 1;20:740–8.
60. Haland TF, Almaas VM, Hasselberg NE, Saberniak J, Leren IS, Hopp E, et al. Strain echocardiography is related to fibrosis and ventricular arrhythmias in hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016 Jun;17:613–21.

61. Wagner GS. Marriott's Practical Electrocardiography. Lippincott Williams & Wilkins; 2001. 492 p.
62. Schlant RC, Adolph RJ, DiMarco JP, Dreifus LS, Dunn MI, Fisch C, et al. Guidelines for electrocardiography. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Committee on Electrocardiography). *Circulation*. 1992 Mar;85:1221–8.
63. Yanowitz, F. ECG Learning Center—An Introduction to Clinical Electrocardiography., (2012).
64. Rijnbeek PR, van Herpen G, Bots ML, Man S, Verweij N, Hofman A, et al. Normal values of the electrocardiogram for ages 16-90 years. *J Electrocardiol*. 2014;47:914–21.
65. Postema PG, Wilde AAM. The Measurement of the QT Interval. *Curr Cardiol Rev*. 2014 Aug;10:287–94.
66. Jervell A, Lange-Nielsen F. Congenital deaf-mutism, functional heart disease with prolongation of the Q-T interval and sudden death. *Am Heart J*. 1957 Jul;54:59–68.
67. Keating M, Atkinson D, Dunn C, Timothy K, Vincent GM, Leppert M. Linkage of a cardiac arrhythmia, the long QT syndrome, and the Harvey ras-1 gene. *Science*. 1991 May 3;252:704–6.
68. Splawski I, Shen J, Timothy KW, Lehmann MH, Priori S, Robinson JL, et al. Spectrum of mutations in long-QT syndrome genes. KVLQT1, HERG, SCN5A, KCNE1, and KCNE2. *Circulation*. 2000 Sep 5;102:1178–85.
69. Gussak I, Brugada P, Brugada J, Wright RS, Kopecky SL, Chaitman BR, et al. Idiopathic short QT interval: a new clinical syndrome? *Cardiology*. 2000;99:99–102.
70. Woosley RL, Cossman J. Drug development and the FDA's Critical Path Initiative. *Clin Pharmacol Ther*. 2007 Jan;81:129–33.
71. Paulussen ADC, Gilissen RAHJ, Armstrong M, Doevendans PA, Verhasselt P, Smeets HJM, et al. Genetic variations of KCNQ1, KCNH2, SCN5A, KCNE1, and KCNE2 in drug-induced long QT syndrome patients. *J Mol Med (Berl)*. 2004 Mar;82:182–8.

72. HOUGHTON, Andrew. Making sense of the ECG: a hands-on guide. CRC press, 2019.
73. BAZETT H. An Analysis of the Time Relationships of Electrocardiograms. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*. 2006 Oct 27;2:177–94.
74. Funck-Brentano C, Jaillon P. Rate-corrected QT interval: techniques and limitations. *Am J Cardiol*. 1993 Aug 26;72:17B-22B.
75. Fridericia LS. The duration of systole in an electrocardiogram in normal humans and in patients with heart disease. 1920. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2003 Oct;8:343–51.
76. Lu HR, Yan GX, Gallacher DJ. A new biomarker--index of cardiac electrophysiological balance (iCEB)--plays an important role in drug-induced cardiac arrhythmias: beyond QT-prolongation and Torsades de Pointes (TdPs). *J Pharmacol Toxicol Methods*. 2013;68:250–9.
77. Myerburg RJ, Mitrani R, Interian A, Castellanos A. Interpretation of outcomes of antiarrhythmic clinical trials: design features and population impact. *Circulation*. 1998 Apr 21;97:1514–21.
78. Bayramoğlu A, Taşolar H, Bektaş O, Yaman M, Kaya Y, Özbilen M, et al. Association between metabolic syndrome and fragmented QRS complexes: Speckle tracking echocardiography study. *J Electrocardiol*. 2017;50:889–93.
79. Nafakhi H, Al-Mosawi AA, Alareedh M, Al-Nafakh HA. Index of cardiac electrophysiological balance and transmural dispersion of the repolarization index relationships with pericardial fat volume and coronary calcification. *Biomark Med*. 2018 Apr;12:321–8.
80. Porpáczy A, Nógrádi Á, Kehl D, Strenner M, Minier T, Czirják L, et al. Impairment of Left Atrial Mechanics Is an Early Sign of Myocardial Involvement in Systemic Sclerosis. *J Card Fail*. 2018 Apr;24:234–42.
81. Muser D, Tioni C, Shah R, Selvanayagam JB, Nucifora G. Prevalence, Correlates, and Prognostic Relevance of Myocardial Mechanical Dispersion as Assessed by Feature-Tracking Cardiac Magnetic Resonance After a First ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Am J Cardiol*. 2017 Aug 15;120:527–33.

82. ADEGHATE, Ernest; SINGH, Jaipaul. Structural changes in the myocardium during diabetes-induced cardiomyopathy. Heart failure reviews, 2014, 19: 15-23.
83. Bayramoğlu, A., Taşolar, H., Bektaş, O., Yaman, M., Kaya, Y., Özbilen, M. ve Kaya, A. Metabolik sendrom ile parçalanmış QRS kompleksleri arasındaki ilişki: Benek izleme ekokardiyografi çalışması. Elektrokardiyoloji Dergisi, 2017, 50, 889-893.



EKLER

EK-1. Etik Kurul Kararı





