

T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
Kardiyoloji Anabilim Dalı

SOL VENTRİKÜL DİASTOLİK DİSFONKSİYONUNDA
KORONER SİNÜSÜN ANATOMİK DEĞİŞİMİ
VE
NYHA FONKSİYONEL SINIF İLE İLİŞKİSİ

TEZ YÖNETİCİSİ
Doç.Dr. Serdar SOYDİNÇ

TIPTA UZMANLIK TEZİ
Dr. Mehmetan MERCEN

DİYARBAKIR-2010

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	4
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	5
TABLolar DİZİNİ.....	6
KISALTMALAR.....	7
1.GİRİŞ.....	8
2.GENEL BİLGİLER.....	10
2.1.TARİHSEL BAKIŞ.....	10
2.2.BİLİMSEL ADLANDIRMA VE SINIFLAMA.....	10
2.3.EPİDEMİYOLOJİ.....	10
2.4.NORMAL DİASTOLİK FONKSİYON.....	11
2.4.1.Tanım.....	11
2.4.2. LV Diyastolik Özellikleri	11
2.4.3.Ventriküler Relaksasyon.....	11
2.4.4.LV Pasif Diyastolik Özellikleri.....	12
2.4.5.Diyastolün hemodinamik fazları.....	12
2.5.DİASTOLİK DİSFONKSİYONUN PATOFİZYOLOJİSİ VE ETİOLOJİSİ.....	13
2.5.1.Remodeling.....	14
2.5.2.Diyastolik disfonksiyondan kalp yetmezliğine geçiş.....	15
2.6.LV DİASTOLİK DİSFONKSİYONA NEDEN OLAN KLİNİK DURUMLAR.....	16
2.6.1.Hipertansiyon.....	16
2.6.2.Koroner arter hastalığı	18
2.6.3.Obezite.....	20
2.6.4.Diabetes mellitus	20
2.6.5.Hipertrofik kardiyomiopati.....	20
2.6.6.Valvüler kalp hastalığı.....	21
2.6.8.Atrial fibrilasyon ve diğer ritim bozuklukları.....	21
2.7.KLİNİK ÖZELLİKLER.....	21
2.7.1Klinik Sınıflama ve Evreleme.....	23
2.7.2.New York Kalp Birliği Fonksiyonel Sınıflaması.....	24
2.7.3.AHA /ACC Kalp Yetersizliği Klinik Evrelemesi.....	24

2.8.DOPPLER EKOKARDİYOĞRAFI VE DİASTOLİK FONKSİYONLAR.....	25
2.8.1.Normal Diyastolik Doluşun Özellikleri.....	25
2.8.2Normal Mitral Akımlar.....	25
2.8.3Mitral Annulus Velositeleri.....	26
2.8.4.Hastalık durumlarında LV Dolum Paternleri.....	27
2.8.5.LV boyutu.....	29
2.8.6.LV hipertrofisi.....	29
2.8.7.Sol atrial genişleme.....	29
2.8.9.Pulmoner hipertansiyon.....	29
2.9.NATRIÜRETİK PEPTİDLER VE KALP YETMEZLİĞİ.....	30
2.9.1Giriş.....	30
2.9.2.BNP'nin Etkileri.....	31
2.9.3.LV Diyastolik Disfonksiyonu ,hipertansiyon ve BNP.....	31
2.10.DİASTOLİK KALP YETMEZLİĞİNİN TANISI.....	32
2.11.DİASTOLİK DİSFONKSİYON VE DİASTOLİK KALP YETMEZLİĞİNİN TEDAVİSİ.....	34
2.11.1Kan basıncı kontrolü.....	34
2.11.2.Sol ventrikül hipertrofisinin gerilemesi.....	34
2.12.3.Beta bloker ve kalsiyum kanal blokerleri.....	35
2.12.KORONER SİNÜS.....	35
2.12.1.Koroner sinüs anatomisi.....	35
2.12.2.KS Kan Akımının Doppler Kayıtları.....	37
2.12.3.Kalp Yetmezliğinde Görülen KS Dilatasyonu.....	37
3. GEREÇ-YÖNTEM.....	37
3.1. Hasta seçimi.....	37
3.2. Çalışmaya alınma kriterleri.....	38
3.3. Çalışmanın dışlanma kriterleri.....	38
3.4. Ekokardiyografi.....	38
3.5. Koroner sinüs ölçümü:	
3.6.Biyokimyasal analiz.....	40
3.7.İstatistiksel analiz.....	40

4. BULGULAR.....	41
5. TARTIŞMA.....	45
6. SONUÇ.....	47
7. ÖZET.....	48
8. SUMMARY.....	49
9.KAYNAKLAR.....	50

ÖNSÖZ

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda sürdürdüğüm asistanlığım süresince bilgi ve deneyimlerini aktararak, iyi niyet ve desteklerini esirgemeyen değerli Anabilim Dalı Başkanımız **Prof.Dr. M.Sıddık ÜLGEN'** e, çok değerli tez danışmanım **Doç.Dr. Serdar SOYDİNÇ'**e, değerli hocalarım **Prof.Dr. Nizamettin TOPRAK'** a, **Prof.Dr. A.Aziz KARADEDE'**ye, **Prof.Dr. Sait ALAN'** a, **Prof.Dr. Mehmet YAZICI'** ya, **Doç.Dr. Ömer ALYAN'**a, **Yrd.Doç.Dr. Zuhale ARITÜRK ATILGANA'** a, **Yrd.Doç.Dr. Ebru ÖNTÜRK TEKBAŞ'** a, **Yrd.Doç.Dr. Yahya İSLAMOĞLU'**na, **Yrd.Doç.Dr. Habib ÇİLE'** e, **UzDr. Mehmet Ali ERBEY'**e

Bu zor ve yorucu eğitim süresince iyi bir dayanışma içinde olduğum, birlikte güzel zamanlar geçirdiğimiz tüm **asistan arkadaşlarıma**, Kardiyoloji kliniğinde büyük bir gayret ve özveri ile çalışan **hemşire hanımlara**, **kardiyoloji teknisyenlerine** ve **yardımcı sağlık personeline**,

Yaşantımın her anında maddi-manevi desteklerini benden esirgemeyen sevgili **annem'**e teşekkürlerimi ve şükranlarımı sunarım.

Bana her konuda destek olan, asistanlık eğitimim süresince sevgi ve yardımlarını esirgemeyen değerli eşim **Görkem Arçın'**a sevgi ve minnettarlığımı sunarım.

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. . LV basınç-hacim ilişkileri.....	12
Şekil 2. Diastolik klap yetmezliğinin patofizyolojisi.....	16
Şekil 3. Hipertrofidan diastolik kalp yetmezliğine progresyon.....	18
Şekil 4. Mitral inflow, renkli M-mod ve mitral annülüs doku Doppler normal ekokardiyografik patternleri.....	27
Şekil 5. PW Doppler mitral ve Pulmoner venöz akım hız paternlerini, Valsalva manevrasına verilen yanıtı ve mitral annüler doku Doppler görüntüleme bulguları ile ilişkilendiren LV dolum paternlerinin özeti.....	28-29
Şekil 6. Myositlerden, NT-Pro BNP ve BNP sentezi.....	30
Şekil 7. Normal ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliğinde tanı algoritması.....	33
Şekil 8. Modifiye apikal 4 boşluk görüntüden koroner sinüs ölçümü.....	40

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Normal ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliğinde klinik özellikler.....	22-23
Tablo 2. Diastolik disfonksiyonun varlığına göre grupların klinik özellikleri.....	42
Tablo 3. Diastolik disfonksiyonun varlığına göre tespit edilen ekokardiografik özellikler.....	43
Tablo 4. Diastolik disfonksiyonu olan hastalarda fonksiyonel kapasite ile koroner sinüs çapı ilişkisi.....	44
Tablo 5. Diastolik disfonksiyonu olan hastalarda fonksiyonel kapasite ile NT-proBNP arasındaki ilişki.....	44

KISALTMALAR DİZİNİ

ACC:Amerikan kalp birliği

AHA:Amerikan kardiyoloji komitesi

AF:Atrial fibrilasyon

ANP:Atrial natriüretik peptid

ASD:Atrial septal defekt

BMI:Body mass index

BNP:Brain natriüretik peptid

CNP:C-tip natriüretik peptid

CVP:Santral venöz basınç

DM:Diabetis mellitus

DNP:Denroaspis natriüretik peptid

DT:Deselerasyon zamanı

EKG:Elektrokardiyogram

ESC:Avrupa kardiyoloji birliği

HKMP:Hipertrofik kardiyomiyopati

HT:hipertansiyon

İKH:İskemik kalp hastalığı

İVRT:İzovölümetrik relaksasyon zamanı

KAH:Koroner arter hastalığı

KVS:Kardiyovasküler sistem

KY:Kalp yetmezliği

LA:Sol atrium

LV:Sol ventrikül

LVEDD:LV diastolik fonksiyon

LVEDP: LV diastol sonu basıncı

LVH:Sol ventrikül hipertrofisi

MI:Miyokard enfarktüsü

PH:Pulmoner hipertansiyon

PCWP:Pulmoner kapiller wedge basıncı

1. GİRİŞ

Kalp yetmezliği, kalbin fonksiyonel yada yapısal durumlarından kaynaklanan zayıflamış doluş veya zayıflamış ejeksiyonun neden olduğu kompleks klinik bir sendromdur. Başlıca semptomlar nefes darlığı, aşırı yorgunluk, pulmoner konjesyon ve periferel ödeme neden olan sıvı retansiyonudur (1). Birleşik devletlerde yaklaşık 5 milyon kişi (popülasyonun % 1.5-2 si) kalp yetmezliğinden etkilenir ve 550.000 yeni tanı kalp yetmezliği hastası her yıl tespit edilir (2). Semptomatik kalp yetmezliğinin Avrupa popülasyonunda hesaplanan prevalansı birleşik devletlerdekine benzerdir ve % 0.4-2 arasında değişir (3). Framingham çalışmasında median hayatta kalma erkeklerde 1.7 yıl, kadınlarda 3.2 yıldır. Yine 5 yıllık yaşam erkeklerde %25, kadınlarda % 38'dir (4). Avrupa çalışması (europa study) benzer kötü prognozu doğrulamaktadır (3).

Diastolik kalp yetmezliği, kalp yetmezliği semptom ve bulguları, korunmuş ejeksiyon fraksiyonu ve anormal diastolik disfonksiyon ile karakterize klinik bir sendromdur (5). Diastolik kalp yetmezliği, normal ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği veya korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği şeklinde de tanımlanır. Farklı kaynaklar diastolik kalp yetmezliğinin kalp yetmezliğinin en sık prezentasyon şekli olduğunu vurgulamaktadır (6,7). Epidemiyolojik çalışmalarda kalp yetmezliği hastalarında diastolik kalp yetmezliği prevalansının % 50 nin üstünde olduğu gösterilmiştir (6,7). Diastolik kalp yetmezliğinde morbidite ve mortalite sistolik disfonksiyonun eşlik ettiği kalp yetmezliğindeki gibi etkileyicidir (8). Yıllık mortalite izole diastolik kalp yetmezliği için yaklaşık % 2-3 tür (9). Yinede diastolik kalp yetmezliğinin en azından 3,4 yıllık başlangıç takibinde sistolik kalp yetmezliğinden daha iyi prognoza sahip olduğuna inanılır (8).

Normal diastolik fonksiyon varlığında kalp, diastolik basınçta artış olmadan dinlenme ve egzersiz sırasında yeterli doluşu sağlar. Fakat kardiyak relaksasyonda bozulma, miyokardial hipertrofinin varlığı ve remodeling ventrikül sertliğini ve doluş basınçlarını değiştirerek diastolik kalp yetmezliğinin ilk semptomu olabilecek dispneye neden olur (10). Kardiyovasküler hastalıklar yaşlı popülasyonda diastolik disfonksiyona katkı sağlarken, çalışmalar artan yaşla birlikte diastolik disfonksiyonun bozulduğunu desteklemektedir (11). Diastolik disfonksiyonda yaş-cinsiyet ilişkisi mevcuttur. Kadınlarda artan yaşla beraber

diastolik kalp yetmezliği prevalansı, düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliğinden daha fazla artmaktadır (12). Kadın baskınlığının nedeni bütünüyle bilinmemesine rağmen, kadınlarda daha fazla vasküler ve sol ventrikül sertliği mevcuttur ve artan yaşla beraber vasküler ve ventriküler sertlik kadınlarda daha çarpıcı şekilde artar (11). Hipertansiyon diastolik kalp yetmezliğiyle ilişkili en sık kardiyak durumdur. Kronik kan basıncı yüksekliği, kardiyak yapısal remodeling ve fonksiyonel değişikliğe neden olan önemli bir uyarandır. Hipertansif kalp hastalığı sol ventrikül hipertrofisi, artmış vasküler ve sistolik ventriküler sertlik, bozulmuş relaksasyon ve artmış diastolik sertlikle karakterizedir (13). Obezite artmış kalp yetmezliği riski ile ilişkilidir. Genelde diastolik kalp yetmezlikli hastalar sistolik kalp yetmezlikli hastalardan daha obezdir (14). Diastolik kalp yetmezliği prevalansı obezlerde artar (15). Doku doppler çalışmaları veya invazif basınç ölçümleri ile diastolik disfonksiyon artmış doluş basıncı ve obezite arasında ilişki tespit edilmiştir (16).

BNP ventriküler diastolik gerilmeye cevap olarak miyokardiumdan salınır ve bunun sonucunda natriürezis, vazodilatasyon ve ventriküler relaksasyonda düzelme gerçekleşir (17).BNP ve NT-proBNP'nin sistolik kalp yetmezliğinin tanısında yüksek duyarlılık ve özgüllüğü sahiptir (18). ESC klavuzu diastolik kalp yetmezliği tanısında üç aşamalı bir algoritma yayınlamıştır. İlk aşama kalp yetmezliği semptom ve bulguları, ikinci aşama normal veya hafif azalmış LV sistolik fonksiyonu, üçüncü aşama LV diastolik disfonksiyon kanıtları(relaksasyon, doluş ve ventrikül sertliği) (19). Bu algorithmada en önemli tanı aracı olarak invazif hemodinamik ölçümler ve alternatif olarak ekokardiyografi ve BNP yada NT-proBNP birlikte kullanımı ön plana çıkmaktadır. Koroner sinüs (KS) posterior atriyoventriküler oluğun üstüne ve ona paralel yerleşmiş 3cm uzunluğunda 1cm çapında büyük kardiyak venlerin döküldüğü ve kendisi de sağ atriyuma açılan tübüler bir yapıdır (20). EKO'da parasternal uzun aksdan, sağ ventrikül inflow penceresinden ve apikal pencerelerden görüntülenebilir. Yapılan bir ekokardiyografik çalışmada konjestif kalp yetersizliği olan hastalarda hafif derecede ama istatistiksel olarak anlamlı ölçüde KS dilatasyonu saptanmıştır (21). Konjestif kalp yetersizliği olan hastalarda yapılan bir nekroskopi çalışmasında da hafif derecede KS dilatasyonu saptanmıştır (22). Yapılan bir çalışmada ekokardiyografik olarak saptanan KS dilatasyonunun sol ventrikül sistolik disfonksiyonunun değerlendirmesinde daha önemlisi NYHA fonksiyonel kapasitesi ile olan korelasyonunu gösterilmiştir (23).

Diastolik kalp yetmezliğinde koroner sinusün anatomik değişimini inceleyen çalışma literatürde mevcut değildir. Bu çalışma ile diastolik kalp yetmezliğinde kardiyak venöz morfoloji incelenecektir. Daha önce sol ventrikül sistolik disfonksiyonunda koroner sinüs

dilatasyonunun, fonksiyonel sınıf ile ilişkisi gösterilmiştir (23). Bu çalışma ile koroner sinus dilatasyonu, diastolik disfonksiyon ve fonksiyonel kapasite arasındaki ilişki incelenecektir. Diastolik disfonksiyon ile kalpte gelişen yapısal remodelingin bir parçası olarak koroner sinüs dilatasyonun olduğunu düşünmekteyiz

2.GENEL BİLGİLER

2.1.TARİHSEL BAKIŞ

Son 2 dekad'a kadar kalp yetmezliği olan birçok hasta grubunda, normal ejeksiyon fraksiyonu olabilme ihtimali hesaba katılmadı. Son zamanlarda kalp yetmezliği ile beraber normal ejeksiyon fraksiyonunun varlığı birçok çalışmada gösterilmiştir. Daha önce niçin hastalığın tanınmadığı ile ilgili sorunun cevabı belirsizdir. Kardiyoloji camiasının daha önce tanı koymada başarısızlığı veya son zamanlarda hastalığın artan prevalansı ve buna bağlı olarak daha fazla tanı konulması bu sorunun cevabı olabilir. Bunu destekleyecek şekilde son çalışmalardan çıkan bilgilerden normal ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliğinin prevalansı, 1987 den 2001 kadar ki sürede çarpıcı şekilde artmıştır (7).

2.2.BİLİMSEL ADLANDIRMA VE SINIFLAMA

İlk çalışmaların çoğu normal ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliğini, diastolik disfonksiyonun anahtar patofizyolojik mekanizma olduğu anlamına gelen diastolik kalp yetmezliği olarak adlandırmıştır. Benzer şekilde sistolik kalp yetmezliği azalmış veya deprese ejeksiyon fraksiyonu anlamına gelir. Normal ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliğinde diastolik fonksiyon ölçümünün çalışmalarla yetersiz olması nedeniyle düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği tanımı daha doğrudur.

2.3.EPİDEMİYOLOJİ

Farklı kaynaklar diastolik kalp yetmezliğinin, kalp yetmezliğinin en sık prezentasyon şekli olduğunu vurgulamaktadır (6,7). Epidemiyolojik çalışmalarda kalp yetmezliği hastalarında diastolik kalp yetmezliği prevalansının % 50'nin üstünde olduğu gösterilmiştir(6,7). Kalp yetmezliği hastalarında demografik özelliklerin ve komorbid

durumların hastaların ejeksiyon fraksiyonuna göre değiştiğini belirtmek önemlidir. (7) Normal ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği hastaları düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği hastaları ile karşılaştırıldığında hastalar daha yaşlı, daha obez ve çoğunluğu kadındır. Hastalarda hipertansiyon hikayesi,diabet ve atrial fibrilasyon mevcuttur (7). Normal ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliğinde prognoz düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliğinden daha iyi olmasına rağmen, hastalarda ciddi morbidite ve mortalite mevcuttur ve kalp yetmezliğinden hospitalizasyon sonrası prognoz kötüdür (6,7).

2.4.NORMAL DİASTOLİK FONKSİYON

2.4.1.Tanım

Kalbin diyastolik fonksiyonu birbiriyle ilişkili iç içe girmiş kompleks olaylar dizisidir. Normal sol ventrikül (LV) diyastolik fonksiyonu; ventrikülün istirahat ve egzersiz esnasında, 12 mmHg' yi geçmeyen ortalama bir sol atriyum (LA) basıncı varlığında normal diyastol sonu hacime kadar dolabilme yeteneği olarak tanımlanabilir (24).

2.4.2. LV Diyastolik Özellikleri

Diyastolde LV doluşunun iki ana belirleyicisi vardır. Bunlardan birincisi Ventriküler relaksasyon diğeri ise LV pasif diyastolik özellikleridir.

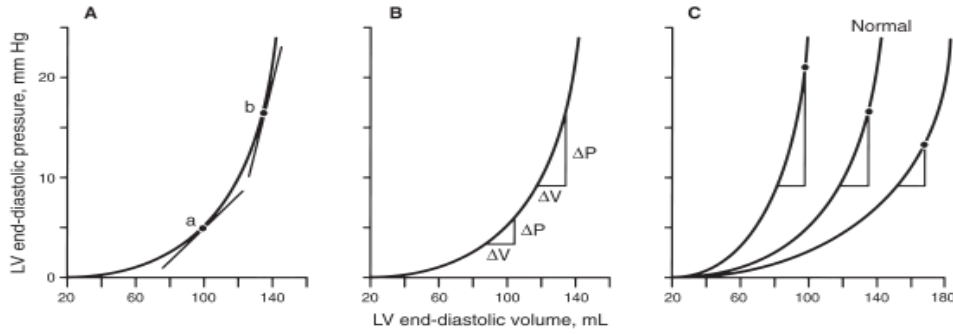
2.4.3. Ventriküler Relaksasyon

Kontraktıl elementlerin çözülmesi, miyofibrillerin kontraksiyon öncesi uzunluğa dönmesi yani miyokardın gevşemesi, Na^+-K^+ ve Ca^{2+} pompalarının çalışmasını gerektiren enerji bağımlı bir olaydır. Normal kalpte relaksasyon sistolün ortasında başlar ve diyastolik doluşun ilk 1/3'lik bölümü boyunca devam eder. Basit olarak ventriküler relaksasyon, sistolik kontraksiyon sonrası LV basıncındaki azalmanın birim zamandaki hızı olarak düşünülebilir. Kateter laboratuvarında yüksek çözünürlüklü (mikromanometre) basınç kayıtlarından ölçülebilir (25,26). Sol ventrikül basıncında zamana göre zirve negatif değişiklik ($-dp/dt$) ve relaksasyon zaman sabiti (τ), relaksasyon hızını tayin etmekte kullanılan indekslerdir (27,28). Hastalık durumlarında, kontraksiyon bozukluğundan önce, sıklıkla relaksasyon anormallikleri görülür. Elektriksel dissenkroni, artmış mekanik yüklenme (Aort darlığı, HT), arteriyel endotel disfonksiyonu, iskemi, negatif inotropik ilaçlar, azalmış preload, uniform olmayan bozuk relaksasyon ve kalbin mekanik etkinliğinin azalması gibi durumlarda; sol

ventrikül içine erken diyastolde kan doluşu azalır, bu durum genellikle artmış atriyal kontraksiyon ile kompanse edilir.

2.4.4. LV Pasif Diyastolik Özellikleri

LV'de relaksasyon tamamlandıktan sonra LV dolumunun geri kalanı pasif LV özellikleri tarafından etkilenir. Bunlar, kollajen lifleri, miyositler ve miyokart kompliyansını etkileyen sarkomerik proteinler gibi temel kardiyak elementlerden ve perikardiyum ve LV odacık kompliyansını etkileyen pulmoner hava basıncı gibi eksternal elementlerden oluşur. Bu dönemde ventriküler relaksasyonun süren etkisi, diyastolik emme, pasif doluş, perikardiyal kısıtlama, ventriküler iştirak ve miyokardın viskoelastik özelliği, kompleks etkileşim içindedir. Etkili odacık kompliyansı, diyastolik doluş esnasında basınçta meydana gelen değişikliğe karşı volümdeki değişiklik olarak da tanımlanabilir. Bu ilişki relakse olmuş veya pasif LV' nin hacim arttırmadan distandü olma yeteneğidir. LV odacık kompliyansında azalma; miyokard sertliğinde, perikardiyal kısıtlamada artışa bağlıysa sol ventrikül basınç-volüm eğrisi sola ve yukarı kayar yani atım hacmi ve kardiyak çıktıyı korumak için dolum basınçlarının artması gerektiği anlamına gelir. Volüm yükü arttığında ise sol ventrikül basınç-volüm eğrisi sağa kayar ve daha diktir (Şekil 1).



Şekil 1. LV basınç-hacim ilişkileri. Farklı basınçlardaki (Panel A, a ve b) teğetin eğimi aynı ventrikülde farklı diyastol sonu hacim ve basınçlarda odacık kompliyansını temsil etmektedir. Eğim ne kadar dik ise yani mitardaki hacim değişikliğinde basınç değişikliği o kadar fazladır (Panel B). P-V ilişkisinde sola doğru bir kayma daha katı bir odacığ, sağa doğru olan bir kayma, normal ile karşılaştırıldığında daha kompliyant bir odacığ göstermektedir (Panel C). P, basınç; V, hacim

2.4.5. Diyastolün hemodinamik fazları

Normal kalplerde kontraksiyondan relaksasyona geçiş sol ventrikül end sistolünden önce başlamasına rağmen (ör: ejeksiyon periodunun %16'sından %20'sine (29)) ve kontraktilitenin bozulduğu kalplerde diastol aortik kapağın kapanmasından önce başlamasına rağmen, diastolün geleneksel tanımı aortik kapağın kapanmasından başlayan ve mitral kapağın kapanmasına kadar geçen kardiyak siklus bölümüdür. Diastol 4 bölüme ayrılır; (30)

1.İsovolumetrik relaksasyon: Sol ventrikül sistol bitiminden mitral kapağın açılmasına kadar geçen süredir. Bu dönemde sol ventrikül basıncı düşerken sol ventrikül hacmi normal kalır. Bu dönem aktif sol ventrikül relaksasyonu sonucu oluşur.

2.Hızlı erken doluş fazı: Sol ventrikül basıncı sol atrial basıncın altına düştüğünde ve mitral kapağın açılması ile başlar. Atrio-ventriküler gradientin büyüklüğüne bağılı olarak bu dönemde kanın sol atriumdan sol ventriküle geçişi maksimum hıza ulaşır. Normal kalpte ventrikül doluşunun % 70-80'inden sorumludur.

3.Diastaz: Atrial ve sol ventrikül basıncının eşitlendiğı dönemdir. Sol ventrikül doluşu bu dönemde esas olarak pulmoner ven akımı tarafından belirlenir. Bu dönemde atrium pasif dönemdedir.

4.Atrial sistol: Atrial kontraksiyonla başlar ve mitral kapak kapanması ile sona erer. Bu dönem temel olarak sol ventrikül kontraksiyonundan etkilenmesine rağmen, perikardial rezistans atrioventriküler senkroni tarafından da etkilenir.

2.5. DİASTOLİK DİSFONKSİYONUN ETİOLOJİSİ VE PATOFİZYOLOJİSİ

Sol ventrikül hipertrofisi ile birlikte hipertansiyon hikayesi sıklıkla normal ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliğı ile birliktedir (31). Ayrıca normal ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliğinde yeni başlangıçlı AF sıktır. Atrial kontraksiyon kaybı ve azalmış dolum basıncı pulmoner ödemi tetikleyebilir (31). Özellikle sol ventrikül dolma basıncı artmış ve sol atrium genişlemesi ile beraber hipertansiyon mevcut ise AF gelişimi tetiklenebilir. Bundan dolayı hipertansiyon hastalarında AF başlangıcı kalp yetmezliğı semptomlarını presbite edebilir. İskemi ve DM de önemlidir. Hong Kong da yapılan bir çalışmada İKH ,DM ve HT normal ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliğinde sıktır (31). Tüm bu etiyolojik faktörler sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu normal olsa bile hem sistolik hem de diastolik fonksiyonları (özellikle sol ventrikül uzun aks fonksiyonları) bozabilir (33,34).

Doku doppler görüntüleme gibi yeni ekokardiyografik tekniklerin kullanıma girmesi ile birlikte sol ventrikül fonksiyonlarının daha doğru değerlendirilmesi yapılabilmektedir. Yip ve arkadaşları yaptığı bir çalışmada ventrikül uzun aks fonksiyonu olan peak annuler sistolik ve peak erken diastolik velositelerin normal ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliğinde azaldığını tespit etmişlerdir (35). Bu bulgu daha sonra yapılan çalışmalarda da doğrulanmıştır. Sonuç olarak normal ejeksiyon fraksiyonuna rağmen ventrikül uzun aks sistolik fonksiyonları normal ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliğinde normal değildir. Bu sonuç şaşırtıcı olmamalı çünkü hem hipertrofi hem de fibrozis hem sistolik hem de diastolik fonksiyonları etkiler. Shan ve arkadaşlarının (36) yaptığı çalışmada peak annuler sistolik velositenin ve erken diastolik velositenin miyokardiumda ki fibrozis'ten eşit olarak etkilendiğini göstermişlerdir. Fizyolojik olarak sistol ve diastol yakından ilişkilidir. Sistol ve diastol tek siklstan oluşur. Erken diastolik doluşun major belirleyicisi önceki sitolün etkinliği ve koordinasyonudur. Ventrikül sistol ne kadar etkili ve koordine ise ventrikül diastol esnasında emme kuvveti o kadar etkilidir. Sonuç olarak inkordine sol ventrikül izovolümik relaksasyonu uzatarak diastolik fonksiyonlara zarar verir. (37)

İlginç olarak erken peak sistolik velosite çeşitli kardiak hastalıklarda ve kalp yetmezliğinde prognoz açısından güçlü prediktördür (38). Bu sonuç peak erken diastolik velositenin, ventrikülün sistolik ve diastolik fonksiyonlarını yansıtmaya bağlı olabilir. Bundan başka, subendokardial lifler (temel olarak sol ventrikül uzun aks fonksiyonlarından sorumlu) fibrozis, hipertrofi ve iskeminin etkilerine daha duyarlı olabilir. Sonuç olarak hipertansiyon, LV hipertrofisi, yaş, diabet benzeri faktörler global miyokardial yapı değişmesine neden olabilir.

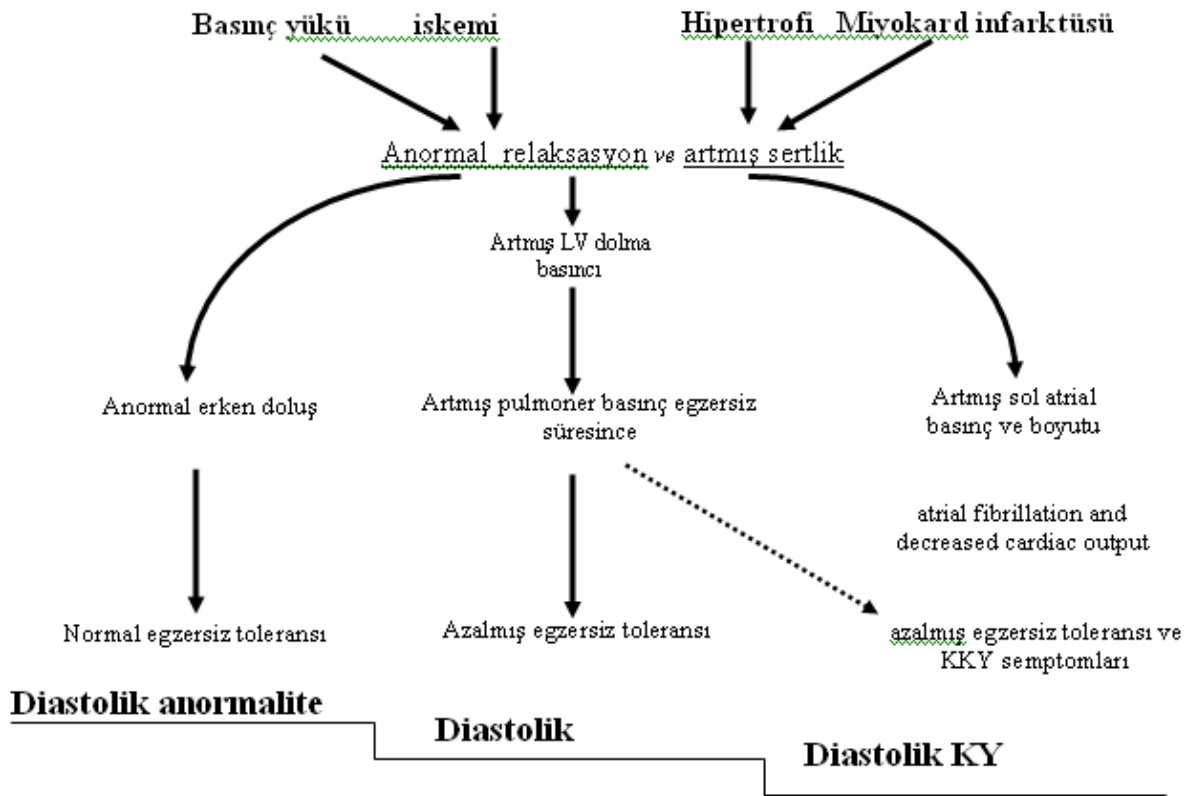
2.5.1. Remodeling

Sistolik kalp yetmezliği ve normal ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği arasındaki temel fark artmış ventrikül volümleri ve miyokardial remodeling'e bağlı ventrikül şekil değişikliğidir. Miyokard infarktüsü ve nadir olarak viral miyokardit, ejeksiyon fraksiyonunun düşmesine ve ventrikül volümlerinin artmasına neden olur. (39) Hipertansif kalp hastalığında remodeling yavaş bir süreçtir. Başlangıç olarak sol ventrikül hipertrofisi özellikle uzun aksta sol ventrikül diastolik ve sistolik fonksiyonları bozar (33). Radial kontraksiyondaki kompensatuvar artış sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunu normalize eder. Fakat son aşamada daha fazla remodeling ile beraber sol ventrikül volümleri artar ve hastalar normal ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliğinden sistolik kalp yetmezliğine kayar. Remodeling önemli bir

terapötik hedeftir ve geridönüşümlü remodeling iyileşmenin güçlü prediktörüdür. Neredeyse kalp yetmezliğinde mortaliteyi azaltan tüm ilaçlar ve tedaviler geridönüşümlü remodeling'e neden olur. Örneğin beta blokerler ve kardiyak resenkronizasyon terapisi (40,41).

2.5.2. Diastolik disfonksiyondan kalp yetmezliğine geçiş

Anormal diastolik fonksiyon dinlenme esnasında normal fakat egzersiz esnasında sol ventrikül doluşunu bozabilen, bozulmuş relaksasyon olarak ortaya çıkabilir (şekil2). Diastolik disfonksiyonun bu hafif formu sol ventrikül hipertrofinin başlangıç aşamasında ortaya çıkabilir ve yıllarca asemptomatik kalır (şekil3). Diastolik bozukluk hastalık progresyonu ile beraber egzersiz sırasında artmış doluş basıncına neden olur (şekil 2). Hastalık devam ettikçe, dinlenme esnasında sol ventrikül basınç artışına, sol atrial büyümeye neden olan diastolik disfonksiyon gelişir. En son atrial fibrilasyonun gelişmesiyle hastalarda azalmış egzersiz intoleransı ile beraber kalp yetmezliği semptomları gelişir (şekil 2). Diastolik bozukluk dinlenme esnasında asemptomatik olmasına rağmen, egzersiz esnasında nonkomplian ventrikül nedeniyle diastolik doluş esnasında sol ventrikül basıncı artarak sol atrial basınç artışına neden olur. Bu basınç artışı akciğerlere iletildiğinde hastalarda tipik olarak egzersiz dispnesi gelişir (şekil 2). Klinik olarak açık diastolik disfonksiyon, sol ventrikül hipertrofisi, iskemi, fibrozise bağlı olabilir (42).



Şekil 2: Diastolik kalp yetmezliğinin patofizyolojisi. Diastolik disfonksiyonun erken evresinde anormal relaksasyon ve artmış sol ventrikül sertliği anormal diastolik doluş ve normal egzersiz toleransı ile beraberdir. Hastalık ilerledikçe egzersiz esnasında pulmoner basınç yükselerek egzersiz intoleransına neden olur. Dolma basıncı arttıkça sol atrium basıncı ve boyutları artarak kalp yetmezliği semptomaları ile beraber egzersiz intoleransına neden olur.

2.6. LV DİASTOLİK DİSFONKSİYONA NEDEN OLAN KLİNİK DURUMLAR

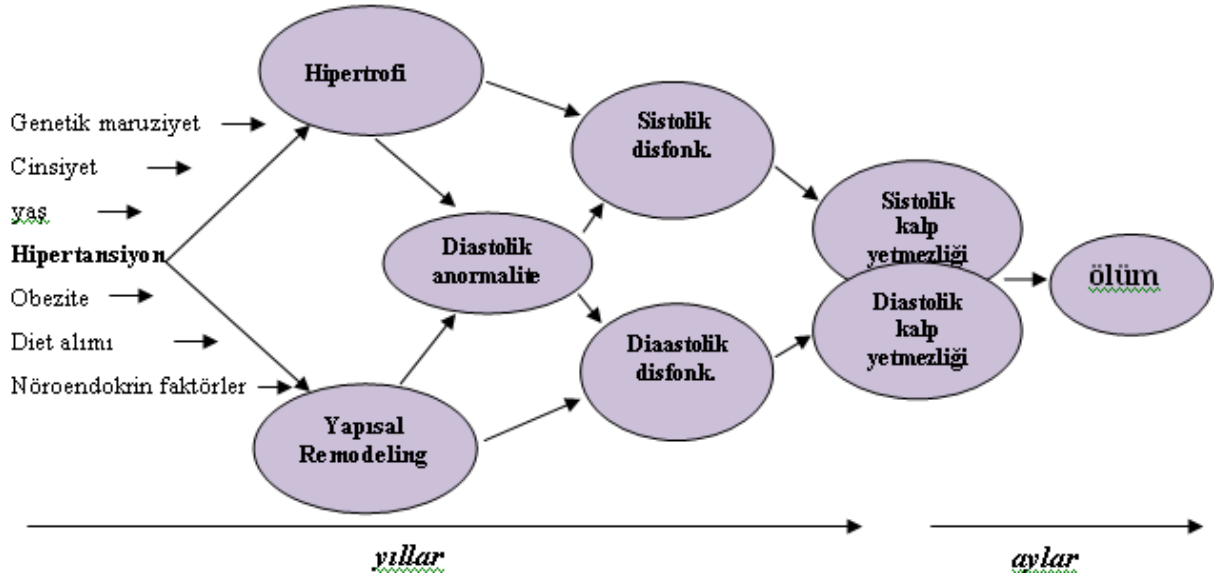
2.6.1. Hipertansiyon

Hipertansiyon normal ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliğiyle ilgili en sık kardiyak durumdur. Kronik kan basıncı yüksekliği kardiyak yapısal remodeling ve fonksiyonel değişiklikler için önemli bir uyarandır. Diastolik kalp yetmezliği için major risk faktörü olan hipertansiyon çeşitli mekanizmalarla diastolik fonksiyon bozukluğuna yol açar (43). Diastolik disfonksiyon, hipertansif hastalarda yapısal kardiyak bozukluk olmadan ortaya çıkabilir. Ve genellikle miyosit disfonksiyonu ile beraber zayıflamış izovolümetrik relaksasyon şeklinde ortaya çıkar. Daha önce zayıflamış LV doluşu ve yüksek enerjili fosfat metabolizması arasındaki ilişki LV hipertrofisi olmasa bile hipertansif hastalarda gösterilmiştir (44).

Anormal relaksasyon, diastol sırasında sol ventrikül basınç düşüşünün uzamasına ve isovolumetrik zamanın uzamasına neden olur. Sonuç olarak erken diastolik doluş azalır ve artmış atrial doluş ile kompanse edilir. Ayrıca ciddi hipertansif hastalarda görülen subendokardial iskemi (koroner arterler normal olsa bile) miyokardial relaksasyonu bozabilir (42).

Sol ventrikül hipertrofisi miyokardiumun basınç yüküne adaptasyonunda santral rol oynar. Ciddi ve uzun süreli basınç yükü miyosit düzeyinde fenotipik değişikliğe neden olur ve bu değişiklik atletlerde görülen fizyolojik hipertrofidan farklıdır (45). Sürekli basınç yükü renin-angiotensin sisteminden bağımsız olarak kardiyak büyümeyi stimule edebilir (46). Endokrin bir organ olarak kalp lokal renin-angiotensin sistemi yoluyla angiotensin 2 ve aldosteron salınımını artırarak hipertrofiyi ve ekstraselüler matriksi etkileyebilir (47,48). Bu faktörler hücre büyümesini ve kollajen üretimini artırarak miyokardial kitle artışı ve yapısal remodelingi gerçekleştirir. Sonuç olarak miyokardial sertlik artar ve diastolik doluş azalır. Böylece anormal relaksasyon yada değişmiş elastik nitelik ile beraber anormal relaksasyon, zayıflamış sol ventrikül doluşu ve en son diastolik disfonksiyona neden olur(42).

Diastolik disfonksiyon asemptomatik hipertansif hastaların %25 inde sol ventrikül hipertrofisi olmadan bulunur. Fakat diastolik disfonksiyon bulunan hipertansif hastaların % 90 ında sol ventrikül hipertrofisi bulunur. Klinik araştırmalar sürekli olarak artmış geç diastolik doluş ile karakterize bozulmuş erken diastolik doluş paternini ortaya koymaktadır. Hipertansif hastalarda azalmış erken doluş, artmış afterload ve artmış sol ventrikül kitlesi ile koreledir. Ek olarak hipertansiyon sol atrial büyüme, atrial kontraktıl fonksiyonlarda bozulma, artmış atrial fibrilasyon riski ile beraberdir. Atrial sistol diastolik doluşun % 40 ını gerçekleştirir. Diastolik disfonksiyonu bulunan hastalarda atrial fibrilasyon gelişmesi ile birlikte atrial katkının kaybına bağlı olarak kalp yetmezliği semptomları ortaya çıkabilir (42). Hipertansif kalp hastalığı, sol ventrikül hipertrofisi, artmış vasküler ve ventriküler sertlik, bozulmuş relaksasyon ve artmış diastolik sertlik ile karakterize bir hastalıktır. Bütün bu faktörler normal ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliğinin patogeneğinde rol oynar (13).Hipertansif kalp hastalığı diastolik disfonksiyona ve sonuç olarak kalp yetmezliğine ilerleyebilir (şekil 3) (42).



Şekil 3: Hipertrofiden diastolik kalp yetmezliğine progresyon. Sol ventrikül hipertrofisi ve yapısal remodelingin ortaya çıkmasında bir çok kardiyovasküler risk faktörü sorumludur. Başlangıçta diastolik anormallik normal sistolik ve diastolik fonksiyonların sürdürülmesi ile beraberdir. Takip eden süreçte sistolik ve diastolik disfonksiyon ortaya çıkar. Sonuçta sistolik pompa fonksiyonu ve diastolik doluş bozulur. Konjestif semptomların ortaya çıkması ile beraber kalp yetmezliği progresif olabilir ve kontrol edilmesi zor son dönem yetmezlik ve ani kardiyak ölüm gerçekleşebilir.

Takip eden 4 evre sol ventrikül fonksiyonlarına ve klinik özelliklerine göre tanımlanır.

1. Diastolik doluş anormalliği ile beraber hipertansiyon.
2. Semptomatik hipertansif hastalar. Normal sistolik fonksiyona rağmen egzersiz sırasında pulmoner konjesyon semptomları ve artmış doluş basıncı.
3. Sol ventrikülün yetersiz doluşuna bağlı düşük kardiyak output ile beraber semptomatik hastalar (=diastolik kalp yetmezliği): bu hastalarda görece düşük end –diastolik volüm artışında, abartılmış end-diastolik basınç artışı görülür. Volüm değişikliğine bağlı artmış hassasiyet, hastaların diüretik ile doluş basıncında ani azalma ve dispnenin gerilemesini açıklayabilir.
4. Sistolik ve diastolik disfonksiyon progresyonu ile beraber hipertansif hastalar. Klasik kalp yetmezliği tablosu net olan hastalar (49).

2.6.2. Koroner arter hastalığı

Diastolik disfonksiyon koroner arter hastalığında, hastaların % 90 ında ortaya çıkar. Diastolik disfonksiyonun manifestasyonları çeşitli nedenlerle farklı hasta alt gruplarında değişkendir.1.Dinlenme durumunda normal fonksiyonları olan fakat egzersizin indüklediği iskemisi olan hastalar.2.Miyokardial iskemisi ve hibernasyonu veya stunningi olan hastalar.3.Daha önce MI hikayesi olan hastalar (=post MI hastalar).

Akut major arter oklüzyonunda hemodinamik ve klinik olarak iskemik olayların sırası tanımlanmıştır. Major damar oklüzyonu ilk 10 s de izovolümik relaksasyonda uzama ve peak negatif dp/dt değerinin azalması görülür. 10-20 s sonra izovolümik relaksasyonda normale dönme ve simultane olarak LV end diastolik basınçta ciddi artış oluşur. Duvar hareket anomalisi 15-20 s arasında başlar ve takiben LV ejeksiyon fraksiyonu düşer. EKG değişikliği iskemi başlangıcından 30-45 s sonra başlar. EKG değişikliğinden sonra en son anjina ve dispne gibi klinik semptomlar görülür. Bu olaylar dizisi hastadan hastaya iskeminin ciddiyeti,kollateral perfüzyona bağlı olarak değişkendir. Sonuç olarak iskeminin erken bulgusu diastolik disfonksiyondur. Devam eden iskemi duvar hareket bozukluğuna ve sistolik fonksiyonların bozulmasına neden olur (50,51).

Akut MI hastalarda yükselen ve sağa doğru shift yapan basınç-volum eğrisi tespit edilir. Bu kardiyomiyositlere azalmış deaktivasyon ve uzamış relaksasyon ile beraber olan kalsiyum yüklenmesine bağlı olabilir. Diastolik disfonksiyon akut MI hastalarının % 60 ında görülür. Hastaların % 40 ında bozulmuş relaksasyon doluş paterni, % 25 inde restriktif doluş paterni görülür (52). Bozulmuş relaksasyon nedeniyle konjesitif semptomlar hastaların % 50 sinde görülürken;tersi olarak normal LV paterni gözükenlerde kalp yetmezliği semptomları gözükmeyebilir (52). Sonuç olarak akut MI lı hastalarda mortalite diastolik disfonksiyon LV disfonksiyonunun erken bulgusudur ve artmış morbidite, ile beraber LV remodelinginin ortaya çıkmasında prognostik önemi vardır. Tipik olarak deselerasyon zamanının <140msn olması, kalp yetmezliği semptomlarının ortaya çıkmasında ve ani kardiyak ölümün gerçekleşmesinde riskli hastaları gösterir.

Akut MI sonrası yapısal değişiklikler, fibrozis gelişmesi, reziduel miyokardiumun hipertrofisi, kollajen ağında değişiklik, miyosit reorganizasyonu, nöro-humoral aktivasyonu içerir. Tüm bu faktörler artmış miyokardial sertlik ve LV doluşa karşı artmış rezistans oluşturur.

2.6.3.Obezite

Obezite artmış kalp yetmezliği riski ile beraberdir. Genelde diastolik kalp yetmezliği olan hastalar sistolik kalp yetmezliği olan hastalardan daha obezdir (14). Diastolik disfonksiyonun prevalansı obezlerde artar (15). Artmış adipoz doku yalnızca hemodinamik bozukluğa neden olmaz, ayrıca çeşitli biyolojik olarak aktif peptid ve nonpeptidler salgılayarak çeşitli yollarla inflamasyonu tetikler. Artmış vücut kütle indeksi(BMI); hipertansiyon, diabetes mellitus, koroner arter hastalığı ve atrial fibrilasyon için risk faktörüdür. Bütün bu faktörler diastolik kalp yetmezliği ile ilişkilidir. Doku doppler görüntüleme ve invazif basınç ölçümü ile yapılan çalışmalarda obezite, artmış doluş basıncı ve diastolik disfonksiyon arasında ilişki tespit edilmiştir (16).

2.6.4.Diabetes mellitus

Diabet kalp yetmezliği için potansiyel risk faktörüdür. Diastolik kalp yetmezliği ve sistolik kalp yetmezliği prevalansı, diabet hastalarında benzerdir. Diabetes mellitusun, koroner arter hastalığı, renal disfonksiyon, hipertansiyon, kardiyak yapı ve fonksiyonları üzerine etkileri tanımlanmıştır. Diabetik kalpte morfolojik değişiklikler miyosit hipertrofisi, artmış ekstraselüler matriks (fibrozis), intramiyokardial mikroanjipatiyi içerir. Fonksiyonel değişiklikler endotel bağımlı veya endotel bağımsız mikrovasküler disfonksiyon, bozulmuş relaksasyon, artmış pasif diastolik sertlik ve kontraktıl disfonksiyon şeklinde ortaya çıkabilir(53).

2.6.5.Hipertrofik kardiyomiyompati

Hipertrofik kardiyomiyompati diastolik disfonksiyonun prototipi olarak kabul edilir. Sol ventrikül hipertrofisi ve peak diastolik doluş arasında yakın ilişki mevcuttur. Miyosit hipertrofisinden başka kalp boşluklarının geometrisi, iskemi, fibrosis de zayıflamış diastolik doluşa neden olur. Hipertrofik kardiyomiyompati de ciddi derece de artmış duvar kalınlığı, hücresele düzeyde disorganizasyon ile beraber yapısal değişiklik ve artmış intersitisyal fibrozis ciddi derece değişmiş pasif elastik özelliklerden sorumludur (54). Hipertrofik kardiyomiyopatide miyosit bozulması, konsantrik ve egzantrik hipertrofiden daha ciddidir ve bu özellik hipertrofik kardiyomiyopatide diastolik disfonksiyonun oluşmasından sorumludur. Artmış miyokardial sertlik, basınç-volum eğrisinde yukarı ve sola doğru shifte neden olur. Bundan dolayı hipertrofik kardiyomiyopatide sol ventrikül volümünde hafif artışlar, sol ventrikül

basıncında ciddi artışlara neden olur. HKMP li hastalar diüretik tedavi ile oluşabilecek volüm değişikliklerine duyarlıdır. Bundan dolayı dolma basıncında hafif azalışlar, stroke volümde ani azalmalara neden olabilir. Atrial fibrilasyon geliştiğinde zor tolere edilir.

2.6.6.Valvüler kalp hastalığı

Valvüler kalp hastalığında kronik basınç yada volüm yüklenmesi, konsantrik veya egzantrik hipertrofiye neden olur. Konsantrik yada egzantrik hipertrofi, diastolik fonksiyonları bozar (55). Mitral ve aort yetmezliğinde olduğu gibi uzun süreli volüm yüklenmesi diastolik duvar stresini artırarak sol ventrikül genişlemesine neden olur (egzantrik hipertrofi). Aort stenozunda, basınç yüklenmesi sistolik duvar stresi artışı ile beraberdir ve bunun sonucunda konsantrik hipertrofi gerçekleşir. Her iki hipertrofi çeşidi bozulmuş relaksasyon ile beraber iken kalp odacık sertliği yalnızca konsantrik hipertrofide oluşur. Kalp odacık sertliği egzantrik hipertrofide artar. Aort yetmezlikli hastaların yarısı ve aort stenozlu hastaların % 90 ında uzamış relaksasyon ve artmış miyokardial sertlik gibi diastolik disfonksiyonun kanıtları mevcuttur (56). Sistolik disfonksiyon görüldüğünde hastaların çoğunda diastolik disfonksiyon mevcuttur. Böylece diastolik disfonksiyon parametreleri sistolik disfonksiyondan önce oluşur. Ve bu erken evre kalp yetmezliği sendromunun başlangıcı olabilir. Egzersiz dispnesi ve azalmış peak maximal oksijen tüketimi valvüler kalp hastalığında diastolik disfonksiyon nedeniyle oluşur. Kapak replasmanı sonrası ejeksiyon fraksiyonu ve sol ventrikül kitlesi normale dönse bile egzersizle diastolik disfonksiyon yıllarca devam edebilir (57).

2.6.8.Atrial fibrilasyon ve diğer ritim bozuklukları

Atrial fibrilasyon normal ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliğinde sık presbitan faktör olarak tanımlanır. Atrial fibrilasyon diastolik disfonksiyonu olan hastalarda dekompanse kalp yetmezliğine neden olurken, kalp yetmezliği olmayıp diastolik disfonksiyonu olan hastalar atrial fibrilasyon için risk altındadır (58). Böylece diastolik disfonksiyon, atrial fibrilasyon ve normal ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği sık ve ilişkili durumlardır. Normal ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliğinde ventriküler aritmilerin prevalansı yeterince araştırılmamıştır. Atrial ritimlerin neden olduğu taşikardi dekompanse diastolik kalp yetmezliği için presibitan faktördür.

2.7. KLİNİK ÖZELLİKLER

Normal ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği, sistolik kalp yetmezliğine benzer patofizyolojik özelliklere sahiptir. Normal ejeksiyon fraksiyonu, normal sol ventrikül volümü ve artmış sol ventrikül kitle-volüm oranına rağmen hastalarda nöroendokrin aktivasyon, azalmış egzersiz kapasitesi, kötü yaşam kalitesi mevcuttur (59). Normal ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliğinin tanıda kullanılan klinik özellikleri Tablo 1 de özetlenmiştir (53).

Parametreler	Özellikler
Kalp yetmezliği tanısı için Framingham kriterleri*	
Major kriterler	- paroksizmal nocturnal dispne veya Ortopne -juguler venöz distansiyon(yada CVP>16 Mmhg) -Ral yada akut pulmoner ödem - Kardiyomegali -Diüretik cevabı (5 günde 4.5kg dan fazla kilo kaybı)
Minör kriterler	-Ayak bileği ödemi -Gece öksürüğü -Egzersiz dispnesi -Plevral efüzyon -vital kapasite(normalin 2/3 ü) -Hepatomegali -Taşikardi (>120atım/dakika)
Demografik özellikler	Yaşlı: kadın>erkek
Alta yatan KVS hastalık	Hipertansiyon, koroner arter hastalığı, diabet, AF
Komorbidite	Obezite, renal disfonksiyon
Doppler ekokardiyografik özellikler	
LV büyüklüğü	Normalden küçük (küçük bir alt grupta normalden büyük)
LV kitlesi	LVH sıktır

Sol atrium	Geniş
Diastolik disfonksiyon	Grade 1-4 (diastolik disfonksiyon Ciddiyeti, BP, volüm durumu)
Diğer özellikler	PH, duvar hareket anomalisi, RV Genişlemesi
Negatif bulgular	kapak hastalıkları, perikardial hastalıklar, ASD
BNP ya da NT-proBNP	Artmış fakat sistolik kalp yetmezliğine göre değeri daha düşük
Egzersiz testi	-Düşük VO ₂ peakı -Artmış hipertansif cevap -Bir alt grupta kronotropik yetersizlik
Akciğer grafisi	-Sistolik kalp yetmezliğine benzer, kardiomegali, pulmoner venöz ödem, plevral effüzyon
Elektrokardiyogram	Değişken

Tablo 1:Normal ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliğinde klinik özellikler

*iki major veya bir major iki minör kriter

CVP: Santral venöz basınç; **AF:** Atrial fibrilasyon; **LV:** Sol ventrikül **LVH:** Sol ventrikül hipertrofisi
BP: Kan basıncı **PH:** Pulmoner hipertansiyon **KVS:** Kardiyovasküler hastalık **ASD:** Atrial septal defekt **BNP:** Brain natriüretik peptit **VO₂ peak:** peak oksijen uptake

2.7.1. Klinik Sınıflama ve Evreleme

Avrupa Kardiyoloji Birliği (ESC) ve Amerikan Kalp Birliği / Amerikan Kardiyoloji Komitesi (AHA/ACC) 2001’de ayrı ayrı çıkardıkları kılavuzlarda kalp yetersizliği tedavisinin klinik evrelere göre yapılmasını önermişlerdir. Bu kılavuzlarda sırasıyla New York Kalp Birliği’nin fonksiyonel sınıflamasını ve Amerikan Kalp Birliği’nin geliştirdiği evreleme sistemlerini kullanmışlardır. Ayrıca KY tanısında Framingham kriterlerine göre KY tanısı için 2 major veya 1 major 2 minor kriter gereklidir.

2.7.2.New York Kalp Birlđi Fonksiyonel Sınıflaması

Sınıf I. Kalp hastalığı olan ancak hastalığın fiziksel aktiviteyi kısıtlamadığı hastalar. Olağan fiziksel aktivite aşırı yorgunluğa, çarpıntıya, dispneye veya anginal ağrıya yol açmaz.

Sınıf II. Fiziksel aktiviteyi hafif kısıtlayan kalp hastalığı olan hastalar. Bu hastalar istirahatte rahattırlar. Sıradan fiziksel aktiviteler yorgunluk, çarpıntı, dispne veya anginal ağrıya yol açar.

Sınıf III. Fiziksel aktiviteyi belirgin olarak kısıtlayan kalp hastalığı olan hastalar. Bu hastalar istirahatte rahattırlar. Olağan fiziksel aktiviteden daha hafif aktiviteler yorgunluk, dispne, çarpıntı veya anginal ağrıya yol açar.

Sınıf IV. Hiçbir fiziksel aktivitenin rahatsızlık duyulmadan gerçekleştirilememesine neden olan kalp hastalığı olan hastalar. Kalp yetersizliğinin ve anginal sendromun belirtileri istirahatte bile olabilmektedir.

2.7.3. Amerikan Kalp Birlđi /Amerikan Kardiyoloji Komitesi Kalp Yetersizliği Klinik Evrelemesi

Evre A:KY'nin gelişimi ile kuvvetli olarak ilişkili komorbid durumların olmasından dolayı kalp yetersizliği riski olan hastalar. Böyle hastaların kalp yetersizliği bulgu ve belirtileri yoktur ve KY belirti ve bulgularını hiç göstermemişlerdir. Kapakların ve ventriküllerin yapısal ve fonksiyonel bozuklukları yoktur. Örnekler:sistemik hipertansiyon, koroner arter hastalığı (KAH), diabetes mellitus (DM), kardiyotoksik ilaç kullanımı veya alkol suistimali hikayesi, romatizmal ateş hikayesi pozitifliği, aile hikayesinde kardiyomyopati olması.

Evre B: KY ile kuvvetli olarak ilişkili yapısal kalp hastalığı gelişmiş olan, ancak KY belirtisi olmayan ve KY'nin bulgu veya belirtilerini hiç göstermemiş olan hastalar. Örnekler: sol ventrikül hipertrofisi (LVH), asemptomatik valvüler kalp hastalıkları, geçirilmiş MI?

Evre C:Altta yatan kalp hastalığı ile ilişkili eskiden veya halen belirtileri olan hastalar.

Evre D:Maksimum medikal tedaviye rağmen istirahatte belirgin KY semptomları bulunan ve özel girişimlere ihtiyaç duyan hastalar. Örnekler: Hastaneden güvenle taburcu edilmeyen,tekrar tekrar hastaneye yatırılan, hastanede kalp transplantasyonu için bekleyen, evde semptomlarının azalması için sürekli intravenöz destek alan hastalar.

Bu evreleme şeması büyük ölçüde kliniğe dayalıdır ve hekimlerin tedavilerini spesifik hasta alt guruplarına daha fazla odaklamış bir biçimde yönlendirmesine izin vermektedir.

2.8.DOPPLER EKOKARDİYOGRAFI VE DİASTOLİK FONKSİYONLAR

2.8.1.Normal Diyastolik Doluşun Özellikleri

Diyastolik fonksiyonu birçok faktör etkilemesine rağmen, LV relaksasyon ve LV odacık kompliyansı (LA basınç üzerindeki etkisi aracılığı ile) transmitral basınç gradiyentinin ve LV dolumunun ana belirleyicileridir.

Normal diyastolik fonksiyon sol ventrikülün gerek istirahatte, gerekse egzersiz sırasında, diyastol sonu basıncında artış olmaksızın yeterli doluşun sağlanması anlamına gelir. Sol ventrikül doluşu, kalbe ait ve kalp dışı pek çok faktörden etkilenen hemodinamik olaylar dizininden oluşur. LV relaksasyonu aktif, enerjiye bağımlı bir süreçtir ve kasılmanın sonunda erken diyastolde sol ventrikül basıncının hızla düşmesini sağlar. Sol ventrikül basıncı sol atriyum basıncının altına düştüğünde mitral kapak açılır ve sol ventrikülün hızlı erken diyastolik doluşu (E akımı) başlar. Normal koşullarda erken diyastolik doluşu etkileyen en önemli faktör, sol ventrikülün gevşeme hızıdır. Özellikle genç insanlarda LV relaksasyon hızlı, LV restore edici güçler belirgindir ve LV dolumunun büyük bölümü (%70-90) erken diyastolde olur. Sol atriyum basıncı daha az önemlidir. Hızlı doluşun sonucunda sol ventrikül basıncı yükselir ve bir an için sol atriyum ve ventrikül basınçları eşitlenerek transmitral akım durur. Geç diyastolde atriyumun kasılması sol atriyum basıncının yeniden sol ventrikül basıncını geçmesini ve geç diyastolik ikinci akımın oluşmasına (A akımı) neden olur. Yaşın ilerlemesi ile birlikte LV relaksasyon, sistolik kan basıncı ve LV kitlesindeki artışla beraber yavaşlar ve atriyal kontraksiyon sırasında meydana gelen dolumun oranı artarak 65 yaşlarında tipik olarak %30-40' a ulaşır.

2.8.2.Normal Mitral Akımlar

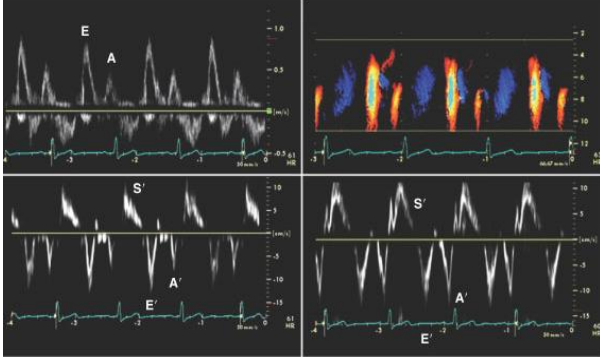
Diyastolik doluş sıklıkla mitral pik akım hızları olan erken diyastolik E akım hızı, geç atriyal kontraksiyonun oluşturduğu pik A akım hızı ile E/A oranlarının ölçülmesi ile sınıflandırılmaktadır. Doppler kayıtlarında E ve A akım hızlarının güvenilir olması için kayıtların doğru bir şekilde yapılması gerekmektedir. Taşikardi ve birinci derece AV blok A

ve E akımlarının birbirine çok yaklaşmasına hatta füzyona yol açarak kaydedilememesine neden olur. Bu koşullarda zirve akım hızları ile E/A oranları ayırt edilemez. Erken diyastolik doluşun deselerasyon zamanı (DT) sol ventrikül gevşeme hızını yansıtır. E akımının pik yaptığı noktadan akımın bazal çizgi ile bulunduğu noktaya kadar geçen süredir. Normal diyastolik doluşu olan kişilerde (50 yaş altı) DT 220 msn'den daha kısadır. Relaksasyon anormalliği olan hastalarda, DT uzamış olarak saptanır çünkü LV basıncı orta ve geç diyastole kadar azalmaya devam eder; LV ve LA basınçlarının eşitlenmesi uzun zaman alır. Sağlıklı genç bireylerde, kuvvetli LV relaksasyonu ve elastik recoil' e bağlı hızlı doluş sonucunda DT kısılır. Sol ventrikül kompliyansının azaldığı veya diyastol sonu basıncının çok artmış olduğu koşullarda da kısalmış olarak kaydedilir. IVRT aort kapağının kapanmasından mitral kapağın açılmasına kadar geçen süre olarak tanımlanmaktadır. Genellikle uzunluğu DT' ye paralel göstermektedir, anormal relaksasyonda uzamakta; hızlı relaksasyon veya LV doluş basınçları arttığında ise kısalmaktadır. Atriyal Kontraksiyon ile gelişen mitral akımın süresi, LV diyastol sonu basıncını (LVEDP) tahmin etmede yararlıdır çünkü yüksek LVEDP değerlerinde bu süre kısalmaktadır (60,61). Uzamış değerler 30 yaşın altında >90 ms, 30-50 yaş arasında >100 ms, 50 yaşın üzerinde >105 ms'dir.

2.8.3. Mitral Annulüs Velositeleri

Mitral annulüs hareketleri M-mod EKO ile değerlendirilebilmekle beraber, DTI ile mitral annulüsün longitudinal velositelerinin kayıt edilmesi bir başka değerlendirme yöntemidir (62,63). Bu velositeler apikal dört boşluk görüntüde mitral annulüsün medial ve lateral kısmına 2-5 mm örnek hacmin yerleştirilmesi ile ölçülmektedir. Normalde üç ayrı velosite tanımlanmaktadır: sistolik (S'), erken diyastolik (E'), geç diyastolik (A') velositeler. Ek olarak izovolumetrik ve middiyastolik velositelerde kayıt edilebilir. E' velositesi diyastolik doluş paternlerinin sınıflandırılmasında ve doluş basınçlarının tahmininde önemli rol oynamaktadır. Ayrıca Konstriktif Perikardit ve diğer Miyokardiyal Diyastolik Kalp Yetmezliklerinin ayırt edilmesinde yardımcı olmaktadır. A' velositesinin üzerinde daha az çalışmakla beraber LA fonksiyonu ile korele olduğu gösterilmiştir (64). E' velositesi, miyokardiyal relaksasyonu yansıtmaktadır. Normalde egzersiz veya preloadun arttığı durumlarda artış gösterir. Buna karşın bozulmuş relaksasyonu olan hastalarda E' velositesi azalır. Ve preload artışında beklenen kadar artış gözlenmez. Bu nedenle E' velositesindeki azalma diyastolik disfonksiyonun en erken değişen göstergesidir (62,64). E' velositesinde yaşla birlikte bir azalma gözlenir, hatta mitral E' dalgasından bile önce gerçekleşir. E'

velositesinin düşük olması, yüksek dolum basınçlarından dolayı mitral E velositesinin yüksek olması neticesinde elde edilen E/E' oranı, LV doluş basıncı ve pulmoner kapiller kama basıncı (PCWP) ile korelasyon göstermektedir (65). Lateral annulüsten alınan E' velositesi (≥ 15 cm/sn) mediyal annulüsten alınan E' (≥ 10 cm/sn) velositesinden yüksektir (Şekil 4).



Şekil 4. Mitral inflow (üst-sol), renkli M-mod (üst-sağ) ve mitral annulus DTI (alt-sol; lateral annulus, alt-sağ;mediyal annulus)) normal ekokardiyografik patternleri. S'; mitral annulus sistolik velosite, E'; mitral annulus erken diyastolik velosite, A'; mitral annulus geç diyastolik velosite

2.8.4. Hastalık durumlarında LV Dolu m Pate rnleri

LV dolu m paternlerinde üç temel anormallik bilinmektedir ve bunlar LV diyastolik özellikler, dolu m basınçları ve prognozda ki de ğiş iklikler ile ba ğ lantılıdırlar.

En yaygın görülen ve en az anormal patern, normal LA basıncı varlığında bozulmuş LV relaksasyona ba ğ lı ortaya çıkan erken diyastolde azalmış dolumdur (Bozulmuş relaksasyon paterni). Relaksasyon bozukluğunda erken diyastolik doluş ve belirgin kompensatuar atriyal kontraksiyon izlenir ve E/A oranı birden küçük bulunur. E dalga deselerasyon zamanı (DT) ve IVRT uzamıştır (ş ekil 5). Bu paterne sahip hastalarda genelde istirahat halinde minimal semptom saptanırken egzersiz sırasında fonksiyonel kısıtlılık saptanabilir. Bir çok durumda bu kısıtlılık, azalmış diyastol sonu hacme ve La basıncında yükselmeye neden olan, daha hızlı kalp atımlarında erken ve geç diyastolik dolumun prematür füzyonuna ba ğ lıdır (3).

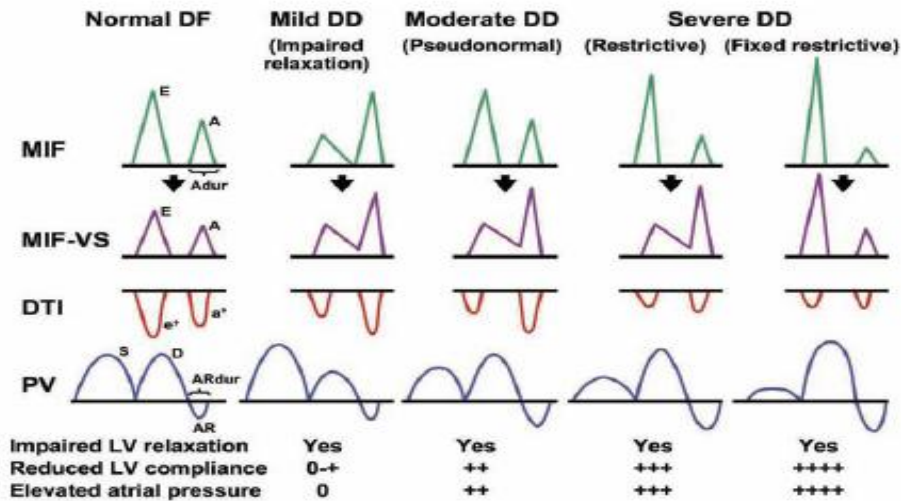
İkinci anormal LV dolu m paterni, LV dolu m paterni normal gö zükmesine ra ğ men orta derecede diyastolik anormalliklerin oldu ğ una iş aret etmek için “Pseudonormalizasyon” olarak isimlendirilmiştir. Görünürde paradoksal olan bu durum bozulmuş LV relaksasyonun erken diyastolik dolu m üzerine etkisi ile birlikte LV kompliyansındaki orta düzeyli azalma ve LA basıncında artış oldu ğ u durumda ortaya çıkar (3). Yüksek LA basıncı nedeniyle, relaksasyon

bozuk olmasına rağmen erken doluş artmıştır ve tipik gecikmiş relaksasyon paterni maskelenir. Bu paternde, relaksasyon ve kompliyans anormalliği birliktedir. E/A oranı >1 olmasına rağmen normal doluştan kısa DT olmasıyla ayrılır (Şekil 5). Pseudonormal LV dolumu olan hastalar bozulmuş LV relaksasyon ve restriktif tip fizyoloji arasında olan bir orta derecede kısıtlılığa sahiptir. Bu grupta yeni başlangıçlı atriyal fibrilasyon sıktır.

Üçüncü ve en anormal LV dolum paterni “restriktif” olarak adlandırılmaktadır. Sol ventrikül kompliyansı ileri derecede azaldığında, LA basıncı belirgin artar ve erken diyastolik doluş bariz hızlanır ($E/A \gg 1$). Bu doluş paterninde sol ventrikül basıncı anormal artmıştır ve akım deselerasyonu hızla kesilir. Bazı restriktif patern gösteren vakalarda, diyastolde sol ventrikül basıncı, LA basıncını aştığında middiyastolik mitral regürjitasyonu görülebilir. Bu paterne sahip hastalar ciddi şekilde semptomatiktir, belirgin fonksiyon bozukluğu gösterir ve prognozları kötüdür (3) (Şekil 5).

Pulmoner venöz doluş paternlerinin analizi, sol ventrikülün diyastolik fonksiyonları için ikinci bir pencere sağlar (66). S dalgası sol ventrikül sistolü esnasında oluşur ve atriyal relaksasyon ile mitral anulusun hareketinden etkilenir. D dalgası, sol ventrikül diyastolü esnasındaki sol ventrikül doluşunu yansıtır. A dalgası ise, atrial kontraksiyon esnasında meydana gelir. A dalgası sol ventrikül kompliyansını gösterir.

Pulmoner venöz akımları incelemenin önemli bir endikasyonu, normal doluş paterniyle psödonormalizasyonun ayırt edilmesidir “Psödonormalizasyon” da artmış diyastolik basınç ve sol ventriküldeki sertleşme nedeniyle atriumların “afterload”u artar ve atrial kontraksiyonlar esnasında kan temel olarak pulmoner venlere kaçar. Sonuç olarak, daha büyük ve uzun süreli A dalgası oluşur (Şekil 5).



Şekil 5. PW Doppler mitral (MIF) ve pulmoner venöz (PV) akım hız paternlerini, Valsalva manevrasına (MIF-VS) verilen yanıtı ve mitral annüler doku Doppler görüntüleme bulguları (DTI) ile ilişkilendiren LV dolum paternlerinin özeti.

2.8.5. LV boyutu

Diastolik kalp yetmezliğinin bir alt grubunda değişken sol ventrikül boyutları olmasına rağmen, çoğu hastada kalp boyutları normal sınırlardadır (67).

2.8.6. LV hipertrofisi

Normal ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliğinde primer olarak sol ventrikül hipertrofisinin olduğu düşünülmesine rağmen, LV kitlesiyle ilgili yapılan ekokardiyografik çalışmalarda hastaların % 50 den azı sol ventrikül hipertrofi kriterlerini karşılar (68,69,70). Diastolik kalp yetmezliğinde hastalarda ortalama olarak artmış rölatif duvar kalınlığı ve artmış kitle volüm oranı tespit edilir.(68) Fakat bu bulgu normal sol ventrikül kitlesi varlığında tespit edilir. Sonuç olarak geleneksel bilgilere rağmen diastolik kalp yetmezliğinde sol ventrikül hipertrofisi değişkendir.

2.8.7. Sol atrial genişleme

Artmış sol atrial boyutu veya volümü genellikle diastolik kalp yetmezliğinde mevcuttur.(70,71)

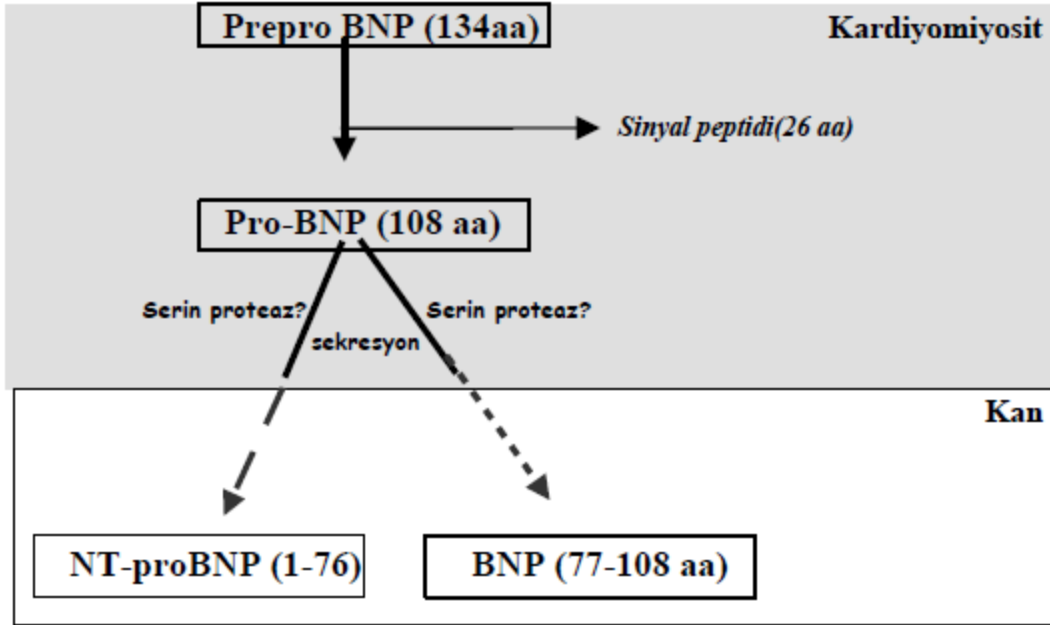
2.8.8.Pulmoner hipertansiyon

Sistolik kalp yetmezliğinde kronik venöz hipertansiyona bağlı olarak pulmoner arterial hipertansiyon gelişir. Benzer durum diastolik kalp yetmezliğinde de gelişebilir.Şonuçta pulmoner hipertansiyonun göstergesi olarak artmış triküspit yetmezlik velositesi diastolik kalp yetmezliğinde yaygındır.Kalp yetmezliğinde artmış kronik venöz hipertansiyon; pulmoner basınç üzerinde direkt hemodinamik etkilere sahiptir ve reaktif pulmoner hipertansiyona neden olur.Zamanla kronik venöz hipertansiyon vasküler remodelinge(konjestif pulmoner vaskülopati) ve geridönüşümsüz pulmoner hipertansiyona neden olur.Bu değişiklikler sistolik kalp yetmezliğinde ve mitral kapak hastalıklarında iyi tanımlanmıştır fakat diastolik kalp yetmezliğinde de gözükabilir.Normal ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliğinde ciddi pulmoner hipertansiyon prevalansı % 50 ye yakındır.(72)

2.9.NATRIÜRETİK PEPTİDLER VE KALP YETMEZLİĞİ

2.9.1.Giriş

Domuz beyninden 1980’li yıllarda elde edilen ‘brain’ natriüretik peptid (BNP), natriüretik peptid ailesinin bir üyesidir. Diğer üyeler atrial natriüretik peptid (ANP),C-tipi natriüretik peptid (CNP) ve Dendroaspis natriüretik peptid (DNP)’dir. Her biri prohormon olarak sentezlenir.Birtakım işlemlerden geçerek sistin köprüsü ile birbirine bağlanan farklı sayı ve dizilimde aminoasit içeren olgun hormon haline dönüşürler.Bunlardan ANP ve BNP sirkülasyona salınan kardiyak hormonlardır. CNP daha çok lokal hormon olarak görev yapar ve en çok santral sinir sistemi ile vasküler endotelde bulunur.Dendroaspis natriüretik peptid ise insan plazmasından ve atrial miyokard’tan son yıllarda izole edilmiş olup insanlardaki fonksiyonu tam olarak bilinmemektedir. Brain natriüretik peptid 108 aminoasitlik bir prohormon olarak sentezlenir ve daha sonra 32 aminoasitlik BNP ve N-terminal BNP(N-BNP)’ye parçalanır.(73,74)



Şekil 6: Myositlerden, NT-Pro BNP ve BNP sentezi

Hem atrium hem de ventriküllerden sentezlenen ANP’nin tersine ,plazma BNP’nin temel kaynağı ventriküllerdir.Bu nedenle BNP’nin ventrikül hastalıklarında duyarlılığı ve özgüllüğü daha fazladır (75,76). Atrial natriüretik peptid depo granülleri içinde bulunur ve egzersiz gibi minör bir uyararla bile kan dolaşımına salınır. ‘Brain’ natriüretik peptid’in ise çok azı depo granüllerinde bulunur. Salınım kontrolü ANP’de olduğu gibi depo granüllerden

kana verilme aşamasında değildir. ‘Brain’ natriüretik peptid’in sentezi genomik kontrol ile olur. Sentez için en önemli uyarıcı basınç ve volüm yükünün oluşturduğu miyosit gerilimidir (77). Uyarı geldiğinde hızlı dönüşümlü TATTTAT (T:timin,A:adenin nükleotidi) nükleik asit dizilimine sahip olan gen sayesinde BNP, basınç ve volüm yükü ile orantılı olarak patlamalar şeklinde sentezlenir (78). Bu nedenle BNP’nin plazma düzeyinin artması için belli bir süre gerekmektedir. Ayrıca kalp hızı artışı, glukokortikoidler, tiroid hormonları, endotelin-I ve anjiyotensin-II de BNP sentezini uyarabilmektedir. Brain natriüretik peptid parçalanmaya ANP’den daha dayanıklı olup, plazma yarılanma ömrü de daha uzundur (yaklaşık 18-22 dk). ‘Brain’ natriüretik peptid, reseptör aracılığı ile hücre zarından granüller halinde alınıp sitoplazmada parçalanarak (endostoz) veya böbrek ve damar endotelinde bulunan çinko içeren endopeptidazlarla yıkılarak plazmadan temizlenir (79).

2.9.2. BNP’nin Etkileri

BNP santral ve periferik sinir sistemini etkileyerek sıvı elektrolit dengesini düzenler. BNP’nin diüretik, natriüretik, vazodilatör etkileri vardır. Diürez ve natriürez renal hemodinamiyi etkileyerek veya direkt tübüler etki ile olur (80). Afferent arteriyolar dilatasyon ve efferent arteriolar vazokonstriksiyon ile glomerüler filtrasyon hızını artırır. Proksimal tübüldeki anjiyotensin II aracılığı ile olan su ve sodyum reabsorpsiyonunu, toplayıcı kanalda da vazopressinin etkisini bloke ederek natriürez ve diürezi artırır. Vasküler düz kasta relaksasyon yaparak arteriyal ve venöz dilatasyona neden olur. Ayrıca miyokartta fibrotik ve proliferatif süreci önler (81,82,83). Vazodilatör etkisi ile periferik vasküler direnci azaltarak kardiyak debiyi artırır, doluş basınçlarını ve PCWP’ni düşürür. Ayrıca BNP santral ve periferik sempatik sinir sistemini inhibe eder (84). Vagal tonusu artırır, renin-aldosteron salınımını önler, endotelin ve anjiyotensin II’nin etkilerini bloke eder (85). Plazma BNP düzeyi, sol ventrikül kompliyansının azalmasına bağlı olarak yaşla birlikte artmaktadır. Ortalama BNP düzeyleri 55-64 yaş arasında 26.2 ± 1.8 pg/ml, 65-74 yaş arasında 31.0 ± 2.4 pg/ml, 75 yaş üzerinde ise 63.7 ± 6.0 pg/ml olarak bulunmuştur. Kalp yetersizliği (KY) bulunan kadınlarda BNP düzeyleri aynı yaş grubundaki erkeklere göre daha yüksektir (86).

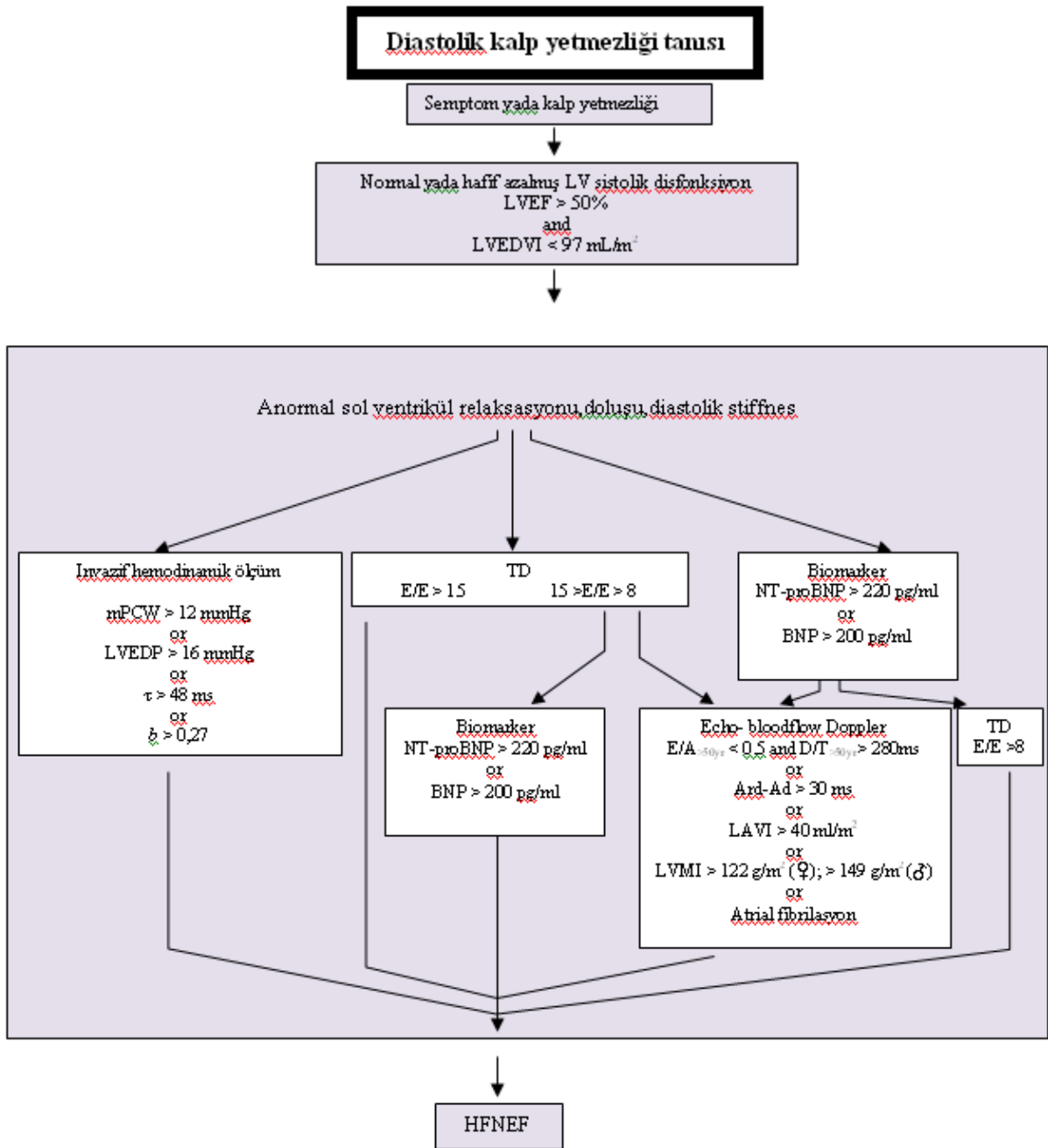
2.9.3. LV Diyastolik Disfonksiyonu, Hipertansiyon ve BNP

Aort darlığı, hipertrofik kardiyomiyopati, hipertansiyon, restriktif kardiyomiyopati gibi LV diyastolik disfonksiyonu (LVDD) oluşturan hastalıklarda BNP artabilmektedir (87,88). Ancak bu artış sistolik disfonksiyona göre daha azdır. BNP düzeyleri diyastolik disfonksiyonun şiddeti ile ilişkili olarak artmaktadır. Lubien ve ark(89) restriktif doluş paterni gösteren hastalarda BNP düzeylerini (428 pg/ml), gevşeme bozukluğu olanlara göre (230 pg/ml) daha yüksek bulmuştur. Ek olarak artmış BNP düzeyi hipertansif hastalarda artmış sol ventrikül relaksasyon zamanı, artmış sol ventrikül end diastolik basınç ve artmış sol ventrikül kitle indexi ile ilişkilidir (90). Özellikle sol ventrikül hipertrofisi olan HT hastalar, normotansif kişilere göre daha yüksek BNP plazma seviyesine sahiptir ((91,92,93) ve plazma BNP düzeyi ile sol ventrikül kitlesi arasında pozitif korelasyon mevcuttur (94). İzole diyastolik disfonksiyonda BNP'nin tanı koymadaki değeri sistolik disfonksiyondaki gibidir. Klinik olarak anlamlı LVDD'nin dışlanmasında 57 pg/ml'den düşük olan BNP düzeyleri % 100'lük negatif prediktif değere sahiptir. Klinik olarak KY bulunan ve normal LV fonksiyonu bulunan hastalarda LVDD'nin en güçlü prediktörünün BNP olduğu saptanmıştır. BNP tek başına sistolik ve diyastolik disfonksiyonu ayırt edememekle birlikte birlikte, ekokardiyografi ile sistolik fonksiyonların normal bulunduğu durumlarda düşük BNP düzeyleri klinik olarak LVDD olasılığını dışlar.

2.10. DİASTOLİK KALP YETMEZLİĞİNİN TANISI

Diastolik kalp yetmezliğinin tanısında ilk basamak kalp yetmezliğinin semptomlarını ortaya koymaktır ve olanak varsa BNP düzeyini belirlemektir. İkinci basamak sol ventrikül fonksiyonlarının objektif değerlendirilmesi ve ana etiyolojiyi belirlemek için görüntüleme yöntemlerinin kullanılmasıdır. Üçüncü basamak remodelingin varlığını göstermek (artmış ventriküler volum) ve en son disenkroni, aritmi, metabolik ve elektrolit değişiklikler gibi tabloyu kötüleştiren nedenlerin ortaya konmasıdır (95).

ESC guideline diastolik kalp yetmezliğinin tanısını ortaya koyan bir algoritma yayınlamıştır (şekil 3). Diastolik kalp yetmezliği tanısı için 3 gerekli madde bildirmiştir. 1: kalp yetmezliği semptom ve bulguları 2. Ejeksiyon fraksiyonunun % 50 nin üstünde olması 3: Diastolik disfonksiyonun kanıtları (relaksasyon, doluş ve sertlik)



Şekil 7. Diastolik kalp yetmezliğinden şüphelenilen hastalarda tanı algoritması. LVEDVI, sol ventrikül end-diastolik volüm indeksi; Mpcw, ortalama pulmoner kapiller wedge basıncı; LVEDP, sol ventrikül end-diastolik basınç; τ , sol ventrikül relaksasyonu zaman sabiti; β , sol ventrikül sertliği sabiti; TD, doku doppler; E, erken mitral kapak akım hızı; NT-proBNP, N-terminal proBNP; BNP, brain natriüretik peptid; E/A, erken mitral akım hızının geç mitral akım hızına oranı; DT, deselerasyon zamanı; LVMI, sol ventrikül kitle indeksi; LAVI, sol atrial volüm indeksi; Ard, pulmoner ven reverse atrial sistol akım süresi; Ad, mitral kapak atrial dalga akım süresi.

2.11. DİASTOLİK DİSFONKSİYON VE DİASTOLİK KALP YETMEZLİĞİNİN TEDAVİSİ

Diastolik kalp yetmezliğinin tedavisi; kan basıncının normalize edilmesi, sol ventrikül hipertrofisinin geriletilmesi, taşikardinin önlenmesi, semptomların düzeltilmesi ve atrial kontraksiyonun devamının sağlanmasını kapsar.

2.11.1. Kan basıncı kontrolü

Koruyucu strateji olarak diastolik kalp yetmezliğinin insidansının azalmasını erken ve agresif kan basıncı kontrolü ile olduğu bildirilmiştir (96). Bundan sonra diastolik kalp yetmezliğinde hipertansiyonu olan hastalarda, ACE inhibitörleri ve ARB ler tedavinin bir parçası haline gelmiştir (97). Klinik çalışmalar, yaşlı hastalarda aktif hipertansiyon tedavisi ile kalp yetmezliği insidansının % 50 azaldığını göstermiştir (82,83). Yaşlı hastalarda izole sistolik hipertansiyonda düşük doz diüretik kullanımı, kalp yetmezliğine karşı güçlü koruma sağlar (98). Bundan başka 4-5 yıllık periyotta kan basıncı kontrolü ciddi hastalıktan ,sol ventrikül hipertrofisinden ve konjestif kalp yetmezliğinden korur (99).

2.11.2. Sol ventrikül hipertrofisinin gerilemesi

Sol ventrikül hipertrofisi renin –anjiyotensin-aldosteron sisteminin aktivasyonu ile beraberdir(100). Bundan dolayı diastolik kalp yetmezliği tedavisi ACE inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör antagonistleri ve aldosteron antagonistlerini içermelidir. ‘The candesartan in heart failure –Assessment of Mortality and Morbidity’ (CHARM) çalışmasının 3 yıllık programında candesartan plasebo ile karşılaştırılmıştır. Candesartan ile plaseboya karşı mortalitede fark saptanmazken, kalp yetmezliğinden hospitalizasyonda azalma tespit edilmiştir (97). Ayrıca candesartan ile fonksiyonel kapasitede düzelme tespit edilmiştir. ACE inhibitörleri ve ARB ler intersitisyel kollajen birikimi ve fibrizisi anjiyotensin II blokajı ile

azaltırlar. Bu yolla relaksasyon ve ventrikül kompliansı üzerine direkt etkileri mevcuttur (101,102). Hipertansif kalp hastalığında yapılan randomize çift-kör bir çalışmada, ACE inhibitörleri ile sol ventrikül hipertrofisi ve miyokardial fibrozis te gerileme,sol ventrikül diastolik fonksiyonlarda düzelme tespit edilmiştir (103).

2.11.3.Beta bloker ve kalsiyum kanal blokerleri

Diastolik kalp yetmezliğinde beta blokerler; kan basıncını düşürmede, diastolün süresini uzatmada ve sol ventrikül hipertrofisini geriletmede kullanılır (104). Beta blokerler kalp yetmezliğinde kalp hızını düşürür. Ayrıca atrial natriüretik peptid ve BNP konsantrasyonunu azaltır. Beta blokerler kalp yetmezliğinde mortaliteyi azaltır (105).

Kalsiyum kanal blokerleri direkt sitoplazmik kalsiyum konsantrasyonunu azaltarak diastolik fonksiyonlarda iyileşme sağlar. Ayrıca kan basıncını, miyokardial iskemiye ve sol ventrikül hipertrofisini geriletirerek indirekt olarak diastolik fonksiyonlarda düzelme sağlar (106). Kalsiyum kanal blokerlerin diastolik kalp yetmezliğinde semptomlarda ve fonksiyonel kapasitede düzelme sağladığı, klinik çalışmalarda gösterilmiştir (107).

2.12.KORONER SİNÜS

Kalbin venöz drenajı üç farklı yol ile gerçekleşir; Koroner sinüs sistemi, anterior kardiak venler ve Vena cordis minima (108).

2.12.1.Koroner sinüs anatomisi

Koroner sinüs (KS) posterior atriyoventriküler oluğun üstüne ve ona paralel yerleşmiş 3cm uzunluğunda 1cm çapında büyük kardiak venlerin döküldüğü ve kendisi de sağ atriya açılan tübüler bir yapıdır (20). Atriyoventriküler olukta ilerleyen ve sağ atriumun posterioruna dökülen vene büyük kardiak ven denir ve dallarıyla birlikte bu sistem, koroner sinüs sistemi olarak adlandırılır.(109)

KS ün sağ atriya açıldığı yerde küçük bir endokardiyal katlantı olan thebesian kapağı bulunur. Bu ince yapının ekokardiyografik olarak görüntülenmesi zordur. KS sağ atriumun alt posterior bölgesine açılır. Açıldığı bölgeye komşu inferior vena kavanın bölgesi mevcuttur. İnferior vena kava ağzında Eustachian valv bulunur. Eustachian ve thebesian kapakları aynı embriyolojik kökene dayanır. KS duvarı aynı çaptaki bir vene oranla daha kalındır. Bunun nedeni duvar yapısına katılan atriyal miyokardtır. Büyük kardiak venin KS'e

açıldığı yerde Vieussen kapağı denen bir kapak bulunur. Diğer venlerin ağzında da kapaklar olabilir. Bu venler anatomik sınıflandırmalara göre sıralanmıştır. Kardiyoloji literatüründe genelde Anglosakson kökenli terimler kullanılmaktadır. Bu literatüre göre venler, sağ atriyum posterioruna dökülen koroner sinüsün ostiyuma uzaklığına göre sınıflandırılır. Koroner sinüs ostiyumuna yakın olan ilk grup posterior (posterior interventriküler, sol ventrikülün posterior veni), uzak olanlar anterior (sol ventrikül anterior kardiyak venler) ve bu iki grup venler arasında kalanlar posterolateral (sol marjinal venler) venler olarak sınıflandırılır. Anatomik olarak ise bu sistem beş ana ven olarak gruplandırılır ve bunlar kalbin venöz drenajının yaklaşık % 75'inden sorumludur. Bunlar; V.cordis magna; V.cordis media; V.cordis parva; Vv.posterior ventricularis sinister; V.obliqua atrii sinistri.

Koroner sinüse katılan bu venler birçok değişkenlik gösterebilir. Klasik olarak yukarıdaki tarife uyan ve en sık görülen venöz dönüş ancak %39 oranında saptanmıştır.

En sık görülen varyasyon, v.cordis magna ve v.cordis media'nın birleşerek ortak olarak koroner sinüs sistemine açılmasıdır. Diğer venler bazen bulunmayabilir veya farklı şekillerde drene olabilirler (20).

EKO'da parasternal uzun aks, sağ ventrikül inflow penceresinden ve apikal pencereleden görüntülenebilir. Parasternal uzun aks posterior AV olukta görülen Koroner sinüs bu eksende görülen desenden aortanın önünde yer alır ve aortdan farklı olarak her kardiyak siklusa kalple birlikte hareket eder. Normal sinüs ritmindeki bir kişide EKG'deki P dalgasının ardından Koroner sinüs kontraksiyonu görülür. Bu kontraksiyon apikal 2 boşluk görüntüde KS üzerine konan M-mod tekniği ile görüntülenebilir. Atrial kontraksiyonun ardından Koroner sinüs normal çapının yaklaşık % 50'si kadar daralır. En geniş çapı ise ventriküler sistol esnasındadır. Ancak AF'de Koroner sinüs kasılması görülmez. (109). Konjestif kalp yetmezliği olan bir hastada ise belirgin venöz konjesyon varsa Koroner sinüs kasılması ya azalmıştır ya da görülmez. Bu azalma yükselmiş santral venöz basıncın ekokardiyografik bir göstergesidir (110).

KS dilatasyonu daha önce persistan sol superior vena kava, koroner arteriovenöz fistül, ve anormal pulmoner venöz drenaj gibi konjenital hastalıklarda gösterilmiştir. Ancak bu sayılan konjenital anomaliler dışında KS dilatasyonu sağ kalp yetmezlikli hastalarda da görülür. Yapılan bir çalışmada LV sistolik fonksiyonu normal olan 133 hastada ortalama KS çapları; P dalgasından önce ölçülen 8.27 +/-2.5 mm, maksimum KS kontraksiyonu anında ise 4.75 +/- 1.89 mm iken LV sistolik disfonksiyonu bulunan 42 hastanın ortalama değerleri 11.09 +/-3.12 ve 9.63 +/-3.18 mm idi (111).

2.12.2. KS Kan Akımının Doppler Kayıtları:

KS ün kan akım paterni pulse doppler kullanılarak parasternal sağ kalp görüntülerinin sağlandığı pencerden elde edilir. Diğer venlerde olduğu gibi normal akım paterninde daha büyük olan bir sistolik dalga ve daha küçük olan diastolik dalga izlenir. Ancak sağ kalp yetmezliği ve pulmoner hipertansiyonu olan hastalarda sistolik dalganın amplitüdü azalır. KS ağzındaki atrial kontraksiyon sırasında KS'e retrograde kan akışını önlediği sanılmaktadır.

Ancak deneysel olarak gösterilmiştir ki;sağ atrial basınç yükseldiğinde ciddi bir miktar sağ atrial kan KS'e reflü olmaktadır. PHT ve orta derecede triküspit yetmezliği olan hastalarda KS e doğru olan yetmezlik jetinin KS'e reflü olduğu gösterilmiştir (112).

KS kardiyak elektirik uyarıya sekonder kasılabilen tübüler bir yapıdır.SA noddan çıkan bir ritme cevaben kasılır.

2.12.3.Kalp Yetmezliğinde Görülen KS Dilatasyonu

Yapılan çalışmalarda Konjestif Kalp Yetmezliği (KKY) olan ve özellikle sistemik venöz konjesyonun arttığı ve pulmoner arter basıncının yükseldiği hastalarda hafif-orta derecede KS dilatasyonu saptanmıştır. Ancak bu dilatasyon persistan sol superior vena kavada görülen dilatasyon kadar fazla değildir. KS dilatasyonu ile sağ atriyum boyutları ve basıncı arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Ancak sağ ventrikül basıncı ya da TY derecesi arasında korelasyon bulunmamıştır. AF olan hastalardaki dilatasyonun derecesi sinüs ritmindeki hastalara oranla daha fazladır (113).

3. GEREÇ-YÖNTEM

3.1. Hasta seçimi

Çalışma Helsinki bildirgesine uygun olarak yapıldı. Çalışma Dicle Üniversitesi etik kurul onayı alınarak ve hastalardan bilgilendirilmiş gönüllü onam formu alınarak yapıldı. Kliniğimiz Ekokardiyografi laboratuvarına Nisan2010-temmuz2010 tarihleri arasında ekokardiyografi için sevk edilmiş ve çalışmaya alınma kriterlerini karşılayan 158 hasta

alınmıştır. Ekokardiyografi öncesi her hastanın 12 derivasyonlu EKG' si çekildi. Kardiyak risk faktörleri sorgulanıp kayıt edildi. Hastaların New York Heart Association/NHYA' ya göre fonksiyonel sınıflandırması yapıldı. Tüm hastaların boy, kilo, BMI(vücut kitle indeksi) ve koroner arter hastalığının varlığı sorgulanıp kayıt edildi. Hastaların boy ve kilogramları kullanılarak vücut yüzey alanları hesaplandı.

3.2. Çalışmaya alınma kriterleri

1. Başvuru sırasında ekokardiyografik olarak gösterilmiş sistolik fonksiyonları normal olan 45 yaş ve üstü olan hastalar
2. EKG' de normal sinus ritmi mevcut olan hastalar

3.3. Çalışmanın dışlanma kriterleri

1. Kronik böbrek hastalığı
2. Kronik karaciğer hastalığı
3. Malignite varlığı
4. Kalp kapak hastalıkları
5. Konstriktif perikardit ve perikardial effüzyon varlığı
6. KOAH hastaları
7. EKG de atrial fibrilasyonu olan hastalar
8. Sol ventrikül sistolik disfonksiyonu olan hastalar

3.4. Ekokardiyografi:

Çalışmaya alınan tüm hastalara Hewlet-Packard Cardiac Imaging System (Agilent Sonos 4500, Andover, MA) ekokardiyografi cihazı ile 3.5 MHz transduseri kullanılarak ekokardiyografik inceleme yapıldı. İnceleme Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti'nin önerdiği kriterler göz önüne alınarak parasternal uzun eksen ve apikal dört boşluktan ölçümler alınarak yapıldı. Sol atrium çapı parasternal uzun aks ve apikal dört boşluk görüntülerden 3 ölçüm alınarak yapıldı. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu apikal dört boşluk ve iki boşluk görüntülerinden modifiye Simpson yöntemi ile elde edilen ejeksiyon fraksiyonlarının ortalaması ile hesaplandı. Tüm hastalarda standart 2 boyutlu ekokardiyografi, renkli Doppler

inceleme, sürekli ve kesintili Doppler akımları ile mitral anulusun doku Doppler ölçümleri yapıldı.

Standart Doppler akımları: Kesintili Doppler örneği apikal dört boşluk görüntüde mitral kapak uçlarına akıma paralel olarak ($<20^\circ$) yerleştirilip, mitral akım trasesi elde edilerek E dalga akım hızı, A dalga akım hızı, E/A oranı ve E dalgasından DT elde edildi.

DT' yi ölçmek için E dalga akım hızının en yüksek noktası ile azalarak bazal çizgiye indiği nokta arasındaki süre ölçüldü. Mitral kapak E ve A akım hızlarının en yüksek değerleri bulunarak E/A oranı hesaplandı. IVRT ölçümü için örnek volümü mitral kapakçık uçlarına denk gelecek şekilde yerleştirdikten sonra transdüser sol ventrikül çıkış yoluna doğru yönlendirildi. Aort Doppler akımı görüldüğünde aort akımının bittiği nokta ile mitral akımın başladığı nokta arası ölçülerek IVRT bulundu.

Doku Doppler Ekokardiyografi (DTI) : Apikal dört boşluk görüntüde 5 mm'lik doku Doppler örnek hacmi mitral anulusun septal ve lateral kenarlarına yerleştirilerek ölçümler yapıldı. Pulsed dalga doku Doppler hızlarının ölçümü, ekokardiyografi aletinin kazanç ve filtre ayar en düşük, kompres ve rejekt ayar en yüksek konumda iken, hız ayar genellikle 30 ve +30 cm/sn arasında olacak tutuldu. Sırasıyla septal ve lateral duvarların anulus hizasında erken diyastolik tepe (Em), geç diyastolik tepe (Am) hızları ölçüldü.

Diyastolik Disfonksiyon (DD) kriterleri

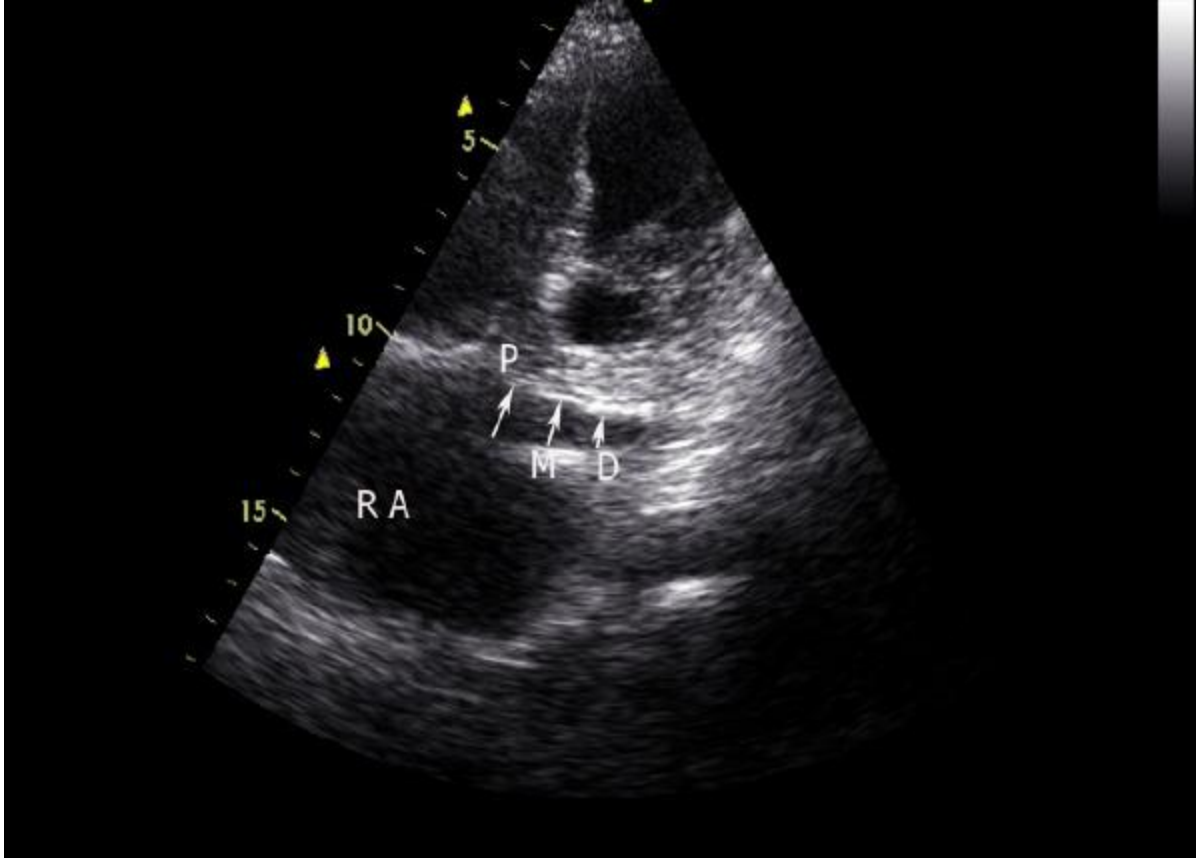
Bozulmuş relaksasyon; Mitral E/A oranı <1 , DT >220 msn, IVRT ≥ 100 msn olması
Psödonormal; Mitral E/A oranı >1 , DT =160 - 200 ms ve IVRT <100 ms ve Valsalva ile E/A <1 olması

Restriktif dolum: Mitral E/A oranı ≥ 2 , DT <160 ms ve IVRT ≤ 60 ms ve Valsalva ile E/A oranının <1 olması

.

3.5. Koroner sinüs ölçümü:

Koroner sinüs ekokardiyografik olarak posterior atrioventriküler olukta sonolüsen bir yapı olarak gözükür. Tübüler bir yapıdır. Maksimum koroner sinüs çapı ventrikül sistolü esnasında olduğu için ölçümler ventrikül sistolü esnasında alınmıştır. Koroner sinüs ölçümü şu şekilde yapıldı. Ortalama koroner sinüs = (proximal KS + midKS + distalKS) / 3 = P + M + D / 3



Şekil 8. Modifiye apikal 4 boşluk görüntüden koroner sinüs ölçümü

3.6.Biyokimyasal analiz

Hastaların kabulü sırasında supin pozisyonda venöz kan örneği alındı. Serum NT-proBNP ölçümü için 5cc kan örneği BD vacutainer SST jel kaplı tüpe alındı. Tüm örnekler 30dk içinde 3000 devirde 10dk santrifüj edildi. Elde edilen plazma örneğinden NT-proBNP düzeyi çalışılmak üzere çalışma sonlanana kadar örnekler -80C de saklandı. Çalışma öncesi örnekler oda ısısında çözülmeye bırakıldı. NT-proBNP ölçümü, Biomedica(Wien,Austria) tarafından temin edilen kompetitif enzim immünoassay ticari kiti ile DSX™ Four-Plate Automated ELISA Processing System, (DYNEX Technologies, Inc. 14340 Sullyfield Circle Chantilly, Virginia 20151-1683. USA) cihazı ile yapıldı. Ölçümler fmo/ml olarak verildi.

3.7.İstatistiksel analiz

İstatistiksel değerlendirme, SPSS 13.0 versiyon Windows programı (SPSS Inc., Chicago, Illionis, USA) kullanılarak yapıldı. Devamlı değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma (SS) olarak ifade edildi. Kategorik değişkenler sıklık yüzdeleri şeklinde verildi. Gruplar arasındaki farklılıkların test edilmesinde kategorik değişkenler için Ki-kare testi, devamlı

değişkenler için student T-testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık p değerinin <0.05 olması olarak değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 98 (%62)'si kadın,60 (%38)'ı erkek olmak üzere toplam 158 hasta alındı. Hastaların 96 (%60.7)'sinde HT,35 (%22)'inde DM hikayesi mevcuttu. Hastaların 29 (%18.3)'unda sigara kullanma öyküsü ve 16 (%10.1)'sında koroner arter hastalığı öyküsü mevcuttu.

Hastalar diastolik fonksiyonları normal olan ve diastolik disfonksiyon tespit edilenler şeklinde iki gruba ayrıldı. Diastolik fonksiyonları normal olan hasta sayısı 37 (%23.4), diastolik disfonksiyonu olan hasta sayısı 121 (%76.6) olarak tespit edildi. Grupların demografik ve klinik özellikleri incelendiğinde DM, koroner arter hastalığı, sigara kullanma öyküsü, vücut kitle indeksi, vücut yüzey alanı her iki grupta benzer özelliklere sahipti ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamakta idi. HT diastolik disfonksiyonu olan grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla idi ($p<0.001$). Yine diastolik disfonksiyon olan grupta istatistiksel anlamlılık düzeyinde kadın hasta daha fazla bulunmakta idi ($p=0.02$). Diastolik fonksiyonları normal olan grupta ise istatistiksel olarak anlamlı erkek hasta daha fazla idi ($p=0.02$). NT-proBNP düzeyleri diastolik disfonksiyonu olan grupta daha fazla idi ($p=0.010$).Çalışma ve kontrol grubuna ait demografik ve klinik özellikler Tablo 2'de özetlenmiştir.

	DD yok (n=37)g	DD var (n=121)	p değeri
Yaş(yıl)	53±5.2	62±9.2	<0.001
Kadın(n,%)	15(%40.0)	83(%68.0)	=0.002
Erkek(n,%)	22(%60.0)	38(%31.0)	=0.002
HT(n,%)	11(%30.0)	85(%70.0)	<0.001
DM(n,%)	8(%21.0)	27(%22.0)	=0.929
Sigara(n,%)	7(%19.0)	22(%18.0)	=0.190
KAH (n,%)	3(%8.0)	13(%10.0)	<0.642
Aile anamnezi(n,%)	1(%2.0)	4(%3.0)	<0.854
VYA(m2)	1.7 ±0.4	1.7±0.17	<0.726
BMI(kg/boy2)	29±10	27±5	<0.406
FK	1.0±0.0	1.69±0.7	<0.001
NT-proBNP	8.99±6.86	13.74±15.60	=0.010

Tablo2: Diastolik disfonksiyonun varlığına göre grupların klinik özellikleri. **HT:** Hipertansiyon, **DM:** Diabetis Mellitus, **KAH:** Koroner Arter Hastalığı, **VYA:** Vücut yüzey alanı, **BMI:** Vücut kitle indeksi, **FK:** fonksiyonel kapasite, **NT-proBNP:** N terminal-probrain natriüretik peptit

Ekokardiografik ölçümler incelendiğinde koroner sinus çapı, diastolik disfonksiyonu olan grupta anlamlı olarak daha geniş izlendi ($p=0.006$). Sol atrium çapı her iki grupta benzer idi ($p=0.309$). Sol ventrikül kitlesi diastolik disfonksiyonu olan grupta daha fazla idi ($p<0.027$). Ekokardiografik ve doppler parametrelerinin her iki gruptaki dağılımı Tablo 3’de özetlenmiştir.

	DD yok	DD var	p değeri
LA çap(cm)	3.45±0.67	3.58±0.57	=0.309
KSC(cm)	0.71±0.13	0.79±0.17	=0.006
LA volum(cm ³)	36±11	39±11	=0.132
LV kitlesi(gr)	202±51	225±68	=0.027
E/E'	5.2 ±1.2	6.7±3.7	<0.001
Mit E dalgası(cm/sn)	74.6±13	65±20	<0.001
Mit A dalgası(cm/sn)	71.2±15	83±14	<0.001
Mit E/A	1.07±0.28	0.78±0.31	<0.001
DT(msn)	183±31	241±47	<0.001
İVRT(msn)	91±13	116±28	<0.001
Mitral E'dalgası(cm/sn)	14.0±2.3	9.6±4.0	<0.001
Mitral A'dalgası(cm/sn)	13.9±14.0	14.8±8.0	<0.001

Tablo 3: Diastolik disfonksiyonun varlığına göre tespit edilen ekokardiografik özellikler. **DT:** Deselerasyon zamanı, **İVRT:** İzovolemik Relaksasyon Zamanı, **LA:**Sol atrium, **KSC:**Koroner sinus çapı, **LV:**Sol ventrikül, **VYA:**Vücut yüzey alanı, **BMI:**Vücut kitle indeksi

Diastolik disfonksiyonu olan hastalar NYHA fonksiyonel kapasitelerine göre gruplara ayrıldığında fonksiyonel kapasitesi 1 olan 54 hasta, 2 olan 50 hasta, 3 olan 17 hasta tespit edildi. Bu üç grubun koroner sinus çapı karşılaştırıldığında fonksiyonel kapasite ile koroner sinus çapı arasında ilişki saptanmadı. İstatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p<0.95$). Benzer şekilde bu üç grubun NT-proBNP değerleri karşılaştırıldığında fonksiyonel kapasite arttıkça NT-proBNP değerlerinin arttığı görülmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p<0.6$). Bulgular Tablo 4 ve Tablo 5'te özetlenmiştir.

Fonksiyonel kapasite (NYHA)	DD var	Koroner sinus çapı	p değeri
1(bir)	54 hasta	78.65cm	<0.95
2(iki)	50 hasta	78.62cm	<0.95
3(üç)	17 hasta	80.00cm	<0.95

Tablo 4: Diastolik disfonksiyonu olan hastalarda fonksiyonel kapasite ile koroner sinus çapı ilişkisi

Fonksiyonel kapasite (NYHA)	DD var	NT-proBNP	p değeri
1(bir)	54 hasta	12.82±12.43(fmol/ml)	<0.6
2(iki)	50 hasta	13.80±12.42(fmol/ml)	<0.6
3(üç)	17 hasta	16.49±21.42 fmol/ml)	<0.6

Tablo 5: Diastolik disfonksiyonu olan hastalarda fonksiyonel kapasite ile NT-proBNP arasındaki ilişki

5. TARTIŞMA

Diastolik disfonksiyonun çok yönlü değerlendirilmesi için, mevcut 2-D ve doppler ekokardiyografik bulgular ile birlikte, diastolik disfonksiyonun etiyolojisinde rol oynayan yaş, cinsiyet, hipertansiyon ,diabet ,koroner arter hastalığı, fonksiyonel kapasite gibi klinik durumların birlikte değerlendirilmesi gerekir. Diastolik disfonksiyonun değerlendirilmesinde çok parametre olmasına rağmen,her parametrenin tek başına spesifitesi ve sensitivitesi düşüktür ve görel olarak hastalarda çelişkili sonuçlar sıklıdır. Sistolik disfonksiyon sonucu gelişen kalp yetmezliğinde, EF' nin ölçümü nedeniyle tanı konulması kolay iken,diastolik disfonksiyon zemininde gelişen kalp yetmezliğinde yerleşmiş tanı araçlarının yetersizliği nedeniyle tanı konulması daha zordur. B-tip natriüretik peptidin kalp yetmezliğinde arttığı iyi bilinmektedir(114). Aort darlığı, hipertrofik kardiyomiyopati, hipertansiyon, restriktif kardiyomiyopati gibi sol ventrikül diastolik disfonksiyona neden olan hastalıklarda da BNP artmaktadır (87-88). BNP tek başına sistolik ve diastolik disfonksiyonu ayırt edememekle birlikte, ekokardiyografik olarak sistolik fonksiyonların normal bulunduğu durumlarda düşük BNP düzeyleri sol ventrikül diastolik disfonksiyonu dışlar. NT-proBNP, BNP ile benzer diagnostik değere sahiptir. BNP'nin plazma değeri ekokardiyografik olarak tespit edilen diastolik disfonksiyon ile koreledir (114). Bizim çalışmamızda da ekokardiyografik olarak sol ventrikül diastolik disfonksiyon tespit edilen grupta NT-proBNP düzeyi, diastolik fonksiyonları normal olan gruba göre daha yüksek tespit edildi ($p=0.010$). Artmış BNP, NT-proBNP düzeyleri kalp yetmezliğinde direkt olarak prognoz, NYHA skoru, intra-ventriküler basınç, pulmoner basınç ile korele iken, kardiyak output ile ters orantılıdır (115).Bizim çalışmamızda ekokardiyografik olarak diastolik disfonksiyon tespit edilen grup fonksiyonel kapasitelerine göre gruplandırıldığında, fonksiyonel kapasite kötüleştikçe NT-proBNP düzeylerinin arttığı görülmesine rağmen sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p<0.05$).

Sistolik kalp yetmezliği ve diastolik kalp yetmezliği arasındaki temel fark artmış ventrikül volümleri ve miyokardial remodeling'e bağlı ventrikül şekil değişikliğidir. Miyokard infarktüsü ve nadir olarak viral miyokardit, ejeksiyon fraksiyonun düşmesine ve ventrikül volümlerinin artmasına neden olur (39). Diastolik kalp yetmezliğinde hastaların çoğunda hipertansiyon hikayesi vardır. Çalışma grubu hastalarımızda da hipertansiyon sıklığı kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0.001$). Laplace kanununa göre afterloadun artışı, ventrikül duvar kalınlığının artmasıyla sonuçlanan sistolik duvar stresini artırır. Böylece artan duvar kalınlığı ventrikül duvar stresini normalize eder. Konsantrik

hipertrofi görelî olarak artmış duvar kalınlığına rağmen ventrikül boyutlarının değışmemesi olarak tanımlanır (116).

Koroner sinus sol atrium ve sol ventrikül arasındaki olukta seyreden 3 uzunluğunda ve 1cm genişliğinde tûbûler bir yapıdır. Normal sinûs ritmindeki bir kişide EKG deki P dalgasının ardından koroner sinûs kontraksiyonu görûlür. Bu kontraksiyon apikal 2 boşluk görûntüde KS üzerine konan M-mod tekniğı ile görûntûlenebilir. Atrial kontraksiyonun ardından Koroner sinûs normal çapının yaklaşık % 50'si kadar daralır. En geniş çapı ise ventriküler sistol esnasındadır. Ancak AF da Koroner sinûs kasılması görûlmez. (109). Koroner sinus kasılmasının atrial kontraksiyona eşlik etmesinin nedeni, koroner sinus duvarının düz kas dokusundan çok, çizgili atrial miyokardiumdan oluşmasıdır (109). Coakley ve King koroner sinus histolojisi ile ilgili yaptığı çalışmada, koroner sinus duvarının çizgili miyokardiumdan oluştuğunu (düz kas değil) tespit etmişlerdir (117). Bir asır önce ünlü anatomist Keith ve 1920 de Papez koroner sinus duvarının çizgili miyokardiumdan oluştuğunu tespit etmişlerdir (109).

Çalışmamızda ekokardiografik olarak diastolik disfonksiyon tespit edilen grupta koroner sinus çapı anlamlı olarak daha geniş bulundu ($p=0.010$). Koroner sinûs çapındaki bu artışın nedeni diastolik disfonksiyonda gelişen remodeling'e koroner sinûs'ün de katılması olabilir. Koroner sinûs çapındaki artış diastolik disfonksiyonun indirekt bir göstergesi olabilir. Ancak bu konuda kesin bir yargıya varabilmek için daha fazla hasta sayıları içeren çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır. Bizim çalışmamızda her ne kadar KS çapı diastolik disfonksiyon ile korele olsa da regresyon analizinde diastolik disfonksiyon KS dilatasyonunun bağımsız bir etkeni olarak bulunmamıştır. Yapılan bir ekokardiografik çalışmada konjestif kalp yetersizliği olan hastalarda hafif derecede ama istatîksel olarak anlamlı ölçüde KS dilatasyonu saptanmıştır (21). Konjestif kalp yetersizliği olan hastalarda yapılan bir nekroskopi çalışmasında da hafif derecede KS dilatasyonu saptanmıştır (22). Yüce ve ark.yaptığı bir çalışmada ekokardiografik olarak saptanan KS dilatasyonunun NYHA fonksiyonel kapasitesi ile olan pozitif korelasyonunu gösterilmiştir (23).

6. SONUÇ

Bu çalışmada sol ventrikül diastolik disfonksiyonu ile koroner sinüs arasındaki ilişki incelendi. Diastolik disfonksiyon tespit edilen hastalarda koroner sinüs istatistiksel anlamlılık düzeyinde daha geniş izlendi. Ancak regresyon analizi yapıldığında koroner sinüs dilatasyonunun bağımsız belirteçleri yaş ve hipertansiyon olarak belirlendi. Koroner sinüs çapının diastolik disfonksiyonu değerlendirmede indirekt bir gösterge olup olmadığını daha net ortaya koyabilmek için geniş hasta sayıları ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. ÖZET

Amaç

Çalışmamızda diastolik disfonksiyon, koroner sinüs ve NYHA fonksiyonel sınıf arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık. Hipotezimiz , koroner sinüs anatomik değişiminin, diastolik disfonksiyonda gelişen yapısal remodeling'in bir parçası olabileceğidir

Çalışma planı

Çalışmaya başvuru anında LVEF>%50 olan ve ekokardiyografik olarak diastolik disfonksiyon tespit edilen 121 hasta (38 erkek, 83 kadın,) alındı. Kontrol grubunu , ekokardiyografik olarak diastolik fonksiyonları normal, EF> %50 olan 37 hasta (15 kadın 22 erkek) oluşturdu. Tüm hastaların ekokardiyografik olarak koroner sinüs çapları ölçüldü. Her hastanın plazma NT-proBNP düzeyleri ölçüldü. Ekokardiyografik olarak ölçülen koroner sinüs çapı, diastolik disfonksiyon ve NT-proBNP, NYHA fonksiyonel kapasite arasındaki ilişki incelendi.

Bulgular

Koroner sinüs çapı diastolik disfonksiyon grubunda anlamlı derecede yüksek bulundu. (0.71±0.13 cm ve 0.79±0.17 cm; p=0.006) NT-proBNP düzeyleri diastolik disfonksiyon grubunda anlamlı derecede yüksek bulundu. (8.99±6.86 fmol/ml ve 13.74±15.60 fmol/ml p=0.010) Diastolik disfonksiyonu olan hastalar arasında , koroner sinüs çapı ve hastaların NYHA fonksiyonel kapasiteleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı. (p<0.95) Diastolik disfonksiyonu olan hastalarda, NYHA fonksiyonel kapasite kötüleştikçe NT-proBNP düzeyleri artmasına rağmen, anlamlı ilişki saptanmadı. (p<0.6)

Sonuç

Ekokardiyografik olarak diastolik disfonksiyon tespit edilen hastalarda koroner sinüs çapı, diastolik fonksiyonları normal hastalardan daha geniştir. Ekokardiyografik olarak koroner sinüsün anatomik değişiminin değerlendirilmesi, diastolik fonksiyonların değerlendirilmesinde ek katkı sağlayabilir.

Anahtar kelimeler; diastolik disfonksiyon, koroner sinüs, NYHA fonksiyonel sınıf

8. SUMMARY

Aims

In our study, we aimed to investigate the relationship between diastolic dysfunction, coronary sinus and NYHA functional capacity. In our hypothesis, echocardiographic assessment of coronary sinus anatomic alteration may be part of remodeling process diastolic dysfunction

Study Design.

The study included 121 patients (38 male, 83 females) who had LVEF > 50% and diastolic dysfunction by echocardiography. The control group consisted of 37 patients (22 male, 15 females), whose LVEF > 50% and who had normal diastolic function by echocardiography. Plasma NT-proBNP levels were measured. Coronary sinus size were measured by echocardiography. All patients were evaluated by echocardiography to examine the relationship between diastolic function, coronary sinus, NT-proBNP and NYHA functional capacity.

Results

Coronary sinus size was significantly increased in the diastolic dysfunction group. (0.71 ± 0.13 cm vs 0.79 ± 0.17 cm; $p=0.006$) NT-proBNP levels were significantly increased in the diastolic dysfunction group. (8.99 ± 6.86 fmol/ml vs 13.74 ± 15.60 fmol/ml $p=0.010$) There was not any relationship between coronary sinus size and NYHA functional capacity in the diastolic dysfunction group. ($p < 0.95$) We obtained that patients whose NT-proBNP levels were high have worse functional capacity but it did not reach statistical significance. ($p < 0.6$)

Conclusion

In diastolic dysfunction group, coronary sinus size was significantly wider than control group. There is an additional important role of the echocardiographic examination of coronary sinus anatomic alteration in the patients who have diastolic dysfunction.

Key Words: ; **diastolic dysfunction, coronary sinus, NYHA functional capacity**

9.KAYNAKLAR

1. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. ACC/AHA. 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): Developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: Endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2005;112(12):e154–e235.
[PubMed: 16160202]
2. American Heart Association. Heart disease and stroke statistics: 2005 update. Dallas, Texas: American Heart Association; 2005.
3. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, et al: Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: Executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 26:1115, 2005
4. Kannel WB: Incidence and epidemiology of heart failure. *Heart Fail Rev* 5:167, 2000
5. Zile MR, Brutsaert DL. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part I: Diagnosis, prognosis, and measurements of diastolic function. *Circulation* 2002;105(11):1387–1393.
[PubMed: 11901053]
6. Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, Evans JC, Reiss CK, Levy D. Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction: prevalence and mortality in a population-based cohort. *J Am Coll Cardiol*. 1999; 33: 1948-55.

7. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction *N Engl J Med*. 2006; 355: 251-9.
8. Senni M, Tribouilloy CM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Evans JM, Bailey KR, Redfield MM.
Congestive heart failure in the community: A study of all incident cases in Olmsted County, Minnesota,
in 1991. *Circulation* 1998;98(21):2282–2289. [PubMed: 9826315]
9. Judge KW, Pawitan Y, Caldwell J, Gersh BJ, Kennedy JW. Congestive heart failure symptoms in
patients with preserved left ventricular systolic function: Analysis of the CASS registry. *J Am Coll
Cardiol* 1991;18(2):377–382. [PubMed: 1856405]
10. Westermann D, Kasner M, Steendijk P, Spillmann F, Riad A, Weitmann K, et al. Role of left ventricular stiffness in heart failure with normal ejection fraction. *Circulation*. 2008; 117 (16): 2051-60.
- 11.Redfield MM,Jacobens SJ,Borlaug BA,et al:Age and gender-related ventricular-vascular stiffening:A community-based study.*Circulation* 112:2254,2005
- 12.Ceia F,Fonseca C,Mota T,et al:Prevalence of chronic heart failure in Southwestern Europe:The EPICA study.*Eur J Heart Fail* 4:531,2002
- 113.Díamond JA, Phillips RA.Hypertensive heart disease,*Hypertens Res* 28:191,2005
- 14.Owan TE,Redfield MM:Epidemiology of dasitolic heart failure.*Prog Cardiovasc Dis* 47:320,2005
- 15.Redfield MM, Jacobsen SJ,Burnett JC jr,et al:Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community:appreciating the scope of the heart failure epidemic.*JAMA* 289:194,2003
- 16.Powell BD,Redfield MM,Bybee KA,et al:Association of obesity with left ventricular remodeling and diastolic dysfunction in patients without coronary artery disease.*Am J Cardiol* 98:116,2006

17. Lester SJ, Tajik AJ, Nishimura RA, Oh JK, Khandheria BK, Seward JB. Unlocking the mysteries of diastolic function deciphering the rosetta stone 10 years later. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 51: 679-89.
18. Maisel A. B-type natriuretic peptide levels: a potential novel “white count” for congestive heart failure. *J Card Fail* 2001;7:183-93.
19. Paulus WJ, Tschöpe C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2007; 28: 2539-50.
20. Karaca M, Dinçkal H. Koroner sinüs anatomisi ve klinik önemi. *Türk Kardiyoloji Derneği Arş*. 2007;35(7):436-440.
21. D’Cruz IA, Johns C, Shala MB. Dynamic cyclic changes in coronary sinus caliber in patients with and without congestive heart failure. *Am J Cardiol*. 1999;83:275-277.
22. Potkin BN, Roberts WC. Size of coronary sinus at necropsy in subjects without heart disease and in patients with various cardiac conditions. *Am J Cardiol*. 1987;60:1418-1421.
23. Yuce M, Davutoglu V, Yavuz S, Sari I, Kizilkan N. Coronary sinus dilatation is associated with left ventricular systolic dysfunction and poor functional status in subjects with chronic heart failure. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2010 Mar 24
24. Murphy JG, Lloyd AM. *Mayo Clinic Cardiology Concise Textbook*. Editör: Erol Ç, 3. Baskı, Ankara: Günes Tıp Kitapevi, 2008.
25. Labovitz AJ, Lewen MK., Kem M, Vandarmael M, Deligönül U, Kennedy HL. Evaluation of left ventricular systolic and diastolic dysfunction during transient myocardial ischemia produced by angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 10; 748. 1987.
26. Little WC, Downes TR. Clinical evaluation of left ventricular diastolic performance. *Prog Cardiovasc Dis*. 32; 273, 1990.
27. Mirshy I, Pasipoularides A. Clinical Assessment of diastolic function. *Prog Cardiovas Dis* 32; 291, 1990.
28. Mirshy I. Assessment of diastolic function: suggested methods and future considerations, *Circulation* 69; 836, 1984.

29. Gillebert TC, Leite-Moreira AF, De Hert SG: The hemodynamic manifestations of normal myocardial relaxation. A framework from experimental and clinical evaluation. *Acta Cardiol* 1997, 52:223-246.
30. Zile MR: Diastolic dysfunction: Detection, consequences and treatment. Part I: Definition and determinants of diastolic function. *Mod Concepts Cardiovasc Dis* 1989, 58:67-71.
31. Hogg K, Swedberg K, McMurray J. Heart failure with preserved left ventricular systolic function: epidemiology, clinical characteristics, and prognosis. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:317-27.
32. Yip GWK, Ho PPY, Woo KS, et al. Comparison of frequencies of left ventricular systolic and diastolic heart failure in Chinese living in Hong Kong. *Am J Cardiol* 1999;84:563-7.
33. Wang M, Yip GWK, Wang A, et al. Tissue Doppler imaging provides incremental prognostic value in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy. *J Hypertens* 2005;23:183-91.
34. Fang ZY, Leano R, Marwick TH. Relationship between longitudinal and radial contractility in subclinical diabetic heart disease. *Clin Sci (Lond)* 2004;106:53-60.
35. Yip G, Wang M, Zhang Y, et al. Left ventricular long axis function in diastolic heart failure is reduced in both diastole and systole: time for a redefinition? *Heart* 2002;87:121-5.
36. Shan K, Bick RJ, Poindexter BJ, et al. Relation of tissue Doppler derived myocardial velocities to myocardial structure and beta-adrenergic receptor density in humans. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:8916.
37. Gibson DG, Brown DJ. Relation between diastolic left ventricular wall stress and strain in man. *Br Heart J* 1974;36:1066-77.
38. Wang M, Yip GWK, Yu CM, et al. Independent and incremental prognostic value of early diastolic annular velocity in patients with impaired left ventricular systolic function. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:272-7.
39. Mann DL, Bristow MR. Mechanisms and models in heart failure: the biomechanical model and beyond. *Circulation* 2005;111:2837-49.
40. Groenning BA, Nilsson JC, Sondergaard L, et al. Antiremodeling effects on the left ventricle during beta-blockade with metoprolol in the treatment of chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:2072-80.

41. Yu CM, Chau E, Sanderson JE, et al. Tissue Doppler echocardiographic evidence of reverse remodeling and improved synchronicity by simultaneously delaying regional contraction after biventricular pacing therapy in heart failure. *Circulation* 2002;105:438–45.
42. Mandinov L, Eberli FR, Seiler C. Diastolic heart failure. *Cardiovascular Research* 45 (2000) 813–825.
43. Nakashima Y, Nii T, Ikeda M, Arakawa K. Role of left ventricular regional nonuniformity in hypertensive diastolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:790–795.
44. Lamb HJ, Beyerbach HP, van der Laarse A et al. Diastolic dysfunction in hypertensive heart disease is associated with altered myocardial metabolism. *Circulation* 1999;99:2261–2267.
45. Obert P, Stecken F, Courteix D, Lecoq AM, Guenon P. Effect of long-term intensive endurance training on left ventricular structure and diastolic function in prepubertal children. *Int J Sports Med* 1998;19:149–154.
46. Koide M, Carabello BA, Conrad CC et al. Hypertrophic response to hemodynamic overload: role of load vs. renin–angiotensin system activation. *Am J Physiol* 1999;276:H350–H358.
47. Sadoshima J, Xu Y, Slayter HS, Izumo S. Autocrine release of angiotensin II mediates stretch-induced hypertrophy of cardiac myocytes in vitro. *Cell* 1993;75:977–984.
48. Susic D, Nunez E, Frohlich ED, Prakash O. Angiotensin II increases left ventricular mass without affecting myosin isoform mRNAs. *Hypertension* 1996;28:265–268.
- 549 Vasan RS, Levy D. The role of hypertension in the pathogenesis of heart failure. A clinical mechanistic overview. *Arch Intern Med* 1996;156:1789–1796.
50. Bronzwaer JG, de Bruyne B, Ascoop CA, Paulus WJ. Comparative effects of pacing-induced and balloon coronary occlusion ischemia on left ventricular diastolic function in man. *Circulation* 1991;84:211–222.
51. Carroll JD, Hess OM, Hirzel HO, Turina M, Krayenbuehl HP. Effects of ischemia, bypass surgery and past infarction on myocardial contraction, relaxation and compliance during exercise. *Am J Cardiol* 1989;63:65e–71e.
52. Poulsen SH, Jensen SE, Egstrup K. Longitudinal changes and prognostic implications of left ventricular diastolic function in first acute

myocardial infarction. *Am Heart J* 1999;137:910–918.

53. Braunwald's Heart Disease A Textbook of Cardiovascular Medicine Eight Edition 2007

54. Zieman SJ, Fortuin NJ. Hypertrophic and restrictive cardiomyopathies in the elderly. *Cardiol Clin* 1999;17:159–172.

55. Paulus WJ, Heyndrickx GR, Nellens P, Andries E. Impaired relaxation of the hypertrophied left ventricle in aortic stenosis: effects of aortic valvuloplasty and of postextrasystolic potentiation. *Eur Heart J* 1988;9(Suppl E):25–30.

56. Hess OM, Villari B, Krayenbuehl HP. Diastolic dysfunction in aortic stenosis. *Circulation* 1993;87:73–76

57. Monrad ES, Hess OM, Murakami T, Nonogi H, Corin WJ, Krayenbuehl HP. Abnormal exercise hemodynamics in patients with normal systolic function late after aortic valve replacement. *Circulation* 1988;77:613–624.

58. Tsang TS, Gersh BJ, Appleton CP, et al: Left ventricular diastolic dysfunction as a predictor of the first diagnosed nonvalvular atrial fibrillation in 840 elderly men and women. *J Am Cardiol* 40:1636, 2002

59. Kitzman DW, Little WC, Brubaker PH, et al: Pathophysiological characterization of isolated diastolic heart failure in comparison to systolic heart failure. *JAMA* 288:2144, 2002

60. Rossvoll O, Hatle L. Pulmonary venous flow velocities recorded by transthoracic Doppler ultrasound: Relation to left ventricular diastolic pressures. *JAAC*, 1993;21:1687-1696.

61. Yamamoto K, Nishimura R, Burnett J Jr, et al. Assessment of left ventricular end-diastolic pressure by Doppler echocardiography. Contribution of duration of pulmonary venous versus mitral flow velocity curves at atrial contraction. *Journal of the*, 1997;10:52-59.

62. Sohn DW, Chai IH, Lee DJ, et al. Assessment of mitral annulus velocity by Doppler Tissue imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function. *JAAC*, 1997;30:474-480.

63. Garcia M, Thomas J, Klein A. New Doppler echocardiographic applications for the study of diastolic function. *JAAC*, 1998;32:865-875.

64. Khankirawatana B, Khankirawatana S, Peterson B, et al. Peak atrial systolic mitral velocity by doppler tissue reliably predicts left atrial systolic function. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 2004;17:353-360.

65. The Echo Manual. OH JK, Seward JB, Tajik AJ. 3th. Edition 2006.

66. Jensen JL, Williams FE, Berlby J, et al. Feasibility of obtaining pulmonary venous flow velocity in cardiac patients using transthoracic pulsed wave Doppler technique: J Am Soc Echocardiogr 10; 60, 1997.
67. Maurer MS, King DL, El-Khoury Rumbarger L, et al: Left heart failure with a normal ejection fraction: Identification of different pathophysiologic mechanisms. J Card Fail 11:177, 2005
68. Kitzman DW, Little WC, Brubaker PH, et al: Pathophysiological characterization of isolated diastolic heart failure in comparison to systolic heart failure. JAMA 288:2144, 2002
69. Kawaguchi M, Hay I, Fetis B, et al: Combined ventricular systolic and arterial stiffening in patients with heart failure and preserved ejection fraction: Implications for systolic and diastolic reserve limitations. Circulation 107:714, 2003
70. Chen HH, Lainchbury JG, Senni M, et al: Diastolic heart failure in the community: Clinical profile, natural history, therapy, and impact of proposed diagnostic criteria. J Card Fail 8:279, 2002
71. Melenovsky V, Borlaug B, Rosen B, et al: Cardiovascular features of heart failure with preserved ejection fraction versus non-failing hypertensive left ventricular hypertrophy in the urban Baltimore community. J Am Coll Cardiol 49:198, 2007.
72. Klapholz M, Maurer M, Lowe AM, et al: Hospitalization for heart failure in the presence of a normal left ventricular ejection fraction: Result of the New York Heart Failure Registry. J Am Coll Cardiol 43:1432, 2004
73. Stein BC, Levin RI. Natriuretic peptides: physiology therapeutic potential and risk stratification in ischemic heart disease. Am Heart J 1998; 135: 914-23.
74. Cheung BM, Kumana CR. Natriuretic peptides-relevance in cardiac disease. JAMA 1998;280: 1983-4.
75. Nagagawa O, Ogawa Y, Itoh H, et al. Rapid transcriptional activation and early mRNA turnover of BNP in cardiocyte hypertrophy. Evidence for BNP as an 'emergency' cardiac hormone against ventricular over load. J Clin Invest 1995; 96: 1280-7.
76. Dickstein K. Natriuretic peptides in detection of heart failure. Lancet 1997; 351: 34.
77. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. N Engl J Med 2002; 347: 161-6.

78. Yoshimura M, Yasue H, Okamura K et al. Different secretion pattern of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1993; 87: 464-9.
79. Davidson NC, Naas AA, Hanson JK, et al. Comparison of atrial natriuretic peptide, BNP and N-terminal proatrial natriuretic peptide as indicators of left ventricular systolic dysfunction. *Am J Cardiol* 1996; 77: 828-31.
80. Levin ER, Gardner DG et al. Natriuretic peptides. *N Engl J Med* 1998; 339: 321-8
81. Richards AM, McDonald D, Fitzpatrick MA, et al. Atrial natriuretic hormone has biological effects in man at physiological plasma concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67: 1134-9.10.
82. Cao L, Gardner DG. Natriuretic peptides inhibit DNA synthesis in cardiac fibroblasts. *Hypertension* 1995; 25: 227-34.11.
83. Itoh H, Pratt RE, Dzau VJ. Atrial natriuretic polypeptide inhibits hypertrophy of vascular smooth muscle cells. *J Clin Invest* 1990; 86: 1690-7.
84. Dloras JS. Sympathoinhibitory effects of atrial natriuretic factor in normal humans. *Circulation* 1990; 81: 1860-73.
85. Burnett JC Jr, Granger JP, Opgenorth TJ. Effects of synthetic atrial natriuretic factor on renal function and renin release. *Am J Physiol* 1984; 247: 863-6.
86. Maisel AS. B-type natriuretic peptide (BNP) levels: diagnostic and therapeutic potential. *Rev Cardiovasc Med* 2001; 2: 13-8.
87. Mizuno Y, Yoshimura M, Harada E, et al. Plasma levels of A- and B-type natriuretic peptides in patients with hypertrophic cardiomyopathy or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2000; 86: 1036-40.
88. Qi W, Mathisen P, Kjekshus J, et al. Natriuretic peptides in patients with aortic stenosis. *Am Heart J* 2001; 142: 725-32.)
89. Lubien E, DeMaria A, Krishnaswamy P, et al. Utility of B-natriuretic peptide in detecting diastolic dysfunction: comparison with Doppler velocity recordings. *Circulation* 2002; 105: 595-601.

90. Yamamoto K, Burnett JC Jr, Jougasaki M, Nishimura RA, Bailey KR, Saito Y, et al. Superiority of brain natriuretic peptide as a hormonal marker of ventricular systolic and diastolic dysfunction and ventricular hypertrophy. *Hypertension* 1996; 28: 988-94.
91. Kohno M, Horio T, Yokokawa K, Murakawa K, Yasunari K, Akioka K, et al. Brain natriuretic peptide as a cardiac hormone in essential hypertension. *Am J Med* 1992; 92: 29-34.
92. Kohno M, Horio T, Yokokawa K, Yasunari K, Ikeda M, Minami M, et al. Brain natriuretic peptide as a marker for hypertensive left ventricular hypertrophy: changes during 1-year antihypertensive therapy with angiotensin-converting enzyme inhibitor. *Am J Med* 1995; 98: 257-65.
93. Nishikimi T, Yoshihara F, Morimoto A, Ishikawa K, Ishimitsu T, Saito Y, et al. Relationship between left ventricular geometry and natriuretic peptide levels in essential hypertension. *Hypertension* 1996; 28: 22-30.
94. Suzuki M, Yamamoto K, Watanabe S, Iwata T. Increase of plasma brain natriuretic peptide precedes the cardiac remodeling in primary elderly hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol* 1998; 47: 343A.
95. Sanderson JE. Heart failure with a normal ejection fraction. *Heart*. 2007; 93: 155-8.
96. Levy D, Larson MG, Vasan RS, Kannel WB, Ho KK. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA* 1996;275(20):1557–1562. [PubMed: 8622246]
97. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, et al. CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: The CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003;362(9386):777–781. [PubMed: 13678871]
98. Kostis JB, Davis BR, Cutler J, et al. Prevention of heart failure by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. SHEP Cooperative Research Group. *JAMA* 1997;278(3):212–216. [PubMed: 9218667]
99. Moser M, Hebert PR. Prevention of disease progression, left ventricular hypertrophy and congestive heart failure in hypertension treatment trials. *J Am Coll Cardiol* 1996;27(5):1214–1218. [PubMed: 8609345]
100. Weber KT. Cardiac interstitium in health and disease: The fibrillar collagen network. *J Am Coll Cardiol* 1989;13(7):1637–1652. [PubMed: 2656824]

101. Angomachalelis N, Hourzamanis AI, Sideri S, Serasli E, Vamvalis C. Improvement of left ventricular diastolic dysfunction in hypertensive patients 1 month after ACE inhibition therapy: Evaluation by ultrasonic automated boundary detection. *Heart Vessels* 1996;11(6):303–309. [PubMed: 9248849]
102. Mitsunami K, Inoue S, Maeda K, et al. Three-month effects of candesartan cilexetil, an angiotensin II type 1 (AT1) receptor antagonist, on left ventricular mass and hemodynamics in patients with essential hypertension. *Cardiovasc Drugs Ther* 1998;12(5):469–474. [PubMed: 9926278]
103. Brilla CG, Funck RC, Rupp H. Lisinopril-mediated regression of myocardial fibrosis in patients with hypertensive heart disease. *Circulation* 2000;102(12):1388–1393. [PubMed: 10993857]
104. Gutierrez C, Blanchard DG. Diastolic heart failure: Challenges of diagnosis and treatment. *Am Fam Physician* 2004;69(11):2609–2616. [PubMed: 15202695]
105. Watanabe K, Juan W, Narasimman G, et al. Betaxolol improves the survival rate and changes natriuretic peptide expression in rats with heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol* 2003;41(Suppl1):S99–S103. [PubMed: 12693380]
106. Satpathy C, Mishra TK, Satpathy R, Satpathy HK, Barone E. Diagnosis and management of diastolic dysfunction and heart failure. *Am Fam Physician* 2006;73(5):841–846. [PubMed: 16529092]
107. Setaro JF, Zaret BL, Schulman DS, Black HR, Soufer R. Usefulness of verapamil for congestive heart failure associated with abnormal left ventricular diastolic filling and normal left ventricular systolic performance. *Am J Cardiol* 1990;66(12):981–986. [PubMed: 2220622]
108. D'Cruz IA. *Echocardiographic Anatomy*, New York Appleton & Lange, 1996 p. 104-107.
109. Ivan A.D'Cruz,M.D.,F.R.C.P Update on echocardiography of coronary sinus anatomy and physiology *Echocardiography* 2003 Jan;20(1):87-95.
110. Cohen BE, Winer HE, Kronzon I. Echocardiographic findings in patients with left superior vena cava and dilated coronary sinus. *Am J Cardiol.* 1979;44:158-161.
111. Snider AR, Port JA, Silverman NH. Venous anomalies of the coronary sinus. *Circulation.* 1979;60(4):721-727.

112. Stewart JA, Franker TD, Slosky DA, Wise NK, Kisslo JA. Detection of persistent left superior vena cava by two-dimensional contrast echocardiography. *J Clin Ultrasound*. 1979;7:357-360.
113. Orsmond GS, Runtenberg HD, Bessinger ES, Moller JH. Echocardiographic features of total anomalous pulmonary venous connection to the coronary sinus. *Am J Cardiol*. 1978;41:597-599.
114. Tschope C, Kasner M, Westermann D, Gaub R, Poller WC, Schultheiss HP. The role of NT-proBNP in the diagnostics of isolated diastolic dysfunction: correlation with echocardiographic and invasive measurements. *Eur Heart J*. 2005;26:2277–2284.
115. Silver MA, Maisel A, Yancy CW, et al. BNP Consensus Panel 2004: A clinical approach for the diagnostic, prognostic, screening, treatment monitoring, and therapeutic roles of natriuretic peptides in cardiovascular diseases. *Congest Heart Fail*. 2004;10(5 Suppl 3):1–30.
116. Grossman W, Jones D, McLaurin LP. Wall stress and patterns of hypertrophy in the human left ventricle. *J Clin Invest* 1975;56(1):56–64. [PubMed: 124746]
117. Coakley JB, King TS: Cardiac muscle relations of the coronary sinus, the oblique vein of the left atrium, and the precaval vein in mammals. *J Anat* 1959;93:30–35