

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

SOL VENTRİKÜL DİYASTOLİK
DİSFONKSİYONUNU BELİRLEMEDE
3D STRAIN EKOKARDİYOGRAFI

Dr. Hasan Tolga ÖZER

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

ANKARA

2018

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

SOL VENTRİKÜL DİYASTOLİK
DİSFONKSİYONUNU BELİRLEMEDE
3D STRAIN EKOKARDİYOGRAFI

Dr. Hasan Tolga ÖZER

UZMANLIK TEZİ

Olarak Hazırlanmıştır

Tez Danışmanı

Prof.Dr. Necla Özer

Doç.Dr. Levent Şahiner

ANKARA

2018

TEŞEKKÜR

Yetişmemde ve bugünlere gelmemde büyük emeği ve desteği olan sevgili annem, babam ve kardeşlerime; en içten sevgi, minnet ve teşekkürlerimi sunarım. Hayatımı anlamlı kılan, çalışma sürecinde gece gündüz yanımda olan ve aynı zamanda bu tezin hazırlanış sürecinde de emeği bulunan sevgili eşim Onur Kargacı'ya teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin hazırlanmasında bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan ve uzmanlık eğitimim boyunca bilimsel ve manevi desteğini esirgemeyen, sonsuz hoşgörü ve sabırla bana her zaman yol gösteren tez danışmanlarım Prof. Dr. Necla Özer ve Doç.Dr. Levent Şahiner'e saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca ilgi ve desteğini esirgemeyen ve yetişmemde büyük emeği olan başta Kardiyoloji Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr Necla Özer olmak üzere diğer bütün değerli öğretim üyelerimize teşekkür ederim.

Hem tezin hazırlanmasında hem de eğitim sürecinde bilgi ve görüşlerinden sıkça faydalandığım, her zaman desteğini gördüğüm Prof. Dr. M.Giray Kabakcı' ya, Prof.Dr. Aslı Pınar'a ve eğitim sürecine benimle birlikte başlayıp hiçbir zaman desteklerini esirgemeyen Kardiyoloji Anabilim Dalı araştırma görevlisi Dr. Cem Çöteli ve Onur Kargacı'ya teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca beraber çalıştığımız tüm Kardiyoloji ve Biyokimya Anabilim Dalı hemşireleri, teknisyenleri ve diğer yardımcı sağlık personeline teşekkür ederim.

Dr. Hasan Tolga Özer

ÖZET

Özer HT. Sol Ventrikül Diyastolik Disfonksiyonunu Belirlemede 3D Strain Ekokardiyografi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Tezi. Ankara, 2018. Diyastolik disfonksiyon, korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği (KEF-KY) gelişiminde önemli bir etkidir. Miyokardiyal disfonksiyonun değerlendirilmesinde ekokardiyografik 3D strain ve strain-rate görüntüleme yöntemi önemli bilgiler sunmaktadır. KEF-KY’de ejeksiyon fraksiyonunun korunmuş olması nedeniyle noninvaziv olarak bu hastalığın tanısının konulmasında güçlükler yaşanmaktadır. Bu çalışmada sol kalp kateterizasyonu yapılmış hastalarda BNP, NT-proBNP, Ghrelin ve ekokardiyografik 3D strain bulgularının diyastolik disfonksiyon ile ilişkileri araştırılmıştır. Çalışmamıza; gerekli endikasyonlarla sol kalp kateterizasyonu ve ekokardiyografi yapılan 78 hasta dahil edildi. Sol kalp kateterizasyonu bulguları, kontrol 3D ekokardiyografi bulguları ve kanda NT-pro BNP ve Ghrelin düzeyleri kaydedildi. Diyastolik disfonksiyonu olan ve olmayan hastalarda demografik özellikler anlamlı farklılık göstermedi. Diyastolik disfonksiyonu olan hastalarda longitudinal 2D ve 3D ortalama strain düzeylerinde mutlak değer olarak azalma saptandı. Ortanca BNP, ortanca NT-proBNP ve ortanca Ghrelin düzeyleri diyastolik disfonksiyonu olan hastalarda yüksek saptandı. Diyastolik disfonksiyonu öngören bağımsız prediktörler; Sol atriyum volüm indeksi (SAVİ) (OR=1,17; p=0,018), 3D strain (OR=1,88; p<0,001), NT-proBNP (OR=1,11; p=0,001) ve Ghrelin (OR=1,40; p=0,001) olarak belirlendi. Diyastolik disfonksiyon parametreleri, ekokardiyografik 2D ve 3D strain düzeyleri ile biyobelirteçlerden BNP, NT-proBNP ve Ghrelin düzeyleri pozitif korelasyon gösterdi. Sonuç olarak, çalışmamızda 3D strain mutlak değerlerindeki azalma ile artan NT-proBNP ve Ghrelin biyobelirteçlerinin diyastolik disfonksiyonu öngördüğü saptandı. Bu parametreler, daha büyük ölçekli çalışmalarda etkinlikleri kanıtlandığı takdirde, KEF-KY tanısını daha kolay hale getirmenin yanında, tanısal algoritmadaki karmaşayı da ortadan kaldırabilir.

Anahtar Kelimeler: NT-proBNP, Ghrelin, Strain, Diyastolik Disfonksiyon

Tezin Yapımında Desteği Olan Kuruluşlar:

Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi (Kod No: THD-2018-16338)



ABSTRACT

3D Strain Echocardiography In Assessing Left Ventricular Diastolic Dysfunction; Hacettepe University, Faculty of Medicine, Cardiology Thesis. Ankara, 2018. Diastolic dysfunction is an important factor in the development of heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF). Strain-rate imaging and 3D strain echocardiography provide important data for the evaluation of myocardial dysfunction. As the ejection fraction is preserved in HFpEF, the diagnosis of this disease with non-invasive methods is difficult. In this study, the relationship of BNP, NT-proBNP, Ghrelin, and echocardiographic 3D strain findings with diastolic dysfunction was investigated in patients undergoing left heart catheterization. Our study is a cross-sectional study and included 78 patients in whom echocardiography was performed, and who underwent left heart catheterization based on relevant indications. The patient data recorded for evaluation included the findings from left heart catheterization, follow-up 3D echocardiography; and the levels of blood NT-proBNP, and Ghrelin. The rate of diastolic dysfunction was 42.3%. Demographic features were not significantly different between the groups of patients with and without diastolic dysfunction. Longitudinal 2D and 3D mean strain as absolute values were observed to decrease more in patients with diastolic dysfunction. The median levels of BNP, NT-proBNP, and Ghrelin levels were higher in patients with diastolic dysfunction. The independent predictors of diastolic dysfunction were determined to be the left atrial volume index (LAVI) (OR = 1.17; $p=0.018$), longitudinal 3D strain values (OR=1.88; $p < 0.001$), NT-proBNP (OR=1.11; $p=0.001$), and Ghrelin (OR=1.40; $p=0.001$), respectively. There was a positive correlation between the diastolic dysfunction parameters and echocardiographic 2D and 3D strain values; and with the biomarker levels, which are BNP, NT-proBNP, and Ghrelin levels. In conclusion, our study found out that the reduced 3D strain absolute values and increased levels of NT-proBNP and Ghrelin biomarkers predicted diastolic dysfunction. If further large-scale studies prove the efficiency of these practical, they may not only allow for making a diagnosis of HFpEF more readily but may also eliminate the confusion in diagnostic algorithms.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	x
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xiii
TABLolar DİZİNİ.....	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kalp Yetmezliği.....	3
2.1.1. Epidemiyoloji.....	3
2.1.2. Etiyoloji Ve Patofizyoloji	4
2.1.3. Sınıflaması	7
2.1.3.1. Ejeksiyon Fraksiyonuna Göre	7
2.1.3.2. New York Kalp Cemiyeti Kalp Yetmezliği Fonksiyonel Sınıflaması ..	8
2.1.3.3. ACC / AHA Kalp Yetmezliği Evrelemesi	9
2.1.4. Tanı	10
2.1.4.1. EKG	13
2.1.4.2. Telekardiyografi.....	13
2.1.4.3. Ekokardiyografi.....	13
2.1.4.4. Kalp Yetmezliği Tanısında Kullanılan Diğer Tetkikler.....	14
2.2. Sol Ventrikül	15
2.2.1. Diyastolik Fazlar.....	16
2.2.2. Diyastolik Disfonksiyonun Değerlendirilmesi	18
2.2.2.1. Mitral Akım Hızları.....	18

2.2.2.2. Mitral Anülüs Velositeleri.....	19
2.2.2.3. Sol Atriyal Volümü.....	19
2.2.2.4. Mitral Flow Propagasyon Velositesi.....	20
2.2.2.5. İzovolumetrik Relaksasyon Süresi.....	20
2.2.2.6. Sol Ventrikül Elastansı.....	20
2.2.2.7. E-E' Zaman Farkı.....	21
2.2.3. Diyastolik Disfonksiyon Evreleri	21
2.2.4. Ekokardiyografik değerlendirme	24
2.2.4.1. M-Mod Ekokardiyografi	24
2.2.4.2. Doku Doppler görüntüleme.....	26
2.2.4.3. Renkli doku doppler.....	28
2.2.4.4. Strain ekokardiyografi.....	29
2.3. BNP ve NT-proBNP.....	34
2.3.1. Sekresyon.....	35
2.3.2. Reseptörler	35
2.3.3. NT- proBNP ve BNP farklılıkları.....	36
2.3.4. Tanıdaki Kullanım Alanları	37
2.3.4.1. Dispne İle İlişkisi	38
2.3.4.2. Asemptomatik SolV Sistolik Disfonksiyonu İle İlişkisi.....	39
2.3.4.3. Diyastolik Kalp Yetmezliği İle İlişkisi	40
2.3.4.4. Kalp Yetmezliği Öyküsü İle İlişkisi.....	40
2.3.4.5. Akut Koroner Sendrom İle İlişkisi.....	40
2.3.4.6. Pulmoner Hastalıklar.....	41
2.3.4.7. Yüksek kardiyak output durumları.....	41
2.3.4.8. Atrial fibrilasyon:.....	41
2.3.4.9. BNP'yi yükselten diğer durumlar	41

2.3.4.10. BNP'nin düşük olduğu durumlar:	42
2.4. Ghrelin.....	43
2.4.1. Etki mekanizması.....	44
2.4.2. Ghrelinin Etkileri	45
2.4.2.1. Kardiovasküler Etkileri	45
2.4.2.2. Ghrelinin Endokrin Etkileri.....	47
2.4.2.2.1. Büyüme Hormonu Salınımına Etkileri	48
2.4.2.2.2. Gastrointestinal Sistem Üzerine Etkileri.....	48
2.4.2.2.3. Ghrelinin İmmün Sisteme Etkisi.....	49
2.4.2.3. Diğer Etkileri.....	50
3. GEREÇ VE YÖNTEM	52
3.1. Hasta Özellikleri ve Çalışma Protokolü	52
3.2. Yöntem	53
3.2.1. Kalp Kateterizasyonu.....	53
3.2.2. Ekokardiyografik Değerlendirme	54
3.2.3. Strain Ölçüm Tekniği	56
3.2.5. Biyobelirteçler	58
3.3. İstatiksel Analiz	58
3.4. Etik Kurul	59
3.5. Çalışmanın Finansmanı	59
4. BULGULAR.....	60
4.1. Temel Demografik Özellikler	60
4.2. Diyastolik Disfonksiyon İle İlişkili Faktörler	60
4.3. Sol Ventrikül Diyastol Sonu Basıncı ve Strain İle İlişkili Bulgular.....	70
4.4. BNP ve Ghrelin Düzeyleri ile İlişkili Bulgular	74
5. TARTIŞMA	76

6. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI.....	87
7. SONUÇ	88
KAYNAKLAR	89
EKLER.....	115



SİMGELER VE KISALTMALAR

2D	: İki Boyutlu
3D	: Üç Boyutlu
A	: Geç Doluş Velositesi
A'	: Geç Diyastolik Velosite
ACC	: Amerikan Kardiyoloji Koleji
ACTH	: Adrenokortikotropik Hormon
AF	: Atrial Fibrilasyon
AgRP	: Agouti Gen-İlişkili Protein
AH	: Atım Hacmi
AHA	: Amerikan Kalp Derneği
AKS	: Akut Koroner Sendrom
ANP	: Atrial Natriüretik Peptit
BNP	: B-Tipi Natriüretik Peptit
BSA	: Vücut Yüzey Alanı
c-GMP	: Siklik Guanozin Monofosfat
CNP	: C-Tipi Natriüretik Peptit
CO	: Kardiyak Output
CRP	: C Reaktif Protein
DEF	: Düşük Ejeksiyon Fraksiyonu
DEF-KY	: Düşük Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetmezliği
DKB	: Diyastolik Kan Basıncı
DM	: Diabetes Mellitus
dp/dtmax	: Zirve Solv Basınç Değişim Oranı
DZ	: Deselerasyon Zamanı
E	: Erken Doluş Velositesi
E'	: Erken Diyastolik Velosite
Ed	: Sol Ventrikül Diyastol Sonu Elastansı
EF	: Ejeksiyon Fraksiyonu
EKG	: Elektrokardiyogram
FK	: Fraksiyonel Kısalma

FSH	: Folikül Uyarıcı Hormonu
GFR	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
GH	: Büyüme Hormonu
GHSR	: Büyüme Hormonu Salgılatıcı Hormon
GHS-R	: Büyüme Hormonu Salgılatıcı Reseptörü
GOAT	: Ghrelin O-Acyltransferase
HKMP	: Hipertrofik Kardiyomiyopati
HR	: Kalp Hızı
HT	: Hipertansiyon
IGF-1	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
IVCT	: İzovolümik Kontraksiyon Zamanı
IVRT	: İzovolumetrik Relaksasyon Süresi
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KEF	: Korunmuş Ejeksiyon Fraksiyonu
KEF-KY	: Korunmuş Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetmezliği
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KY	: Kalp Yetmezliği
LH	: Luteinleştirici Hormon
MBOATs	: Membrane-Bound O-Acyltransferases
MFPV	: Mitral Flow Propagasyon Velositesi
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
Na	: Sodyum
NO	: Nitrik Oksit
NP	: Natriüretik Peptid
NPR-A	: Natriüretik Peptid Reseptör A
NPR-B	: Natriüretik Peptid Reseptör B
NPY	: Nöropeptid Y
NT-proBNP	: N-Terminal Pro B-Tipi Natriüretik Peptit
NYHA	: New York Kalp Cemiyeti
OMT	: Optimal Medikal Tedavi
PCW	: Pulmoner Kapiller Uç Basıncı
PRIDE	: Probnp Investigation Of Dyspnea İn The ED

PVD	:	Pulmoner Ven Diyastolik Dalgası
PVS	:	Pulmoner Ven Sistolik Dalgası
PW	:	Pulse Valve
RAAS	:	Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi
S'	:	Sistolik Velosite
SA	:	Sol Atrium
SağV	:	Sağ Ventrikül
SAV	:	Sol Atrium Hacmi
SAVİ	:	Sol Atriyum Hacim İndeksi
SKB	:	Sistolik Kan Basıncı
SolA	:	Sol Atriyum
SolV	:	Sol Ventrikül
SolV DSB	:	Sol Ventrikül Diyastol Sonu Basıncı
SR	:	Strain Rate
TE-e'	:	E-E' Zaman Farkı
TSH	:	Tiroid Stimüle Edici Hormon
TYV	:	Triküspit Yetersizlik Velositesi
VKİ	:	Vücut Kitle İndeksi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Akut olmayan kalp yetmezliğine yönelik tanı algoritması	12
Şekil 2.2. Diyastolik disfonksiyonun doppler transmitral indekslerinin ölçümü için metodolojik anahat	21
Şekil 2.3. Doku doppler indekslerinin ölçümü için metodolojik anahat.....	23
Şekil 2.4. Strain hesaplanması	30
Şekil 2.5. Strain rate hesaplanması	31
Şekil 2.6. ACC/ AHA kalp yetmezliği evreleri ve BNP düzeyi	38
Şekil 2.7. Ghrelinin moleküler yapısı	43
Şekil 2.8. Ghrelin reseptörü	44
Şekil 3.1. SolV DSB ölçümü	54
Şekil 3.2. Sol atriyumun apikal 4 ve 2 boşluk görüntülerinde alan ve uzunluk ölçümleri.....	55
Şekil 3.3. Strain değerlerinin hesaplanması	57
Şekil 4.1. Diyastolik disfonksiyon olan ve olmayan hastalarda ortalama sol atriyum hacim indeksi dağılımı	62
Şekil 4.2. Diyastolik disfonksiyon olan ve olmayan hastalarda ortalama strain değerlerinin dağılımı.....	63
Şekil 4.3. Diyastolik disfonksiyon olan ve olmayan hastalarda biyobelirteçlerin dağılımı.....	66
Şekil 4.4. Diyastolik disfonksiyonu öngören bağımsız belirteçlerin tanısal performans değerlendirmesi	68
Şekil 4.5. Diyastolik disfonksiyon öngörmede 2D ve 3D strain değerlerinin tanısal performans karşılaştırması.....	69
Şekil 4.6. Strain ve SolV DSB arasındaki ilişkinin saçılım grafiği ile gösterimi	71

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. Ejeksiyon fraksiyonuna göre kalp yetmezliği sınıflaması	8
Tablo 2.2. New York Kalp Cemiyeti'ne göre kalp yetmezliği semptom sınıflaması ..	9
Tablo 2.3. ACC / AHA kalp yetmezliği evrelemesi	9
Tablo 2.4. Kalp yetmezliğinin yakınmaları ve bulguları	10
Tablo 2.4. Diyastolik disfonksiyon sınıflaması	24
Tablo 2.5. BNP ve NT- proBNP farklılıkları	36
Tablo 4.2. Temel demografik bulgular	60
Tablo 4.2. İnvaziv ölçüm bulguları	61
Tablo 4.3. Ekokardiyografik diyastolik fonksiyon ve strain bulguları	64
Tablo 4.4. Biyobelirteçlerin dağılımı	65
Tablo 4.5. Diyastolik disfonksiyon öngören bağımsız belirteçler	67
Tablo 4.7. Demografik bulgulara göre SolV DSB ve strain dağılımları.....	70
Tablo 4.8. SolV DSB ve strain düzeyleri ile ilişkili değişkenler	72
Tablo 4.9. SolV DSB'nı öngören bağımsız belirteçler	73
Tablo 4.10. Demografik bulgulara göre biyobelirteçlerin dağılımı	74
Tablo 4.10. Biyobelirteçler ile ilişkili demografik ve ekokardiyografik bulgular	75

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Semptomatik kalp yetmezliği (KY) olan hastaların yaklaşık yarısında ejeksiyon fraksiyonu (EF) korunmuştur. Korunmuş EF'li (KEF) semptomatik KY olgularında tanıda zaman zaman zorluklar yaşanmaktadır. Diyastolik disfonksiyonun, korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği (KEF-KY) gelişiminde önemli bir etkidir¹. Diyastolik disfonksiyon tanısında kalp kateterizasyonu altın standart olup, 2D ekokardiyografi ile sol ventrikül doluş dinamiği, mitral anüler hareket ve sol atriyum boyutu ölçümü diyastolik disfonksiyonu ortaya koymada önemli parametrelerdir. Miyokardiyal fonksiyonların değerlendirilmesinde kullanılan strain ekokardiyografi, miyokard dokusunda gözle görülür değişiklikler olmadan miyokard deformasyonunu erken dönemde gösterebilen ve son yıllarda kullanımı gittikçe artan bir yöntemdir. Diyastolik disfonksiyon saptanan hastalarda daha bozuk strain değerleri gözlenmektedir¹⁻⁶.

Gelişmiş girişimsel olmayan kardiyak görüntüleme yöntemlerine rağmen KEF-KY'nin ve patofizyolojisinde yer alan diyastolik disfonksiyonun tanısı günümüzde halen bir ekartasyon tanısı olma özelliğini sürdürmektedir. Bu nedenle diyastolik disfonksiyonun tanısında ek göstergelere ihtiyaç duyulmaktadır. Araştırmalarda çoğunlukla yüksek B-tipi natriüretik peptit (BNP) ve N-terminal pro b-tipi natriüretik peptit (NT-proBNP) düzeylerinin diyastolik disfonksiyonu öngördüğü belirtilmekle birlikte⁷⁻¹⁰ daha özgün ve duyarlı biyobelirteçlere gerek duyulmaktadır.

Kardiyovasküler koruyucu etkisi olduğu gösterilen ghrelin düzeylerinin¹¹, aterosklerotik damar hastalığında arttığı¹², KY vakalarında yükseldiği¹³ ve diğer bazı kardiyovasküler hastalıklarda da artış gösterdiği saptanmıştır^{14,15}. Ghrelin ile yapılan önceki çalışmalarda, IGF-1 ve büyüme hormonu üzerinden kardiyovasküler sistem üzerinde; kardiyak indeks ve strok volümünde artış, sempatik sistem inhibisyonu, remodelingden koruma ve kan basıncında düşme gibi birçok etkisinin olduğu ortaya konulmuştur¹⁶. Kalp yetmezlikli hastalarda, yüksek plazma ghrelin seviyesinin kalp transplantasyonu sonrası düştüğü gösterilmiştir¹³. Ghrelinin kontraktiletiyi artırıp, disfonksiyonu azaltarak kalp yetmezliğinde iyileşmeye yol açtığı ve muhtemel

mekanizmanın büyüme hormonu (GH) / insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) üzerinden myokard üzerinde yaptığı hipertrofi olduğu öne sürülmüştür¹⁷.

Bu çalışmada; KEF-KY patogeneğinde önemli rolü olan diyastolik disfonksiyona sahip hastalarda iki boyutlu (2D) ve üç boyutlu (3D) strain ekokardiyografi ile diyastolik disfonksiyon göstergesi olan parametreler (E/E', E/A, deselerasyon zamanı, IVRT gibi) incelenmiştir. Ayrıca son yıllarda düşük ejeksiyon fraksiyonlu (DEF) KY'de artış gösterdiği ortaya konulan NT-proBNP ve ghrelin düzeylerinin bu hastalarda diyastolik disfonksiyonu öngörmeye kullanışlı biyobelirteçler olup olmadığı değerlendirilmiştir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kalp Yetmezliği

Kalp yetmezliği, yapısal ve/veya fonksiyonel bir kardiyak anormallik sonucu istirahat veya efor sırasında azalmış kalp debisi ve/veya artmış intrakardiyak basınçlar sonucunda, nefes darlığı, yorgunluk, halsizlik ve şişlik gibi semptomlarla birlikte, eşlik eden pulmoner raller, periferik ödem ve artmış juguler venöz basınç gibi bulgular ile karakterize klinik bir sendromdur¹⁸.

2.1.1. Epidemiyoloji

Kalp yetmezliği dünyada 20 milyonun üzerinde kişinin etkilendiği ve prevelansı artarak devam eden bir sorundur. Amerikan Kalp Derneği'nin (AHA) 2017 klavuzunda, 2006 yılı itibarıyla Amerika Birleşik Devletleri'nde 6,5 milyon KY'li insanın bulunduğu ve bu sayının 2012'den 2030'a kadar % 46 artacağı tahmin edildiği belirtilmiştir. Gelişmiş ülkelerde yetişkinlerde KY prevelansı, yaklaşık olarak % 2, 70 yaş üzerindeki insanlarda ise yaklaşık % 10 oranında görülmektedir¹⁹. Kalp yetmezliği prevelansı ve sol ventrikül disfonksiyonu yaş ilerledikçe dramatik olarak artmaktadır. Kalp yetmezliği insidansı göreceli olarak erkeklerde fazla olsa da, kadınlarda nispeten daha uzun bir yaşam beklentisi olduğundan, KY olgularının yarısını kadınlar oluşturmaktadır. Gelişen tanı ve tedavi olanaklarına rağmen KY'nin prevelansında artış olup bunun nedeninin miyokard infarktüsü (MI), kalp kapak hastalığı, aritmiler ve diğer kardiyak patolojilerde mevcut tedavi seçenekleri ile hastaların daha uzun yaşamasına imkan verilmesi olduğu düşünülmektedir¹⁹. Kalp yetmezliği hastalarında ölümlerin en sık sebebi, başta ani ölüm ve kötüleşen KY olmak üzere kardiyovasküler nedenlerden oluşmaktadır. Mortalite genellikle düşük ejeksiyon fraksiyonlu KY'de (DEF-KY) korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu KY'den (KEF-KY) daha yüksektir^{20, 21}. Sıklıkla KEF-KY'li hastalardaki hospitalizasyon nedenleri kardiyovasküler dışı sebeplerden kaynaklanmaktadır²².

Türkiye'de yakın zamanda yapılan ve KY prevelansı hakkında bize bilgi sunan HAPPY (Heart Failure Prevalance and Predictors in Turkey) çalışmasında,

Ülkemizde KY sorunu yaşayan ve KY açısından risk faktörleri olan 4 milyon kişinin bulunduğu bildirilmekte ve bunlardan yaklaşık olarak 1,5 milyonun diyastolik kalp yetmezliği olduğu öngörülmektedir. Çalışmada, Türkiye’de genç nüfus batılı ülkelerden daha fazla olmasına karşın, erişkinlerde KY ve asemptomatik sol ventrikül disfonksiyonu prevalansı daha yüksek olarak bulunmuştur. Risk faktörleri ve demografik özellikler açısından diğer ülkelerle benzerlik saptanmıştır. Çalışma sonucunda; asemptomatik sol ventrikül disfonksiyonunun erken tanı ve tedavisi sağlanarak bu disfonksiyonun KY’ne ilerlenmesinin engellenmesiyle lkemizdeki KY prevelansında anlamlı azalmanın sağlanacağı görüşüne varılmıřtır²³.

2.1.2. Etiyoloji Ve Patofizyoloji

Kalp yetmezliği etyolojisinin ve tabloyu şiddetlendiren hastalıkların belirlenmesi özellikle tedavinin planlanmasında ve izlemde önemli yer tutmaktadır. Kalp yetmezliğinin nedenleri arasında intrinsik miyokard hastalıkları, kalbin işyükü artışı, ventrikül doluşunun etkilenmesi, iyatrojenik miyokard hasarının gelişmesi ve aritmiler bulunmaktadır. Akut pulmoner ödem ve kardiyojenik çok nedenleri kronik kalp yetmezliği nedenleri ile benzerdir. Avrupa’da 75 yaş altında kalp yetmezliğinin en sık nedeni koroner arter hastalıęıdır²⁴.

Bu nedenle kalp yetmezliği olan hastaların çoğunluğunda sistolik fonksiyon bozukluğu saptanmaktadır. Kalp yetmezliği etyolojisinde rol oynayan hastalıklar řunlardır²⁴:

1. İnrinsik miyokard hastalıkları
 - İşkemik kalp hastalığı
 - Miyokardit
 - Kardiyomiyopati
 - İnfiltratif hastalıklar (hemokromatoz, amiloidoz, sarkoidoz)
2. Kalbin iř yükü artışı
 - Basınç yükü artışı
 - Sistemik hipertansiyon
 - Pulmoner hipertansiyon
 - Aort veya pulmoner darlığı

- Aort koarktasyonu
- Hipertrofik kardiyomiyopati
- Volüm yükü artışı
 - Mitral veya aort yetmezliği
 - Triküspit yetmezliği
 - Soldan-sağa şantlı konjenital kalp hastalığı (atriyal septal defekt, ventriküler septal defekt, patent duktus arteriozus)
- Yüksek debili kalp yetmezliği
 - Tirotoksikoz
 - Ağır anemi
 - Gebelik
 - Arteriyovenöz fistül
 - Beriberi
 - Paget hastalığı
- 3. Ventrikül doluşunun engellenmesi
 - Kapak akımının engellenmesi: Mitral darlığı, triküspit darlığı
 - Miyokard ve perikard kompliyansının azalması: Konstriktif perikardit, restriktif kardiyomiyopati, kardiyak tamponad, endomiyokardiyal fibroelastozis
- 4. İyatrojenik miyokard hasarının gelişmesi
 - İlaçlar: Adriamisin, disopiramid vb
 - Radyoterapi
- 5. Aritmiler

Kalp yetmezliği popülasyonunun en az yarısında EF düşüktür. Düşük ejeksiyon fraksiyonlu KY, tedavi stratejileri ve patofizyolojisi en iyi anlaşılan KY tipi olup, kılavuzların genellikle odak noktasını oluşturur. Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu KY, DEF-KY'ye göre etiyolojik ve epidemiyolojik açıdan farklılık göstermektedir. Düşük ejeksiyon fraksiyonlu KY hastalarına göre KEF-KY hastaları daha yaşlı, kadın cinsiyet oranı daha fazla ve obezite oranı daha düşüktür²⁵. Bu grup hastalarda hipertansiyon, koroner kalp hastalığı ve atriyal fibrilasyona (AF) ise daha fazla izlenmektedir. Prognoz açısından KEF-KY hastaları, DEF-KY

hastalarına göre daha selim seyirlidir. Kalp yetmezliği etyolojisinin belirlenmesi, tedavi stratejisini belirlemek açısından önemlidir²⁵.

Sol ventrikül (SolV) sistolik işlev bozukluğu bulunan hastalarda, miyokard hasarının ardından geriye kalan kalp kası hücrelerinde ve ekstraselüler matrikste uygunsuz adaptasyona ikincil değişiklikler izlenir. Ventrikül dilatasyonu ile patolojik olarak oluşan yeniden şekillenme (remodeling) ve kasımda azalma bu değişikliklerin doğurduğu sonuçlardır. Sistolik kalp yetmezliği hastaları tedavi edilmediğinde, başlangıçta asemptomatik olsa bile, tipik olarak bahsedilen değişiklikler zamanla giderek kötüleşir, SolV genişler ve EF düşer. İki farklı mekanizmanın bu negatif ilerlemeden sorumlu olduğu düşünülmektedir. Birincisi, ek miyosit ölümüne neden olabilecek yeni olayların gelişmesi (tekrarlayan miyokart enfarktüsü gibi). İkincisi de, nörohumoral aktivasyon gibi, sistolik işlev azalmasının uyardığı sistemik yanıt mekanizmalarıdır. Kalp yetmezliği genellikle azalmış kardiyak output (CO) ve/veya intrakardiyak basıncın artışına bağlı olarak oluşur²⁶. CO da atım hacmi (AH) ve kalp hızının (HR) çarpımından oluşur. Ek olarak ventriküler duvar bütünlüğü, ventriküler kasılma ve kapak sağlamlığı gibi faktörler de kalp debisini etkiler. Kalp yetmezliğinde CO azalır, bunun sonucunda ortalama kan basıncı düşüşüne ve neticede doku perfüzyonunda yetersizliğe neden olur. Vücut doku perfüzyonunu yeterince sağlamak için birkaç adaptasyon mekanizmasını harekete geçirir²⁷. Bu mekanizmalar, Frank-Starling mekanizması (artan önyüke karşı kontraktilitenin artması), miyokard hipertrofisi, nörohumoral sistemlerin aktivasyonu ve miyosit rejenerasyonu ve ölümünden oluşur²⁸. Bu adaptif mekanizmalar başlangıçta faydalı olmasına rağmen, uzun dönemde kısır bir döngü oluşturarak kalp yetmezliğini kötüleştirmektedir²⁷. Kalp yetmezliğinde renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS) ve sempatik sinir sistemi aktive olan temel sistemlerdir. Bu sistemik yanıt mekanizmalarına ikincil olarak, yeni miyokard hasarına ek olarak, böbrekler, kan damarları, kemik iliği, kaslar, akciğer ve karaciğerde de hasara meydana gelir ve kardiyak elektriksel stabilitede bozulmanın da dahil olduğu KY ilişkili pek çok klinik durumu aktive eden patofizyolojik kısır döngü ortaya çıkar. Nörohormonal sistem aktive olup, ortalama kan basıncını artırmak için total periferik direnci artırma yoluna gider. Birçok nörohormon, sodyum ve su tutulumunu artırarak AH'yi en üst seviyeye çıkarır ve Frank-Starling

mekanizması aracılığıyla CO'yu yükseltir. Kalp yetmezliği hastalarında ortalama kan basıncı azalması, sempatik sinir sistemini uyarıp katekolaminlerin salınmasına neden olur²⁹. Bu katekolaminler kalp hızını, kalbin kontraktilitesini artırır ve periferik damarlarda vasokonstriksiyon yapar. Katekolaminler β_1 , β_2 ve α_1 reseptörleri aracılığıyla etkilerini gösterirler ve sonuçta aritmi, EF azalması, taşikardi ve miyokard toksisitesine neden olurlar. β_1 ve α_1 reseptörlerin aktivasyonu ise periferik damarlarda vazokonstriksiyon, sodyum tutulumu ve susuzluk hissi oluşturur, bununla beraber RAAS aktif hale gelir²⁹. Bu aktivasyon, norepinefrin salınımı ve sodyum reabsorpsiyonuna zemin hazırlar ve vasopressin salınımını indükler. Vasopressin de su tutulumu ve vazokonstriksiyona sebep olur. Nörohumoral aktivasyon kalp yetmezliğinin erken evrelerinde kompanzasyona katkı sağlarken uzun dönemde ventriküler remodelinge yol açarak miyokardiyal disfonksiyonu artırır²⁷. Kalp yetmezliğinde etkili tedavilerden çoğunun temelini bu iki temel sürecin engellenmesi oluşturur. Bu değişiklikler, klinik anlamda, yaşam kalitesini ve işlevsel kapasiteyi kötüleştirir, hastane başvurusunu gerektiren dekompanzasyon atak sayısı artışına neden olur ve genellikle pompa yetersizliği veya ventriküler aritmiler nedeniyle erken ölümlere neden olan belirtilerin ortaya çıkması ve kötüleşmesi ile yakından ilişkilidir³⁰.

2.1.3. Sınıflaması

2.1.3.1. Ejeksiyon Fraksiyonuna Göre

Kalp yetmezliği hastaları ejeksiyon fraksiyonuna göre üçe ayrılmaktadır. Ejeksiyon fraksiyonu % 40'ın altında olan grup DEF-KY, % 50 ve üzeri olan grup KEF-KY olarak adlandırılmakta, % 40–49 arası grup sınırdaki (mid-range veya gri zon) ejeksiyon fraksiyonlu KY şeklinde sınıflandırılmaktadır (Tablo 2.1)²⁶. Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu KY tanısı koymak, DEF-KY tanısı koymaktan daha zordur. Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu KY hastalarında genellikle sol ventrikül dilatasyonu görülmez. Bunun yerine artmış dolum basıncının göstergesi olarak sol atrium (SA) boyutlarında ve/veya sol ventrikül duvar kalınlığında artış izlenir. Diyastolik disfonksiyona bağlı olarak gelişen bu duruma, eski sınıflandırmayla, diyastolik kalp yetmezliği de denilir¹⁸.

Tablo 2.1. Ejeksiyon fraksiyonuna göre kalp yetmezliği sınıflaması¹⁸

KY tipi	Kriterler
DEF-KY	1. Semptomlar+Bulgular 2. SolV EF < % 40
Mid-range KY	1. Semptomlar+Bulgular 2. SolV EF % 40-49 3. • Artmış NP düzeyi • Ek kriterlerden en az biri: ➤ Altta yatan yapısal kalp hastalığı ➤ Diyastolik disfonksiyon
KEF-KY	1. Semptomlar+Bulgular 2. SolV EF ≥ % 50 3. • Artmış NP düzeyi • Ek kriterlerden en az biri: ➤ Altta yatan yapısal kalp hastalığı ➤ Diyastolik disfonksiyon

2.1.3.2. New York Kalp Cemiyeti Kalp Yetmezliği Fonksiyonel Sınıflaması

Kalp yetmezliği şiddetini belirlemede çoğu zaman New York Kalp Cemiyeti (NYHA) fonksiyonel sınıflandırması kullanılmaktadır (Tablo 2.2). Bu tanımlama ilk kez 1928 yılında yapılmış olup en son 1994 yılında revize edilmiştir³¹. Bu sınıflandırmada temel alınan noktalar; semptomlar ve egzersiz kapasitesidir. Değerlendirmede hastanın kendi algısı çoğunlukla ön plandadır. Subjektif bir veri olmasına karşın önemli bir mortalite göstergesidir. Bu sınıflamaya göre KY hastaları fonksiyonel kapasiteleri esas alınarak temelde dört sınıf olarak değerlendirilir. NYHA sınıflaması güçlü bir prognoz göstergesi ve risk belirleyicisidir. New York Kalp Cemiyeti sınıflaması daha çok egzersiz intoleransının ve semptomların şiddetini tanımlamak için kullanılır. Semptomların şiddeti ve sol ventrikül

fonksiyonu arasında güçlü bir ilişki olmamakla beraber semptomların şiddeti ile hayatta kalma arasında güçlü bir ilişki saptanmıştır^{32, 33}.

Tablo 2.2. New York Kalp Cemiyeti'ne göre kalp yetmezliği semptom sınıflaması³⁴

Sınıf	Tanım	Terminoloji
I	Fiziksel aktivitede kısıtlama yok. Günlük sıradan aktivite KY semptomlarına sebep olmaz	Asemptomatik sol ventrikül disfonksiyonu
II	Fiziksel aktivitede hafif kısıtlanma var. İstirahatte rahat, ancak, günlük fizik aktivite KY semptomlarına sebep olur	Hafif dereceli kalp yetmezliği
III	Fiziksel aktivitede ciddi kısıtlama. İstirahatte rahat, ancak, günlük sıradan aktivitenin altında KY semptomları oluşur.	Orta dereceli kalp yetmezliği
IV	Semptomlar olmaksızın herhangi bir fizik aktivite yapamaz ya da istirahatle semptomatik.	Ağır dereceli kalp yetmezliği

2.1.3.3. ACC / AHA Kalp Yetmezliği Evrelemesi

Amerikan Kardiyoloji Koleji (ACC) ve AHA, KY kılavuzunda kalp yetmezliğinin ilerleyici sürecini kliniğe yansıtabilmek amacıyla yeni bir sınıflama yayımlanmıştır³⁵ (Tablo 2.3). Bu sınıflamaya göre KY gelişmesi miyokardiyal hasar ile başlar ve bazı risk faktörleri ile yakından ilişkilidir. Bu sınıflamaya göre KY hastaları dört evrede incelenir³⁵.

Tablo 2.3. ACC / AHA kalp yetmezliği evrelemesi³⁵

ACC/AHA KY Evreleri	NYHA
A KY açısından yüksek riskli, ancak yapısal kalp hastalığı veya KY semptomları yok	Yok
B Yapısal kalp hastalığı var ancak KY semptom ve bulguları yok	I
	I
	II
C Yapısal kalp hastalığı var, öyküde ya da halen KY semptomları var	III
	IV
D Özel tedavi şekilleri gerektiren refrakter KY.	IV

2.1.4. Tanı

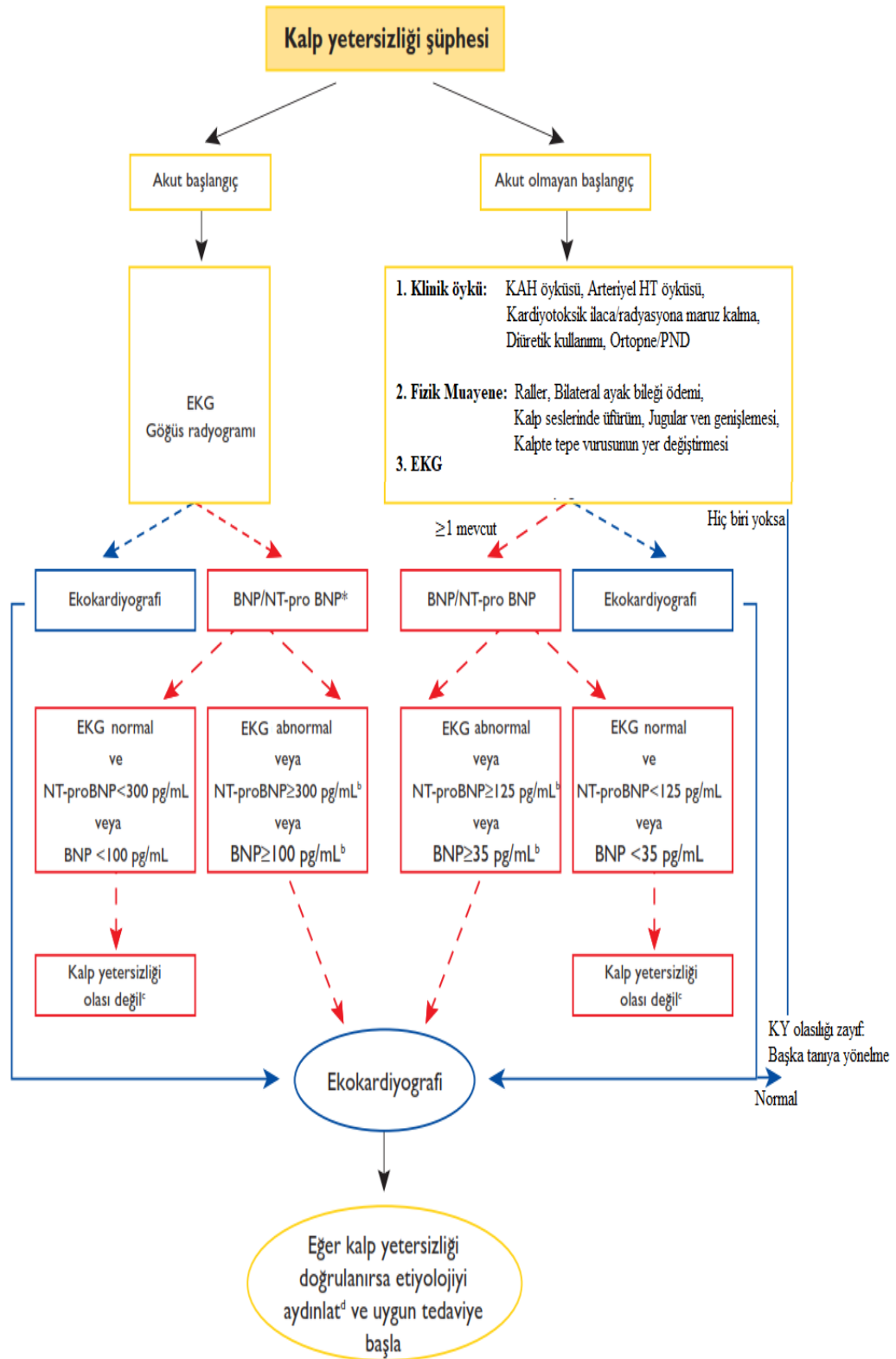
Kalp yetmezliği tanısı, özellikle erken evrelerde zor olabilmektedir. Her ne kadar belirtiler hastayı tıbbi yardım almaya yönlendirse de, KY belirtilerinin birçoğu özgül değildir. Bu sebeple KY ve diğer sorunlar arasında ayırıcı tanı yapmak kolay olmayabilir. Kalp yetmezliği için daha özgül olan belirtiler (örn; ortopne, paroksizmal nokturnal dispne) özellikle hafif belirtileri olan hastalarda daha az sıklıkta görülmektedir. Bu yüzden de duyarlılığı düşüktür²⁶. Kalp yetmezliği yakınmaları ve bulguları Tablo 2.4'de gösterilmiştir.

Tablo 2.4. Kalp yetmezliğinin yakınmaları ve bulguları¹⁸

Yakınmalar	Bulgular
Tipik	Özgül
- Nefes darlığı - Ortopne - Paroksizmal nokturnal dispne - Egzersiz toleransında azalma - Halsizlik, yorgunluk, egzersiz sonrası toparlanma süresinin uzaması - Bacak/ayak/ayak bileği şişliği	- Jügüler ven basıncında artış - Hepatojügüler reflü - Üçüncü kalp sesi (gallop ritmi) - Kalp tepe vurusunun sola kayması - Üfürüm duyulması
Daha az tipik	Daha az özgül
- Gece gelen öksürük - Hışıltılı solunum - Kilo artışı (>2kg/hafta) - Kilo kaybı (ileri kalp yetmezliğinde) - Şişkinlik hissi - İştahsızlık - Konfüzyon (özellikle yaşlılarda) - Depresyon - Çarpıntı	- Periferik ödem (ayak bileği, sakral, skrotal) - Akciğerlerde krepitasyon - Akciğerlerde havalanma azlığı ve akciğer bazallerinde perküsyonda matite alınması (plevral effüzyon) - Taşikardi - Düzensiz nabız - Hepatomegali - Asit - Kaşeksi

Hastaların ilk değerlendirmesi tam kan sayımı, açlık kan şekeri, idrar analizi, serum elektrolitleri (kalsiyum ve magnezyum dahil), glikohemoglobin, serum lipitleri, karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerini içermelidir. Hiponatremi ve böbrek fonksiyon bozukluğu KY'de kötü prognozu gösterir. İdrar analizi altta yatan diyabet ve böbrek problemlerinin tanısında önemlidir, glomerüler filtrasyon hızı (GFR) ise hastanın böbrek fonksiyonları için prognostik öneme sahiptir. Karaciğer enzim yüksekliği ise KY'de konjesyonla ilişkilidir. Eritrosit sedimentasyon hızı, C reaktif protein (CRP), fibrinojen gibi akut faz reaktanları ve KY'de nörohormonal aktivasyonun belirteçleri olan natriüretik peptit (NP), endotelin-1, TNF-alfa, IL-6, adrenomedüllin, renin ve anjiyotensin II gibi nörohormonların kan değerleri, hastaların tedavi stratejilerinin seçiminde ve tedaviye yanıtı izlemede önemli biyokimyasal parametrelerdir. Serum BNP seviyeleri, NYHA sınıflandırmasına göre yapılan KY klinik ciddiyeti ile paralellik göstermektedir. Bununla birlikte dekompanse olan hastalarda agresif tedavi ile azalmaktadır^{36, 37}.

Akut olay ile gelmeyen hastalarda birden fazla bulgu mevcut ise NP bakılır, NT-ProBNP >125pg/ml, BNP >35pg/ml ise bir sonraki basamakta ekokardiyografi yapılır. Eğer NP nin rutin kullanımı yoksa doğrudan ekokardiyografi basamığına geçilir²⁶. Plazma natriüretik peptidlerinin özgüllüğü yüksektir, kardiyovasküler olan ve olmayan durumlarda da plazma düzeyleri artabilir. Bu nedenle KY tanısını dışlamak için normal değerler daha önemlidir. Kalp yetmezliğinden kuşku edilen hastalara, semptomlar, eşlik eden hastalıklar sorulmalı ve hastaların efor kapasitesini değerlendirmeye yönelik sorgulamalar yapılmalıdır²⁶.



Şekil 2.1. Akut olmayan kalp yetmezliğine yönelik tanı algoritması²⁶

2.1.4.1. EKG

Kalp yetmezliği olasılığı araştırılırken çekilen elektrokardiyogramdaki (EKG) sık karşılaşılan anormallikler geçirilmiş ön yüz MI, AF, LBBB, sinus taşikardisi, AV blok ve ventriküler taşikardilerdir. Elektrokardiyogram, KY hastalarında prognoz hakkında bilgi verebilir. AF, atriyal veya ventriküler taşikardi veya LBBB olması kötü prognoz göstergeleridir³⁸.

2.1.4.2. Telekardiyografi

Telekardiyografi; akciğer konjesyonunu, akciğer hastalıklarını, kalp büyümesi ve plevral efüzyon varlığını değerlendirmede kullanılan yardımcı bir tetkiktir. Akut dekompanzasyon olmayan durumlarda rutin istenmesi önerilmemektedir³⁹.

2.1.4.3. Ekokardiyografi

Ekokardiyografi girişimsel olmayan, hızlı ulaşılabilir ve güvenli bir yöntemdir. Kalp duvarların ve kapakların hem anatomileri hem de fonksiyonları hakkında bilgi sağlar⁴⁰. Tanı algoritmasında bir köşe taşıdır. Sadece etiyolojik değerlendirmede değil hastanın tedavisini yönlendirmede ve prognoz hakkında da yol göstericidir³⁹. Transözofageal ekokardiyografi transtorasik ekokardiyografinin yetersiz kaldığı obezite, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), mekanik ventilator bağlı hastalarda alternatif olarak kullanılabilir. Rutin olarak her hastada yapılması önerilmez. Stres ekokardiyografi miyokardın canlılığını değerlendirmede dobutamin ya da egzersiz ile yapılır. Kalp yetmezliği hastalarında yol göstericidir. Dal bloğu olan hastalarda stres ekokardiyografinin duyarlılığı ve özgüllüğü düşüktür⁴⁰. Düşük ejeksiyon fraksiyonlu KY'de olduğu kadar, KEF-KY hastalarında da sol ventrikül sistolik fonksiyonlarının normal olduğunu ve anormal sol ventrikül gevşemesi, diyastolik sertleşme olması, SolV hacmi, sol atriyum hacim indeksi (SAVİ) gibi diyastolik fonksiyon bozukluğu ile ilgili tanı bulgularını göstermede yardımcıdır²⁶.

İstirahat SolV EF değeri % 50'nin üzerinde olanlar korunmuş EF'li hastalar olarak kabul edilmektedir. Ekokardiyografi ile atriyum ve ventrikül boyutları,

işlevleri ve bölgesel duvar hareket bozuklukları değerlendirilebilir. Ayrıca perikardiyal sıvı varlığı ve konstrüktif perikarditte bulunan kalınlaşma ve kalsifikasyonlar da saptanabilir. İnfiltratif veya restriktif kardiyomiyopatide görülen miyokarda ait tipik özellikler görülebilir. Buna ek olarak ekokardiyografide bulunan doppler özelliği sayesinde kaçak akımlar izlenebilir, kalp boşlukları arasındaki basınç farkları ve geçen hacim miktarları hesaplanabilir. Önemli bir başka nokta ise kalbin diyastolik işlevinin ekokardiyografi ile saptanabilmesidir⁴¹.

2.1.4.4. Kalp Yetmezliği Tanısında Kullanılan Diğer Tetkikler

Manyetik Rezonans Görüntüleme: Kalbin anatomik ve fonksiyonlarının görüntülenmesinde, miyokard duvar kalınlığını ve skar yapılarını değerlendirilmede kullanılan görüntüleme yöntemlerinden biri olup; maliyetinin yüksek olması, erişim güçlüğü, implante cihaz bulunması manyetik rezonans görüntülemenin (MRG) kullanımını kısıtlamaktadır⁴⁰.

Bilgisayarlı tomografik görüntüleme: Kalp yetmezliği hastalarının koroner anatomileri hakkında bilgi verir. Miyokard perfüzyon sintigrafisi ile de alta yatan koroner arter hastalığının (KAH) tanısı konulup, iskemi ve miyokardın canlılığı değerlendirilebilir⁴⁰.

Koroner Anjiyografi ve Kateterizasyon: Koroner arter hastalığı tanısı için önemlidir. Ventrikülografik incelemeyle ejeksiyon fraksiyonu saptanabilir ve kalp kateterizasyonu ile elde edilen basınç ölçümleri ventrikül performansını ortaya koymaya yardımcı olur. Ayrıca akut miyokard infarktüsü sekellerinin değerlendirilmesinde ve kalpteki şantların belirlenmesinde de ventrikülografi önemlidir. Kapak hastalarının tanısında hemodinamik inceleme ve nakil düşünülen hastaların değerlendirilmesinde koroner anjiyografi ve sağ / sol kalp kateterizasyonu önemlidir. Konjenital kalp hastalıklarında elde edilen şant oranları, hemodinamik veriler ve ek patoloji varlığının saptanması da önemlidir^{35, 42}. Koroner anjiyografi, egzersize bağlı anginası olan ya da iskemik SolV fonksiyon bozukluğundan şüphelenilen veya koroner kalp hastalıkları açısından risk profili yüksek olan hastalarda düşünülmelidir. Akut kalp yetmezliğinde, şokta veya akut akciğer ödemi

tablosunda olan hastalarda akut koroner sendromla (AKS) ilişkili durumlarda KAG gereklidir^{39, 40}.

Endomiyokardiyal Biyopsi: Etiyolojisi bilinmeyen ve ventriküler aritmiler ve/veya atriyoventriküler kalp bloğu ile durumu hızla kötüleşen akut ya da kötüleşen KY hastalarında ve geleneksel KY tedavisine yanıt vermeyen hastalarda düşünülmelidir⁴⁰.

2.2. Sol Ventrikül

Sol ventrikül frontal kardiyak silüetin ön kenarını oluşturur. Kısa eksenli görüntüleri sirküler, üç boyutlu görüntüleri ise elipsoid şekildedir. Sol ventrikül, mitral kapak aparatının oluşturduğu subaortik çıkış bölgesi ve trabeküler apikal alandan oluşur. Sol ventrikül serbest duvarı normalde taban bölümde kalındır, apekse doğru duvar incelir. Yapısal olarak SolV ve sağ ventrikül (SağV) oldukça farklıdır. Normalde SolV serbest duvarının ve septumun kalınlığı SağV serbest duvarının kalınlığının üç katıdır. Görüntüleme tetkiklerinde uygulama kolaylığı açısından SolV'ün taban-apeks uzunluğu üç kısma bölünmüştür:

1. Bazal (mitral yaprakçıklar ve tendinöz kordalara denk gelir)
2. Orta-ventriküler (papiller kaslara denk gelir)
3. Apikal her seviye daha sonra segmentlere bölünür, böylece sol ventrikülün bölgesel analizinin temeli oluşur.

Sol ventrikül fizyolojisi; SolV'ün optimal performansı, düşük sol atrium (SA) basıncında SolV doluşuna izin veren uyumlu bir SolV boşluğu ile arteriyel basınca karşı atım volümü fırlatabilen sert (hızlı yükselen basınç) bir SolV boşluğu arasındaki devinime bağlıdır. Ventrikülün birbirini izleyen sistol ve diyastol olmak üzere iki fonksiyonu vardır. Teorik olarak optimal SolV basıncı zirve seviyeye anlık olarak yükselip anlık olarak da düşük diyastolik basınçlara inebilmektedir. Bu durum SolV doluşu için maksimum zaman meydana getirir. Diyastol, semilunar kapakların kapanmasıyla başlar ve izovolümetrik gevşeme ile SolV basınç düşüşü sonrası hızlı doluş, diyastazis (düşük kalp hızlarında) ve atriyal kontraksiyonu içerir⁴³. Doluş

basınçları, ortalama pulmoner kapiller kama basıncı 12 mmHg üzerine çıktığında ya da SolV diyastol sonu basıncı (SolV DSB) 16 mmHg üzerinde olduğunda dikkate alınmalıdır⁴⁴. Yükselmiş doluş basınçları, diyastolik disfonksiyonun sonucudur⁴³. Sağlıklı bireylerde egzersiz esnasında doluş basınçlarında küçük değişiklikler olabilir. Egzersiz kaynaklı doluş basınç yükselişi egzersiz kapasitesini sınırlar ve diyastolik disfonksiyon belirtisi olabilir. Sol ventrikül doluş basınçları, asıl olarak SolV duvarlarının gevşeme ve pasif özellikleri tarafından belirlenir. Ayrıca tamamlanmamış miyokardiyal gevşeme ve diyastolik miyokardiyal tonus varyasyonlarıyla da düzenlenebilir. Moleküler seviyede miyofilamanların etkileşimi kasılma ve gevşeme döngüsüne neden olur. Gevşeme, miyokardiyumun kontraksiyon sonrası boyut ve gücüne dönmesiyle gerçekleşen bir işlemdir⁴⁴. Normal bir kalpte normal bir yük ile miyokardiyal gevşeme minimal SolV basıncıyla tamamlanır. Kasılma ve gevşeme, miyositlerin geçici aktivitesi sonucu birbirine bağlanması gibi benzer moleküler işlemler ile olmaktadır. Ardyükte artış, sistolik yüklenme ve önyükte artış miyokardiyal gevşemeyi geciktirir. Bu durum yükselmiş dolum basınçlarına yol açar. Miyokardiyal inaktivasyon sitozolden kalsiyum atılması ve aktin-myozin çapraz bağlarının ayrılmasına bağlıdır. Bu durum kalsiyum dengesini sağlayan proteinlerin sayısı, çapraz bağ döngüsü ve enerjetiklerden etkilenir⁴⁵. Bölgesel kasılma ve gevşeme zamanlarındaki küçük değişiklikler fizyolojiktir. Ancak bazı segmentlerde erken tekrar genişleme ve sistol sonrası diğer segmentlerdeki kısılmanın zararlı etkileşimi ile uzamış SolV relaksasyonu ve yükselmiş dolum basınçlarına neden olur⁴⁶.

2.2.1. Diyastolik Fazlar

Diyastol, ejeksiyonun bitmesi (semiluner kapakların kapanması) ile başlayan ve atriyoventriküler kapakların kapanmasına kadar uzanan bir dönemdir. Sol ventrikül diyastolik fonksiyonun değerlendirilmesi nefes darlığı yakınması veya kalp yetmezliği klinik bulguları ile başvuran hastalarda rutin muayenenin bir parçasıdır. Kalp yetmezliği tanısı konan hastaların hemen hemen yarısında sistolik fonksiyon normaldir. Bu hastalar “diyastolik kalp yetmezliği” ya da “KEF-KY” tanısı alırlar⁴⁴.

İzovolümetrik gevşeme fazı: Semilüner kapakların kapanıp atriyoventriküler kapakların açılmasına kadar geçen süredir. Bu dönem normal insanlarda 90-110 msn arasındadır⁴⁷.

Hızlı doluş fazı: Atriyoventriküler kapakların açılmasıyla bir önceki ventrikül sistolü boyunca atriumlara dolan kan, ventrikülün gevşemesi ile birlikte hızlı bir şekilde ventriküle dolmaya başlamaktadır. Bu dolum atriyoventriküler basınç farkı ile pasif olarak gerçekleşmektedir. Normalde sol ventrikül diyastolik doluşunun yaklaşık olarak % 80'i bu safhada olmaktadır⁴⁷.

Diyastazis: Hızlı doluş fazından sonra olan yavaş doluş fazıdır. Bu fazda atriyoventriküler basınç farkı ortadan kalkmıştır ve pulmoner venlerden sol atriyuma gelen kanın sol ventriküle akması ile ilave sol ventrikül doluşu gözlenir. Bu faz, diyastolik doluş periyodu göreceli olarak uzun olduğunda görülür ve özellikle egzersizdeki gibi yüksek kalp hızlarında ortadan kalkar⁴⁷.

Geç doluş fazı (Atriyal sistol): Sinüs ritminde olan bireylerde atriyum sistolü ile ventrikül doluş periyodu tamamlanır. Atriyal kasılma yeni bir transmitral basınç farkı oluşturup, diyastazis fazında yarı açık konuma gelen mitral yaprakçıkları tekrar açar ve geç diyastolde kanın atriyumdan ventriküle geçisini sağlar. Normal kalplerde tüm SolV doluşunun % 15-20'si bu dönemde gerçekleşir. Atriyum kasılmasının olmadığı atriyal fibrilasyon varlığında bu katkı ortadan kalkar. Ventrikülün diyastol boyunca doluşunu relaksasyon ve kompliyans olarak bildiğimiz iki özelliği sağlamaktadır. Relaksasyon miyofibrillerin kontraksiyon öncesi uzunluklarına dönmeleri yani gevşeme olayıdır. Relaksasyon ventrikül sistolü gibi enerji gerektiren bir olaydır. Kompliyans ise miyokardın esneyebilme özelliğidir. Ventrikül normal şartlarda ne kadar esner ise o kadar iyi kasılabilir ve yüksek atım hacmine ulaşabilir. Kompliyansın azalması diyastolik fonksiyon bozukluğuna yol açarak ventrikülde diyastol sonu basınç artışına neden olmaktadır. Sol ventrikül diyastolik fonksiyonunun ve SolV doluş basınçlarının değerlendirilmesi diyastolik kalp yetmezliğindeki benzer yakınmalara neden olan diğer hastalıkların ayırımında ve tedavinin yönlendirilmesinde önemli bir yere sahiptir. Sol ventrikül diyastolik fonksiyon bozukluğu, ventrikülün normaldeki gibi düşük doluş basıncı ile

dolmaması, dolayısıyla doluşunda bir gecikme oluşması ve bunu kompanse etmek için zamanla sol atriyum basıncının artması şeklinde tanımlanabilir⁴⁷.

2.2.2. Diyastolik Disfonksiyonun Değerlendirilmesi

2.2.2.1. Mitral Akım Hızları

Diyastolik doluş sıklıkla mitral pik akım hızları olan erken doluş velositesi (E), geç doluş velositesi (A) ve E/A oranı göz önüne alınarak sınıflandırılmaktadır. E ve A hızlarının güvenilir olması için doppler hız kayıtlarının doğru bir şekilde anılması gereklidir. Diyastolik patern daha ayrıntılı olarak, deselerasyon zamanına (DZ) göre incelenebilir. Deselerasyon zamanı, E dalgasının zirve noktasından bazal çizgi ile buluştuğu noktaya kadar geçen süredir. Sağlıklı genç bireylerde, kuvvetli sol ventrikül relaksasyonu ve elastik recoil'e bağlı hızlı doluş sonucunda DZ kısadır. Gevşeme (relaksasyon) anormalliği olan hastalarda, SolV kompliyansının azaldığı veya sol atriyum basıncının arttığı durumlarda ise DZ uzamaktadır. Çünkü SolV basıncı orta ve geç diyastol dönemine kadar azalmaya devam eder. Bozulmuş relaksasyon ve hafif-orta derecede artmış SolV doluş basıncı olan hastalarda mitral akım paterni, normal doluş paterni (psödonormalize) şeklinde gözlenebilir. Bunun nedeni miyokardiyal relaksasyonun ve artmış doluş basınçlarının mitral akım üzerinde ters etkilerinin bulunmasıdır^{47,48}. Mitral akım hızları diyastolik disfonksiyon dışında kalp hızı, kalp ritmi, PR mesafesi, kalp debisi, mitral annulus çapı ve sol atrium fonksiyonlarından etkilenir. Bu nedenle sol ventrikül diyastolik ve sistolik hacimlerdeki ve basınçlarındaki değişiklikler doğrudan mitral annuler hızlarını ve zaman intervallerini (DZ, IVRT) etkiler. Mitral annuler hızlara ve zaman intervallerine göre belirlenen doluş paternleri, prognozu gösterme açısından dilate kardiyomyopatilerde dolum basınçları, fonksiyonel sınıf ve SolV EF'ye göre daha değerlidir. Fakat SolV EF değeri % 50'nin üzerinde olan koroner arter hastalarında ve hipertrofik kardiyomyopatilerde mitral akım hızlarının hemodinami ile ilişkisi zayıftır. Bunun yanında, taşikardi ve birinci derece AV blokta E ve A dalgaları füzyona uğrayabilir ve DZ ölçülemeyebilir⁴⁷.

2.2.2.2. Mitral Anülüs Velositeleri

Doku doppler görüntüleme ile mitral anülüsün longitudinal velositeleri değerlendirilir^{49, 50}. Bu velositeler, apikal dört boşluk görüntüsünde mitral anulusun medyal veya lateral kısmına 2-5 mm örnek hacminin yerleştirilmesi ile ölçülmektedir. Normalde, üç ayrı velosite tanımlanmaktadır; sistolik (S'), erken diyastolik (E') ve geç diyastolik (A') velositeler. Erken diyastolik velositesi diyastolik doluş paternlerinin sınıflandırılması ve doluş basınçlarının öngörmeye önemli rol almaktadır. Ayrıca konstriktif perikardit ve diğer diyastolik kalp yetersizliklerinin ayırımında yardımcı olmaktadır. Geç diyastolik velositesi üzerinde daha az çalışılmakla birlikte, sol atrium fonksiyonu ile korele olduğu gösterilmiştir⁵¹. Erken diyastolik velositesi myokardiyumun relaksasyonunu yansıtmaktadır. Normalde, egzersiz ve ön yük artışı gibi transmitral akımın arttığı durumlarda E' dalgası artış göstermektedir. Bununla birlikte, bozulmuş myokardiyal relaksasyonu olan hastalarda E' velositesi azalır ve ön yük artışında normal bireylerde artış göstermez⁵². Bu nedenle E' velositesindeki azalma diyastolik disfonksiyonun en erken göstergesidir⁴⁹⁻⁵¹. Normal E' velositeleri lateral anülüste ≥ 15 cm/sn ve medial anülüste ≥ 10 cm/sn olacak şekilde lateral anülüste daha yüksektir⁴⁷. Mitral annüler E' velositesinin hemodinamik belirleyicileri sol ventrikül relaksasyonu, ön yükü, sistolik fonksiyonu ve diyastolik basıncıdır. Geç diyastolik velositesinin belirleyicileri sol atrium sistolik fonksiyonu ve sol ventrikül sistol sonu basıncıdır. Mitral E hızı ile mitral annular E' hızı oranlanarak elde edilen E/E' değeri dolum basınçları ile ilişkilidir. Bununla birlikte, E' velositesi normal bireylerde ön yüke bağımlı olduğu için E/E' değeri dolum basınçlarını yansıtmaz. Ayrıca E' değeri belirgin mitral annular kalsifikasyon, cerrahi ring, mitral darlık ve prostetik kapak hastalarında da düşük ölçülürken, ileri mitral yetmezliği olan normal SolV relaksasyonu olan hastalarda yüksek ölçülür⁴⁷.

2.2.2.3. Sol Atriyal Volümü

Diyastolik disfonksiyon ilerledikçe sol atrium hacminin (SAV) arttığı gösterilmiştir. Sol atriyal hacim indeksi SAV'nin vücut yüzey alanına (BSA) bölünmesi ile elde edilir. Mitral akım hızları anlık doluş değişikliklerini yansıtırken, SAV ve SAVİ uzun süredir var olan diyastolik disfonksiyonu gösterir. Ayrıca atriyal

fibrilasyon, kalp yetmezliği ve ölüm gibi kardiyovasküler olaylar için öngördürücüdür. Tamamen normal SAVI değeri klinik olarak önemli bir diyastolik disfonksiyon olmadığını gösterir⁵³.

2.2.2.4. Mitral Flow Propagasyon Velositesi

Mitral giriş akımının renkli M-mod görüntülemesinde mitral anulüsten apekse kadar renkli kodlanan ortalama velositeler izlenir^{54, 55}. Renkli M-mod, kursor hattı mitral giriş akımının merkezinden geçecek şekilde yerleştirilerek ölçülür. Renkli akım bazal çizgisi, nyquist sınırının altında olacak şekilde ayarlanmalıdır. Böylece merkezden geçen en yüksek velosite jeti mavi olarak izlenir. Mitral flow propagasyon velositesi (MFPV) birkaç yol ile ölçülebilmekle birlikte en pratik yol, mitral kapak düzleminden sol ventriküle doğru 4 cm distalde elde edilen ilk aliasing velositesinin (kırmızı-mavi) eğimini ölçmektir. Mitral flow propagasyon hızı miyokard relaksasyonu ile ilişkilidir. Başlangıçta ön yükten bağımsız olduğu düşünülmekle birlikte son zamanlarda ön yük ve kalp büyüklüğünden etkilendiğini öne süren çalışmalar da yapılmıştır. Mitral flow propagasyon velositesi değerinin bir diğer kısıtlılığı da normal SolV EF değerine sahip kişilerde yanlış normal olabilmesidir. Bu da SolV EF değeri normal olan hastalarda kullanımını kısıtlar^{47, 53}.

2.2.2.5. İzovolumetrik Relaksasyon Süresi

Diyastolde aort kapağın kapanması ile mitral kapağın açılması arasındaki süredir. Bu süre relaksasyonun bozulması ile birlikte uzar. Ön yüke çok bağımlı bir parametre olması kullanımını kısıtlar. Bununla birlikte taşikardi ve PR uzaması durumunda DT ölçümü zorlaşırken, izovolumetrik relaksasyon süresi (IVRT) etkilenmez⁴⁷.

2.2.2.6. Sol Ventrikül Elastansı

Sol ventrikül diyastol sonu elastansı (Ed), E/E' değerinin atım hacmine bölünmesi ile elde edilir. Sol ventrikül basınç-hacim ilişkisini kullanarak sol ventrikül performansını değerlendirir. Elastans üzerine yapılan sınırlı sayıdaki çalışmalardan birisinde kadınlarda istirahatteki değerinin daha yüksek olduğu

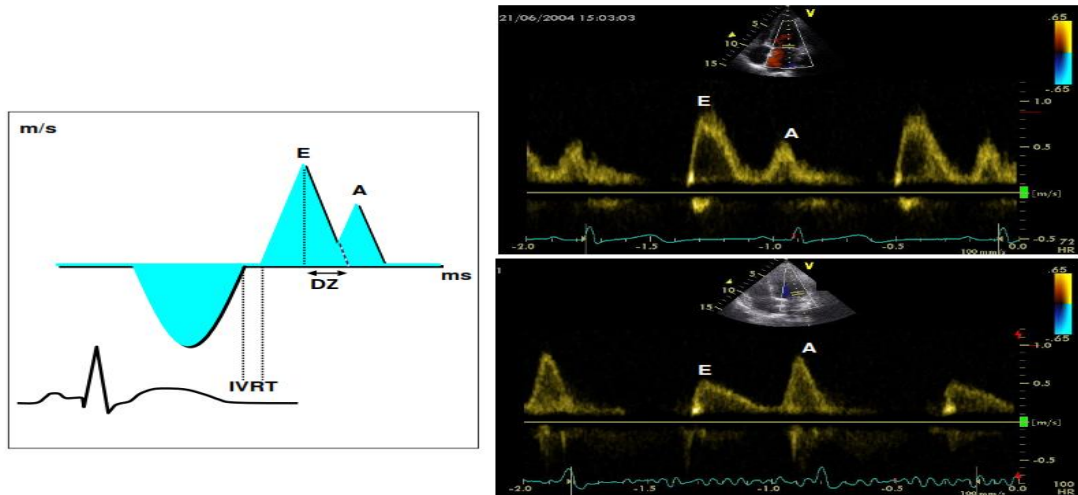
gösterilmiştir. Bir başka çalışmada ise diyabetik hastalarda efor sonrası kontrol grubuna göre yüksek olduğu saptanmıştır⁵⁶.

2.2.2.7. E-E' Zaman Farkı

QRS kompleksi ile E velositesi arasındaki süreden QRS kompleksinden E' velositesi arasındaki sürenin çıkarılması ile elde edilir. Myokardiyal relaksasyonun bozulması ile birlikte E-E' zaman farkı (TE-e') süresi uzar ve bu süre SolV DSB ile iyi korelasyon gösterir. Normal kardiyak fonksiyonlar ve mitral kapak hastalığı gibi E' velositesinin kısıtlılıklarının olduğu durumlarda kullanışlıdır⁴⁷.

2.2.3. Diyastolik Disfonksiyon Evreleri

Normal diyastolik doluş: Mitral kapak açıldığı zaman sol ventrikül ile sol atriyum arasında en yüksek basınç gradiyenti mevcut olduğundan ve kapak açıldıktan sonra da miyokard gevşemesi devam ettiğinden erken diyastolde ilk akım hızı süratle artar. Sol ventrikülün doluşuna atriyal kasılmanın katkısı azdır. E/A oranı 1'in üzerindedir^{57, 58}.



Şekil 2.2. Diyastolik disfonksiyonun doppler transmitral indekslerinin ölçümü için metodolojik anahat (solda)⁵⁸.

Normal diyastolik patern (Sağ üst kısım) ve anormal relaksasyon paterni (Sağ alt kısım).

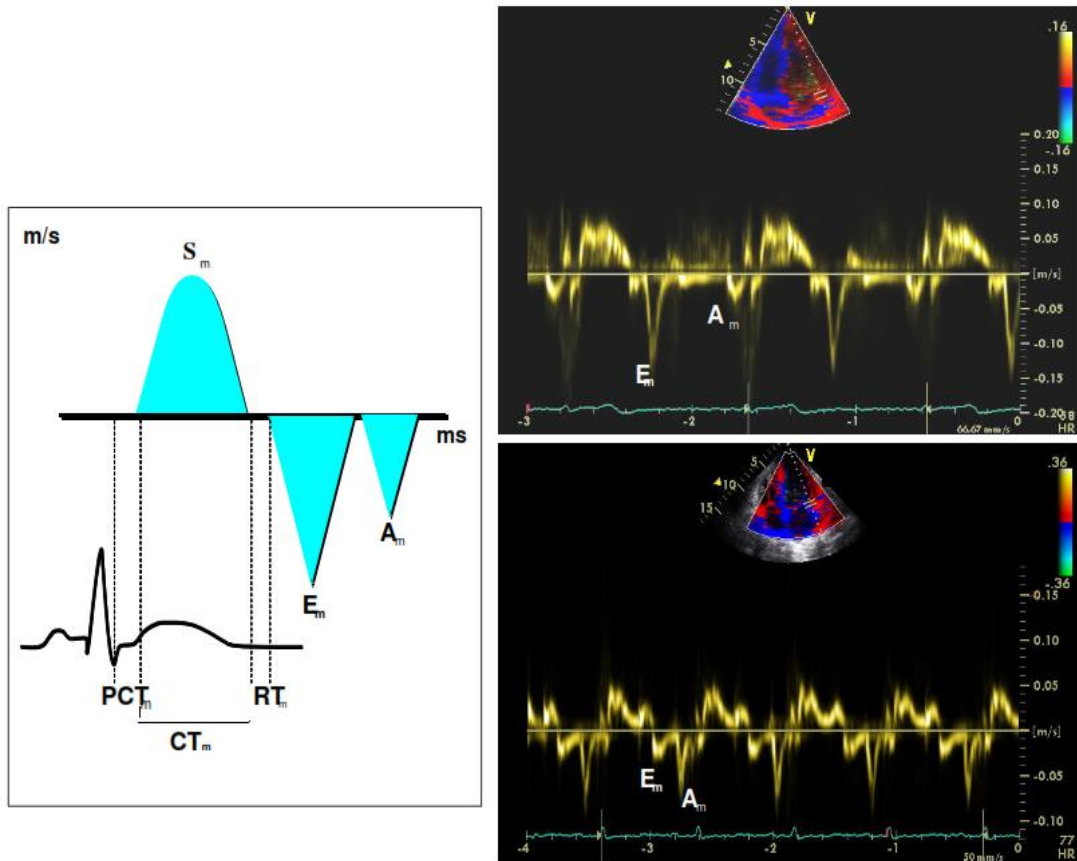
A = atriyal velosite (m / s), DZ = E velosite deselerasyon zamanı (ms), E = erken diyastolik velosite (cm / s), IVRT = izovolümik gevşeme zamanı (ms)

Uzamış relaksasyon (grade 1): Hipertrofi, hipertrofik kardiomyopati, diyabetik kardiomyopati ve miyokard iskemisi gibi durumlarda SolV'ün gevşeme hızı azalmakla birlikte kompliyansı ve doluş basıncı normaldir. Gevşeme hızının uzaması ekokardiyografiye IVRT'nin artması olarak yansır. Gevşeme hızının azalması ile hızlı doluş döneminde SolV basıncındaki düşme ve doluş azalır. Bu nedenle ekokardiyografide E dalgasının amplitüdü azalmış olarak izlenir. Sol ventrikül ile sol atriyum arasındaki basınç eşitlenmesi için geçen süre uzadığından DZ'de uzar. Hızlı doluş fazında sol atriyumdaki kan yeterli miktarda SolV'e geçemediğinden geç diyastolde SAV halen yüksektir. Bu nedenle atriyum kasılması artar ve büyük kompanseuar doluş izlenir. Bu olayın ekokardiyografik yansıması A dalgasının amplitüdünün artmasıdır. Sonuç olarak E/A oranının 1'in altına indiği izlenir. Pulmoner ven diyastolik dalgası (PVD) azalır, pulmoner ven sistolik dalgası (PVS) artar, buna bağlı olarak PVS/PVD oranı da artar^{57, 58}.

Psödonormal patern (grade 2): Diyastolik disfonksiyon arttıkça ventrikül kompliyansındaki azalma daha da belirginleşirken, SolV doluş basıncı daha da artar. Bunun sonucunda SA basıncında da artış olur. Yüksek SA basıncı nedeniyle relaksasyon bozuk olmasına rağmen erken doluş artmıştır. Ekokardiyografik incelemede, transmitral akım pulse wave (PW) doppler analizinde, normal diyastolik doluş örneğine benzeyen kayıtlar alınır. Bu nedenle tipik gecikmiş relaksasyon paterni maskelenir ve bu durum "psödonormalizasyon paterni" olarak adlandırılır. E/A oranı 1'in üzerindedir. Deselerasyon zamanı normaldir (160-200msn). Bu durum SA basıncındaki orta düzeyde olan artışın, gevşeme bozukluğuna eklenmesi ile oluşur. Bu dönemde SolV doluş basıncı genellikle 15 mmHg'nın üzerindedir⁵⁹. Psödonormal patern ile normal paternin ayırımında pulmoner ven akımının PW Doppler ile incelenmesinden yararlanılabilir. Sol atrium doluş basıncındaki artışa bağlı olarak PVS ileri akım hızı azalır, PVD geri akım hızı ve süresi artar. Sonuç olarak PVS/PVD oranı tersine döner^{57, 58}.

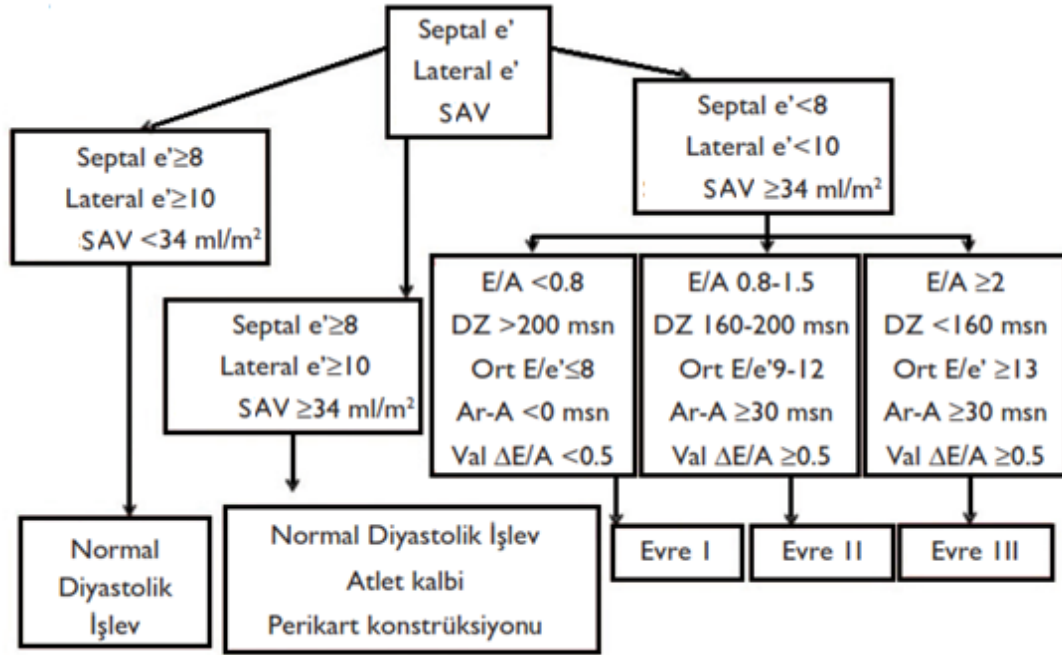
Restriktif patern (grade 3): Miyokardın kompliyansı belirgin azalmıştır. Erken doluş döneminde SolV diyastolik basıncı hızla yükselir ve kısa sürede sol atriyum (SolA) basıncıyla eşitlenir. Bunun sonucunda akım hızı yavaşlama zamanı kısalmaktadır. Sol atriumun diyastol sonu basıncının yüksek olması nedeniyle

izovolümetrik relaksasyon zamanı kısalır. Büyük bir başlangıç transmitral basınç farkı nedeni ile E dalgasının hızı yüksektir. Sol ventrikül basıncının önceden ve hızlı bir şekilde yükselmesi nedeni ile atriyum kasılması sonucu oluşan A dalgası hızı ve süresi kısalır. Sol ventrikül diyastolik basıncı belirgin yükseldiğinde, diyastol ortasında veya atriyal gevşeme anında diyastolik mitral yetmezlik görülebilir. Sonuçta restriktif fizyoloji; artmış E hızı (> 1 m/sn), azalmış A hızı ($A < E$) ve kısalmış $D >$ (< 160 msn) ve IVRT (< 70 msn) ile karakterizedir. Tipik olarak E/A oranı 2'nin üzerindedir. Restriktif örnekte doluş basıncı çeşitli çalışmalarda 25 mmHg'nın üzerinde tespit edilmiştir^{57, 58}.



Şekil 2.3. Doku doppler indekslerinin ölçümü için metodolojik anahat (solda)⁵⁸.

Normal miyokart diyastolik paterni (Sağ üst kısım) ve anormal miyokardiyal relaksasyon paterni (Sağ alt kısım). A_m = miyokardiyal atriyal velosite (cm / s), CT_m = miyokardiyal kasılma süresi (ms), DT_m = E_m (ms) miyokardiyal deselerasyon zamanı, E_m = miyokardiyal erken diyastolik velosite (cm / s), PCT_m = miyokardiyal ön kasılma zamanı (ms), RT_m = miyokardiyal gevşeme süresi (ms).

Tablo 2.4. Diyastolik disfonksiyon sınıflaması⁶⁰

2.2.4. Ekokardiyografik Değerlendirme

Ekokardiyografi, son yıllarda gelişen teknolojinin sonucunda en çok kullanılan kardiyak görüntüleme yöntemi haline gelmiştir. Kalpteki yapısal ve fonksiyonel bozuklukların değişik dönemlerinde ilerleyici SolV remodellingi olabilmektedir ve bu durumu en iyi ortaya koyabilen yöntem iki-boyutlu ekokardiyografidir.

2.2.4.1. M-Mod Ekokardiyografi

Sol ventrikül çap, kitle ve kontraktıl fonksiyonlarını değerlendirmede kullanılan girişimsel olmayan bir metottur. Sol ventrikül fonksiyonunu kantitatif olarak değerlendirmek amacıyla yapılan ilk çalışmalar, M-mod ekokardiyogram ile kısa aks boyutunun doğrusal ölçümlerini içermekteydi. M-mod ekokardiyografi ile SolV çapları ve duvar kalınlıkları ölçümleri, hipertansif hastalarda geniş çaplı, randomize-kontrollü çalışmalarda SolV kitle ölçümünü değerlendirmek için kullanılmıştır⁶¹. Bu çalışmalar normal aralık verilerini sağlamıştır. Yine bu

çalışmalarla SolV şekli, kitle ve vücut ağırlığı arasındaki yakın ilişki gösterilmiştir ve SolV hipertrofinin egzantrikten konsantrik remodellinge değişik paternlerin anlaşılmasına yardımcı olmuştur⁶². M-mod ekokardiyografinin asıl avantajı; saniyede 1000 siklus örneklem sıklığı ile oluşan yüksek temporal çözünürlüktür. Dezavantajı ise M-mod, SolV kontraksiyonlarını konsantrik olarak kabul eder ve bu durumda duvar hareket anormallikleri gösterilemez. Çünkü SolV duvar kalınlıkları uniformdur. İki boyutlu görüntüleme, aks dışı değerlendirmeleri düzeltmeye ve aynı zamanda fonksiyonun uzaysal heterojenitesini belirlemeye imkan sağlamaktadır. Bundan başka SolV volümlerinin M-mod ölçümü ile sabit SolV geometrisi ve sabitlenmiş kısa-uzun aks kavite oranı sonucunda yalancı yüksek ejeksiyon fraksiyonu ortaya çıkar. Sistolik kalp yetmezliğinde SolV'nin devamlı genişlemesi sonucu SolV şeklindeki değişiklikler ve normal aksındaki kaymalar, seri ekokardiyografi ölçümlerinde SolV volüm ve kitle değerlendirmesinde karışıklığa neden olabilir. Sol ventrikül sistolik fonksiyonlarının değerlendirilmesi için M-mod ekokardiyografi tekniği ile parasternal uzun ve kısa aks görüntülerden, sistol ve diyastol sonu çaplar kullanılarak Teicholz yöntemi ile EF ve fraksiyonel kısalma (FK) hesaplanabilir⁶³.

İki boyutlu ekokardiyografi SolV büyüklüğü ve fonksiyonunu belirlemede yüksek uzaysal çözünürlük sağlar. Ventrikülün sistolik fonksiyonları hakkında bilgi edinmek için birkaç farklı iki-boyutlu ekokardiyografik görüntü kullanılmaktadır. Bunların bir kısmı sadece alan ölçümlerine dayanırken, diğerleri ventriküler hacim ölçümlerine dayanmaktadır. Sol ventrikül kurşun şeklindedir ve Amerikan Ekokardiyografi Cemiyetinin önerisine göre SolV boşluk hacimleri Simpson'un diskler metoduyla ölçülmelidir⁶¹. Bu yöntemde, SolV alanı iki ortogonal açıdan (tipik olarak apikal dört veya iki boşluk) elde edilir ve SolV eşit yükseklikte silindirlere bölünür. Tüm silindirler toplanarak volüm hesaplanır. Volümetrik ölçümler endokardiyal sınırların elle çizilmesini gerektirmektedir. Doğru ölçümler için endokardiyal sınırlar optimal şekilde görüntülenmelidir. Tekrarlanan SolV volüm ölçümleri farklılık gösterebilir bu durum ölçümlerin görüntü kalitesi, endokardiyal sınırların belirlenebilmesi ve elle dijitalizasyonun doğruluğu gibi etmenlere bağlıdır. Bu üç faktör laboratuvarıdan laboratuvara yaklaşık % 5 oranında farklılık gösterir. Yoğun laboratuvarı bu oran % 10'a kadar yükselebilir. Ayrıca 2 boyutlu

ekokardiyografi tekniği kullanılarak apikal dört ve iki boşluk görüntülerden sistol ve diyastol sonu hacimler hesaplanarak Simpson yöntemi ile EF hesaplanabilir. Ejeksiyon fraksiyon, SolV'ün global sistolik fonksiyonunu yansıtır. Sol ventrikül segmenter duvar hareket bozukluklarının konvansiyonel eko teknikleri ile saptanması oldukça subjektif olup kullanıcı bağımlıdır. Sol ventrikül segment analizi için Amerikan Ekokardiyografi Cemiyetinin kabul ettiği şekliyle SolV bazal, mid ve apikal olmak üzere üç seviyeye ayrılmıştır. Bunlardan bazal ve mid seviyeler kendi içinde altı, apikal seviye ise dört farklı bölmeye ayrılmıştır⁶¹.

Duvar hareketlerini değerlendirirken; normal duvar hareketi (sistolik kalınlaşma $> \% 40$) 1 puan, hipokinezi (sistolik kalınlaşma $< \% 30$) 2 puan, akinezi (sistolik kalınlaşma $< \% 10$) 3 puan, diskinezi (duvar incilmesi ile dışa hareket) 4 puan şeklinde puanlanıp elde edilen puan segment sayısına bölünerek 'Duvar Hareket Skoru İndeksi' hesaplanır. Bunun normal değeri 1'dir. Bu görsel değerlendirmenin en önemli kısıtlaması kullanıcının subjektif yorumlarını içermesidir. Bu amaçla kullanılabilecek ideal yöntem araştırılan segmentin kasılması ile ilgili sayısal değerler verebilen doku doppler ekokardiyografi teknikleridir. Otomatik EF sistem yazılımları normal kalplerde iyi sonuç verse de mekanik protez kapaklar veya anormal şekilli geniş kalplerde daha kötü sonuçlar bildirilmiştir. Otomatik SolV volüm ölçümleri, iki boyutlu görüntüleme yapan laboratuvarlarla karşılaştırıldığında tekrarlanabilir doğruluk açısından üstün görülmüştür. Uzmanların deneyimlerine göre otomatik bilgisayarlı volüm hesaplama, MRG ve elle ölçüme göre daha düşük SolV volüm hesabı yapmaktadır. Bunun nedeni endokardın lateral duvarının tanımlanmasındaki yetersizliktir⁶⁴.

2.2.4.2. Doku Doppler Görüntüleme

İlk defa 1989 yılında İsaaz ve ark.⁶⁵ tarafından SolV posteriyor duvarının hareketlerinin değerlendirilmesi için kullanılmıştır. Doku doppler görüntüleme ile ventrikülün global ve bölgesel sistolik ve diyastolik fonksiyonları kantitatif olarak değerlendirilebilir. Konvansiyonel doppler tekniği ile kalp içerisindeki düşük amplitüd ve yüksek hız ile hareket eden kan akım hızı elde edilirken, yüksek amplitüd ve düşük hızlı duvar hareketleri filtre edilir. Doku doppler görüntülemeye ise bu filtre işlemi en alt düzeye indirilerek miyokardın yüksek amplitüdlü ve düşük hızlı

hareketleri görüntülenir. Bu yolla doku doppler görüntüleme miyokardiyal hız analizi yaparak kardiyak fonksiyonlar hakkında bilgi edinilir⁶⁶. Doku doppler görüntüleme göğüs duvarı atenüasyonundan daha az etkilendiğinden ölçümler suboptimal ekojenitede bile gerçekleştirilebilir⁶⁷. Doku doppler görüntüleme, SolV'nin bölgesel ve longitudinal sistolik fonksiyonlarının, reversibl ve irreversibl miyokart iskemisinin, SolV dışındaki kardiyak fonksiyonların değerlendirilmesiyle birlikte, konstriktif perikardit ile restriktif kardiyomiyopati arasındaki farklılıkların tayini, kardiyak boşluklardaki ve pulmoner arterdeki basınçların non-invaziv şekilde tahmini, kardiyak transplantasyon rejeksiyonunun tanısı, intraventriküler ve interventriküler dissenkroninin tespit edilmesi gibi alanlarda kullanılabilir⁶⁸.

Doku Doppler Görüntülemenin Avantajları

- Transduser ile incelenen kalp bölgesi arasındaki dokularla minimal etkileşimi olduğu için kötü elde edilmiş görüntüye rağmen iyi doku Doppler sinyalleri elde edilebilir^{68, 69}.
- Miyokardın hem global hem de segmenter sistolik ve diyastolik fonksiyonları kantitatif bir şekilde analiz edilebilir^{68, 69}.
- PW doku dopplerin yüksek zamansal rezolüsyonu nedeniyle kalbin sistolik ve diyastolik hemodinamik olayları kantitatif bir şekilde analiz edilebilir^{68, 69}.
- Hareket halindeki dokunun hız, ivme ve yer değiştirme gibi dinamikleri doku doppler tekniği ile kantitatif bir şekilde ölçülebilir^{68, 69}.
- Ön yükteki değişikliklerden etkilenmez^{68, 69}.

Doku Doppler Görüntülemenin Dezavantajları

- Farklı ticari cihazlar ile farklı kalitelerde doppler sinyalleri alınır^{68, 70}.
- Açık bağımlıdır^{68, 70}.
- Kalbin rotasyon hareketinden etkilenmektedir^{68, 70}.
- Miyokardiyal doppler hızları elde edildiği sıradaki kalbin kendi etrafındaki hareketinden ve komşu segmentlerin itme çekme etkisinden etkilenebilir^{68, 70}.

Doku Doppler Görüntülemenin Çeşitleri

Spektral Pulsed Wave Doku Doppler

Apikal görüntülemelerde longitudinal harekete ait, parasternal kısa eksen görüntülemelerde radyal harekete ait sistolik ve diyastolik hızlar bölgesel olarak ölçülür⁵⁰. Ölçümler için örnek volümü kullanılır. Endokardiyal ve epikardiyal tabakaların hızlarının ayrı ayrı ölçülebilmesi bir dezavantajdır. Doppler prensibine göre transdusere doğru olan hareket pozitif, transduserden uzaklaşan hareket negatif bir dalga oluşturmaktadır. Buna göre sistolik dalga S, erken diyastolik dalga E' ve geç diyastolik-atriyal kontraksiyon evresine ait dalga A' elde edilir. Longitudinal planda sistolde miyokardiyal ve anüler segmentler transdusere yaklaştığı için S dalgası pozitif, diyastolde ise transduserden uzaklaştığı için E' ve A' dalgaları negatiftir. Ayrıca IVRT ve IVCT'ye denk gelen evrelerde zayıf amplitüdlü dalgalar görülebilir. Diğer Doppler tekniklerinde olduğu gibi incelenen hareketin yönüyle Doppler kursorü birbirine paralel olmalıdır. Aralarındaki açı 20° nin üzerine çıkarsa ölçülen değerler normalden az bulunur. Kalp siklusu süresince apeks göreceli olarak sabit kalıp kalp uzun ekseninde hafif rotasyon hareketi ile birlikte apikale doğru bir miktar hareket eder. Bu sebeple sistolik ve diyastolik miyokardiyal velositeler bazal ve lateral segmentlerde en yüksektir. Miyokardiyal segmentlerden elde edilen velositeler bölgesel ventriküler kontraktilite hakkında bilgi verirken mitral anüler bölgeden elde edilen velositeler ile tüm longitudinal fonksiyon değerlendirilebilir⁷¹. Bu sebeple mitral anüler sistolik hız global ventriküler fonksiyonun göstergesi olarak kullanılabilir. Ortalama sistolik mitral anüler hız $> 7,5 \text{ cm/sn}$ ise sol ventrikül sistolik fonksiyonları normal ve sol ventrikül EF $> \% 50$ dir⁷².

2.2.4.3. Renkli Doku Doppler

Renkli doku doppler ilk defa Mc Dicken ve ark.⁷³ tarafından tanımlanmıştır. Renkli M-Mod ve iki boyutlu renkli doku doppler olmak üzere iki şekilde kullanılmaktadır. Bu teknikte duvar hareketleri, hız ve yönler göre farklı renklerde kodlanır. Geleneksel renkli doppler tekniğinde olduğu gibi transdusere doğru hareket eden kardiyak dokular kırmızı, transduserden uzaklaşan kardiyak yapılar ise mavi renkte kodlanır. Apikal incelemede longitudinal planda sistolde miyokardiyal

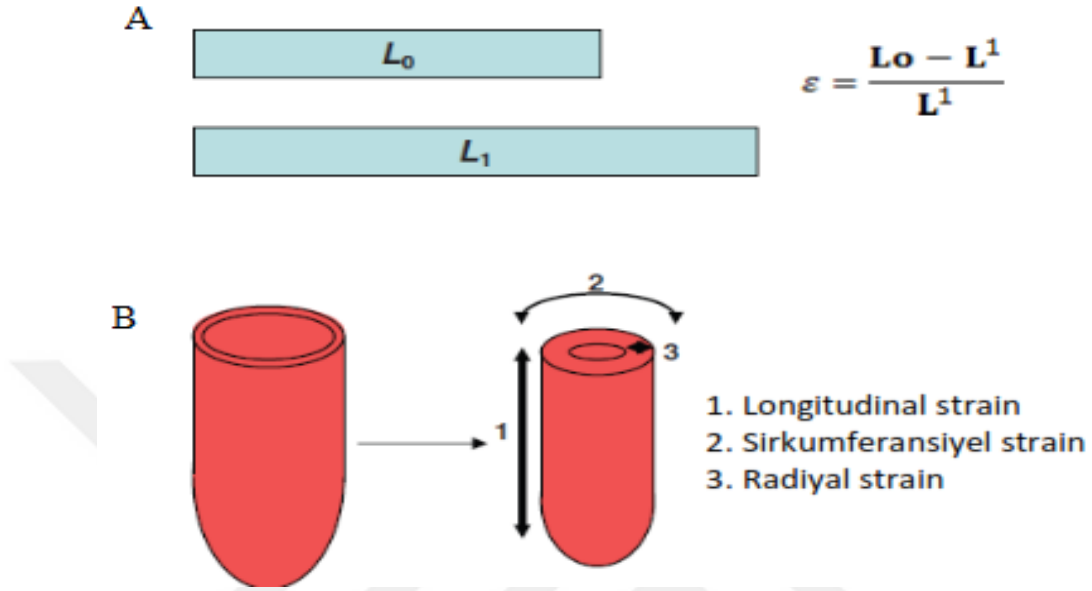
segmentler transdusere yaklaştığından kırmızı, diyastolde ise transduserden uzaklaştığı için mavi renkte kodlanır. Renkli M-Mod doku doppler inceleme özellikle epikardiyal ve endokardiyal hızların farklılığını göstermede kullanım alanı bulmuştur. Bu teknik klasik M-Mod tekniği gibi açı bağımlıdır⁷⁴. Normalde endokart epikarttan daha hızlı hareket ettiği için endokart-epikart arasında fizyolojik bir gradient vardır. Konumsal çözünürlüğü yüksek olan renkli doku doppler ekokardiyografi ile miyokardiyal hız gradienti ölçülebilmektedir⁷⁵. İki boyutlu renkli doku doppler ekokardiyografi ile görsel olarak duvar hareketleri anında değerlendirilebileceği gibi iki boyutlu görüntüler hafızaya alınarak post-processing tekniği ile doku hızları kantitatif olarak da değerlendirilebilmektedir. Yeniden şekillendirilmiş spectral pulsed wave doku doppler adı verilen bu yöntem ile ölçülen sistolik ve diyastolik hızlar olduğundan ve spectral pulsed wave doku doppler ölçümlerinden % 14 daha düşüktür. Spectral pulsed wave doku dopplerden farklı olarak tek bir görüntü üstünden birden fazla segmente ait ölçümler yapılabilir⁷⁶.

2.2.4.4. Strain Ekokardiyografi

Strain ve strain rate ekokardiyografi, doku doppler prensibine dayalı kardiyak görüntüleme metodudur. İlk kez Mirskey ve Parmley⁷⁷ miyokardın mekanik özelliklerini değerlendirmek amacıyla miyokardiyal straini tanımlamışlardır. Heimdal ve ark.⁷⁸ ise ilk kez 1982'de doku doppler metodu ile longitudinal gerçek zamanlı strain ve strain rate ölçümlerini tanımladılar. Strain ve strain rate ekokardiyografi 1990'lı yılların sonunda ventriküler performansı ölçen birer metod olarak kullanıma girmiştir⁷⁹.

Konvansiyonel iki boyutlu görüntüler üzerinden yapılan segmenter duvar hareket değerlendirmesinin operatör bağımlı, subjektif, yarı kantitatif olmasından kaynaklanan kısıtlamalar parametrik görüntüleme teknikleri ile hız, hareket, deformasyon veya deformasyon hızı gibi ölçümleri sayısal olarak ifade ederek giderilmeye çalışılmıştır. Deformasyonun kelime anlamı şekil değişimi, strainin kelime anlamı ise gerilmedir. Fizik terimi olarak tanımı ise elastik bir cisme uygulanan bir yük neticesinde cismin orijinal boyutuna göre meydana gelen göreceli deformasyonun miktarı olarak ifade edilir ve ϵ ya da S şeklinde sembolize edilir. Uygulanan yük sonrası oluşan uzunluktan (L) miyokardın başlangıçtaki

uzunluğunun (L_0) çıkarıldıktan sonra sonucun miyokardın başlangıçtaki uzunluğunun (L_0) bölünmesi ile bulunur ($\epsilon = (L - L_0)/L_0 = \Delta L/L_0$) hesaplanır (Şekil 2.4).



Şekil 2.4. Strain hesaplanması⁸⁰

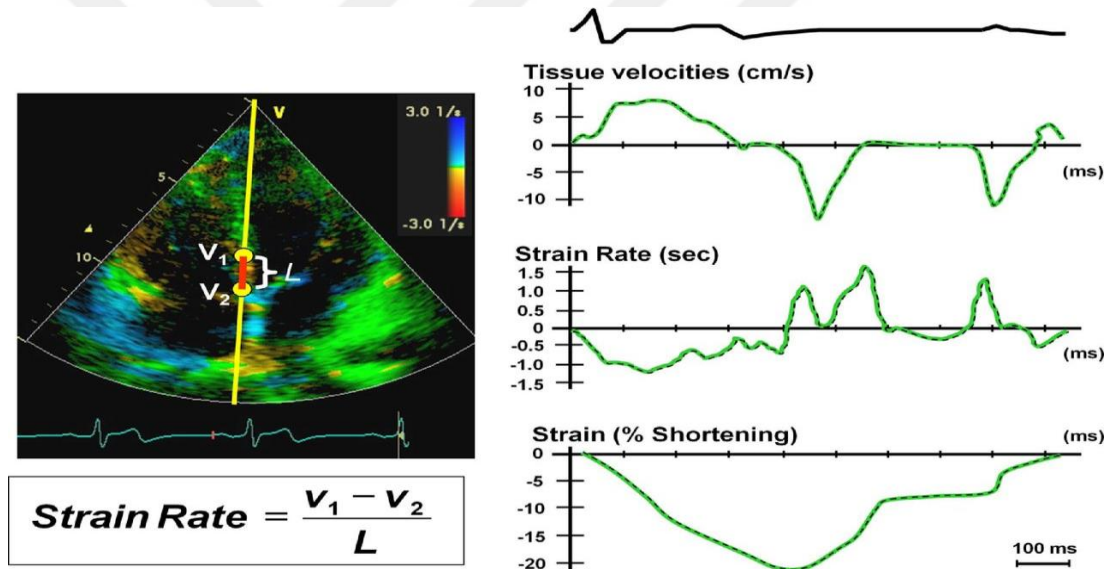
A: Deforme olan bir cismin basitçe şematize edildiği bu örnekte uzunlamasına kısalma görülmektedir. L_1 : cismin başlangıçtaki uzunluğu, L_0 uygulanan yük sonrası oluşan uzunluğu, ϵ ise göreceli deformasyon (strain) miktarıdır.

B: Bir kalp siklusu boyunca miyokardın üç düzleminde oluşan deformasyon görülmektedir.

Formülünden de anlaşılacağı gibi deformasyon miktarı boyuttan bağımsız ve göreceli bir ölçüt olup birimi yüzde (%) olarak ifade edilir. Uzama ve kalınlaşma ile pozitif strain değerleri, kısalma ve incelme ile negatif strain değerleri elde edilir. Sol ventrikül duvar hareketlerinin hızının komşu segmentlerde farklı oluşu SolV'nün kasılıp gevşerken deforme olduğunu göstermektedir. Normal SolV miyokardında sistolik bir siklus boyunca üç farklı düzlemde deformasyon oluşur. Uzun eksende sistol boyunca kısalma, diyastol boyunca uzama, transvers eksen (radyal eksen)de sistol boyunca kalınlaşma, diyastol boyunca incelme, sirkümfarsiyel eksen de ise sistolde kalınlaşma diyastolde uzama kaydedilir. Yani SolV sistol ile longitudinal

deformasyon sonucu negatif strain değerleri, radyal deformasyonu sonucu ise pozitif strain değerleri elde edilir⁸¹.

Strain rate ise deformasyonun hızı olup birim zamanda oluşan strain değişimine eşittir ve $\dot{\epsilon}$ veya **SR** olarak sembolize edilir. Strain rate ayrıca deforme olan cismin iki uç noktasının hız farklarının (velosite gradiyenti) aradaki mesafeye bölünmesi ile de hesaplanabilir (Şekil 2.5). Strain rate ile miyokardiyal kontraktilite arasında doğrusal bir ilişkisinin olduğu ve dobutamin verilmesi ile arttığı tespit edilmiştir. Tersine sistolik S dobutaminin düşük dozları ile artar ve yüksek dozları ile azalır. Strain ön yük ve kalp hızı gibi parametrelerden etkilenirken SR ise yüklenme koşullarından bağımsız olarak inotropik durum ve kontraktilite ile paralellik gösterir⁷⁹.



Şekil 2.5. Strain rate hesaplanması⁸²

İki cismin deformasyon miktarı yani straini eşit olup SR'leri farklı olabilir. Örneğin başlangıç uzunluğu 4 cm olan ve uygulanan kuvvet le 5 cm'e uzatılan iki cismin de straini eşit olup % 25'dir. Ancak cisimlerden biri bir saniyede diğeri ise iki saniyede bu boyuta erişmiştir. İlkinde $SR=0.25 \text{ s}^{-1}$ iken ikincisinde $SR=0,125 \text{ s}^{-1}$ 'dir. Yani ilk cisim saniyede % 25, diğeri ise % 12,5 uzamıştır. Strain ve SR komşu miyokardiyal segmentlerden etkilenmeden segmenter duvar hareketleri hakkında

kantitatif ve objektif veriler sağlar. Her biri aynı renkli doku doppler verilerinden türetilmiş olsa bile hız, hareket, SR ve strain görüntüleme modaliteleri hareketin farklı şekilde ifadeleridir. Bu nedenle normal kasılma paterni gösteren bir sol ventrikülün uzun eksen boyunca apikal, mid ve bazal segmentlerindeki hız, hareket, SR ve S eğrileri birbirinden farklıdır. Sistol boyunca sol ventrikül apeksi göreceli olarak sabit kaldığı, bazaldan apekse doğru uzun ekseninde miyokart segmentleri kısalarak deforme olduğu için bazaldan apekse doğru miyokart segmentlerinin hız ve hareket miktarları azalırken deformasyon hızları (SR) ve miktarları (S) ise göreceli olarak sabittir. Bu farklılık sayesinde SR yöntemi daha objektif bölgesel analiz imkânı sunarak klinik kullanımda doku dopplere göre önemli avantaj sağlar. Doku doppler görüntüleme doku hareket hızlarını gösterirken, SR görüntüleme deformasyon hızlarını gösterir. Özellikle SolV segmenter hareket kusuru olan durumlarda kasılmayan segmentler komşu normal segmentlerin çekme etkisi ile pasif olarak hareket etmeye devam edebilir. Bu durumda aktif kasılan segmentler de pasif çekilen segmentler de hareket ettiği için doku dopplerde birbirine benzer renk haritası ile gösterilir. Strain rate görüntülemesinde ise pasif çekilen segmentler aktif kasılan segmentlere göre deforme olmadığından dolayı patolojinin hangi segmentte olduğu daha belirgin olarak ortaya konur⁸¹. Temelde doku doppler yöntemi olan S ve SR ekokardiyografi kardiyak resenkronizasyon tedavisinin yönlendirilmesinde, diyastolik işlevlerin değerlendirilmesinde, miyokardiyal iskemi ve canlılığın belirlenmesinde, erken evre (subklinik) miyokardiyal işlev bozukluğunun ve enfarktlı segmentlerin belirlenmesinde klinik kullanım alanı bulmuştur⁸³⁻⁸⁵.

Longitudinal kasılmanın değerlendirilmesi için görüntüler apikal 2, 3, 4 boşluktan, radyal kasılmanın değerlendirilmesi için parasternal kısa akstan, düzenli ritimler için en az ardışık 3, aritmi varsa en az ardışık 6 siklus halinde kaydedilir. Kalbin solunuma ait hareketini ekarte edebilmek için görüntüler ekspiryum sonunda alınmalıdır. Örnek volüm araştırılan segmentin büyüklüğüne göre 2-20 mm arasında seçilebilir. Büyük boyutlu örneklem ile sinyal-gürültü oranı artabilirken küçük boyutlu örneklem seçildiğinde uzaysal çözünürlük arttırılır. Bu şekilde elde edilen veriler pik sistolik strain, pik sistolik straine ulaşma zamanı, zirve sistolik SR ve zirve sistolik SR'ye ulaşma zamanı, zirve diyastolik SR E', zirve diyastolik SR A', zirve sistolik doku velositesi ve buna ulaşma zamanıdır⁸³⁻⁸⁵.

İdeal S ve SR ölçümleri için miyokardiyal duvarlar çok net belirlenmeli ve miyokart çevre yapılardan ayırt edilmelidir. Transduser eksenini ile hedef miyokart duvarının paralel olması ve S ve SR ölçümlerinin en yüksek frame rate değerlerinde alınması optimal sonuç için gereklidir. Ölçümlerde tavsiye edilen minimum frame sayısı 70 frame/s olup sıklıkla 200 frame/s kullanılmaktadır. Görüntü penceresinin daraltılması bu frame sayısına ulaşmaya yardımcı olur. İnsanlarda sistolik longitudinal strain ve sistolik strain rate'in normal değerleri $\% -19 \pm 6$ ve $-1.27 \pm 0.39 \text{ s}^{-1}$ 'dir. Normal sistolik radyal S ve SR değerleri ise $\% 41 \pm 4.4$ ve $2.3 \pm 0.3 \text{ s}^{-1}$ 'dir⁸⁶. S ve SR ölçümleri için aynı ve farklı operatörler arasında farklılıklar bulunabilir. Yapılan araştırmalarda bu oran ortalama $\% 15$ 'den az bulunmuştur. Birçok çalışma miyokardiyal S ve SR diyastolik fonksiyon hakkında özgün bilgiler vermiştir. Bunlar; iskemik miyokarda postsistolik miyokardiyal strainin ejeksiyon sonrası kılmanın göstergesi olarak kantitatif ölçümü, "stunning" ve enfarktüste diyastolik sertliği (stiffness) değerlendirmek için kullanılabilen bölgesel diyastolik SR'dir⁸⁶⁻⁸⁸.

Bir hayvan modelinde segmenter erken diyastolik SR'nin interstisyel fibrozis derecesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Benzer olarak, SR görüntüleme ile bölgesel olarak miyokardiyal kontraksiyondan relaksasyona geçişin zamanlanması yapılarak iskemik segmentler tanımlanabilir⁸⁹.

Sol ventrikülün segmenter⁹⁰ ve global erken diyastolik SR'si ve zaman sabiti arasında az sayıda çalışma güçlü bir ilişki ortaya koymuştur⁹¹. Yayınlanmış bir çalışmada IVRT'de global miyokardiyal SR ve mitral E velositesi/global miyokardiyal SR oranı değerlendirilmiştir⁹¹. Buna göre bu oran ve miyokardiyal SR, E/E' oranının belirsiz olduğu durumlarda SolV doluş basınçlarının tahmin edilmesine olanak sağlar. Bu oran normal EF'li ve bölgesel duvar hareket kusuru olanlarda da E/E'den daha duyarlıdır⁹¹. Sol ventrikülün sistolik fonksiyonu, longitudinal kontraksiyon, sirkümfaransiyel kılma ve radyal kalınlaşmanın koordine hareketinden oluşan kompleks bir harekettir. Sol ventrikülün orta segmentindeki kontraksiyon sirkümfaransiyel S ile ilişkili olup intrinsik kontraksiyonu endokardiyal liflerdeki kontraksiyondan daha iyi yansıtır⁹². Yeni geliştirilmiş 2D S temelli "Speckle tracking ekokardiyografi" yöntemi rotasyon, longitudinal ve

sirkumferansiyel hareketleri de içeren çok boyutlu miyokardiyal mekaniklerin değerlendirilmesine olanak sağlar. Deneysel bir çalışmada, hem longitudinal hem de sirkumferansiyel S sonomikrometri ile korele bulunmuş ve SolV deformasyonunun hesaplanmasında etkin bir potansiyele sahip olduğu gösterilmiştir⁹³.

Doku dopplerden türetilmiş S ve SR görüntüleme uzun yıllar önce miyokardın mekanik fonksiyonlarının hesaplanması için geliştirilmiş yöntemlerdir⁹⁴. Ancak doku dopplerden türetilmiş S açısallık bağımlılık, gürültü paraziti, gözlemciler arası ve gözlemcinin kendisi ile ilgili değişkenliğin fazla olması gibi birçok eleştiriye maruz kalmıştır⁹⁵.

Speckle tracking ekokardiyografi yöntemi, hareketi doğal akustik yansımalarından ultrasonik bir pencerede tarayarak analiz eder. Bu bölgeler 20-40 piksellik bloklar olup ‘speckle’, ‘marker’, ‘pattern’, ‘özellik’ veya ‘parmak izi’ olarak adlandırılır⁹⁶. Speckle’lar, doku hareket ve deformasyonunun açı bağımsız iki ve üç boyut sekanslarının çözülmesi için birbirini takip eden kesin farklar mının toplamını kare-kare kullanan bir algoritma ile taranır. Speckle tracking ekokardiyografi görüntülemenin doğruluğu, geçerliliği ve klinik uygulamasının verilerini inceleyen birçok çalışma sürdürülmektedir^{97, 98}.

2.3. BNP ve NT-proBNP

Domuz beyninden 1980’li yıllarda izole edilen “brain veya B-tipi” natriüretik peptid (BNP), natriüretik peptid (NP) ailesinin bir üyesidir. B-tipi natriüretik peptid regülasyonu gen ekspresyonu esnasında olur. B-tipi natriüretik peptid kalpte 108 aminoasit içeren öncü BNP “proBNP” şeklinde ani salınımlar ile üretilir. Daha ileri işlemler ile biyolojik olarak aktif 32 aminoasit içeren BNP molekülü salınır. Bu fragman BNP öncüsünün C terminal zincirine tekabül ederken, geriye kalan 76 aminoasitten oluşan N terminal fragmandır (NT-proBNP). Biyolojik olarak aktif BNP, intakt 108 aminoasit içeren proBNP ve prohormonun geri kalan kısmı NT-proBNP dolaşımında bulunurlar. Dolaşımdaki BNP 32 aminoasit içerir ve iki sistein kalıntısı arasında bir disülfid bağı ile kapanmış karakteristik halka yapısına, 9 aminoasitten oluşan amino terminale ve 6 aminoasitten oluşan karboksil terminale sahiptir⁹⁹.

2.3.1. Sekresyon

Brain natriüretik peptidin majör kaynağı kardiyak miyositler olmakla beraber kardiyak fibroblastların da BNP üretebildikleri gösterilmiştir. Bunun yanı sıra çeşitli nörohormonlar farklı kardiyak hücre tipleri arasında görev yaparak BNP üretimini uyarabilirler. B-tipi natriüretik peptid kalpte artan duvar gerilimi stresine yanıt olarak salınır. Volüm yüklenmesi ve duvar gerilimi artışı ile salınımı artar^{100, 101}.

Plazmadaki BNP'nin kaynağı kalp ventrikülleridir. Miyosit içinde sentez edilen preproBNP 134 aminoasitten oluşur ve proBNP oluşturmak üzere 26 aminoasitlik bir sinyal peptidi ayrılır. PreproBNP geninin nükleik asit dizilimi, mRNA yapım-yıkım hızının yüksekliğine ve peptidin sekretuar granüller içinde depo edilmeyip direkt sentez edildiğine işaret eder. Salınım, ventrikül genişlemesi ve basınç yükü ile doğru orantılı olarak artar¹⁰². Sürekli bir ventriküler genişleme ve basınç artışı olduğunda proBNP kana salınır ve fizyolojik olarak aktif hormon olan BNP ile inaktif bir metabolit olan NT-proBNP'ye parçalanır. B-tipi natriüretik peptidin ana kaynağının ventriküller olması sebebiyle özellikle ventrikül fonksiyonlarının bir belirleyicisi olarak diğer natriüretik peptidlerden ayrılmaktadır^{103, 104}.

2.3.2. Reseptörler

Natriüretik peptidlerin fizyolojik etkilerine hedef dokulardaki yüksek afiniteli reseptörler aracılık eder. Transmembranöz yerleşim gösterirler. Natriüretik peptid reseptör A (NPR-A) ve natriüretik peptid reseptör B (NPR-B) guanilat siklaz sinyal kaskadını kullanırlar ve ikinci mesajcıları siklik guanozin monofosfattır (c-GMP). Natriüretik peptid reseptör C (NPR-C) ise farklı olarak, guanilat siklaz yolunu kullanmaz, lizozomal degradasyon yoluyla NP yıkımında rol alır. Büyük kan damarlarında yoğun miktarda NPR-A ve az miktarda NPR-B bulunur. Beyinde daha çok NPR-B reseptörleri vardır. Natriüretik peptid reseptör A'ya afinite yüksekliği sırasıyla atrial natriüretik peptit (ANP), BNP ve C-tipi natriüretik peptit (CNP)'dir, NPR-B reseptörüne olan afinite sırası ise tam tersidir. Natriüretik peptidlerin bilinen fizyolojik etkilerini oluşturmayan üçüncü reseptör NPR-C tipidir. Dolaşımdan NP'lerin uzaklaştırılmasında ve plazma konsantrasyonlarının düzenlenmesinde

önemli rol oynar. Böylece plazma NP konsantrasyonunda uygunsuz dalgalanmaların oluşumunu önleyen hormonal bir tampon sistemi olarak görev yaptığı düşünülmektedir. Natriüretik peptidlerin NPR-C'ye afinitesi benzer düzeydedir. Natriüretik peptidlerin bağlanmasından sonra, ligant-reseptör kompleksi internalize olur ve NP'ler enzimatik olarak yıkılır, ardından reseptör hücre yüzeyine geri döner. Natriüretik peptidleri temizleyen bir başka mekanizma ise, nötral endopeptidaz tarafından enzimatik yıkımdır. Nötral endopeptidaz; endotel hücreleri, düz kas hücreleri, kardiyak myositler, böbrek epitel hücreleri ve fibroblastlarda yoğun olmak üzere akciğer, adrenal bezler, sindirim sistemi ve beyinde bulunur¹⁰⁵. Natriüretik peptidlerin nötral endopeptidaz afiniteleri $CNP > ANP > BNP$ şeklindedir. Bu durum BNP'nin yarı ömrünün uzun olmasına yol açar. Bununla birlikte nötral endopeptidaz aracılı enzimatik yıkımın, BNP'nin uzaklaştırılmasında esas metabolik yol olduğu düşünülmektedir. Atrial natriüretik peptit 3 dakika, BNP 20 dakika, NT-proANP 1 saat, NT-proBNP ise yaklaşık 1-2 saatlik yarı ömre sahiptir¹⁰⁶.

2.3.3. NT- proBNP ve BNP Farklılıkları

Bir çok klinik tabloda BNP ve NT-proBNP' nin performans karakterleri birbirine benzemektedir. Genel olarak BNP ve NT-proBNP düzeyleri arasında kolerasyon mevcuttur, ancak hastaları incelerken her iki molekül arasındaki farklılıkları anlamak gerekir.

Tablo 2.5. BNP ve NT- proBNP farklılıkları

	BNP	NT-proBNP
Aminoasit	32	76
Moleküler ağırlık (kd)	3,5	8,5
Yarılanma ömrü (dak)	22	60-120
Klirens		
Primer mekanizma	Nötral endopeptidazlar	Renal
Klirens reseptörü	HPR-C	Renal
Hemodiyaliz	Hayır	Hayır
GFR ile korelasyon	Orta	Güçlü
Biyolojik aktivite	Var	Yok
Klinik aralık (pq/mL)	0-5000	0-35000

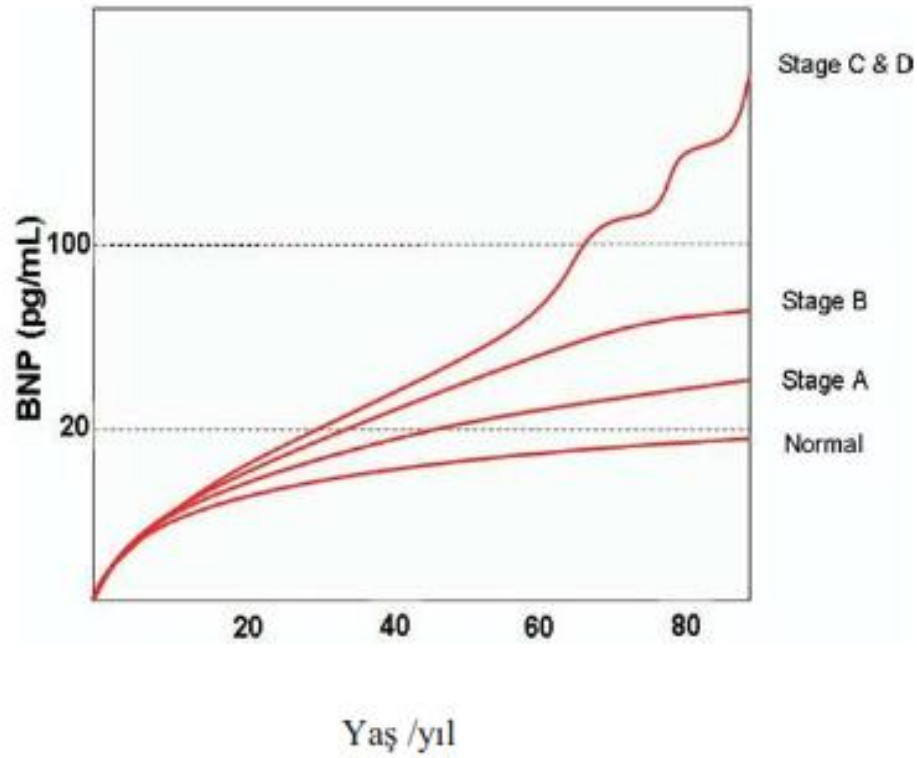
Kısaltmalar: BNP: B-Tipi Natriüretik Peptid, GFR: Glomerüler Filtrasyon Hızı, NPR-C: Natriüretik Peptid Reseptör, NT-proBNP: N terminal proBNP

B-tipi natriüretik peptitin yarılanma ömrü yaklaşık 20 dakika olup Tablo 2.5'deki söz edilen mekanizmalarla sistemik dolaşımdan hızlıca temizlenmektedir. Buna karşın NT-proBNP'nin yarılanma ömrü 1-2 saat civarında olup daha uzundur. Ek olarak 1:1 sekresyon oranına rağmen NT-proBNP, BNP'ye kıyasla sistemik dolaşımda daha yüksek düzeye ve yavaş fluktuasyon hızına sahiptir. N terminal-proBNP başta olmak üzere sistemik dolaşımdaki her iki peptidin düzeyi renal fonksiyonlardan etkilenmektedir¹⁰⁷. Natriüretik peptidlerin normal değerleri semptomatik ileri SolV disfonksiyonu ve subklinik SolV disfonksiyonu gibi farklı klinik özelliklerin yanı sıra toplumdaki hastalık prevalansına göre değişmektedir. Ayrıca genel popülasyonda ölçmek için kullanılan assay yöntemi ve bakılacak olan natriüretik tipine bağlı olarak da değişebilir. Kardiyovasküler hastalığı olmayan sağlıklı bireylerde yapılan iki ayrı çalışmada BNP değerleri ileri yaşta ve kadınlarda daha yüksek bulunmuştur^{108, 109}.

2.3.4. Tanıdaki Kullanım Alanları

B-tipi natriüretik peptit ve NT-proBNP uygun maliyetle, doğru ve hızlı bir şekilde ölçülebildiği takdirde önemli tanısal ve prognostik bilgiler sağlar. Acil servis, yoğun bakım ünitesi ve poliklinik koşullarında 15 dakika içinde BNP ölçümü yapılabilmektedir. Plazma BNP düzeyi, 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 yetmezliği bulunan kadınlarda BNP düzeyleri aynı yaş grubundaki erkeklere göre daha yüksektir¹¹⁰.

Kılavuz bilgisi olarak sağlıklı erişkinlerde % 90 oranında normal değerler $BNP < 25$ pg/ml ve $NT-proBNP \leq 70$ pg/ml şeklindedir¹¹¹. Akut dispne nedeniyle başvuran hastada KY'ni ekarte etmek için önerilen BNP düzeyi <100 pg/ml iken NT-proBNP düzeyi <300 pg/ml olarak belirtilmiştir (Şekil 2.5)^{111, 112}.



Şekil 2.6. ACC/ AHA kalp yetmezliği evreleri ve BNP düzeyi

BNP yaşla orantılı olarak artmaktadır, ancak yapısal kalp hastalığı veya sol ventrikül disfonksiyonu yoksa BNP düzeyi < 20 pg/ml kalmaktadır. Semptomatik hastada konjestif kalp yetmezliği tanısı için BNP cut off değeri ise >100 pg/ml

2.3.4.1. Dispne İle İlişkisi

Semptomların özgül olmaması ve fizik muayene bulgularının da fazla duyarlı olmaması nedeniyle kalp yetmezliği tanısı her zaman kolaylıkla konamayabilir^{113, 114}. Özellikle semptomları hafif olan yaşlı, obez bireyler ile kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan hastalarda KY tanısı oldukça zordur¹¹⁵. Rutin laboratuvar bulguları, akciğer grafisi ve elektrokardiyografi tanı için yeterli olamayabilir. Ekokardiyografi SolV disfonksiyonu tanısında altın standart olmakla birlikte her yerde bulunmaması, pahalı oluşu, eşlik eden KOAH ve obezite gibi görüntü kalitesini bozan durumların varlığı, dispneik hastanın uzun süre aynı pozisyonunda tutulamaması ve hipertansif akciğer ödeminde akut durumu her zaman yansıtmaması gibi nedenlerle bu tetkikin kullanımı sınırlıdır. Bu gibi durumlarda yüksek negatif prediktif değere sahip BNP, acil servis hekimi için dispnenin ayırıcı tanısında güçlü bir silah olarak karşımıza

çıkılmaktadır. B-tipi natriüretik peptitin 100 pg/ml olan cutoff değeri kalp yetmezliğine bağlı olan dispnenin ayırıcı tanısında % 90 sensitivite ve % 76 spesifite oranlara sahiptir¹¹⁶. PRIDE çalışmasında (ProBNP Investigation of Dyspnea in the ED) tek merkeze dispne ile başvuran toplam 600 hastada NT-proBNP seviyelerine bakılmıştır. N terminal-proBNP konjestif kalp yetmezliği tanısı için hem sensitif hem de spesifik bir markerdir. Kalp yetmezliği hastasında NT-proBNP değeri ortalama > 4000 pg /ml iken iken kalp yetmezliği olmayan hastalarda 130 pg/ml olarak bulunmuştur. Kalp yetmezliğinin tanısını ekarte etmek için önerilen cutoff değeri ise 300 pg/ml'dir¹¹².

2.3.4.2. Asemptomatik SolV Sistolik Disfonksiyonu İle İlişkisi

Asemptomatik SolV disfonksiyonunun erken evrede saptanması son derece önemlidir. Çünkü beta-bloker ve anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACE-I) gibi erken dönemde uygulanan tedavi stratejileri sayesinde semptomatik KY'ne progresyon önlenabilmektedir. Diyabetes mellitus, geçirilmiş miyokard infarktüsü, son dönem böbrek yetmezliği ve antrasiklin kemoterapisi SolV disfonksiyonu için predispozisyon yaratan durumların başında gelir^{117, 118}. Yapılan bir çalışmada 1605 olgunun değerlendirildiği sistolik disfonksiyon için 18 pg/ml'nin altındaki BNP düzeyinin negatif prediktif değeri % 97 bulunmuştur¹¹⁹. Ekokardiyografinin bu amaçla kullanımı pahalı oluşu ve her yerde bulunmaması nedeniyle pratik değildir. Maisel ve ark.'nın¹²⁰ BNP düzeyi ile ekokardiyografik verileri karşılaştıran çalışmalarında KY öyküsü olmayan ve önceden SolV disfonksiyonu saptanmamış hastaların % 51'inde anormal ekokardiyografik bulgulara rastlanmıştır. Bu grubun BNP düzeyleri (328 ± 29 pg/ml), % 49'luk grubu oluşturan KY öyküsü bulunmayan ve ekokardiyografik özellikleri normal bulunan hastalara göre (30 ± 3 pg/ml) anlamlı olarak yüksek bulunmuştur¹²⁰. Kalp yetmezliği öyküsü olan ve önceden SolV disfonksiyonu olduğu bilinen hastaların tümünde anormal ekokardiyografik bulgulara ve yüksek BNP düzeylerine (545 ± 45 pg/ml) rastlanmıştır¹²⁰. Ancak BNP, SolV disfonksiyonunun hafif olduğu durumlarda normal olabilir. Bu ilişki BNP konsantrasyonlarının NYHA sınıfı ve hemodinamik parametrelerden pulmoner kapiller uç basıncı (PCW) ile SolV diyastol sonu basıncı düşük olan KY hastalarında daha az yükselmesi ile ilişkili olabilir¹²¹. Bu nedenle BNP düzeyleri normal

bulunduğunda, yüksek riskli kişilerde semptom olmasa bile ekokardiyografi yapılmalıdır. Diğer taraftan BNP düzeylerinin yüksek bulunduğu hastalarda ileri kardiyak incelemelerin yapılması uygun olur. Sonuç olarak BNP'nin SolV disfonksiyonu gelişimini izlemede tarama testi olarak ya da tanısı kesinleşmiş hastalığın aşamalı ilerlemesini izlemek için kullanılabileceğini söyleyebiliriz.

2.3.4.3. Diyastolik Kalp Yetmezliği İle İlişkisi

Genellikle sol ventrikül doluş basıncı ve ardyük artışı sonrası primer olarak ventrikülde sentezlenen BNP'nin sadece sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğunda değil, değişik derecelerde sol ventrikül diyastolik fonksiyon bozukluğunda da arttığı saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda da NT-proBNP düzeylerinin prognostik olarak önemi vurgulanmaktadır^{112, 122}

B-tipi natriüretik peptit, akut KY hastalarında diastolik disfonksiyonun tanısında önemli bir belirteç olarak karşımıza çıkmaktadır¹²³. Diastolik disfonksiyonda doppler ile kaydedilen mitral ve pulmoner venöz dolum paterni ile SolV diastol sonu duvar stresine paralel olarak BNP düzeyleri yükselir^{124, 125}. Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu KY'li hastalarda yapılan çalışmada BNP ve NT-proBNP'nin diyastolik disfonksiyonun önemli bir öngördürücüsü olduğu saptanmıştır¹²⁶.

2.3.4.4. Kalp Yetmezliği Öyküsü İle İlişkisi

“The Breathing Not Properly” çalışmasında akut kalp yetmezliği olmayan ancak özgeçmişlerinde kalp yetmezliği öyküsü olan ve dispne ile başvuran hastalarda BNP düzeylerinde yükselme kaydedilmiştir. Ancak bu durumdaki BNP düzeyleri orta düzeyde olup akut KY ve KY olmayan BNP düzeyleri arasındadır¹¹⁶.

2.3.4.5. Akut Koroner Sendrom İle İlişkisi

Kalp yetmezliği olmayan AKS hastalarında BNP düzeylerinde artış görülür, ancak BNP düzeyindeki yükselme derecesi SolV disfonksiyonu ile ilişkidir¹²⁷. Bu nedenle bazı merkezlerde natriüretik peptidlerin düzeyleri sol ventrikül duvar stresini azaltan agresif tedavinin yöneticisi olarak kullanılır¹²⁸.

2.3.4.6. Pulmoner Hastalıklar

Pulmoner nedenli dispne kardiyak kökenli dispne ile karıştığı gibi, bazı akciğer hastalıklarında yüksek natriüretik peptid seviyeleri de saptanabilir. Ancak bu durumdaki yükselme gri bölge altında kalarak konjestif KY kadar yüksek natriüretik peptid seviyeleri saptanmaz¹²⁹. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve astım öyküsü olan KY hastalarında natriüretik peptid bakılması tanıda da yardımcı olur. Bu hastalardaki BNP seviyesi tek başına pulmoner hastalığın olması durumuna kıyasla daha yüksektir. The Breathing Not Properly çalışmasında hem pulmoner hem de kalp yetmezliği olan 417 hasta incelenmiş olup BNP düzeyleri daha yüksek bulunmuştur¹³⁰. Sağ kalp gerilmesi nedeni ile akut pulmoner emboli de natriüretik peptidleri yükseltir¹³¹.

2.3.4.7. Yüksek Kardiyak Output Durumları

Sepsis, siroz ve hipertiroidizm gibi kardiyak outputun yüksek olduğu klinik tablolar da natriüretik peptidlerin yükselmesine neden olur^{128, 132}.

2.3.4.8. Atriyal Fibrilasyon

The Breathing Not Properly çalışmasına ek olarak Kundsén ve ark.¹³³ tarafından yapılan analize göre kalp yetmezliği olmayan lone AF dahil olmak üzere atrial fibrilasyon hastalarında BNP düzeylerinde yükselme saptandı. Atrial fibrilasyon hastalarında kalp yetmezliği tanısı için 200 pg/ml'lik cut off değeri yüksek spesifite ve pozitif olasılık oranına sahipken 100 pg/ml'lik cut off değeri daha düşük sensitiviteye sahiptir¹³⁴.

2.3.4.9. BNP'yi Yükselten Diğer Durumlar

İleri yaş: Hem BNP hem NT-proBNP düzeyleri yaşla orantılı olarak artar. Diastolik disfonksiyon prevalansında artışa ek olarak yaşla ilişkili renal fonksiyon, üretim, sekresyon ve metabolizma değişikliği natriüretik peptidlerin yükselmesine neden olur¹³⁵.

Cinsiyeti: Genel olarak hem BNP hem de NT-proBNP yaş grubuna bakılmaksızın kadınlarda erkeklere kıyasla daha yüksek olup, bundan östrojen hormonunun sorumlu olduğu sanılmaktadır¹³⁶.

Renal hastalık: Natriüretik peptidler ve böbrek fonksiyonları arasında multifaktöriyel ve kompleks bir ilişki mevcuttur. Kronik böbrek disfonksiyonu olan hastalarda artmış natriüretik peptid seviyelerinden yüksek atrial ve sistemik arteriyel kan basıncı, artmış ventriküler kas kitlesi gibi faktörler sorumludur. Ek olarak renal dokulardaki azalmış NPR-C ve endopeptidaz aracılıklı klirensin azalması da katkıda bulunur. Bazı çalışmalara göre NP seviyeleri GFR hızının 60 ml/min/1.7 m² civarında olmasıyla yükselmeye başlar¹³⁷. Yükselme hızı yaklaşık olarak kalp yetmezliğindeki yükselme hızına benzemekle birlikte kronik renal hastalık varlığındaki yükselme, eşlik eden sol ventrikül hipertrofisi ve/veya koroner arter hastalığının yansıması da olabilir¹³⁸.

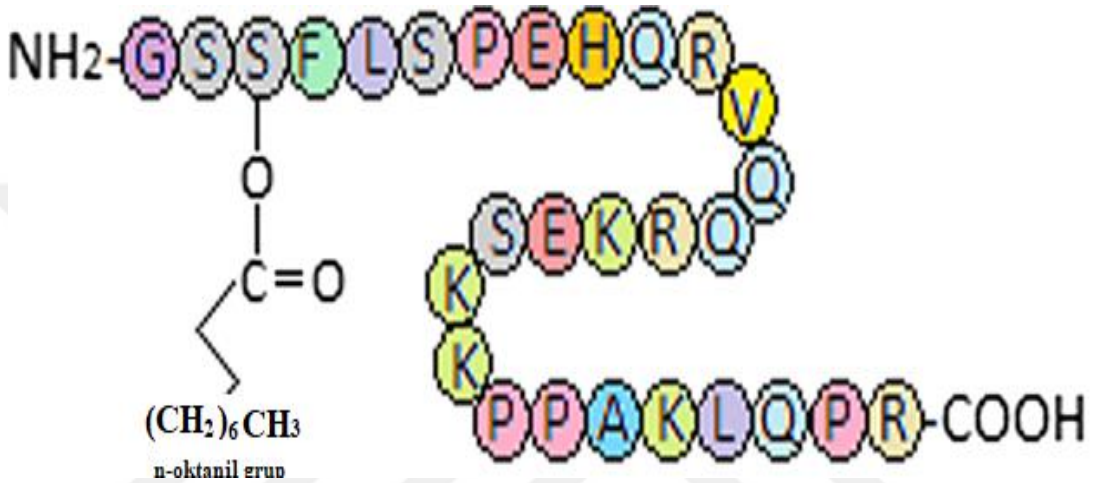
2.3.4.10. BNP'nin Düşük Olduğu Durumlar

Obezite: Obez hastalar obez olmayanlara kıyasla daha düşük BNP düzeylerine sahiptir¹³⁹. Ayrıca vücut kitle indeksi (VKİ) ve BNP arasındaki ters orantı kalp yetmezliği olan ve olmayan obez hastalarda da gözlemlenmiştir. Adipositlerde artmış NPR-C klirens reseptör konsantrasyonu BNP klirensini artırarak BNP düzeyinde düşüşe neden olur. N terminal- proBNP klirensi NPR-C aracılığı ile gerçekleşmediği halde benzer şekilde BMI ile negatif korelasyon gösterilmiştir^{140, 141}. Buna rağmen NP obez hastalarda önemli prognostik marker olarak değerlendirilir¹³⁹.

Akut pulmoner ödem: Kalp yetmezliği semptomlarıyla başvuran hastalarda erken dönemde (ilk bir saat) BNP seviyeleri düşük olabilir. Bunun nedeni artmış ventriküler duvar stresi ve BNP gen ekspresyonu arasında geçen süredir. Yani, BNP'nin ölçülebilecek seviyeye ulaşması için belirli bir zaman gerektiği için, akut kalp yetmezliğinin erken evresinde yeterli olmayabilir¹⁰¹.

2.4. Ghrelin

Ghrelin; ilk kez 1999 yılında Kojima ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Ghrelin, in vivo ve in vitro olarak büyüme hormonu (GH) salınımını uyaran büyüme hormonu salgılatıcı reseptörü (GHS-R) için spesifik endojen bir ligand olarak izole edilmiş, 28 aminoasitli, peptid yapısında bir hormondur (Şekil 2.7)¹⁴².



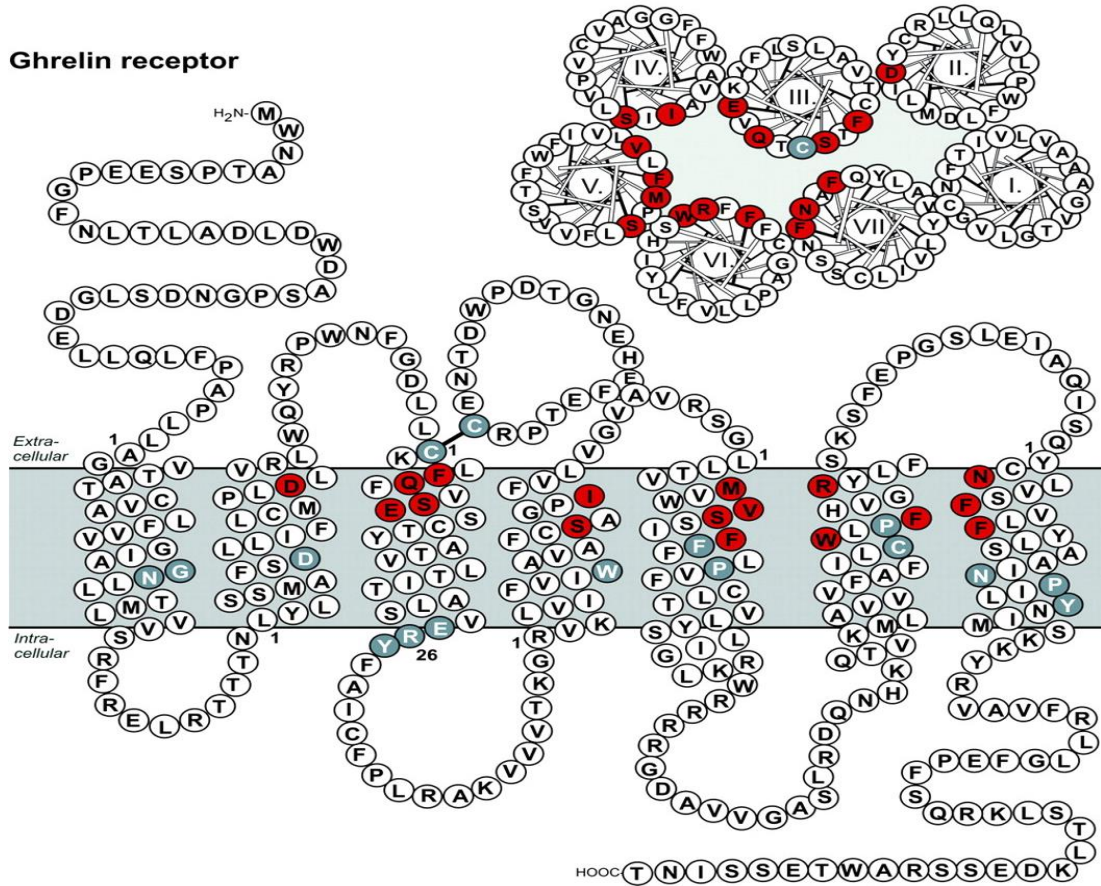
Şekil 2.7. Ghrelinin moleküler yapısı

Ghrelin mide fundusunda oksintik glandlarda P/D1 hücreler olarak bilinen endokrin hücrelerde büyük miktarda üretilir. Ghrelin içeren hücreler iki tiptir. Bu hücrelerden ilki direk mide lümenine açılır. İkinci kapalı tip ise direk lümene açılmaz, kapiller sisteme açılır. Bu ikinci lokalizasyonda sentezlenen ghrelin direk vasküler sisteme verilir^{143, 144}. Ghrelin'in mRNA'sı hemen hemen bütün dokularda saptanmıştır. Çalışılan dokuların ghrelin mRNA miktarının mide fundusunda en fazla olduğu, bunu da sırasıyla, jejunum, duodenum, midenin antrumu, akciğer, pankreas dokusu, venöz sistem, safra kesesi, lenf nodu, özefagus, sol kolon, yanak, hipofiz, meme, böbrek, ovaryum, prostat, sağ kolon, ileum, karaciğer, dalak, fallopian tüp, lenfositler, testis, yağ dokusu, plasenta, adrenal bez, kas, mesane, kalbin atriyumu, tiroid, miyokardiyum ve derinin takip ettiği belirlenmiştir¹⁴⁵. Ghrelinin birçok dokuda gösterilmiş olması, onun birçok biyolojik aktivitede düzenleyici rol oynayan bir peptid olduğunu düşündürmektedir. Ghrelin

hormonunun biyolojik ritm gösterdiği belirtilmiştir. Ayrıca, 1 ml insan tükürük salgısında, kadınlarda 67- 518 pg/ml ve erkeklerde 94-575 pg/ml değerlerinde bulunmaktadır¹⁴⁶.

2.4.1. Etki Mekanizması

Ghrelin etkisini GHS-R tip 1a'ya bağlanarak gösterir¹⁴⁷. Reseptöre bağlanarak hipotalamustan GHS-R salınımını uyarır. Yapılan çalışmalar ile büyüme hormonu salgılatıcı reseptörlerin iki tip olduğu tespit edilmiştir: Uzun yapılı olan GHS-R tip 1a ve kısa yapılı olan GHS-R tip 1b'dir. GHS-R tip 1a fonksiyonel olarak aktiftir ve sinyal taşıyan tiptir. GHS-R tip 1b transmembran alanları 6 ve 7'den yoksun olduğundan ligand bağlama ve sinyal iletimi kapasitesi yoktur. Ancak GHS-R tip 1b'in de ghrelinin hedef dokular üzerinde etkinliğini göstermesinde, GHS-R tip 1a ile etkileşim içinde olması olasıdır¹⁴⁸.



Şekil 2.8. Ghrelin reseptörü¹⁴⁹

Ghrelin bir yağ asidi tarafından aktivitesi değiştirilen tek peptid hormondur ve 2008 yılına kadar ghrelin molekülünün 3. aa olan Serin'e 8 karbonlu yağ asidinin bağlanıp açılmasını sağlayan enzimin ne olduğu bilinmezliğini korumuştur. Yang J. ve ark.¹⁵⁰ çalışmalarında, bu enzimi ghrelin o-acyltransferase (GOAT) olarak tanımlamışlardır. Yang, 2000 yılında Hoffman'ın¹⁵¹ membrane-bound o-acyltransferases (MBOATs) olarak tanımladığı enzim ailesine üye olan GOAT'ın ghrelinin aktif formunu kazanmasında 8 karbonlu yağ asidini bağlayarak önemli bir rol aldığını göstermiştir¹⁵⁰.

Ghrelin iştah üzerine olan etkisini farklı şekillerde gösterebilmektedir¹⁴². Midede sentezlenerek kan dolaşımı ile hipotalamik arkuat nükleus'a (ARC) ve beynin diğer bölümlerine kan-beyin bariyerini aktif transport ile geçerek iştahı etkilemektedir. Bunun dışında, periferik olarak sentezlenen ghrelin, vagal afferent sinir uçlarını uyarmakta, bu da GHS-R ekspresyonuna neden olarak vagal bağlantısı olan nükleus solitarius yoluyla hipotalamusu uyarmaktadır. Aynı zamanda ghrelin hipotalamusta lokal olarak sentezlenmekte ve direkt olarak ARC'deki nöropeptid Y (NPY)/agouti gen-ilişkili proteini (AgRP) ve diğer hücreleri uyarmaktadır¹⁴².

2.4.2. Ghrelinin Etkileri

2.4.2.1. Kardiyovasküler Etkileri

Ghrelinin sol ventrikül kontraksiyonu, koroner kan akımı, kalp hızı, sol ventrikül sistolik ve diyastolik basıncı, sol ventrikül disfonksiyonu, sol ventrikül remodelingi, iskemi ve reperfüzyon hasarı üzerine faydalı etkileri çeşitli çalışmalar ile gösterilmiştir^{152, 153}. Kalp yetersizlikli hastalarda ghrelinin damar içi verilmesinin, kalp hızında önemli değişiklik oluşturmaksızın, ortalama arteriyel kan basıncında anlamlı azalma sağladığı gösterilmiştir. Yine aynı çalışmada ghrelin infüzyonunun kardiyak indeks ve atım hacmi indeksinde anlamlı artış sağladığı; bununla birlikte ortalama pulmoner arteriyel basıncında değişiklik oluşturmadığı bildirilmiştir¹⁵⁴. Ghrelin infüzyonu idrar hacmi, idrar sodyum (Na⁺) atılımı ve kreatinin klirensini değiştirmez. Yani ghrelin kalp yetmezliği olan hastalarda böbrekler üzerinde etki oluşturmaksızın, hemodinamik bozukluğu düzeltebilmektedir. Bu sonuçlar, damar içi ghrelin infüzyonunun kalp yetmezliği hastalarında faydalı hemodinamik

etkilerinin olduğunu göstermektedir. Ghrelinin SolV disfonksiyonu ve kardiyak kaşeksi üzerine faydalı etkileri olduğu artık bilinmektedir¹⁵⁵. Ayrıca ghrelin infüzyonunun norepinefrin düzeyini azalttığı saptanmıştır¹⁵⁶. Düşük ghrelin seviyesi, metabolik sendromun da bir indikatörüdür¹⁵⁷. Ayrıca vücut kitle indeksinden bağımsız olarak yüksek kan basıncı olan gebelerde normal popülasyonlara göre düşük bulunmuştur¹⁵⁸. Ghrelin kardiyak debiyi artırmaktadır ve bu etkisi ghrelinin sistemik vasküler direnci azaltmasına bağlanmıştır¹⁵⁹. Wiley ve Davenport'un¹⁶⁰ bir çalışmada ghrelinin, endotelden bağımsız bir direkt vazodilatatör ajan olduğu ortaya çıkmıştır. Aynı çalışmada ET-1 ile vazokonstrükte edilen insan intermamarian arteri, ghrelin güçlü bir şekilde dilate etmiştir. Ghrelinin sağladığı bu vazodilatör yanıt yavaş ancak uzun sürelidir. Kan basıncı kontrolünde de rol oynadığı bildirilen ghrelinin düşük düzeylerinin, tip 2 diyabetes mellitus, insulin direnci ve yüksek kan basıncı için risk faktörü olduğu ileri sürülmüştür¹⁶¹. Ghrelin infüzyonu, hem direk olarak hem de nitrik oksit (NO) bağımlı etki ile vazodilatasyona sebep olarak kan basıncını düşürmekte ancak kalp hızında artışa neden olmamaktadır. Ghrelinin intravenöz bolus infüzyonu insanlarda ortalama arteriyel basınçta düşmeye neden olmuştur ve bu etki ortalama 100 dakika kadar sürmüştür¹⁶². Ayrıca ghrelinin sarkoplazmada Ca-ATPaz etkisi ile miyokard kasılabilirliğini artırdığı düşünülmektedir. Ghrelin peptidini salgılatan mRNA insanlarda, ventriküllerin yanı sıra kan damarlarında da saptanmıştır¹⁵⁹. Ghrelinin etkilerine aracılık eden reseptörün ise insanlarda aorta, koroner arterler, böbreklerin arkuat arterleri ve safen venlerde spesifik bağlanma bölgeleri bulunmaktadır¹². Ghrelin, kardiyomiyositlerin ve endoteliyal hücrelerin apoptozunu baskılamakta, bu etkisini hücre dışı sinyal bağımlı kinaz ve fosfatidil inositol 3-kinaz yoluyla sağlamaktadır¹⁶³. Katugampola ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada insan koroner arterlerinde ghrelin yoğunluğu, AT II reseptör yoğunluğu ile benzer oranda bulunmuş olup, GHR yoğunluğunun aterosklerotik damarlarda yükseldiği bildirilmiştir¹². Gerek aterosklerotik koroner arterlere, gerekse aterosklerotik safen ven greftlerine, normal damarlara kıyasla 3-4 kat daha fazla ghrelin bağlandığı ve bu damarlarda ileri derecede intimal kalınlaşmaya rastlandığı gözlenmiştir. Bu çalışmanın sonuçları, ghrelin reseptörünün insan kardiyovasküler sisteminde yaygın şekilde yayılım gösterdiğini ve bu reseptörün yoğunluğundaki değişikliklerin ateroskleroz

oluşumunda aracı rolünün olabileceğini göstermiştir¹². Bir başka çalışmada ateroskleroz için bağımsız bir risk faktörü olan homosisteinin indüklediği endotel disfonksiyonunda ghrelin endotel fonksiyonlarını düzeltmiştir. Ghrelinin endotel üzerindeki bu koruyucu etkisini homosisteinin indüklediği endotel disfonksiyonunu bloke ederek, endotelial NO sentaz salınımını artırarak ve oksidatif stresi azaltarak yaptığı görüşü savunulmuştur¹⁶⁴. Okumura ve ark.¹⁵⁶ tarafından yapılan bir başka önemli çalışmada, ghrelinin intraarteriyel infüzyonuna cevap olarak, pletismografi yöntemi ile ön koldaki kan akımı artışı değerlendirilmiştir. Çalışmanın sonucunda doza bağımlı olarak, brakial kan akımında artış gözlenmiştir ve bu etkisi 20 dakikadan uzun sürmüştür¹⁵⁶. Aynı çalışmada ghrelinin vazodilatör etkisinin GH/IGF-I/NO den bağımsız olduğu saptanmıştır. Bu çalışma insanlarda ghrelinin vazodilatör etkisinin bulunduğunu gösteren ilk çalışmadır¹⁵⁶. Tüm bu bulgular değerlendirildiğinde, ghrelinin büyüme hormonu bağımlı ve bağımsız olarak enerji metabolizmasını düzenlediğini ve kardiyovasküler olumlu etkilere sahip olduğunu göstermektedir. Bu bulgular ghrelinin insanlarda vasküler tonusun düzenlenmesinde rol oynadığını ve aterosklerozun patogeneğinde de bir rolünün olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmalar ghrelinin kardiyovasküler sistem hastalıklarının tanı ve tedavisinde yeni bir hedef olabileceğini ortaya koymuştur.

2.4.2.2. Ghrelinin Endokrin Etkileri

Deney hayvanları ile yapılan çalışmalarda ghrelin uygulaması hipofizden salınan adrenokortikotropik hormon (ACTH), prolaktin, folikül uyarıcı hormonu (FSH), luteinleştirici hormon (LH) veya tiroid stimüle edici hormon (TSH) üzerine etki yapmazken GH salgısını artırdığı belirlenmiştir¹⁶⁵. Gönüllü bireylerle yapılan deneysel çalışmalarda ghrelin uygulaması iştahı, GH, ACTH ve kortizolü stimüle etmekte, leptin uygulamaları ise bu sonuçlara yol açmamaktadır. Ghrelin, primer olarak insan hipotalamo-hipofiz-adrenal aksındaki (HPA) arjinin-vazopressini direkt uyararak, hipofiz hücrelerinden ACTH salınımını etkilemektedir. Uzun süreli Büyüme hormonu salgılatıcı hormon (GHS) tedavisi esnasında HPA aksının stimülasyonu zayıflamaktadır. Çocuklukta GH veya GHS reseptör mutasyonu taşıdığı bilinen bireylerde GHS ve ghrelinin ACTH salınımı üzerine normal bireylere göre daha güçlü stimüle edici etkisi bulunmaktadır. Cushing sendromlu bireylerde

artan kortizol düzeyi, ghrelin düzeylerini direkt olarak etkilememektedir¹⁴⁶. Ghrelin'in GH, ACTH, aldosteron, glukagon, prolaktin salınımını, GHS-R ekspresyonunu ve mide asidi sekresyonunu artırdığı, mide motilitesi üzerine pozitif yönde etki ettiği, insülin sekresyonunu inhibe ettiği, somatostatin sekresyonunu engellediği, beslenmeyi ve hücre proliferasyonu gibi pek çok sistemi etkilediği gösterilmiştir^{166, 167}.

2.4.2.2.1. Büyüme Hormonu Salınımına Etkileri

Büyüme hormonu salgılatıcıları, büyüme hormonu salgılamasını tetikleme yeteneğine sahip olan ve bunu özelleşmiş reseptörleri vasıtasıyla gerçekleştiren bir grup sentetik bileşiklerdir. Bu bileşiklerin hipofizer GH salınımına yol açtığı gösterilmiştir. Büyüme hormonu salgılatıcı reseptörü ilk kez 1996'da tanımlanmıştır, ancak bu reseptöre bağlanan ligand, ghrelin bulunana kadar tanımlanamamıştır¹⁶⁸. Büyüme hormonu salgılatıcı reseptörü vasıtasıyla hipofiz içine girerek ve fosfolipaz C aktivasyonu sonucu intraselüler kalsiyum (Ca^{2+}) iyonu derişimini yükselterek GH salınımı uyarılır. Ghrelin büyüme hormonu salınımını hem in vitro hem de in vivo şartlarda doz bağımlı olarak artırmaktadır^{169, 170}.

Ghrelin güçlü bir büyüme hormonu endojen salıcısıdır¹⁷¹. Ayrıca son dönemde yapılan çalışmalar, ghrelin/GHS-R ekseninde bazı kanser tiplerinde çok önemli otokrin/parakrin etkileşimlerin görülebileceğine işaret etmektedir. İnsan GHS-R'ü, Howard ve arkadaşlarınca tanımlanmış ve klonlanmıştır¹⁶⁸. Büyüme hormonu salgılatıcı reseptörü mRNA'sının tip 1a ve 1b olarak tanımlanan iki izoformu vardır. Bu iki tip reseptör de beyin ve periferik organlarda yaygın bir şekilde bulunmaktadır. Sentetik GH salgılatıcılar GHS-R1a ile doğrudan bağlanarak, hipofiz bezi somatotrop hücrelerinden büyüme hormonu salınımına yol açarlar. Ghrelin'in etkisini GHS-R1a üzerinden gösterdiği bilinmektedir¹⁷².

2.4.2.2.2. Gastrointestinal Sistem Üzerine Etkileri

Egzogen ghrelin besin alımını artırmakta, yağ kullanımını azaltmakta ve sonuçta yağ dokusu artışına neden olmaktadır. Ghrelinin yağ dokusunu ve iştahı arttırıcı etkilerinin büyüme hormonu üzerine olan etkilerinden bağımsız olduğu ve

bunun, leptinin de aracı olduğu santral sinir sistemindeki özel nöronlar tarafından düzenlendiği düşünülmektedir¹⁷³. İnsanlarda ghrelin düzeyleri şişmanlık ve kalori alımı ile azalmakta, açlıkta ve anoreksiya nervozalı hastalarda artmaktadır¹⁷⁴. Ghrelin katabolik durumlarda artmaktadır. Kronik böbrek yetmezliğinde ve kardiyak kaşekside, faydalı etkileri gösterilmiştir¹⁷⁵. Buradan yola çıkarak ghrelinin enerji depolarının boşalmasını ve kaşeksiyi önleyen bir hormon olduğu, her öğün öncesi düzeylerinde artış olması nedeniyle iştahı uyardığı düşünülmektedir¹⁷⁶. Farelerde açlığın ghrelin salınımını uyardığı, karbonhidrat alımının ise bunu azalttığı gösterilmiştir¹⁷⁷. Ghrelin midede üretildikten sonra, ön hipofiz ve hipotalamik bölgedeki reseptörlerine ulaşır büyüme hormonu salınımını uyarmakta ve enerji homeostazını düzenlenmektedir. Beyinde hipotalamik nukleusta, hipokampusta, substansia nigra, ventral tegmental bölgede, dorsal ve median rafe çekirdeğinde ghrelin reseptörleri bulunmaktadır¹⁷⁸. Yapılan bir çalışmada merkezi enerji metabolizmasının düzenlenmesinde ghrelinin de, leptin gibi hipotalamik peptiderjik sistemler içinde yer aldığı gösterilmiştir. Ghrelinin santral olarak verilmesi sonrasında, hücresel aktiviteyi gösteren ve erken bir proto-onkogen olan C-fos'un, NPY ve AgRP hücrelerinin bulunduğu mediyal arkuat çekirdekte aktivitesinin arttığı izlenmiştir¹⁷⁹. Ghrelinin merkezi sinir sisteminde iştah artırıcı etkilerini esas olarak bu iki sistem üzerinden yaptığı düşünülmektedir. Nöropeptit Y, Y1 reseptör antagonistleri ile birlikte verilen ghrelinin iştahı artırmaması bu görüşü desteklemektedir. Ancak son yıllarda NPY'den yoksun farelerde ghrelinin iştah üzerinde düzenleyici etkilerinin devam etmesi, ghrelinin enerji dengeleri üzerine etkilerinin düzenlenmesinde AGRP sisteminin anahtar rol oynadığını düşündürmektedir. Ghrelin ile uyarılmış kilo alımı, büyüme hormonu eksik olan farelerle normal fareler arasında fark göstermemektedir¹⁷³. Bütün bunlar göz önüne alındığında, ghrelinin iştahı uyarıcı etkisinin, büyüme hormonundan bağımsız olduğu düşünülmektedir.

2.4.2.2.3. Ghrelinin İmmün Sisteme Etkisi

Bazı araştırmalarda, ghrelin hormonu ve GHS-R yoğunluğu immün sistem hücreleri olan T hücrelerinde, B hücrelerinde ve nötrofillerde gösterilmiştir^{145, 180}. Ghrelin hormonunun ve GHS-R'ün immün hücrelerde yoğunluğunun paralellik

göstermesi bu bölgelerde hormonun etkili olabileceği fikrini ortaya koymuştur. Ghrelinin dalağa ait (splenic) T lenfositlerinde etkili olduğu, burada ghrelinin anti-CD3'ün indüklediği hücre proliferasyonunu ve T lenfositleri tarafından aktive olan Th₁ (IL-2 ve IFN- γ)'in ve Th₂ (IL-4 ve IL-10)'nin mRNA yoğunluklarını azaltıcı etkilere sahip olduğu gösterilmiştir^{180, 181}. Hormon özellikle lenfatik hücrelerin aktive ettiği Th₂'nin üretimini nerdeyse tamamen inhibe eder. Bu durumda, ghrelinin bu özelliği gastroenteropankreatik fonksiyon bozuklukları ile ilişkilendirilen immünolojik patofizyolojiye bir açıklık getirebileceği ileri sürülmektedir¹⁸¹.

2.4.2.3. Diğer Etkileri

Isı Üzerine Etkisi: Santral ya da periferel olarak uygulanan ghrelin, doza bağımlı olarak ısı artışına neden olmaktadır. Uygulama şekline göre ısı artışının gözlemlenmesi farklılık göstermektedir. Bu ısı değişiminin altında yatan neden bilinmemektedir. Fakat ghrelinin enerji harcanmasında ve korunmasında rolü olduğu kabul edilmektedir¹⁸².

İştah Üzerine Etkisi: Sinir sistemi dışında yeme isteği hormonal olarak da kontrol edilmektedir. Kolesistokinin ve obestatin yeme esnasında salınır ve doyumluk hissi vermektedir. Yemek öğünü zamanı geldiğinde mide ve diğer dokulardan ghrelin salınımı artarak tükürük ve kanda miktarı % 70-80 oranına çıkmaktadır. Dolayısı ile ghrelin yemeği başlatır, obestatin iştahı baskılar, kolesistokinin de yemek yemeyi sonlandırmaktadır^{166, 167}.

Kemik Dokusuna Etkisi: Ghrelinin osteoporoz üzerine etkisi konusunda çok fazla çalışma bulunmamasına rağmen kemik doku üzerine direkt etki yaptığından osteoporoz tedavisinde faydalı olabileceği ileri sürülmüştür¹⁸³.

Otonomik Sinir Sistemi Üzerine Etkisi: Ghrelin sempatik aktiviteyi önleyerek ve vazodilatasyona sebep olarak, kan basıncının düşmesine neden olur¹⁷⁰.

Genitoüriner Sistem Üzerine Etkileri: Ghrelin'in testiküler steroidogenez ve leydig hücrelerinden testosteron salınımında rol aldığı gösterilmiştir¹⁸⁴. Sıçan seminifer tubüllerinde kök hücre faktörü ekspresyonunu inhibe ettiği bilinmektedir.

Son zamanlarda endometrial stromal hücrelerinin kalınlaşmasında da görev aldığı belirtilmiştir¹⁸⁵.

Kanser ile ilişkisi: Ghrelin neoplastik hücrelerin büyümesine etki edebilmektedir. İnsanlar üzerindeki çalışmalarda, tümoral doku kesitlerinde GHS-R proteini ekspresyonunun tümör dokusuna komşu meme dokusuna göre artmış olduğu bulunmuştur. Bazı meme kanserli dokularda ghrelin bağlanma alanları gösterilmiş ve meme kanserli hastalarda egzojen ghrelin uygulamasının büyümeyi inhibe ettiği gösterilmiştir¹⁸⁶. Prostat bezi normal gelişimi ve fonksiyonları için GH ve IGF'leri de kapsayan çeşitli hormonların ve büyüme faktörlerinin etkisi altındadır. Ghrelin, GHS-R ve ilişkili olduğu sinyal iletim sistemlerinin aktivasyonu ile, prostatik hücre çoğalmasına katkıda bulunur¹⁸⁷. Ghrelin hipofiz ve ACTH salgılayan tümörleri de içeren diğer nöroendokrin tümörlerde gösterilmiştir. Adenomatöz insan hipofiz dokusunda gösterilmesi ile burada GH salınımında düzenleyici görevinin olabileceği söylenmiştir¹⁸⁸.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Özellikleri ve Çalışma Protokolü

Çalışma kesitsel araştırma olarak planlandı. Çalışmaya Şubat 2018 – Haziran 2018 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı Polikliniği'ne başvuran ve klinisyen tarafından kardiyak değerlendirme sırasında yapılan ekokardiyografide diyastolik disfonksiyon bulguları saptanan (Evre I-II-III diyastolik disfonksiyon) ve gerekli endikasyonlarla (optimal medikal tedaviye (OMT) rağmen angina devam eden hastalar, noninvaziv testlerde yüksek risk kriterlerine sahip hastalar, anginası olup stabil kah düşünülen ancak hasta özellikleri nedeniyle risk sınıflaması yapılamayan hastalar, anginası olup OMT'yi tolere edemeyen hastalar, yüksek riskli işlerde çalışan (söfor, pilot vs) ve klinik değerlendirme ile stabil kah açısından riskli kabul edilen hastalar, bilinen kah olup noninvaziv testlerle iskemi bulgusu saptanan hastalar ve tüm bu endikasyonlardan biriyle birlikte kalp yetmezliği semptomları/bulguları olan) koroner anjiyografi ve sol kalp kateterizasyonu planlanan 98 hasta dahil edildi. Kalp kateterizasyon işlemi sonrası yapılan koroner anjiyografide; sol ana koroner arter veya sol ön inen arter proksimalinde % 50, diğer koroner arterlerde % 70 ve üzeri darlığı olan 20 hasta çalışma dışı bırakıldı. Tüm hastalardan çalışma öncesi aydınlatılmış onam alındı.

Çalışmaya alınan tüm hastaların ve kontrol grubunun ayrıntılı öyküleri alınarak kardiyovasküler öyküleri ve risk faktörleri sorgulandı. Yaş, cinsiyet, boy, kilo özellikleri ve VKİ değerleri kaydedildi. Hastaların vücut ağırlıkları kalibrasyonu standartlara uygun olarak yapılmış bir baskül ile hastalar hafif kıyafetleri ile ve ayakkabısız iken yapıldı. Vücut kitle indeksi (VKİ) $[Kilo (kg) / boy^2 (m^2)]$ formülü ile hesaplandı.

Hipertansiyon öyküsü veya antihipertansif ilaç kullanım öyküsü olan ya da servis takiplerinde en az iki kere yüksek kan basıncı (sistolik basınç ≥ 140 , diyastolik basınç ≥ 90 mmHg) değerleri olan hastalar hipertansif kabul edildi.

Diabetes mellitus öyküsü olan veya başvuru öncesinde antidiyabetik ilaç kullanan ya da başvuru sonrası servis takiplerinde açlık kan şekeri ≥ 126 olan hastalar diyabetik olarak kabul edildi.

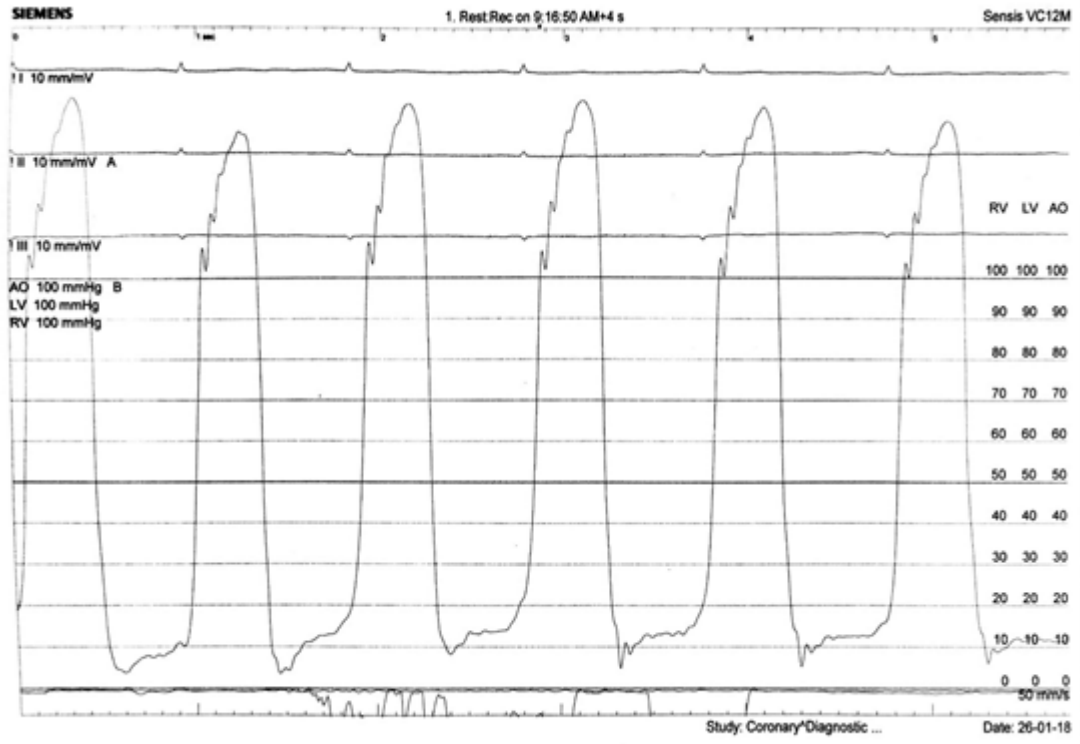
Tüm hastalara EKG, ve TTE yapıldı.

Ekokardiyografide duvar hareket bozukluğu saptanmış ($EF < 50$) olanlar, 18 yaş altı olanlar, kronik böbrek hastalığı ciddi kalp kapak hastalığı olanlar, mekanik ya da biyoprotez kapak implantasyonu olanlar, akut koroner sendromla başvuran hastalar, hipertrofik kardiyomiyopati (HKMP) saptanan hastalar ve sol ana koroner arter veya sol ön inen arter proksimalinde % 50, diğer koroner arterlerde % 70 ve üzeri darlığı olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

3.2. Yöntem

3.2.1. Kalp Kateterizasyonu

Tüm hastaların SolV DSB ve kalp kateterizasyonu kayıtları Siemens marka Artis Q modeli cihazı ile yapıldı ve Sensis VC12M yazılımı kullanıldı. Tüm hastalarda transfemoral yaklaşımla, transdusere bağlı sıvı dolu 6F pigtail kateter ile SolV'ye ulaşıldı. Basınç ölçümü için kalibrasyon yapıldı ve kalp seviyesine göre sıfır referans noktası oluşturuldu. Basınç traseleri 100 mmHg'lık skalada 100 mm/sec hızında kaydedildi. Basınç kayıtlarından SolV DSB ölçülürken en az 4 ardışık kardiyak siklus kullanıldı. Eşzamanlı kaydedilen EKG deki R dalgasının tepe noktasının, basınç trasesine denk gelen noktası SolV DSB değeri olarak kayıt edildi (Şekil 3.1). Ayrıca kateterizasyon cihazı yazılımının özellikleri sayesinde gerektiğinde kayıt hızları ve skala offline analiz sırasında değiştirildi. Basınç kayıtları offline olarak uzman kişiler tarafından kör olarak değerlendirildi. Kalp kateterizasyonu kayıtlarından sistolik kan basıncı (SKB), diyastolik kan basıncı (DKB), SolV DSB, ve zirve SolV basınç artış oranı ($SolV + dp/dt_{max}$) ve azalma oranı ($SolV - dp/dt_{max}$) hesaplandı. Kataterizasyon sonucuna göre SolV DSB > 15 mmHg olan hastalar diyastolik disfonksiyon olarak kabul edildi.



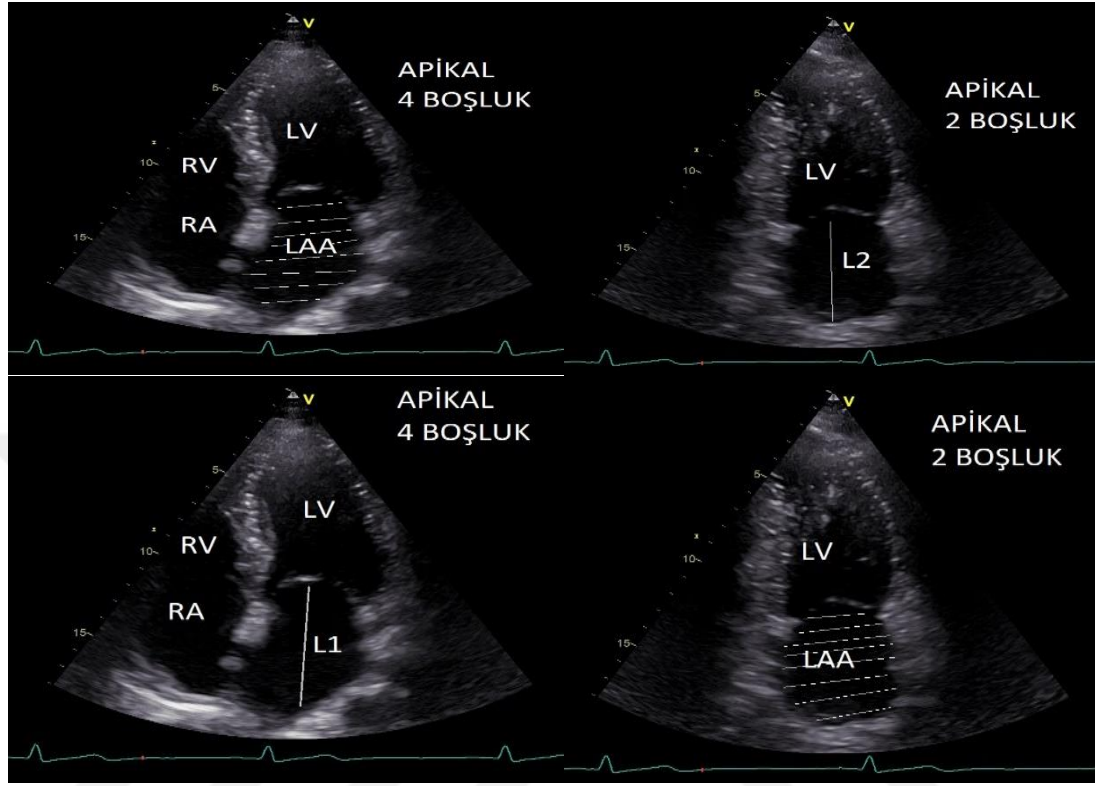
Şekil 3.1. SolV DSB ölçümü

3.2.2. Ekokardiyografik Değerlendirme

Tüm hastalara sol lateral dekübitus pozisyonunda iken General Electric Vivid E9 ultrason sistemi ile 1,5-4,6 MHz transdüser kullanılarak transtorasik yaklaşımla ekokardiyografik inceleme yapıldı. Ekokardiyografik değerlendirme ve koroner anjiyografi uygulaması aynı gün içerisinde yapıldı. Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti kılavuzunda yer alan standart görüntüler ve tekniklere uyuldu.

Sol atriyum uzun aks uzunluğu mitral anülüsün ortasından dik olarak çizilen ve sol atriyumun yukarı bölümüne kadar uzanan çizgidir. Sol atriyumun büyüklüğü ventrikül sistolünün sonunda ve sol atriyum çapının en geniş olduğu zaman ölçüldü. Görüntü kayıtları sol atriyumda küçülme başlamadan hemen önce alındı. Ayrıca sol atriyumun uzunluğunun da maksimum olmasına dikkat edildi. Alan ölçümü yapılırken pulmoner venlerin toplandığı bölge ve sol atriyal apendiks dahil edilmedi. Sol atriyal alan planimetre ile ve uzun aks uzunluğu kaliper ile ölçüldü. Ard arda 3

kalp atımında bütün bu değerler elde edilip ortalamaları alındı. Sol atriyumun apikal 4 ve 2 boşlukta alan ve uzun aks ölçümleri Şekil 3.2’de gösterilmiştir.



Şekil 3.2. Sol atriyumun apikal 4 ve 2 boşluk görüntülerinde alan ve uzunluk ölçümleri.

Sol atriyum, LAA: Sol atriyal alan, L1: Sol atriyum apikal 4 boşluk uzun aksı, L2: Sol atriyum apikal 2 boşluk uzun aksı, SolV: Sol ventrikül, RA: Sağ atriyum, RV: Sağ ventrikül

Sol atriyum hacimleri apikal dört boşluk ve apikal iki boşluk görüntülerinin biplan alan-uzunluk metodu ile elde edildi (Şekil 3.2).

$$SAV \text{ (biplan alan – uzunluk)} = \frac{8 \times A4C \times A2c}{3\pi L} = \frac{0.85 \times A4C \times A2c}{L}$$

SAV: Sol atriyal hacim (ml), A4c: Sol atriyumun apikal 4 boşluk alanı (cm²), A2c: Sol atriyumun apikal 2 boşluk alanı (cm²), L ise sol atriyal uzun aks uzunluğunu (cm) göstermektedir ve sol atriyumun apikal 4 boşluk ve 2 boşluk görüntülerinden elde edilen uzun aks değerlerinin ortalamasıdır.

Sol atriyal hacim indeksi (SAVİ); SAV'ın vücut yüzey alanına (BSA) oranlanması ile hesaplandı.

$$SAVİ = SAV / BSA (m^2) = SAV / [(Boy (cm) * Vücut ağırlığı (kg)) / 3600]^{1/2}$$

Mitral kapak bölgesinde örnek volümü annüler çizginin 1 cm üstündeki mitral kapakçık uçlarına eş gelen nokta üzerine koyarak “pulse” Doppler kayıtları alındı. deselerasyon zamanını ölçmek için E ve A akım hızlarının en yüksek noktası ile azalarak bazal çizgiye indiği nokta arasındaki süre ölçüldü. Yükselme zamanını ölçmek için E ve A akım hızlarının bazal noktası ile yükselerek ulaştığı en yüksek noktası arasındaki süre ölçüldü. Mitral kapak E ve A akım hızlarının en yüksek değerleri bulunarak E/A oranı hesaplandı.

Doku Doppler; uygun gain ayarı yapıldıktan sonra 0,5 m/sn Doppler velositesi aralığında ve apikal dört boşluk görüntüleri ile inceleme yapıldı. Septal ve lateral duvar sistolik velosite (S') ile erken (E') ve geç (A') diyastolik velositeler ile bunların oranları (E'/A') ölçüldü. E' ve A' hızlarının yükselme ve düşme zamanları hesaplandı.

Septal ve lateral duvar doku Doppler ölçümleri üzerinden izovolümik kontraksiyon zamanı (IVCT), deselerasyon zamanı (DZ), izovolümik relaksasyon zamanı (IVRT) bulundu. Sistolik velosite (S') bittiği nokta ile erken diyastolik velosite (E') başladığı nokta arasında geçen süre ölçülerek IVRT hesaplandı. Sistolik velosite (S') süresi ölçülerek deselerasyon zamanı (DZ) bulundu. Geç (A') diyastolik velosite bitiminden sistolik velosite (S') başladığı nokta arasında geçen süre ölçülerek IVCT bulundu.

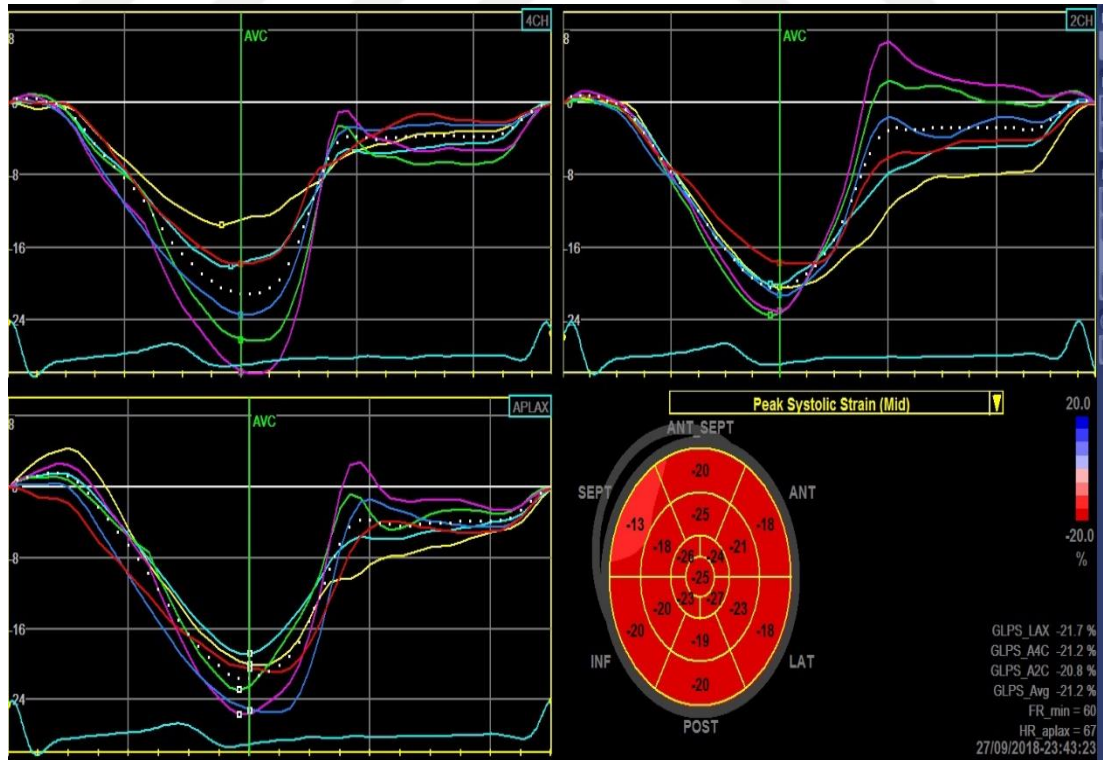
3.2.3. Strain Ölçüm Tekniği

Hastaların çalışma kapsamında sol ventrikül strain değerlerinin değerlendirmelerinin yapılabilmesi için 2D ve 3D ekokardiyografi probu ile apikal 4 boşluk, apikal 2 boşluk ve apikal uzun eksen görüntüleri cihazın belleğine kayıt edildi.

Görüntülerin tümü 60 fps'den büyük olacak şekilde ve en az 5 kalp siklusu olacak şekilde alındı. Mümkün olduğunca kayıtların global kardiyak hareketten engellenmesi için, ekspiriyumun sonunda alınmasına özen gösterildi. Açık ile ilişkili oluşabilecek hataları en aza indirmek için, görüntü sektörün merkezi hedef alındı ve ölçüm yapılacak duvar segmenti transdusere paralel olacak şekilde düzenlendi. Miyokart dışındaki alan ve yapılara ait renk artefaktlarının oluşumundan kaçınıldı. Nefesin tutulması sağlanarak görüntüdeki ayrışmalar en aza indirildi.

Strain ölçümlerinde sıklıkla 2-20 mm boyutlarında örnek hacim kullanılmakla birlikte, büyüklük ölçüm yapılacak bölgeye göre ayarlandı. Örnek volümün konulduğu alan hedef miyokart ile sınırlandırıldı. Apikal 4 boşluk, apikal 2 boşluk ve apikal uzun eksen görüntülerinden sol ventrikül longitudinal pik sistolik strain ölçümü yapıldı ve bunların ortalaması alınarak SolV zirve sistolik strain değerleri elde edildi Şekil 3.3'de strain değerlerinin hesaplanması gösterildi.

Hesaplamalar bilgisayar yazılım programı Echopac 6.3.6. GE (Horten Norway) yardımıyla yapıldı.



Şekil 3.3. Strain değerlerinin hesaplanması

3.2.5. Biyobelirteçler

Hastaların tümünden en az 12 saat açlık takibinde kalp kateterizasyonu işlemi sırasında sol ventrükül basınç kayıtları alınırken, SolV içerisinde sarı kapaklı biyokimya tüpüne kan örnekleri alındı. Yarım saat koagülasyon süresi sonrası tüpler, NÜVE NF 1200 R santrifüj cihazında, kit kılavuzlarında önerildiği şekilde 1000×g'de 15 dakika santrifüj edildi. Ayrılan serum örnekleri -80°C'de analiz yapılacağı vakte kadar saklandı. Kitler önerildiği şekilde 2-8°C'de muhafaza edildi.

Ghrelin ve NT-proBNP ölçümleri için her bir hastaya ait periferik serum örnekleri, Elabsience marka insan kaynaklı ELISA kiti kullanılarak sandviç yöntemi ELISA metoduyla test prosedürüne uygun şekilde çalışıldı. Ölçümlerin tümü fotometrik yöntemle TECAN Sunrise microplate okuyucu kullanılarak gerçekleştirildi.

3.3. İstatiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 20 (IBM SPSS Inc., Chicago, IL) ve MedCalc 11.4.2 (MedCalc Software, Mariakerke, Belgium) programı kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Sayısal değişkenlerden normal dağılım sergileyenler ortalama $\pm$ standart sapma olarak, normal dağılım sergilemeyenler ortanca (medyan) olarak gösterildi. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak belirtildi. İki grup karşılaştırmalarında normal dağılım sergileyen sayısal değişkenlerin analizinde bağımsız örneklem için t-testi ve normal dağılım sergilemeyen sayısal değişkenlerin analizinde Mann-Whitney U testi tercih edildi. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-kare testi ve Fisher'in kesin Ki-kare testi kullanıldı. Demografik özelliklerin, strain değerlerinin ve biyobelirteçlerin diyastolik disfonksiyon üzerine etkilerini değerlendirmek için tek değişkenli lojistik regresyon analizi kullanıldı ve anlamlı bulunan faktörler çok değişkenli lojistik regresyon modeline alındı. Longitudinal strain ve biyobelirteç düzeylerinin kestirim değeri ROC eğrisi ile analiz edildi. Longitudinal strain ve biyobelirteçlerin diyastolik disfonksiyon parametreleri ile ilişkisi Pearson ve Spearman korelasyon analizi ile incelendi. Demografik özelliklerin, longitudinal strain değerlerinin ve

biyobelirteçlerin SolV DSB üzerine etkilerini değerlendirmek için doğrusal regresyon analizi yapıldı ve anlamlı bulunan faktörler çoklu doğrusal regresyon modeline alındı. Ekokardiyografi ile belirlenen diyastolik disfonksiyon parametreleri regresyon modellerine dahil edilmedi.

İstatistiksel analizlerde $p < 0.05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi.

3.4. Etik Kurul

Çalışmamız, Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak düzenlenmiştir. Çalışma protokolü, Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 2018/02 tarihli toplantısında GO 17/496 nolu proje no olarak onaylanmıştır (Ek 1).

3.5. Çalışmanın Finansmanı

Çalışmanın maddi desteği Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri birimince sağlanmış olup çalışmanın Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri kodu THD-2018-16338'dir.

4. BULGULAR

4.1. Temel Demografik Özellikler

Ekokardiyografi ile değerlendirilmesi uygun görülen ve gerekli endikasyonlarla sol kalp kateterizasyonu yapılan 78 hasta (ortalama yaş $61,2 \pm 10,5$ yıl; % 55,1 erkek) çalışmaya alındı. Hastaların ortalama VKİ $29,9 \pm 4,2$ kg/m², ortalama BSA $1,9 \pm 0,2$ m² ve obezite oranı % 42,3 (n:33) olarak saptandı. Hastaların % 29,5'inde (n:23) diabetes mellitus (DM), % 70,5'inde (n:55) hipertansiyon (HT), % 64,1'inde (n:50) hiperlipidemi (HL) ve % 39,7'sinde (n:31) KAH saptandı. Hastaların temel demografik özellikleri Tablo 4.1'de gösterildi.

4.2. Diyastolik Disfonksiyon İle İlişkili Faktörler

Hastaların ortalama SolV DSB düzeyi $12,5 \pm 5,6$ mmHg olarak saptandı ve SolV DSB > 15 mmHg hastalarda (% 42,3; n:33) diyastolik disfonksiyon olarak değerlendirildi. Diyastolik disfonksiyon olan ve olmayan hastalarda temel demografik özellikler anlamlı farklılık göstermedi (Tablo 4.1).

Tablo 4.2. Temel demografik bulgular

Değişkenler	Tüm Popülasyon n=78	Diyastolik Disfonksiyon		p
		Var n=33	Yok n=45	
Cinsiyet				
Kadın	35(44,9)	17(51,5)	18(40,0)	0,362
Erkek	43(55,1)	16(48,5)	27(60,0)	
Yaş, yıl	$61,2 \pm 10,5$	$62 \pm 12,6$	$60,6 \pm 8,7$	0,560
VKİ, kg/m ²	$29,9 \pm 4,2$	$30,2 \pm 4,7$	$29,6 \pm 3,8$	0,518
BSA, m ²	$1,9 \pm 0,2$	$1,8 \pm 0,2$	$1,9 \pm 0,2$	0,854
Obezite	33(42,3)	15(45,5)	18(40,0)	0,773
Diabetes Mellitus	23(29,5)	11(33,3)	12(26,7)	0,618
Hipertansiyon	55(70,5)	23(69,7)	32(71,1)	0,892
Hiperlipidemi	50(64,1)	22(66,7)	28(62,2)	0,812
Koroner arter hastalığı	31(39,7)	14(42,4)	17(37,8)	0,815

Sayısal değişkenler normallik dağılımına göre ortalama±standart sapma veya ortanca (min-max) olarak gösterildi.

Kategorik değişkenler sayı(%) olarak gösterildi.

Kısaltmalar: VKİ: Vücut kitle indeksi, BSA: Vücut yüzey alanı

Tablo 4.2’de olguların invaziv ölçüm bulguları gösterilmiştir.

Diyastolik disfonksiyon olan hastalarda olmayanlara kıyasla ortalama sistolik kan basıncı ($148,4 \pm 24,7$ mmHg karşı $130,4 \pm 21,2$ mmHg; $p=0,001$) ve ortalama diyastolik kan basıncı ($92,8 \pm 15,6$ mmHg karşı $83,3 \pm 13,8$ mmHg; $p=0,006$) yüksek saptandı. (Tablo 4.2).

Diyastolik disfonksiyon olan hastalarda olmayanlara göre ortalama kalp hızı anlamlı farklılık göstermedi.

Diyastolik disfonksiyonu olan hastalarda ortalama zamana göre maksimal basınç değişimi (dP/dT oranı) düşük saptandı ($891,8 \pm 241,8$ karşı $1083,1 \pm 123,4$; $p<0,001$).

Tablo 4.2. İnvaziv ölçüm bulguları

Değişkenler	Tüm Popülasyon n=78	Diyastolik Disfonksiyon		p
		Var n=33	Yok n=45	
SKB, mmHg	$138,0 \pm 24,3$	$148,4 \pm 24,7$	$130,4 \pm 21,2$	0,001*
DKB, mmHg	$87,3 \pm 15,2$	$92,8 \pm 15,6$	$83,3 \pm 13,8$	0,006*
HR, atım/dk	$68,7 \pm 9,1$	$68,4 \pm 8,3$	$68,9 \pm 9,6$	0,786
SolV DSB	$12,5 \pm 5,6$	$17,9 \pm 3,2$	$8,4 \pm 3,0$	<0,001*
dP/dT	$1002,2 \pm 205,1$	$891,8 \pm 241,8$	$1083,1 \pm 123,4$	<0,001*
Negatif dP/dT	$950,7 \pm 239,4$	$741,6 \pm 189,6$	$1104 \pm 131,5$	<0,001*

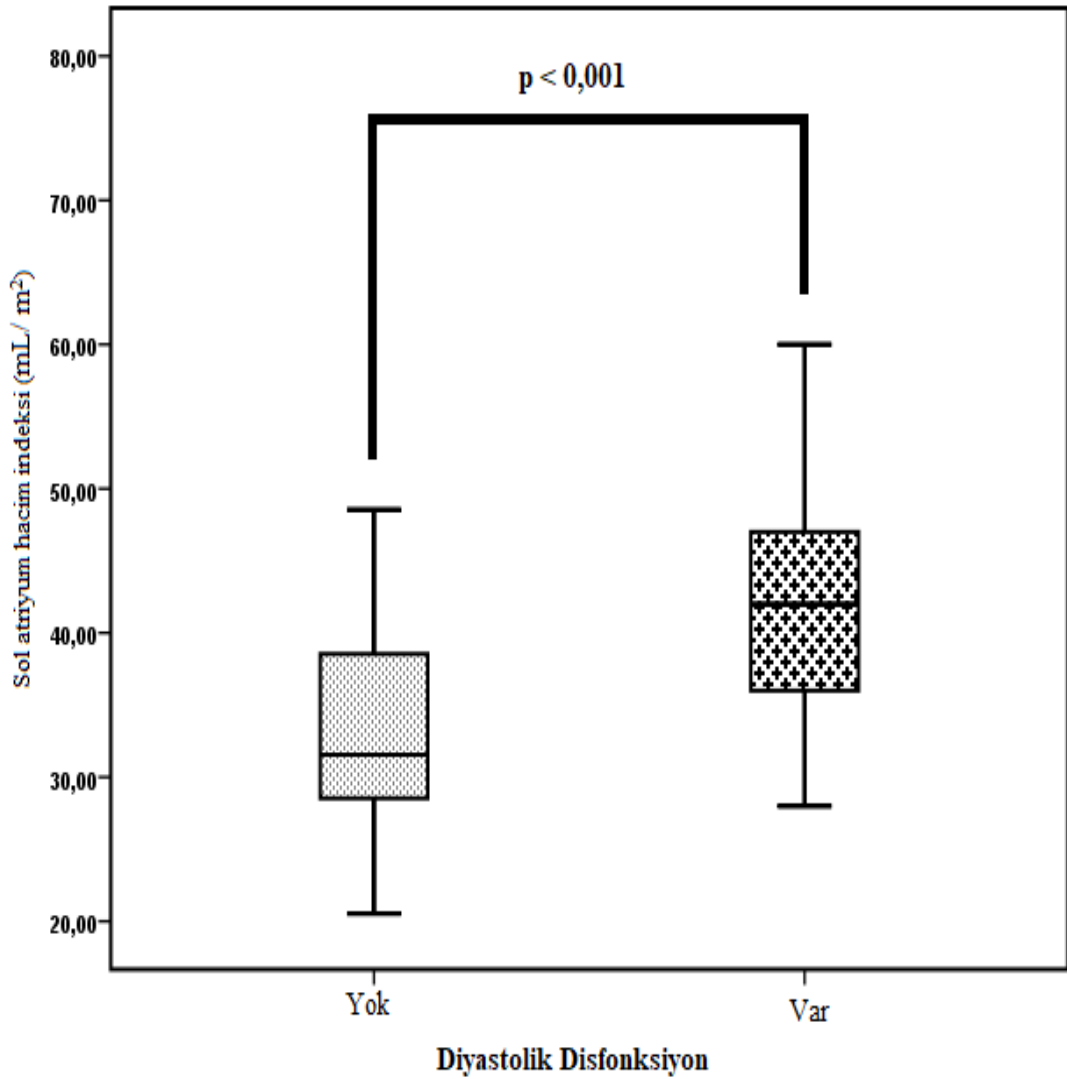
Sayısal değişkenler normallik dağılımına göre ortalama±standart sapma veya ortanca (min-max) olarak gösterildi.

* $p<0,05$ istatistiksel anlamlılık göstermektedir.

Kısaltmalar: SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı, DSB: Diyastol sonu basıncı, SolV: Sol Ventrikül, EF: ejeksiyon fraksiyonu, HR: Kalp hızı, dP/dT: zirve SolV basınç artış oranı

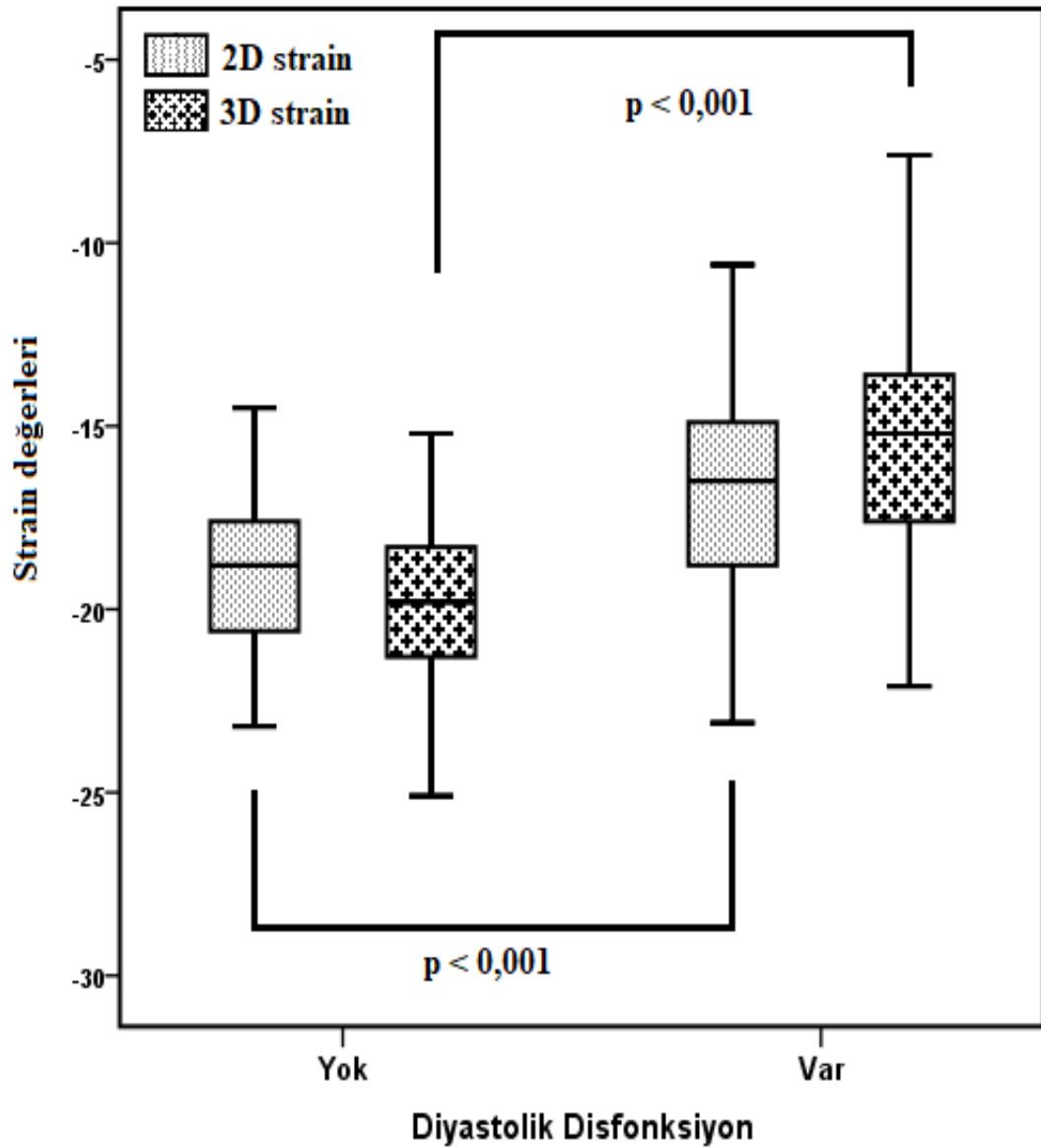
Tablo 4.3’de olguların ekokardiyografik diyastolik fonksiyon parametreleri ve longitudinal strain değerleri gösterilmiştir.

Diyastolik disfonksiyon olan hastalarda olmayanlara kıyasla ortalama sol atriyum hacim indeksi ($42,9 \pm 9,6 \text{ mL/m}^2$ karşı $32,3 \pm 8,0 \text{ mL/m}^2$; $p < 0,001$) (Şekil 4.1), ortalama triküspit yetersizlik velositesi ($2,7 \pm 0,6 \text{ m/sn}$ karşı $2,4 \pm 0,4 \text{ m/sn}$; $p = 0,009$) yüksek saptandı (Tablo 4.3).



Şekil 4.1. Diyastolik disfonksiyon olan ve olmayan hastalarda ortalama sol atriyum hacim indeksi dağılımı

Diyastolik disfonksiyon olan hastalarda olmayanlara kıyasla longitudinal 2D strain ortalama mutlak değeri (% $-16,6 \pm 3,2$ karşı % $-19,4 \pm 2,9$; $p < 0,001$) ve 3D strain ortalama mutlak değeri (% $-15,4 \pm 3,8$ karşı % $-20,0 \pm 3,1$; $p < 0,001$) azalma saptandı (Şekil 4.2) (Tablo 4.3).



Şekil 4.2. Diyastolik disfonksiyon olan ve olmayan hastalarda longitudinal strain değerlerinin dağılımı

Tablo 4.3. Ekokardiyografik diyastolik fonksiyon ve longitudinal strain bulguları

Değişkenler	Tüm Popülasyon n=78	Diyastolik Disfonksiyon		p
		Var n=33	Yok n=45	
Ekokardiyografik bulgular				
SolV EF, %	61,4±4,7	61,5±4,6	61,3±4,7	0,840
DZ, msn	221,8±66,4	206,6±65,1	233±65,8	0,083
IVCT, msn	78,3±21,5	89±26,2	70,4±12,6	<0,001*
IVRT, msn	84,6±27,4	105,8±26,4	69±14,6	<0,001*
Mitral inflow E, cm/sn	64±18,3	67,6±22,3	61,4±14,3	0,142
Mitral inflow A, cm/sn	72,9±18,8	72,1±21,4	73,5±16,9	0,752
Mitral inflow E/A oranı	91,8±44,9	97,4±53,8	87,6±37,2	0,539
Lateral E', cm/sn	7,6±2,2	6,9±1,9	8,2±2,3	0,009*
Lateral A',cm/sn	8,9±2,3	8,2±2,2	9,3±2,2	0,036*
Lateral S, cm/sn	7,4±2,1	7,3±2,7	7,5±1,7	0,696
Lateral E/E' oranı	932,9±492,1	1152,4±668,3	772±190,7	<0,001*
Septal E', cm/sn	5,8±1,7	5,3±1,7	6,2±1,5	0,012*
SeptalA', cm/sn	8,7±2,0	8,3±2,3	9,0±1,7	0,105
Septal S, cm/sn	6,3±1,3	6,2±1,6	6,4±1,1	0,472
Septal E/E' oranı	1198,8±554,4	1433,1±693,2	1026,9±341,9	0,001*
SAVİ, mL/ m2	36,7±9,7	42,9±9,6	32,3±8,0	<0,001*
TYV, m/sn	2,5±0,5	2,7±0,6	2,4±0,4	0,009*
Longitudinal strain bulguları				
2D, %	-18,2±3,3	-16,6±3,2	-19,4±2,9	<0,001*
3D, %	-18,1±4,1	-15,4±3,8	-20,0±3,1	<0,001*

Sayısal değişkenler normallik dağılımına göre ortalama±standart sapma veya ortanca (min-max) olarak gösterildi.

*p<0,05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir.

Kısaltmalar: SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı, SolV: Sol Ventrikül, EF: ejeksiyon fraksiyonu, HR: Kalp hızı, SAVİ: Sol atriyum hacim indeksi, TYV: Triküspit yetersizlik velositesi

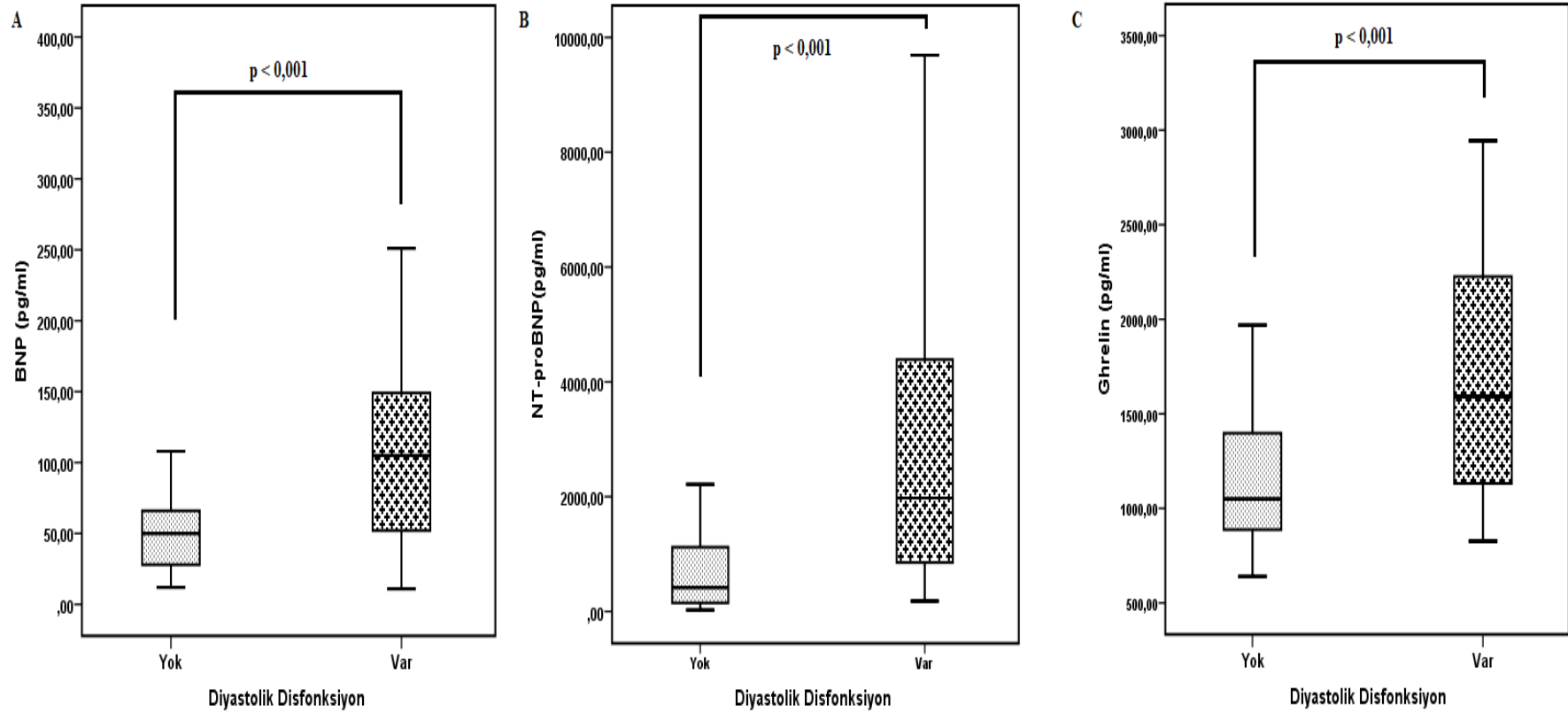
Diyastolik disfonksiyon olan hastalarda olmayanlara kıyasla ortalanca BNP düzeyi (105 pg/ml karşı 50 pg/ml; $p<0,001$) (Şekil 4.3A), ortalanca NT-proBNP düzeyi (1976 pg/ml karşı 417 pg/ml; $p<0,001$) (Şekil 4.3B) ve ortalanca ghrelin düzeyi (1592 pg/ml karşı 1050 pg/ml; $p<0,001$) yüksek saptandı (Şekil 4.3C) (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Biyobelirteçlerin dağılımı

Değişkenler	Tüm Popülasyon n=78	Diyastolik Disfonksiyon		p
		Var n=33	Yok n=45	
BNP, pg/ml	64 (11-536)	105 (11-536)	50 (12-272)	$<0,001^*$
NT-proBNP, pg/ml	858 (26-9690)	1976 (181-9690)	417 (26-4713)	$<0,001^*$
Ghrelin, pg/ml	1196,5 (640-2944)	1592 (827-2944)	1050 (640-1969)	$<0,001^*$

Sayısal değişkenler normallik dağılımına göre ortalama±standart sapma veya ortalanca (min-max) olarak gösterildi.

Kısaltmalar: BNP: B-tipi natriüretik peptid, NT-proBNP: N-terminal proBNP



Şekil 4.3. Diyastolik disfonksiyon olan ve olmayan hastalarda biyobelirteçlerin dağılımı

Diyastolik disfonksiyon ile ilişkili bulunan faktörler Tablo 4.5’de tek değişkenli lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi. Anlamlı bulunan faktörlerin dahil edildiği çok değişkenli regresyon modelinde; SAVİ (OR=1,17; p=0,018), longitudinal 3D strain mutlak değerleri (OR=1,88; p<0,001), NT-proBNP (OR=1,11; p=0,001) düzeyleri ve ghrelin (OR=1,40; p=0,001) düzeyleri diyastolik disfonksiyonu öngören bağımsız belirteçler olarak saptandı.

Tablo 4.5. Diyastolik disfonksiyon öngören bağımsız belirteçler

Risk faktörleri	Univariable			Multivariable		
	OR	% 95 GA	p	OR	% 95 GA	p
SKB	1,04	1,01-1,06	0,003*	-	-	-
DKB	1,05	1,01-1,08	0,009*	-	-	-
SAVİ	1,20	1,07-1,34	0,001*	1,17	1,03-1,34	0,018*
TYV	3,83	1,32-11,10	0,013*	-	-	-
2D strain _(L)	1,46	1,17-1,81	0,001*	-	-	-
3D strain _(L)	1,54	1,26-1,89	<0,001*	1,88	1,35-2,62	<0,001*
BNP	1,02	1,01-1,03	0,002*	-	-	-
NT-proBNP	1,07	1,03-1,11	<0,001*	1,11	1,04-1,18	0,001*
Ghrelin	1,25	1,12-1,40	<0,001*	1,40	1,14-1,71	0,001*
Nagelkerke R ² :0,775; p<0,001*						

Kısaltmalar: OR=Odds ratio, GA:Güven aralığı, SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı, SAVİ: Sol atriyum hacim indeksi, TYV: Triküspit yetersizlik velositesi, L: longitudinal, BNP: B-tipi natriüretik peptid, NT-proBNP: N-terminal proBNP

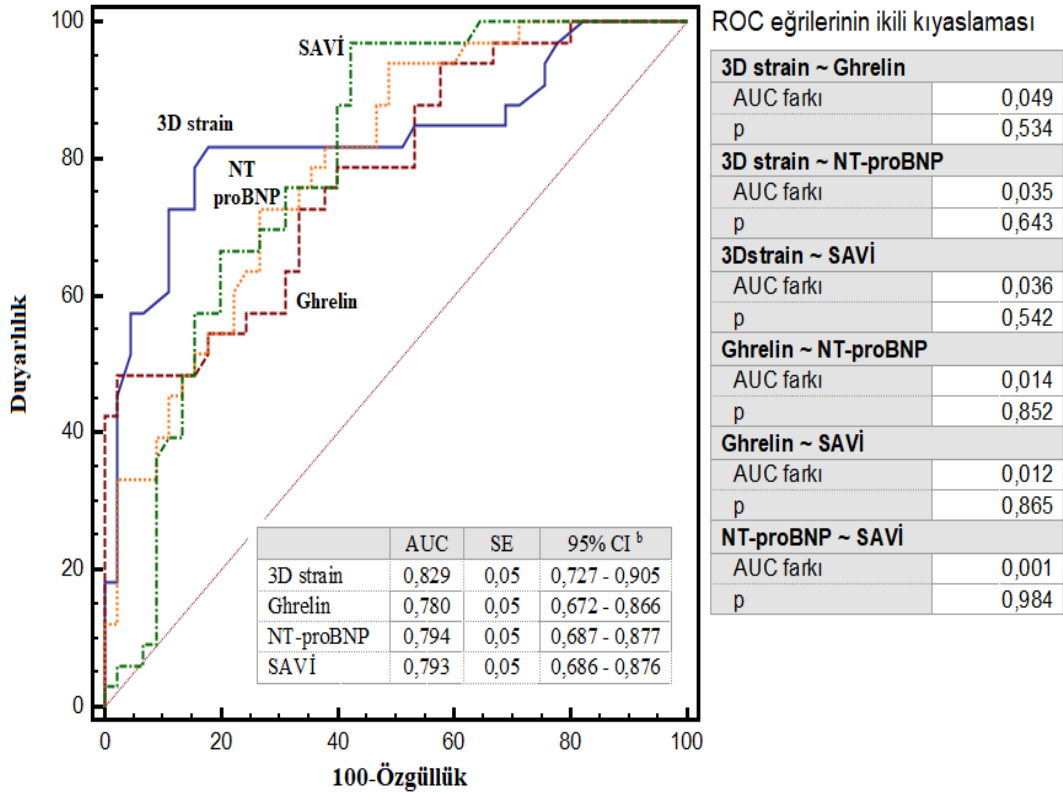
Bağımsız belirteçler olarak belirlenen longitudinal 3D strain, SAVİ, NT-proBNP ve ghrelin düzeylerinin diyastolik disfonksiyonu öngörmede tanısal performans değerlendirmeleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı (Şekil 4.4).

Diyastolik disfonksiyonu öngörmede % 72,7 duyarlılık ve % 73,3 özgüllük ile NT-proBNP'nin kestirim değeri > 905 pq/ml olarak saptanmıştır.

Diyastolik disfonksiyonu öngörmede % 69,7 duyarlılık ve % 75,6 özgüllük ile d ile SAVİ'nin kestirim değeri > 39 mL/ m² olarak saptanmıştır.

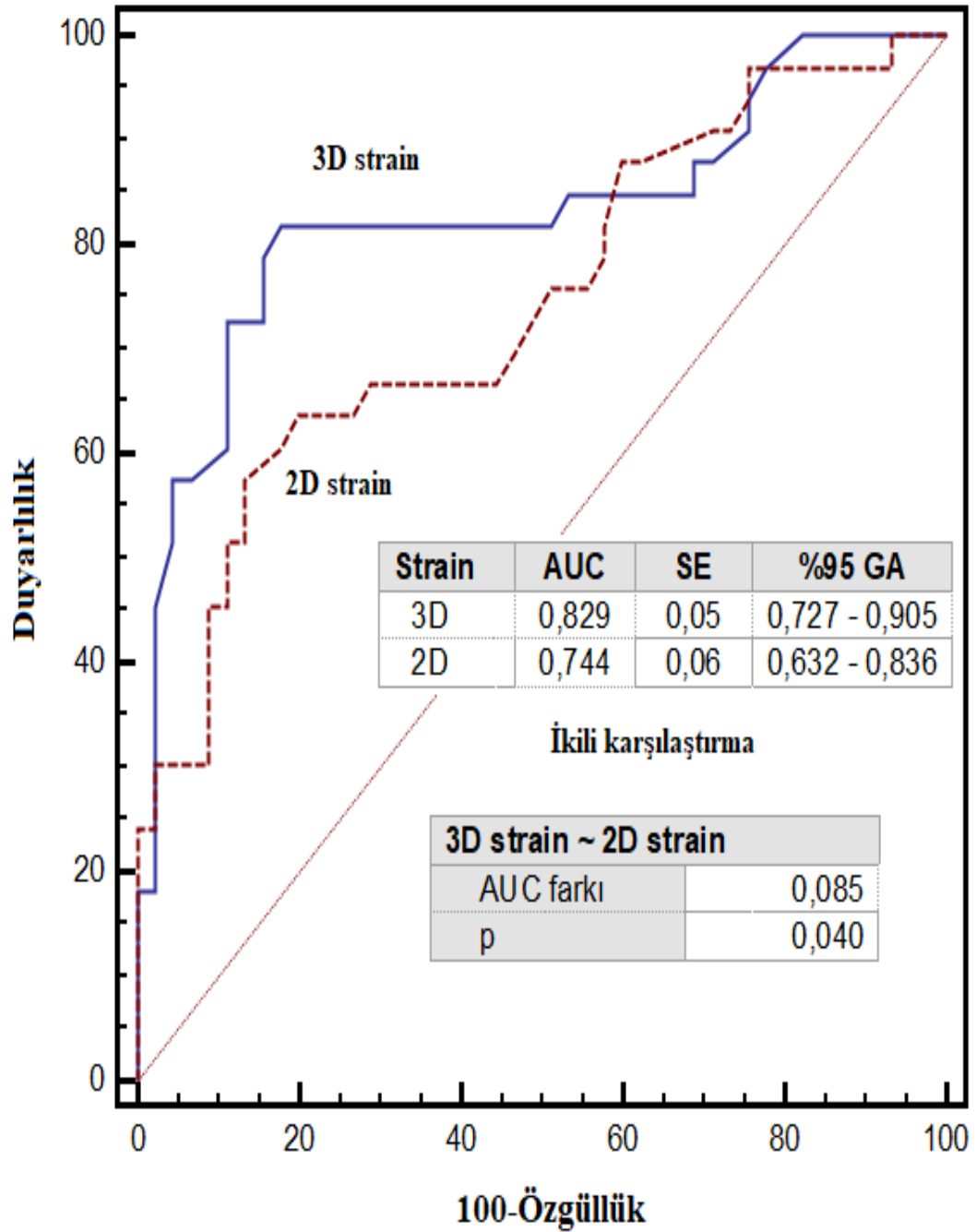
Diyastolik disfonksiyonu öngörmede % 81,8 duyarlılık ve % 82,2 özgüllük ile longitudinal 3D strain değerinin kestirim değeri > % -18,2 mL/ m² olarak saptanmıştır.

Diyastolik disfonksiyonu öngörmede % 48,5 duyarlılık ve % 97,8 özgüllük ile ghrelin değerinin kestirim değeri > 1845 pq/L olarak saptanmıştır.



Şekil 4.4. Diyastolik disfonksiyonu öngören bağımsız belirteçlerin tanısal performans değerlendirmesi

Diyastolik disfonksiyonu öngörmede longitudinal 3D strain değerleri 2D strain değerlerine kıyasla daha üstün tanısal performans sergilediği saptandı (Şekil 4.5).



Şekil 4.5. Diyastolik disfonksiyon öngörmede longitudinal 2D ve 3D strain değerlerinin tanısal performans karşılaştırması

4.3. Sol Ventrikül Diyastol Sonu Basıncı ve Longitudinal Strain İle İlişkili Bulgular

Sol ventrikül DSB ve longitudinal strain değerleri demografik özelliklere göre anlamlı farklılık göstermedi (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Demografik bulgulara göre SolV DSB ve longitudinal strain dağılımları

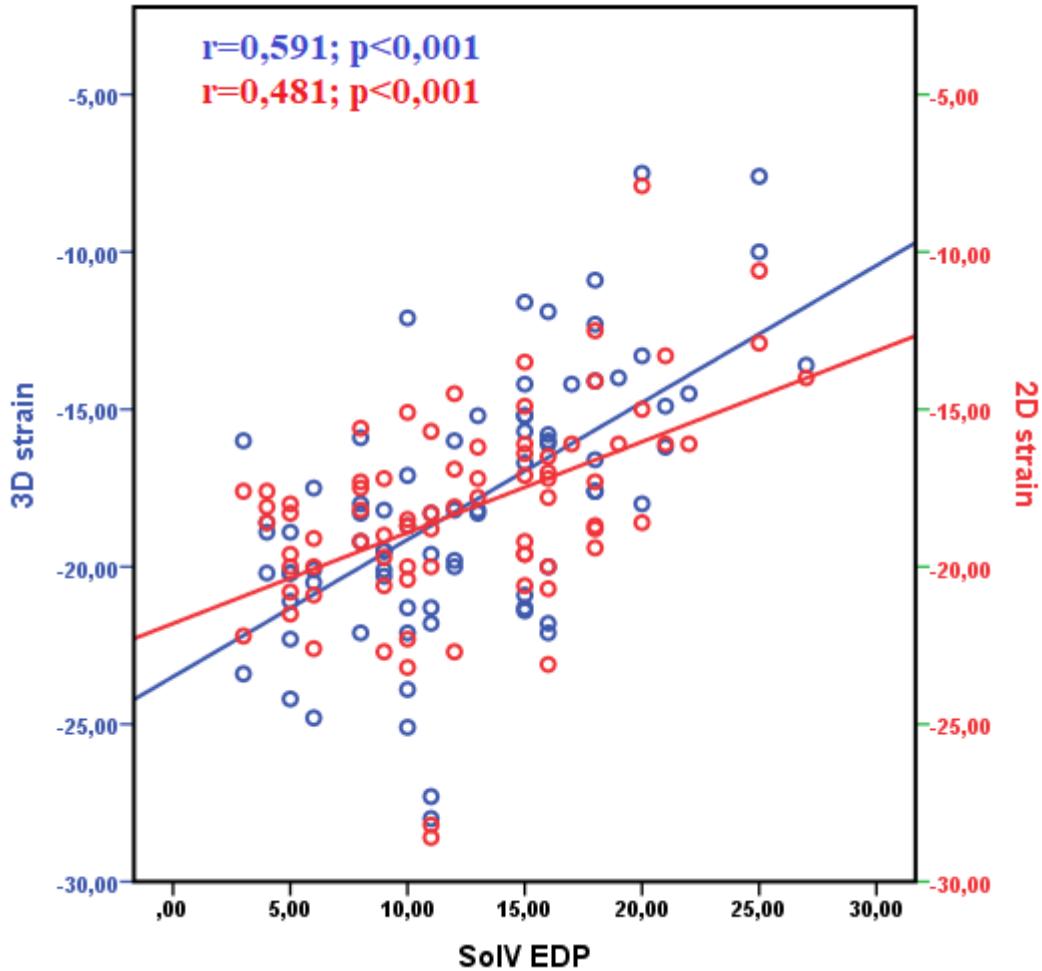
Demografik bulgular	SolV DSB	p	2D strain	p	3D strain	p
Cinsiyet						
Kadın	13(4-25)	0,062	-18,3±3,6	0,828	-17,6±4,2	0,397
Erkek	10(3-27)		-18,1±3,1		-18,4±4	
Obezite						
Yok	11(3-25)	0,438	-18,2±3,3	0,889	-18,5±3,9	0,264
Var	13(3-27)		-18,1±3,4		-17,5±4,3	
Diabetes Mellitus						
Yok	11(3-27)	0,127	-18,6±3,5	0,142	-18,6±4,3	0,059
Var	13(3-25)		-17,4±2,7		-16,7±4,1	
Hipertansiyon						
Yok	11(3-27)	0,952	-18,3±4,8	0,810	-17,9±5,6	0,766
Var	12(4-25)		-18,1±2,5		-18,2±3,3	
Hiperlipidemi						
Yok	11(3-27)	0,392	-18,6±3,6	0,413	-18,6±4,4	0,368
Var	12(4-25)		-18±3,1		-17,8±3,9	
Koroner arter hastalığı						
Yok	12(3-27)	0,686	-18,4±3,3	0,507	-18,3±3,8	0,511
Var	12(4-25)		-17,9±3,3		-17,7±4,4	

Sayısal değişkenler normallik dağılımına göre ortalama±standart sapma veya ortanca (min-max) olarak gösterildi.

Yaş, VKİ ve BSA düzeyleri SolV DSB ve longitudinal strain düzeyleri ile ilişki göstermedi (Tablo 4.8).

Sol ventrikül DSB ile BNP ($r=0,429$; $p<0,001$), NT-proBNP ($r=0,484$; $p<0,001$) ve ghrelin ($r=0,478$; $p<0,001$) düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulundu. SolV DSB ile SAVİ ($r=0,473$; $p<0,001$) ve TYV ($r=0,309$; $p=0,006$) düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptandı. SolV DSB ile diyastolik disfonksiyon göstergeleri arasındaki ilişki Tablo 4.8’de gösterildi.

Longitudinal strain 2D ve 3D ölçümleri arasında pozitif yönde güçlü korelasyon saptandı ($r=0,852$, $p<0,001$). Sol ventrikül DSB ile longitudinal 2D strain ($r=0,481$; $p<0,001$) ve 3D strain ($r=0,591$; $p<0,001$) arasında pozitif korelasyon saptandı (Tablo 4.8) (Şekil 4.6).



Şekil 4.6. Longitudinal strain ve SolV DSB arasındaki ilişkinin saçılım grafiği ile gösterimi

B-tipi NP, NT-proBNP ve ghrelin düzeyleri ile strain değerleri arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. Longitudinal 2D strain ile SAVİ ($r=0,336$; $p=0,003$) ve TYV ($r=0,324$; $p=0,004$) düzeyleri pozitif korelasyon saptandı. Longitudinal strain 3D düzeyleri ile SAVİ ($r=0,404$; $p<0,001$) ve TYV ($r=0,432$; $p<0,001$)

düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptandı. Longitudinal strain değerleri ile diyastolik disfonksiyon göstergeleri arasındaki ilişki Tablo 4.8’de gösterildi.

Tablo 4.8. SolV DSB ve longitudinal strain düzeyleri ile ilişkili değişkenler

Değişkenler	SolV DSB		2D Strain		3D Strain	
	r	p	r	p	r	p
Demografik veriler						
Yaş, yıl	0,174	0,127	0,095	0,409	0,098	0,394
VKİ, kg/m ²	0,064	0,577	0,043	0,712	0,184	0,106
BSA, m ²	-0,094	0,411	0,174	0,128	0,120	0,297
Biyobelirteçler						
BNP, pg/ml	0,429	<0,001*	0,115	0,316	0,178	0,118
NT-proBNP, pg/ml	0,484	<0,001*	0,155	0,177	0,186	0,104
Ghrelin, pg/ml	0,478	<0,001*	0,086	0,455	0,157	0,169
İnvaziv ölçümler						
SKB, mmHg	0,475	<0,001*	0,274	0,015*	0,292	0,010*
DKB, mmHg	0,385	0,001*	0,236	0,037*	0,270	0,017*
HR, atım/dk	-0,102	0,373	0,022	0,848	0,025	0,830
SolV DB	-	-	0,481	<0,001*	0,591	<0,001*
dP/dT	-0,389	<0,001*	-0,283	0,012*	-0,307	0,006*
Negatif dP/dT	-0,747	<0,001*	-0,337	0,003*	-0,458	<0,001*
Longitudinal strain						
2D, %	0,481	<0,001*	-	-	0,852	<0,001*
3D, %	0,591	<0,001*	0,852	<0,001*	-	-
Diyastolik disfonksiyon verileri						
SolV EF, %	0,090	0,434	0,062	0,589	-0,023	0,840
DZ, msn	-0,194	0,089	-0,132	0,251	-0,085	0,458
IVCT, msn	0,331	0,003*	0,308	0,006*	0,362	0,001*
IVRT, msn	0,659	<0,001*	0,379	0,001*	0,520	<0,001*
Mitral inflow E, cm/sn	0,244	0,032*	0,217	0,056	0,188	0,100
Mitral inflow A, cm/sn	-0,011	0,926	-0,122	0,288	-0,048	0,674
Mitral inflow E/A oranı	0,172	0,133	0,150	0,189	0,104	0,363
Lateral E', cm/sn	-0,197	0,084	-0,319	0,004*	-0,471	<0,001*
Lateral A', cm/sn	-0,211	0,064	-0,186	0,102	-0,288	0,011*
Lateral S, cm/sn	-0,113	0,326	-0,162	0,157	-0,203	0,075
Lateral E/E' oranı	0,433	<0,001*	-0,264	0,020*	-0,463	<0,001*
Septal E', cm/sn	-0,274	0,015*	-0,306	0,006*	-0,450	<0,001*
Septal A', cm/sn	-0,259	0,022*	-0,257	0,023*	-0,329	0,003*
Septal S, cm/sn	-0,119	0,299	-0,450	<0,001*	-0,439	<0,001*
Septal E/E' oranı	0,478	<0,001*	0,340	0,002*	0,474	<0,001*
SAVİ, mL/ m ²	0,473	<0,001*	0,336	0,003*	0,404	<0,001*
TYV, m/sn	0,309	0,006*	0,324	0,004*	0,432	<0,001*

*p<0,05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir.

Kısaltmalar: VKİ: Vücut kitle indeksi, BSA: Vücut yüzey alanı, SolV DSB: Sol ventrikül diyastol sonu basıncı, DZ: Deselerasyon zamanı, IVCT: izovolumetrik kontraksiyon zamanı, IVRT: izovolumetrik relaksasyon zamanı, dP/dT: Zamana göre maksimal basınç değişimi, SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı, SolV: Sol Ventrikül, EF: ejeksiyon fraksiyonu, HR: Kalp hızı, SAVİ: Sol atriyum hacim indeksi, TYV: Triküspit yetersizlik velositesi, BNP: B-tipi natriüretik peptid, NT-proBNP: N-terminal proBNP

Çok değişkenli doğrusal regresyon analizi öncesi normal dağılım göstermeyen BNP, NT-proBNP ve ghrelin düzeyleri logaritmik dönüşüm ile doğrusal dağılıma yakınlştırıldı.

Sol ventrikül DSB ile ilişkili bulunan faktörlerinin dahil edildiği çok değişkenli doğrusal regresyon analizinde; longitudinal 3D strain ($B \pm SE = 0,66 \pm 0,11$; $p < 0,001$), $\log(\text{NT-proBNP})$ ($B \pm SE = 2,52 \pm 0,78$; $p < 0,001$) ve $\log(\text{Ghrelin})$ ($B \pm SE = 10,96 \pm 2,65$; $p = 0,002$) düzeyleri artan SolV DSB'nı öngören bağımsız belirteçler olarak saptandı (Tablo 4.9).

Longitudinal strain 3D mutlak değerlerindeki % 1'lik azalma SolV DSB'nı 0,66 kat artırdığı saptandı ($B \pm SE = 0,66 \pm 0,11$; $p < 0,001$). Çok değişkenli regresyon modelinde SolV DSB ile en güçlü ilişki gösteren parametre Strain 3D olduğu belirlendi (Önemlilik derecesi: 0,571)

Tablo 4.9. SolV DSB'nı öngören bağımsız belirteçler

Bağımsız belirteçler	Çok değişkenli doğrusal regresyon analizi			
	B±SE	% 95 GA	p	Önemlilik derecesi
3D strain	0,66±0,11	0,44-0,88	<0,001*	0,571
$\log(\text{NT-proBNP})$	2,52±0,78	0,97-4,07	<0,001*	0,163
$\log(\text{Ghrelin})$	10,96±2,65	5,67-16,24	0,002*	0,266

$R^2: 0,583$; $p < 0,001^*$

* $p < 0,05$ istatistiksel anlamlılık göstermektedir.

Kısaltmalar: B=Regresyon katsayısı, GA:Güven aralığı, NT-proBNP: N-terminal proBNP

4.4. BNP ve Ghrelin Düzeyleri ile İlişkili Bulgular

Demografik özelliklere göre biyobelirteçleri dağılımı anlamlı farklılık göstermedi (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. Demografik bulgulara göre biyobelirteçlerin dağılımı

Demografik bulgular	BNP	p	NT-proBNP	p	GHRELİN	p
Cinsiyet						
Kadın	69(11-325)	0,677	961(26-9690)	0,190	1132(640-2944)	0,833
Erkek	60(14-536)		668(58-6182)		1198(691-2796)	
Obezite						
Yok	64(14-251)	0,903	685(58-6182)	0,723	1195(654-2944)	0,416
Var	64(11-536)		858(26-9690)		1199(640-2796)	
Diabetes Mellitus						
Yok	64(11-536)	0,742	905(26-6182)	0,500	1199(691-2944)	0,569
Var	65(12-309)		853(91-9690)		1102(640-2670)	
Hipertansiyon						
Yok	54(13-536)	0,587	634(116-4657)	0,649	1330(730-2796)	0,497
Var	64(11-325)		858(26-9690)		1192(640-2944)	
Hiperlipidemi						
Yok	49(12-536)	0,195	560(26-4713)	0,090	1105(640-2796)	0,390
Var	66(11-325)		967,5(58-9690)		1213,5(654-2944)	
Koroner arter hastalığı						
Yok	61(12-536)	0,337	651(26-5627)	0,162	1195(640-2944)	0,838
Var	66(11-251)		983(58-9690)		1198(691-2778)	

Sayısal değişkenler normallik dağılımına göre ortalama±standart sapma veya ortanca (min-max) olarak gösterildi.

Yaş, VKİ ve BSA düzeyleri ile biyobelirteçler düzeyleri arasında ilişki saptanmadı (Tablo 4.11).

B-tipi NP ile NT-proBNP ($r=0,464$; $p<0,001$) ve ghrelin ($r=0,269$; $p=0,017$) düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptandı. N Terminal proBNP ile ghrelin ($r=0,257$; $p=0,023$), düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptandı (Tablo 4.11).

Sol atrium volüm indeksi ile BNP ($r=0,444$; $p<0,001$), NT-proBNP ($r=0,363$; $p=0,001$) ve ghrelin ($r=0,234$; $p=0,039$) düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptandı (Tablo 4.11). Diyastolik disfonksiyon göstergeleri ile biyobelirteç düzeyleri arasındaki ilişki Tablo 4.11’de gösterildi.

Tablo 4.10. Biyobelirteçler ile ilişkili demografik ve ekokardiyografik bulgular

Değişkenler	BNP		NT-proBNP		Ghrelin	
	r	p	r	p	r	p
Demografik veriler						
Yaş, yıl	0,244	0,102	0,113	0,323	0,146	0,202
VKİ, kg/m ²	0,046	0,692	-0,038	0,738	0,089	0,440
BSA, m ²	-0,018	0,873	-0,004	0,970	-0,154	0,180
Biyobelirteçler						
BNP, pg/ml	-	-	0,464	<0,001*	0,269	0,017*
NT-proBNP, pg/ml	0,464	<0,001*	-	-	0,257	0,023*
Ghrelin, pg/ml	0,269	0,017*	0,257	0,023*	-	-
İnvaziv ölçümler						
SKB, mmHg	0,254	0,025*	0,218	0,065	0,099	0,387
DKB, mmHg	0,152	0,184	0,241	0,034*	0,069	0,550
HR, atım/dk	-0,026	0,823	-0,067	0,559	-0,184	0,107
SolV DB	0,429	<0,001*	0,484	<0,001*	0,478	<0,001*
dP/dT	-0,104	0,365	-0,211	0,064	-0,308	0,006*
Negatif dP/dT	-0,392	<0,001*	-0,425	<0,001*	-0,379	0,001*
Longitudinal strain verileri						
2D, %	0,115	0,316	0,155	0,177	0,086	0,455
3D, %	0,178	0,118	0,186	0,104	0,157	0,169
Diyastolik disfonksiyon verileri						
SolV EF, %	-0,033	0,777	0,066	0,568	0,127	0,267
DZ, ms	-0,254	0,025*	-0,235	0,039*	-0,057	0,619
IVCT, ms	0,037	0,750	0,214	0,060	0,221	0,072
IVRT, ms	0,400	<0,001*	0,464	<0,001*	0,275	0,015*
Mitral inflow E, cm/sn	0,100	0,383	0,217	0,066	0,093	0,418
Mitral inflow A, cm/sn	0,028	0,807	0,165	0,148	-0,061	0,595
Mitral inflow E/A oranı	0,030	0,793	0,016	0,892	0,099	0,391
Lateral E', cm/sn	-0,089	0,439	-0,076	0,507	0,052	0,649
Lateral A', cm/sn	-0,111	0,335	-0,139	0,223	-0,183	0,110
Lateral S, cm/sn	-0,082	0,477	-0,013	0,912	0,026	0,823
Lateral E/E' oranı	0,234	0,039*	0,329	0,003*	0,070	0,542
Septal E', cm/sn	-0,133	0,246	-0,093	0,417	-0,095	0,409
Septal A', cm/sn	-0,084	0,466	0,044	0,702	-0,130	0,258
Septal S, cm/sn	-0,074	0,521	-0,002	0,983	-0,037	0,746
Septal E/E' oranı	0,205	0,072	0,295	0,009*	0,175	0,126
SAVİ, mL/ m ²	0,444	<0,001*	0,363	0,001*	0,234	0,039*
TYV, m/sn	0,247	0,029*	0,138	0,230	0,104	0,363

*p<0,05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir.

Kısaltmalar: VKİ: Vücut kitle indeksi, BSA: Vücut yüzey alanı, SolV DSB: Sol ventrikül diyastol sonu basıncı, DZ: Deselerasyon zamanı, IVCT: izovolumetrik kontraksiyon zamanı, IVRT: izovolumetrik relaksasyon zamanı, dP/dT: Zamana göre maksimal basınç değişimi, SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı, SolV: Sol Ventrikül, EF: ejeksiyon fraksiyonu, HR: Kalp hızı, SAVİ: Sol atriyum hacim indeksi, TYV: Triküspit yetersizlik velositesi, BNP: B-tipi natriüretik peptid, NT-proBNP: N-terminal proBNP

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada sol kalp kateterizasyonu sonucunda diyastolik disfonksiyon saptanan hastalarda, daha önce kaydedilmiş ekokardiyografi görüntüleri üzerinden longitudinal 2D ve 3D strain ekokardiyografi analizi ile diyastolik disfonksiyonun belirlenebilmesi ve kalp yetmezliğinde biyobelirteç olarak halen çalışmaları sürdürülmekte olan serum NT-proBNP ve ghrelin düzeyleri araştırıldı. Çalışma sonuca göre SolV DSB 15 mmHg üzerinde olan hasta oranı % 42,3 olarak saptandı. Diyastolik disfonksiyon saptanan hastalarda kan basıncı düzeyleri, SAVİ, TYV, BNP, NT-proBNP ve ghrelin değerleri normal diyastolik fonksiyonları olan hastalara kıyasla yüksek, longitudinal 2D ve 3D strain mutlak değerlerinde ise azalma saptandı. Diyastolik disfonksiyon varlığını öngören bağımsız prediktörler SAVİ, longitudinal 3D strain, NT-proBNP ve ghrelin düzeyleri olarak bulundu. Ayrıca ghrelin düzeyi ve NT pro- BNP düzeyi arasında pozitif bir korelasyon saptandı.

Diyastolik disfonksiyon, bir ya da her iki ventrikülde, ventriküler doluşa karşı direnç gelişmesi sonucu basınç-volüm ilişkisinin bozulması ile karakterize bir tablodur. Normal dolum basıncının olduğu diyastolik disfonksiyonda, sol ventrikül dolum kapasitesi sınırlıdır. Sol ventrikül dilate olmayıp diyastolik basıncı artmıştır ve ejeksiyon fraksiyonu normaldir. Diğer taraftan çoğu hastada kalp yetmezliğinin semptom ve bulguları görülmektedir. Semptomatik KY olan hastaların yaklaşık yarısında EF korunmuştur. Ejeksiyon fraksiyonu korunmuş ve hatta normal sınırlarda olan semptomatik KY olgularında tanıda zaman zaman zorluklar yaşanmaktadır. Diyastolik disfonksiyonun, korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği (KEF-KY) gelişiminde önemli etken olduğu bilinmektedir¹. Kalp yetmezliğine bağlı hastaneye yatışların % 35-40'ında diyastolik disfonksiyon vardır ve toplum içinde bu oran % 45-55'e kadar çıkmaktadır^{57, 189}. Araştırmamızda KEF'lu kalp yetmezliği düşüncesiyle sol kalp kateterizasyonu yapılan hastalarda literatürle uyumlu olarak diyastolik disfonksiyon oranı % 42,3 olarak saptanmıştır.

Diyastolik kalp yetmezliğinde kalp kateterizasyonunun, yanı sıra girişimsel olmayan kardiyak görüntüleme, kalp hastalıklarının tanı ve tedavi izlemi için vazgeçilmez değeri olan bir teknik ve yaygın bir sağlık hizmeti uygulamasıdır.

Günümüzde yaygın olarak kullanılan 2D ekokardiyografi ile sol ventrikül doluş dinamiği, mitral anüler hareket ve sol atriyum boyutu ölçümü diyastolik disfonksiyonu ortaya koymada önemli parametrelerdir. Artmış E/E' oranı ve artmış sol atriyum boyutu KEF-KY'yi tanımlamada şimdiye kadar bilinen en iyi diyastolik ölçümlerendir^{57, 189}. Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu KY'de ejeksiyon fraksiyonu korunmuş olması nedeniyle nonivaziv olarak bu hastalığın tanısının konulmasında güçlükler yaşanmaktadır. Günümüzde bu hastalığın tanısını koymak için 2D ekokardiyografiden elde edilen çeşitli veriler ile KY'de daha az spesifik olan biyobelirteç "BNP" kullanılmaktadır. Bu verilerin hiçbirisi tek başına tanı koymamakla birlikte kriter olarak kullanılmaktadır. Hastalığın tanısı günümüzde halen bir dışlama tanısı olma sıfatını sürdürmektedir. Kalp kası hareketlerine daha spesifik bir görüntüleme yöntemi olduğu daha önce çalışmalarla gösterilmiş olan, aynı zamanda kalbin iki boyutlu düzlemsel hareketlerine ek olarak, longitudinal, sirkümferensiyal uzama ve kısalma hareketlerini de değerlendirebilen 3D strain ekokardiyografi ile çalışmalar günümüzde daha çok sistolik fonksiyon bozukluğu üzerine yoğunlaşmıştır. Araştırmamızda diyastolik disfonksiyon hastalarında azalma saptanan longitudinal 2D strain ve 3D strain mutlak değerlerinin, diyastolik disfonksiyonu öngörmede tanısal üstünlüğü değerlendirilmiştir.

Araştırmamızın önemli sonuçlarından birisi miyokardiyal fonksiyonların değerlendirilmesinde kullanılan longitudinal strain mutlak değerlerinin diyastolik disfonksiyon saptanan hastalarda azaldığının gösterilmesidir. Carluccio ve ark.² tarafından yapılan bir çalışmada KEF-KY'li hastalarda kontrol grubuna kıyasla SolV DSB düzeyi ile E/E' oranı daha yüksek saptanmış ve diyastolik disfonksiyon oranı % 70 olarak belirtilmiştir. Ayrıca bu çalışmada KEF-KY'li hastalarda longitudinal 2D strain mutlak değerleri kontrol grubuna kıyasla azaldığı saptanmış ve SolV fibrosis göstergesi olarak Kalibre edilmiş 'integrated backscatter' (cIB) yöntemi (yansıma genliğinin, referans bir dokudan, örneğin sol ventrikül kitle kavite içi kan veya perikarttan elde edilen genliğe göre hesaplanan bir metot¹⁹⁰) kullanılmıştır². Araştırma sonucunda longitudinal 2D strain mutlak değeri ile E/E' oranının cIB ile pozitif korelasyon gösterdiğini saptamışlardır². Bizim çalışmamızda da diyastolik disfonksiyon saptanan hastalarda longitudinal 2D strain mutlak değerlerinin azaldığı saptanmış olup SolV DSB düzeyi ve E/E' oranı ile pozitif korelasyon göstermiştir.

Bununla birlikte araştırmamızda longitudinal 3D strain değerlerinde de aynı ilişki gözlenmiştir. Fakat farklı olarak 3D strain değerlerinin hem diyastolik disfonksiyonu hem de artan SolV DSB'nı öngördüğü saptanmıştır.

Ekokardiyografik 3D strain ve strain-rate görüntüleme, miyokardiyal fonksiyonların değerlendirilmesinde yeni bir yöntemdir ve NORRE çalışmasında yaş ve cinsiyete özgü referans aralıklar gösterilmiştir¹⁹¹. Strain ekokardiyografi, miyokard dokusunda gözle görülür değişiklikler olmadan miyokard deformasyonunu erken dönemde gösterebilen ve son yıllarda kullanımı gittikçe artan bir yöntem olması nedeniyle önemli sonuçlar vermektedir. Bu metodun daha sık kullanılmaya başlanması ile miyokard deformasyonu daha erken dönemde saptanabilir³. Miyokardiyal fonksiyona yüksek duyarlılığı nedeniyle bu yeni görüntüleme yönteminin yakın gelecekte diyastolik disfonksiyon tanısı amacıyla da kullanılacağı öngörülmektedir^{1, 4, 5}. Shin ve ark.'nın⁶ yaptığı bir çalışmada longitudinal, sirküferansiyel ve radyal 2D ve 3D SolV miyokardiyal deformite parametrelerinin SolV diyastolik fonksiyonlar ile ilişkisi incelenmiştir. Yapılan çalışmada mitral inflow E'nin farklı varyasyonlarla oranı değerlendirilmiş ve bu oranların SolV DSB ile ilişkisi incelenmiştir⁶. Buna göre; E/E' oranı, E/2D strain oranı ve E/3D strain oranı SolV DSB ile pozitif korelasyon göstermiş, SolV DSB ≥ 15 mm Hg olan hastaları öngörmeye benzer tanısal performans göstermişler, fakat E/E' oranı 8-15 arasında olan hastalarda SolV DSB ≥ 15 mm Hg olan hastaları öngörmeye E/E' ile combine edilen E/3D strain oranlarının E/E'ne kıyasla daha iyi bir prediktör olduğu gösterilmiştir. Shin ve ark.'nın yaptığı bu çalışmada SolV DSB ≥ 15 mm Hg olan hastaları öngörmeye E/2D strain oranının E/3D strain oranına kıyasla tanısal performans indeksi (AUC) düşük gözlenmiş fakat istatistiksel anlamlılık göstermediği bildirilmiştir⁶. Shin ve ark.'nın yaptığı çalışmanın temel kısıtlılıklardan birisi küçük bir örnekleme sahip olan 39 hasta ile yapılmasıdır⁶. Araştırmamızda Shin ve ark.'nın yaptığı çalışmadaki gibi mitral inflow E'nin farklı varyasyonları değerlendirilmemiştir. Fakat longitudinal 3D strain düzeylerinin 2D strain düzeylerine kıyasla daha üstün tanısal performansla diyastolik disfonksiyonu öngördüğü saptanmıştır. Shin ve ark.'nın yaptığı çalışmada SolV EF % 50'nin altında olan hastalar mevcuttur. Bu nedenle bizim çalışmamızda diyastolik

disfonksiyonun longitudinal 3D strain düzeyleri ile ilişkisinin gösterilmesi KEF-KY'nin aydınlatılması açısından önem arz ettiğini düşünmekteyiz.

Strain değerleri aynı zamanda SolV EF ile ilişki gösterebilir ve böylelikle hastanın prospektif izlemlerinde tedaviye yönelik değerlendirmelerde bulunmamızı sağlayabilir. Zhang ve ark.¹⁹² 2D SolV EF ile 3D SolV EF arasında anlamlı pozitif korelasyon olduğu, longitudinal ve sirküferansiyal 3D strain ölçümlerinden 3D_{sirküferansiyal} değerlerinin SolV EF düzeylerindeki değişimi öngören bağımsız bir prediktör olduğunu belirtmişlerdir¹⁹². Wang ve ark.¹⁹³ KEF-KY olan hastaların 3 yıl boyunca takip edildiği araştırmalarında strain ölçümleri longitudinal ve sirküferansiyal üzerinden yapılmış ve longitudinal strain değerleri ile E/E' oranının adverse olaylarla ilişkili olduğunu göstermişler, ancak egzersiz sonrası longitudinal straindeki azalmanın % 84 duyarlılık ve % 61 özgüllük ile adverse olayların bağımsız bir öngördürücüsü olduğunu saptamışlardır¹⁹³. Araştırmamızda longitudinal 3D strain değerlerinin % 81,8 duyarlılık ve % 82,2 özgüllük ile diyastolik disfonksiyonu öngördüğü saptanmıştır. Araştırmamızın sonuçlarından birisi olan 3D strain ekokardiyografi ile diyastolik disfonksiyon arasındaki ilişki KEF-KY tanısını daha kolay konulabilir hale getirmekle birlikte, tanısal algoritmadaki karmaşayı da kolay uygulanabilir ve noninvaziv bir seçenek olması nedeniyle ortadan kaldırabilir. Böylelikle korunmuş EF'li diyastolik kalp yetmezliği durumunda düşük sol atriyum doluş basıncının sağlanması ve sürdürülmesi tedavi şemasındaki hareket noktası olabilir.

Diyastolik kalp yetmezliği tanısında hala ek destekleyici yöntemlere ihtiyaç duyulmaktadır. Plazma BNP düzeylerinin değerlendirilmesi, son zamanlarda araştırılan yöntemlerden biridir. N terminal-proBNP'nin diyastolik disfonksiyonu öngördüğü birçok çalışmada gösterilmiştir⁷⁻¹⁰. Bunun en iyi örneklerinden bir tanesi CHARM (The Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity) çalışmasının CHARM-Preserved alt grubu olan KEF-KY olan olguların değerlendirildiği araştırmadır¹²⁶. Çalışmaya CHARM (Echocardiographic Sub-study) alt grubunda yer alan, EF >% 40 diyastolik kalp yetmezliği bulunan, ekokardiyografide normal diyastolik fonksiyon ile hafif, orta ve ileri düzeyde diyastolik disfonksiyonu olan olgular alınmıştır¹²⁶. Çalışmaya dahil olan 181

olgunun BNP, NT-proBNP ve klinik özellikleri belirlenmiştir. 72 (% 40) olguda ortaları diyastolik disfonksiyonu saptanmış, BNP ve NT-proBNP'nin ayrı ayrı dahil edildiği çok değişkenli regresyon modelinde diyastolik disfonksiyonun bağımsız prediktörleri olarak saptanmıştır. BNP için kestirim değeri >100 pg/ml, NT-proBNP için kestirim değeri > 600 pg/ml olarak belirlenmiştir ¹²⁶. Araştırmamızda EF'si korunmuş hastalarda diyastolik disfonksiyonu öngörmeye % 72,7 duyarlılık ve % 73,3 özgüllük ile NT-proBNP'nin kestirim değeri >905 pg/ml olarak saptanmıştır.

B-tipi natriüretik peptid, her ne kadar primer olarak ventrikül gerilimine bağlı olarak sentezlenen bir nörohormon olsa da, katekolaminler, prostoglandin, endotelin, anjiotensin II ve kardiyotropin de natriüretik peptidlerin salgılanmasında önemli rol aldığı düşünülmektedir¹⁹⁴. B-tipi natriüretik peptid artışı sempatik aktivite ve renin-anjiotensin-aldesteron sistem (RAAS) aktivitesinin arttığını gösterir. Kalp yetmezliğinde bu sistemlerin aktivasyonu bir kompanzasyon mekanizması olsa da uzun dönemde kardiyovasküler sistem üzerinde çok ciddi olumsuz etkilere neden olur. BNP dahil tüm natriüretik peptidler RAAS karşıtı etki yaparak, vazodilatasyon, antiproliferatif etki, natriüretik etki renin ve aldesteron inhibisyonu gibi faydalı etkiler gösterirler. Ayrıca lusinotropik (gevşeme üzerine olumlu etki) etkiside mevcuttur^{194, 195}. Aslında artan BNP devam eden patolojik remodelingin bir göstergesi olup, bu büyük ölçüde BNP'nin hiporesponsivitesinden kaynaklanmaktadır¹⁹⁶.

N terminal-proBNP'nin yarılanma ömrü daha uzundur ve bu nedenle BNP'ye göre plazmada daha stabildir. Bu nedenle kalp fonksiyon anormallikleri taranırken NT-proBNP, BNP'ye göre daha avantajlı olabilir. Günümüzde, bir çok toplum temelli çalışmada, dolaşımdaki NT-proBNP'nin hemodinamik stres göstergesi olduğu gösterilmiştir¹⁹⁷. N terminal-proBNP düzeyleri, hipertansiyon, diyabet veya kalp hastalığı gibi kardiyovasküler risk faktörleri olan hastalarda SolV diyastolik disfonksiyonu ile ilişkilidir^{44, 198}. Misra ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada yüksek NT-proBNP düzeyi olan hastalarda ciddi diyastolik disfonksiyon oranı yüksek saptanmış ve 5 yıllık izlemde mortalite riski daha yüksek belirlenmiştir¹⁹⁹.

Diğer üzerinde tartışılan bir konu da BNP ve NT-proBNP nin birbirilerine olan üstünlükleridir. B-tipi NP prohormon şeklinde myositlerde depolanmaktadır;

aktif metabolit olan BNP ve inaktif metabolit olan NT-proBNP şeklinde salınmaktadır. Her iki metabolit bire bir oranında salınmakta olup dolaşımdaki konsantrasyonları farklılık gösterebilir. Yapılmış birkaç klinik çalışmada NT-proBNP nin kalp yetmezliği tanısında ve prognoz tayininde BNP den daha iyi olduğu gösterilmiştir^{122, 200}. CHARM-Preserved çalışmasında ise BNP ve NT-proBNP'nin diyastolik disfonksiyonu öngörmeye benzer tanısal performans sergilediği saptanmıştır. Bizim araştırmamızda da CHARM-Preserved araştırmasıyla uyumlu olarak BNP ve NT-proBNP düzeylerinin diyastolik disfonksiyonu öngörmeye benzer tanısal performans sergilediği saptanmıştır. B-tipi NP serumdan natriüretik peptid reseptör-C ve endopeptidazlar aracılığı ile hızlıca ortadan kaldırılmaktadır²⁰¹. N terminal-proBNP ise nötral endopeptidaz tarafından yıkıldığı için plazmadaki düzeyi daha uzun ömürlüdür ve daha kararlı bir serum düzeyine sahiptir, gece ve gündüz varyasyon göstermez. Ayrıca bu test hızlı bir şekilde çalışılabilir. Daha stabil olup kardiyak durumu göstermede iyi bir marker olarak kullanılabilir²⁰². NT-proBNP'nin BNP'den daha uzun plazmada kalması NT-proBNP'yi ön plana çıkarmasına rağmen, bu testin en önemli sıkıntısı NT-proBNP'nin daha çok renal yol ile atılmasından dolayı böbrek fonksiyonları bozuk olan hastalarda BNP'ye göre daha kullanışsız olmasıdır. Ayrıca bu peptidin dolaşımdaki seviyeleri kısa dönem dalgalanmalarını göstermede daha az duyarlıdır ve kişisel tekrarlanabilirliği daha iyi sonuçlar doğurabilir ve bu özelliklerinden dolayı makrovasküler komplikasyonları göstermede de avantaja sahiptir²⁰¹.

Araştırmamızda SAVİ ile BNP ve NT-proBNP düzeyleri arasında pozitif korelasyon gösterilmiştir. Wei ve ark.nın²⁰³ çalışmasında, plazma BNP düzeyleri ile SAVİ arasında ilişkili bulunmasına karşın, artmış SAVİ değeri olan ve diyastolik fonksiyonları ekokardiyografi ile normal bulunan 15 hastada BNP düzeyleri normal sınırlar içerisinde kalmıştır. Talwar ve ark.²⁰⁴ ise, SAVİ ile NT-proBNP arasında ilişki bulamamışlardır. Bu çelişkilerin temelinde farklı hasta popülasyonlarında çalışılmış olması yatmaktadır. Araştırmamızda diyastolik parametreler ile NT-proBNP arasındaki anlamlı ilişki saptanmıştır. Özellikle önyükten bağımsız olarak bilgi veren doku parametreleri ile BNP arasındaki ilişki önemlidir. Elastik rekoil doku Doppler ile gösterilebilir. Hipertansiyon sonucu gelişen konsantrik hipertrofide kollajen miktarı artar ve buna bağlı miyokard katılığı artar^{43, 205}. Bunun sonucunda

ilk olarak gevşemede uzama olur ve meydana gelen kompanzatuvar mekanizmalar (endotelin, RAAS vb) BNP artışında rol almış olabilirler. Endotelin inhibisyonu ve RAAS ile ventrikül katılığı ve gevşemesinde iyileşme meydana gelmektedir²⁰⁶.

Doku Doppler görüntüleme yöntemi ile değerlendirilen E/E' oranı, SolV dolum özelliklerinin değerlendirilmesinde kullanılan girişimsel olmayan yöntemlerden biridir. Ommen ve ark.⁷, E/E' >15 olmasının, ortalama SolV DSB >15 mmHg öngörmedeki duyarlılığının % 86 (% 64 pozitif öngörü değeri) olduğunu bildirmişler. Mak ve ark.⁸ ekokardiyografik inceleme için başvuran hasta grubunda, diyastolik disfonksiyon göstergesi olan E/E' >15 saptamada BNP'nin duyarlılığını % 88, özgüllüğünü % 82 bulmuşlardır. Araştırmamızda diyastolik disfonksiyon tanısı kalp kateterizasyonu ile konulduğu için diğer diyastolik disfonksiyon göstergeleri ile BNP arasındaki korelasyon incelenmiştir. Araştırma sonuçlarımıza göre septal ve lateral E/E' ile NT-proBNP düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanarak literatürle uyumlu sonuç elde edilmiştir. Ikonmidis ve ark.²⁰⁷ yoğun bakım ünitesinde yatan KEF-KY olan hastalarda diyastolik disfonksiyonu saptananlarda NT-proBNP düzeyini yüksek saptamışlar, E/E' oranını öngördüğünü belirtmişler ve NT-proBNP düzeyinin 941 pg/mL'nin üzerinde olmasının diyastolik disfonksiyonu öngördüğünü saptamışlardır. Bununla birlikte diyastolik disfonksiyon olan hastalarla kombine edilen NT-proBNP>941 pg/mL olan grubun hastane içi mortalite riski daha yüksek saptanmıştır²⁰⁷. Araştırmamızdaki NT-proBNP'nin kestirim değerinin >905 pg/mL olarak saptanması Ikonmidis ve ark.²⁰⁷ yaptığı çalışmayla uyumluluk göstermekle birlikte EF'si korunmuş hastalarda NT-proBNP kestirim değerinin daha yüksek olabileceğini göstermektedir. Tüm bu sonuçlar, artmış SolV dolum basınçları nedeniyle miyositin gerilmesinin BNP üretimine neden olabileceğini düşündürmektedir.

Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu KY patofizyolojini oluşturan, diyastolik disfonksiyonun tespiti üzerine henüz tamamlanmış çalışma yoktur. Ayrıca bir çok nedene bağlı olarak yükselebilen 'BNP' dışında, tanı için daha spesifik belirteçlere ihtiyaç vardır. Araştırdığımız kadarıyla literatürde ilk defa bizim çalışmamızda incelenen KEF-KY'li hastalarda yüksek ghrelin düzeylerinin diyastolik disfonksiyonunu öngören bir biyobelirteç olduğu ve bunun yanında artan SolV

DSB'ı ile pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Ayrıca çalışmamızda, ghrelin düzeylerinin ekokardiyografik diyastolik disfonksiyon parametrelerinin yanı sıra, NT-proBNP düzeyleri ile de ilişkili olduğu gösterilmiş ve bu nedenle KEF-KY patofizyolojinde önemli bir biyobelirteç olabileceği düşünülmüştür.

Yirmi sekiz amino asitli bir peptid olan ghrelin, kardiyovasküler (KV) sistem ve endotel hücrelerinden salınmakta olup KV sistem üzerinde koruyucu etkileri bulunmaktadır¹¹. Son zamanlarda ghrelinin kardiyovasküler sistemdeki rolü hakkında birçok çalışma yapılmış ve etkileri incelemeye değer görülmüştür. Bu çalışmalar ışığında ghrelinin sol ventrikül kontraksiyonu, koroner kan akımı, kalp hızı, sol ventrikül sistolik ve diyastolik basıncı, sol ventrikül disfonksiyonu, sol ventrikül remodelingi, iskemi ve reperfüzyon hasarı üzerine faydalı etkileri gösterilmiştir^{152, 153}.

Sıçanlarda yapılan deneysel bir çalışmada, MI oluşturulduktan sonra iki hafta boyunca günde iki kez cilt altına uygulanan ghrelin ile plazma norepinefrin konsantrasyonu, SolV DSB, SAVİ ve SolV yeniden biçimlenmesini azalttığı gösterilmiştir²⁰⁸. Kronik konjesif kalp yetmezliği olan hastalarda ise periferik damar direncini azaltarak kalp debisi ve kardiyak indeksi azalttığı ve aynı zamanda kalp kasılabilirliğini artırdığı kanıtlanmıştır¹⁵⁴. Ayrıca, iskemi/reperfüzyona bağlı oluşan kalp hasarı (injury) ve enfarkt boyutunu reaktif oksijen türleri üretimini engelleyerek azalttığı bildirilmiştir¹⁵³. Başka bir çalışmada ise ghrelinin damar endoteli hücre apoptozunu baskıladığı ve NO biyoaktivitesini artırarak endotel hücrelerinin fonksiyonlarının korunmasında önemli bir rol üstlendiği gösterilmiştir²⁰⁹. Sağlıklı koşullarda, damar homeostazı, başta NO, VEGF ve endotelin (ET-1) olmak üzere endotel kaynaklı vazodilatör ve vazokonstriktör faktörlerin birbirine zıt etkileriyle düzenlenmektedir²¹⁰. Anjiyogenez, arteriyogenez ve koroner endotel fonksiyonlarının normal fizyolojik fonksiyonunun sürdürülmesi koroner kollateral gelişiminde rol oynayan anahtar unsurların başında gelmektedir. İskemik durumlarda (özellikle MI), MI sonrası yeni koroner kollateral arter oluşumu kalp fonksiyonların korunması ve iyileşmesinde önemlidir. Hayvan deneylerinde, ghrelinin sıçanlarda GHSR1a-aracılı sinyal yolları vasıtasıyla retina anjiyogenezisini uyardığı ve VEGF artırarak miyokart iskemisi sonrası anjiyogenez neden olduğu

bilinmektedir^{211,212}. Wang ve ark.²¹³ diyabet ve MI oluşturulan sıçanlarda ghrelin verilmesinin bozulmuş anjiyogenezini iyileştirdiğini göstermişlerdir. Aynı şekilde Katare ve ark.²¹⁴ yaptıkları çalışmada, kritik ekstremit e iskemisi oluşturulan fare modelinde iki hafta boyunca cilt altına uygulanan ghrelinin proanjiyogenik mikro RNA'ların aktivasyonu yoluyla fonksiyonel anjiyogenezini tetiklediği ve bu nedenle, kritik ekstremit e iskemisinin erken dönem tedavisinde ghrelinin umut verici olduğu vurgulanmıştır.

Okumura ve ark.¹⁵⁶ tarafından yapılan bir çalışmada, ghrelinin intraarteriyel infüzyonuna cevap olarak, pletismografi yöntemi ile ön koldaki kan akımı artışı değerlendirilmiştir. Çalışmanın sonucunda doza bağımlı olarak, brakiyal kan akımında artış gözlenmiştir ve bu etkisi 20 dakikadan uzun sürmüştür. Bu çalışmada ghrelinin vazodilatör etkisinin GH/IGF-I/NO den bağımsız olduğu vurgulanmıştır¹⁵⁶. Wiley ve Davenport'un¹⁶⁰ benzer bir çalışmasında da ghrelinin, endotelden bağımsız bir direkt vazodilatör ajan olduğu iddia edilmiştir. Hedayati ve ark.¹⁶⁴ tarafından yapılan bir çalışmada ise ateroskleroz için bağımsız bir risk faktörü olan homosisteinin indüklediği endotel disfonksiyonunda ghrelin endotel fonksiyonlarını düzeltmiştir. Ghrelinin endotel üzerindeki bu koruyucu etkisini; homosisteinin indüklediği endotel disfonksiyonunu bloke ederek, endotelial NO sentaz salınımını arttırarak ve oksidatif stresi azaltarak yaptığı gösterilmiştir¹⁶⁴.

Katugampola ve ark.¹² tarafından yapılan bir çalışmada insan koroner arterlerinde ghrelin yoğunluğu, AT II reseptör yoğunluğu ile benzer oranda bulunmuş olup, ghrelin yoğunluğunun aterosklerotik damarlarda arttığı bildirilmiştir. Lund ve ark.¹³ yaptıkları çalışmada kalp yetmezliği olan hastalarda ghrelin düzeyi kontrol grubuna kıyasla daha yüksek saptanmış ve kalp transplantı yapılan kalp yetmezliği hastalarında ghrelin düzeylerinin düşüş gösterdiği saptanmıştır. Birkaç çalışmada, ghrelinin kontraktiletiyi arttırıp, disfonksiyonu azaltarak kalp yetmezliğinde iyileşmeye yol açtığı ortaya konulmuş ve muhtemel mekanizmanın GH/IGF-1 üzerinden myokard üzerinde yaptığı hipertrofi olduğu öne sürülmüştür¹⁷.

Yapılan çalışmalarda ghrelin düzeyleri ile strain değerleri arasında ilişkinin PAH hasta grubunda anlamlılık gösterdiği saptanmıştır. Yang ve ark.¹⁵ idiopatik

pulmoner hipertansiyon hastalarında BNP düzeyi ile ghrelin düzeyi arasında pozitif korelasyon göstermişlerdir. Ünlü ve ark.²¹⁵ PAH hastalarında 2D strain ile serum ghrelin düzeyleri arasında pozitif korelasyon olduğunu göstermişlerdir. Araştırmamızda KEF-KY'li hastalarda ise ghrelin düzeyleri ile strain mutlak değerleri arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır. Araştırmamızdaki bu sonucun Ünlü ve ark.'nın²¹⁵ sonuçlarıyla uyumsuzluk göstermesinin nedeni; farklı hastalık gruplarında araştırılmış olmasından kaynaklı olduğunu düşünmekteyiz. Çünkü straindeki deformasyonlar kardiyovasküler hastalıklara göre farklılık gösterebilir.

Sullivan ve ark.¹⁴ tarafından yapılan bir çalışmada SolV EF, ghrelin, BNP ve sarkoplazmik retikulum Ca^{+2} düzeyleri arasındaki ilişki incelenmiş, SolV EF yüzdesi ile BNP düzeyi, Büyüme hormonu salgılatıcı reseptör düzeyi ve ghrelin düzeyi arasındaki pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir. Ayrıca bu çalışmada ghrelin SolV EF hariç diğer moleküller ile daha güçlü korelasyonlar gösterdiği saptanmış ve bu durumun, ghrelinin KY gelişiminin altında yatan biyokimyasal mekanizmalarla BNP'den daha yakın ilişkili olduğunu yönünde yorumlanmıştır¹⁴. Bizim çalışmamızda diyastolik disfonksiyonu öngörmede ghrelin ve NT-proBNP parametreleri benzer tanısal performansa sahip olduğu gösterilmiştir, fakat artan SolV DSB ile ghrelin düzeylerinin NT-proBNP'ye kıyasla daha güçlü etkisi olduğu çok değişkenli doğrusal regresyon analizinde saptanmıştır. Bu sonuç Sullivan ve ark.¹⁴ tarafından belirtilen ghrelinin KY gelişiminin altında yatan biyokimyasal mekanizmalarla BNP'den daha yakın ilişkili olduğunu yönündeki hipotezini desteklemektedir.

Araştırmamızda, diyastolik disfonksiyonda ghrelin düzeylerindeki artışın nedenini bir kaç mekanizma ile açıklayabiliriz. Bunlardan en önemlisi ghrelinin Büyüme Hormonu Sekretogog Tip 1'in edojenaz ligandıdır ve gelişen kardiyak patolojiye karşı koruyucu bir yanıt olarak artan ghrelin düzeyinleri, endotel sistem üzerinden vazodilatasyon ve myokardiyumun oksijen tüketimini azaltır. İkinci mekanizma ise; endokardiyal endoteldeki bozulma sonucunda artan ghrelin düzeylerinin, endotelden miyokarda doğru olan bozulmuş Nitrik oksit - Siklik guanozin monofosfat - protein kinaz G sinyal iletimi aracılığı ile miyokardiyal gevşemeyi etkilemesi yönündedir. Endokardiyal endoteldeki bozulma, gevşemenin

başlamasını geciktirir²¹⁶. Ghrelin, fosfolamban fosforilasyonunu indükleyerek sarkoplazmik retikulumu Ca^{+2} alımını artırmaktadır. Sarkoplazmik retikulumu Ca^{+2} girişinin yavaş olması, diyastolde hücre içi Ca^{+2} miktarını artırır²¹⁷. Bu durumda KEF-KY hastalarından alınan izole kalp kası bantlarında dinlenim durumunda yüksek basınçlara neden olmaktadır²¹⁸. Kardiyomiyosit sertliği ve miyofibroblastların yarattığı artmış kollajen depolanması, KEF-KY'deki temel fonksiyonel bozukluk olan diyastolik disfonksiyona neden olmaktadır^{219, 220}. Yakın zamanlı bir histolojik çalışmada KEF-KY hastalarının miyokardında kollajen miktarı, tip I kollajen salınımı ve kollajen çapraz bağlantıları artmış olarak saptanmıştır. Bu durum SolV diyastolik disfonksiyonuna neden olmaktadır²²¹. Üçüncü mekanizma ise; diyastolik disfonksiyon durumunda inflamasyonda²²²⁻²²⁴ ve oksidatif stres²²⁵⁻²²⁷ düzeylerindeki artış durumunda kardiyoprotektif etkilerinden dolayı ghrelin düzeyinde artmasıdır¹¹. Ghrelinin antioksidan etkinliğini antioksidan enzimler olan manganez süperoksit dismutaz ve katalaz²²⁶ ve nitrik oksidaz biyoaktivitesi ve endotelial nitrik oksid düzeyini arttırarak gösterir²⁰⁹. Bunun dışında endotelde reaktif oksijen radikallerinin ve NADPH oksidaz düzeylerini azaltarak antioksidan etkinlik gösterir²²⁸. Ghrelin antiinflamatuvar etkinliğini ise nuclear factor κ -light-chain enhancer of activated B cells (NF- κ B), CD40, vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM-1), and intracellular adhesion molecule 1 düzeylerini inhibe ederek gösterir^{229, 230}.

Sonuç olarak araştırmamızda; diyastolik disfonksiyonu öngörmede 3D strain değerlerinin 2D strain değerlerine kıyasla daha üstün tanısal performans sergilediği saptanmıştır. Ayrıca son yıllarda kalp yetmezliğinde artış gösterdiği ortaya konulan NT-pro BNP ve ghrelin düzeylerinin de diyastolik disfonksiyonda önemli bir biyobelirteç olduğu ortaya konulmuştur. Bulgularımız ileride KEF-KY tanısını daha kolay konulabilir hale getirmekle birlikte, tanısal algorithmadaki karmaşayı da, kolay uygulanabilir ve noninvaziv olan bu uygulama sayesinde ortadan kaldırabilir.

6. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI

- Hasta sayısının az olması,
- İzlem süresinin olmaması,
- Ghrelinin farklı varyantları olması ve bu varyantların kanda farklı düzeylerde bulunması,
- Biyobelirteçlerin yarılanma süresine bağlı olarak elde edilme ve analiz edilme aşamasındaki gecikmeden dolayı gerçek değerler ortaya konulmamış olması çalışmanın kısıtlılıkları arasındadır.

7. SONUÇ

- Diyastolik disfonksiyonun bağımsız öngördürücüleri 3D strain, SAVİ, N-proBNP ve Ghrelin olarak belirlenmiştir,
- Diyastolik disfonksiyonu öngördüren bağımsız belirteçlerin tanısal performans açısından farklılık göstermemesi hastaların tanı değerlendirmesinde önce biyobelirteçler, sonra ekokardiyografi ve son olarak da kalp kateterizasyonu yönlendirmesi yapılabilir.
- 3D strain değerleri 2D straine kıyasla diyastolik disfonksiyonu öngördürmede daha üstün bulunmuştur.
- Diyastolik disfonksiyonu ayırt etmede NT-proBNP ve Ghrelin parametreleri benzer tanısal performansa sahip olduğu saptanmıştır.
- 3D Strain ile NT-proBNP ve Ghrelin biyobelirteçleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmaması, birbirlerinden bağımsız olarak diyastolik disfonksiyon mekanizmasında rol aldıklarını düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

1. Tadic M, Pieske-Kraigher E, Cuspidi C, et al. Left ventricular strain and twisting in heart failure with preserved ejection fraction: an updated review. *Heart Fail Rev.* 2017;22:371-379.
2. Carluccio E, Biagioli P, Zuchi C, et al. Fibrosis assessment by integrated backscatter and its relationship with longitudinal deformation and diastolic function in heart failure with preserved ejection fraction. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2016;32:1071-80.
3. Oksul M and Ozer N. [Echocardiographic changes in the elderly population]. *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2017;45:9-12.
4. Galderisi M, Cosyns B, Edvardsen T, et al. Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting in agreement with recent chamber quantification, diastolic function, and heart valve disease recommendations: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2017;18:1301-1310.
5. Little WC and Oh JK. Echocardiographic evaluation of diastolic function can be used to guide clinical care. *Circulation.* 2009;120:802-9.
6. Shin SH, Park SD, Woo SI, et al. Utility of global strain by two-dimensional and three-dimensional speckle tracking for assessing left ventricular diastolic function: comparison with pressure wire analysis. *Korean Circ J.* 2013;43:615-21.
7. Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, et al. Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: A comparative simultaneous Doppler-catheterization study. *Circulation.* 2000;102:1788-94.

8. Mak GS, DeMaria A, Clopton P, et al. Utility of B-natriuretic peptide in the evaluation of left ventricular diastolic function: comparison with tissue Doppler imaging recordings. *Am Heart J*. 2004;148:895-902.
9. Bakowski D, Wozakowska-Kaplon B and Opolski G. The influence of left ventricle diastolic function on natriuretic peptides levels in patients with atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2009;32:745-52.
10. Krishnaswamy P, Lubien E, Clopton P, et al. Utility of B-natriuretic peptide levels in identifying patients with left ventricular systolic or diastolic dysfunction. *Am J Med*. 2001;111:274-9.
11. Lilleness BM and Frishman WH. Ghrelin and the Cardiovascular System. *Cardiol Rev*. 2016;24:288-297.
12. Katugampola SD, Pallikaros Z and Davenport AP. [125I-His(9)]-ghrelin, a novel radioligand for localizing GHS orphan receptors in human and rat tissue: up-regulation of receptors with atherosclerosis. *Br J Pharmacol*. 2001;134:143-9.
13. Lund LH, Williams JJ, Freda P, et al. Ghrelin resistance occurs in severe heart failure and resolves after heart transplantation. *Eur J Heart Fail*. 2009;11:789-94.
14. Sullivan R, Randhawa VK, Stokes A, et al. Dynamics of the Ghrelin/Growth Hormone Secretagogue Receptor System in the Human Heart Before and After Cardiac Transplantation. *bioRxiv* 2018;362525.
15. Yang D, Liu Z and Yang Z. Ghrelin and its relation with N-terminal brain natriuretic peptide, endothelin-1 and nitric oxide in patients with idiopathic pulmonary hypertension. *Cardiology*. 2013;124:241-5.
16. Hosoda H, Kojima M and Kangawa K. Biological, physiological, and pharmacological aspects of ghrelin. *J Pharmacol Sci*. 2006;100:398-410.

17. Palmeiro CR, Anand R, Dardi IK, et al. Growth hormone and the cardiovascular system. *Cardiol Rev*. 2012;20:197-207.
18. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2016;69:1167.
19. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135:e146-e603.
20. Maggioni AP, Dahlstrom U, Filippatos G, et al. EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail*. 2013;15:808-17.
21. Pocock SJ, Ariti CA, McMurray JJ, et al. Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39 372 patients from 30 studies. *Eur Heart J*. 2013;34:1404-13.
22. Gerber Y, Weston SA, Redfield MM, et al. A contemporary appraisal of the heart failure epidemic in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010. *JAMA Intern Med*. 2015;175:996-1004.
23. Degertekin M, Erol C, Ergene O, et al. [Heart failure prevalence and predictors in Turkey: HAPPY study]. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2012;40:298-308.
24. 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*. 2005;26:1115-40.
25. Meta-analysis Global Group in Chronic Heart F. The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data meta-analysis. *Eur Heart J*. 2012;33:1750-7.

26. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2016;18:891-975.
27. Kemp CD and Conte JV. The pathophysiology of heart failure. *Cardiovasc Pathol.* 2012;21:365-71.
28. Ross J, Jr. and Braunwald E. Studies on Starling's Law of the Heart. IX. The Effects of Impeding Venous Return on Performance of the Normal and Failing Human Left Ventricle. *Circulation.* 1964;30:719-27.
29. Chaggar PS, Malkin CJ, Shaw SM, et al. Neuroendocrine effects on the heart and targets for therapeutic manipulation in heart failure. *Cardiovasc Ther.* 2009;27:187-93.
30. Shah AM and Mann DL. In search of new therapeutic targets and strategies for heart failure: recent advances in basic science. *Lancet.* 2011;378:704-12.
31. Dolgin MNYHA, and Criteria Committee. Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and great vessels / the Criteria Committee of the New York Heart Association. Boston : Little, Brown Brown & Co;1994.p.253-6. 1994.
32. McMurray JJ. Clinical practice. Systolic heart failure. *N Engl J Med.* 2010;362:228-38.
33. Chen J, Normand SL, Wang Y, et al. National and regional trends in heart failure hospitalization and mortality rates for Medicare beneficiaries, 1998-2008. *JAMA.* 2011;306:1669-78.
34. Bredy C, Ministeri M, Kempny A, et al. New York Heart Association (NYHA) classification in adults with congenital heart disease: relation to objective

measures of exercise and outcome. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2018;4:51-58.

35. 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:e154-235.
36. Kelder JC, Cramer MJ, van Wijngaarden J, et al. The diagnostic value of physical examination and additional testing in primary care patients with suspected heart failure. *Circulation*. 2011;124:2865-73.
37. Borlaug BA and Paulus WJ. Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Eur Heart J*. 2011;32:670-9.
38. Cleland JG, Dargie HJ and Ford I. Mortality in heart failure: clinical variables of prognostic value. *Br Heart J*. 1987;58:572-82.
39. Kozan Ö, Zoghi M, Ercan E, ve ark. Temel Kardiyoloji, Güneş Tıp Kitapevleri, İstanbul: 2011;10:577-90.
40. Keleş İ, Gürgün C, İlerigelen B, ve ark. Kalp Yetersizliğine Güncel Bakış, Akademi yayın evi, İstanbul. 2014;1:18-31.
41. Wu WC, Ma H, Xie RA, et al. Evaluation of Left Ventricular Diastolic Dysfunction with Early Systolic Dysfunction Using Two-Dimensional Speckle Tracking Echocardiography in Canine Heart Failure Model. *Echocardiography*. 2016;33:618-27.
42. Heart Failure Society of A, Lindenfeld J, Albert NM, et al. HFSA 2010 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline. *J Card Fail*. 2010;16:e1-194.

43. Brutsaert DL, Sys SU and Gillebert TC. Diastolic failure: pathophysiology and therapeutic implications. *J Am Coll Cardiol*. 1993;22:318-25.
44. Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, 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.
45. Leite-Moreira AF, Correia-Pinto J and Gillebert TC. Afterload induced changes in myocardial relaxation: a mechanism for diastolic dysfunction. *Cardiovasc Res*. 1999;43:344-53.
46. Gillebert TC and Lew WY. Nonuniformity and volume loading independently influence isovolumic relaxation rates. *Am J Physiol*. 1989;257:H1927-35.
47. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009;22:107-33.
48. Maragiannis D and Nagueh SF. Echocardiographic evaluation of left ventricular diastolic function: an update. *Curr Cardiol Rep*. 2015;17:3.
49. 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. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30:474-80.
50. Garcia MJ, Thomas JD and Klein AL. New Doppler echocardiographic applications for the study of diastolic function. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32:865-75.
51. Khankirawatana B, Khankirawatana S, Peterson B, et al. Peak atrial systolic mitral annular velocity by Doppler tissue reliably predicts left atrial systolic function. *J Am Soc Echocardiogr*. 2004;17:353-60.

52. Nagueh SF, Sun H, Kopelen HA, et al. Hemodynamic determinants of the mitral annulus diastolic velocities by tissue Doppler. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37:278-85.
53. Jae KO, James BS, Jamil T. *The Echo Manual.* Çeviren: Ömer Kozan. Güven Bilimsel, İzmir 2009;1;153-198.
54. Brun P, Tribouilloy C, Duval AM, et al. Left ventricular flow propagation during early filling is related to wall relaxation: a color M-mode Doppler analysis. *J Am Coll Cardiol.* 1992;20:420-32.
55. Garcia MJ, Smedira NG, Greenberg NL, et al. Color M-mode Doppler flow propagation velocity is a preload insensitive index of left ventricular relaxation: animal and human validation. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35:201-8.
56. Ha JW, Lee HC, Park S, et al. Gender-related difference in left ventricular diastolic elastance during exercise in patients with diabetes mellitus. *Circ J.* 2008;72:1443-8.
57. Jeong EM and Dudley SC, Jr. Diastolic dysfunction. *Circ J.* 2015;79:470-7.
58. Galderisi M. Diastolic dysfunction and diastolic heart failure: diagnostic, prognostic and therapeutic aspects. *Cardiovasc Ultrasound.* 2005;3:9.
59. Brunazzi MC, Chirillo F, Pasqualini M, et al. Estimation of left ventricular diastolic pressures from precordial pulsed-Doppler analysis of pulmonary venous and mitral flow. *Am Heart J.* 1994;128:293-300.
60. Lancellotti P, Price S, Edvardsen T, et al. The use of echocardiography in acute cardiovascular care: recommendations of the European Association of Cardiovascular Imaging and the Acute Cardiovascular Care Association. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015;16:119-46.
61. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing

Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005;18:1440-63.

62. Devereux RB, Bella JN, Palmieri V, et al. Left ventricular systolic dysfunction in a biracial sample of hypertensive adults: The Hypertension Genetic Epidemiology Network (HyperGEN) Study. *Hypertension*. 2001;38:417-23.
63. Arnett DK, Skelton TN, Liebson PR, et al. Comparison of m-mode echocardiographic left ventricular mass measured using digital and strip chart readings: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Cardiovasc Ultrasound*. 2003;1:8.
64. Rahmouni HW, Ky B, Plappert T, et al. Clinical utility of automated assessment of left ventricular ejection fraction using artificial intelligence-assisted border detection. *Am Heart J*. 2008;155:562-70.
65. Isaaz K, Thompson A, Ethevenot G, et al. Doppler echocardiographic measurement of low velocity motion of the left ventricular posterior wall. *Am J Cardiol*. 1989;64:66-75.
66. Sutherland GR, Stewart MJ, Groundstroem KW, et al. Color Doppler myocardial imaging: a new technique for the assessment of myocardial function. *J Am Soc Echocardiogr*. 1994;7:441-58.
67. Sutherland GR and Hatle L. Pulsed doppler myocardial imaging. A new approach to regional longitudinal function? *Eur J Echocardiogr*. 2000;1:81-3.
68. Kadappu KK and Thomas L. Tissue Doppler imaging in echocardiography: value and limitations. *Heart Lung Circ*. 2015;24:224-33.
69. Isaaz K. What are we actually measuring by Doppler tissue imaging? *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:897-9.

70. Pai RG and Gill KS. Amplitudes, durations, and timings of apically directed left ventricular myocardial velocities: I. Their normal pattern and coupling to ventricular filling and ejection. *J Am Soc Echocardiogr.* 1998;11:105-11.
71. Tekten T, Onbasili AO, Ceyhan C, et al. Novel approach to measure myocardial performance index: pulsed-wave tissue Doppler echocardiography. *Echocardiography.* 2003;20:503-10.
72. Alam M, Wardell J, Andersson E, et al. Effects of first myocardial infarction on left ventricular systolic and diastolic function with the use of mitral annular velocity determined by pulsed wave doppler tissue imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2000;13:343-52.
73. McDicken WN, Sutherland GR, Moran CM, et al. Colour Doppler velocity imaging of the myocardium. *Ultrasound Med Biol.* 1992;18:651-4.
74. Kaya M. Güngör, Oğuzhan Abdurrahman. Doku dopler, strain ve strain rate temel prensipler: Türkiye Klinikleri: *J Cardiol Special Topics* 2008;1(3):1-7.
75. Fleming AD, Xia X, McDicken WN, et al. Myocardial velocity gradients detected by Doppler imaging. *Br J Radiol.* 1994;67:679-88.
76. Bui YK, Kipps AK, Brook MM, et al. Tissue Doppler is more sensitive and reproducible than spectral pulsed-wave Doppler for fetal right ventricle myocardial performance index determination in normal and diabetic pregnancies. *J Am Soc Echocardiogr.* 2013;26:507-14.
77. Mirsky I and Parmley WW. Assessment of passive elastic stiffness for isolated heart muscle and the intact heart. *Circ Res.* 1973;33:233-43.
78. D'Hooge J, Heimdal A, Jamal F, et al. Regional strain and strain rate measurements by cardiac ultrasound: principles, implementation and limitations. *Eur J Echocardiogr.* 2000;1:154-70.

79. Gilman G, Khandheria BK, Hagen ME, et al. Strain rate and strain: a step-by-step approach to image and data acquisition. *J Am Soc Echocardiogr.* 2004;17:1011-20.
80. Marcucci C, Lauer R and Mahajan A. New echocardiographic techniques for evaluating left ventricular myocardial function. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth.* 2008;12:228-47.
81. Stoylen A, Heimdal A, Bjornstad K, et al. Strain rate imaging by ultrasonography in the diagnosis of coronary artery disease. *J Am Soc Echocardiogr.* 2000;13:1053-64.
82. Gorcsan J, 3rd and Tanaka H. Echocardiographic assessment of myocardial strain. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58:1401-13.
83. Yu CM, Fung JW, Zhang Q, et al. Tissue Doppler imaging is superior to strain rate imaging and postsystolic shortening on the prediction of reverse remodeling in both ischemic and nonischemic heart failure after cardiac resynchronization therapy. *Circulation.* 2004;110:66-73.
84. Stoylen A, Skjelvan G and Skjaerpe T. Flow propagation velocity is not a simple index of diastolic function in early filling. A comparative study of early diastolic strain rate and strain rate propagation, flow and flow propagation in normal and reduced diastolic function. *Cardiovasc Ultrasound.* 2003;1:3.
85. Kowalski M, Herregods MC, Herbots L, et al. The feasibility of ultrasonic regional strain and strain rate imaging in quantifying dobutamine stress echocardiography. *Eur J Echocardiogr.* 2003;4:81-91.
86. Voigt JU and Flachskampf FA. Strain and strain rate. New and clinically relevant echo parameters of regional myocardial function. *Z Kardiol.* 2004;93:249-58.
87. Voigt JU, Exner B, Schmiedehausen K, et al. Strain-rate imaging during dobutamine stress echocardiography provides objective evidence of inducible ischemia. *Circulation.* 2003;107:2120-6.

88. Pislaru C, Bruce CJ, Anagnostopoulos PC, et al. Ultrasound strain imaging of altered myocardial stiffness: stunned versus infarcted reperfused myocardium. *Circulation*. 2004;109:2905-10.
89. Abraham TP, Belohlavek M, Thomson HL, et al. Time to onset of regional relaxation: feasibility, variability and utility of a novel index of regional myocardial function by strain rate imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:1531-7.
90. Kato T, Noda A, Izawa H, et al. Myocardial velocity gradient as a noninvasively determined index of left ventricular diastolic dysfunction in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:278-85.
91. Wang J, Khoury DS, Thohan V, et al. Global diastolic strain rate for the assessment of left ventricular relaxation and filling pressures. *Circulation*. 2007;115:1376-83.
92. Hurlburt HM, Aurigemma GP, Hill JC, et al. Direct ultrasound measurement of longitudinal, circumferential, and radial strain using 2-dimensional strain imaging in normal adults. *Echocardiography*. 2007;24:723-31.
93. Reant P, Labrousse L, Lafitte S, et al. Experimental validation of circumferential, longitudinal, and radial 2-dimensional strain during dobutamine stress echocardiography in ischemic conditions. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:149-57.
94. Edvardsen T, Gerber BL, Garot J, et al. Quantitative assessment of intrinsic regional myocardial deformation by Doppler strain rate echocardiography in humans: validation against three-dimensional tagged magnetic resonance imaging. *Circulation*. 2002;106:50-6.
95. Castro PL, Greenberg NL, Drinko J, et al. Potential pitfalls of strain rate imaging: angle dependency. *Biomed Sci Instrum*. 2000;36:197-202.

96. Reisner SA, Lysyansky P, Agmon Y, et al. Global longitudinal strain: a novel index of left ventricular systolic function. *J Am Soc Echocardiogr*. 2004;17:630-3.
97. Leitman M, Lysyansky P, Sidenko S, et al. Two-dimensional strain-a novel software for real-time quantitative echocardiographic assessment of myocardial function. *J Am Soc Echocardiogr*. 2004;17:1021-9.
98. D'Hooge J, Konofagou E, Jamal F, et al. Two-dimensional ultrasonic strain rate measurement of the human heart in vivo. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*. 2002;49:281-6.
99. Yandle TG. Biochemistry of natriuretic peptides. *J Intern Med*. 1994;235:561-76.
100. Yasue H, Yoshimura M, Sumida H, et al. Localization and mechanism of secretion of B-type natriuretic peptide in comparison with those of A-type natriuretic peptide in normal subjects and patients with heart failure. *Circulation*. 1994;90:195-203.
101. Yoshimura M, Yasue H, Okumura K, et al. Different secretion patterns of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in patients with congestive heart failure. *Circulation*. 1993;87:464-9.
102. Raymond I, Groenning BA, Hildebrandt PR, et al. The influence of age, sex and other variables on the plasma level of N-terminal pro brain natriuretic peptide in a large sample of the general population. *Heart*. 2003;89:745-51.
103. Leowattana W, Sirithunyanont C, Sukumalchantra Y, et al. Serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide in normal Thai subjects. *J Med Assoc Thai*. 2003;86 Suppl 1:S46-51.
104. Friedl W, Mair J, Thomas S, et al. Natriuretic peptides and cyclic guanosine 3',5'-monophosphate in asymptomatic and symptomatic left ventricular dysfunction. *Heart*. 1996;76:129-36.

105. Levin ER, Gardner DG and Samson WK. Natriuretic peptides. *N Engl J Med*. 1998;339:321-8.
106. Mair J, Friedl W, Thomas S, et al. Natriuretic peptides in assessment of left-ventricular dysfunction. *Scand J Clin Lab Invest Suppl*. 1999;230:132-42.
107. Vickery S, Price CP, John RI, et al. B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP in patients with CKD: relationship to renal function and left ventricular hypertrophy. *Am J Kidney Dis*. 2005;46:610-20.
108. Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, et al. Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:976-82.
109. Wang TJ, Larson MG, Levy D, et al. Impact of age and sex on plasma natriuretic peptide levels in healthy adults. *Am J Cardiol*. 2002;90:254-8.
110. Maisel AS. B-type natriuretic peptide (BNP) levels: diagnostic and therapeutic potential. *Rev Cardiovasc Med*. 2001;2 Suppl 2:S13-8.
111. Daniels LB, Allison MA, Clopton P, et al. Use of natriuretic peptides in pre-participation screening of college athletes. *Int J Cardiol*. 2008;124:411-4.
112. Januzzi JL, Jr., Camargo CA, Anwaruddin S, et al. The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study. *Am J Cardiol*. 2005;95:948-54.
113. Stevenson LW and Perloff JK. The limited reliability of physical signs for estimating hemodynamics in chronic heart failure. *JAMA*. 1989;261:884-8.
114. Remes J, Miettinen H, Reunanen A, et al. Validity of clinical diagnosis of heart failure in primary health care. *Eur Heart J*. 1991;12:315-21.
115. Devereux RB, Liebson PR and Horan MJ. Recommendations concerning use of echocardiography in hypertension and general population research. *Hypertension*. 1987;9:II97-104.

116. 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;347:161-7.
117. Struthers AD and Morris AD. Screening for and treating left-ventricular abnormalities in diabetes mellitus: a new way of reducing cardiac deaths. *Lancet*. 2002;359:1430-2.
118. Motwani JG, McAlpine H, Kennedy N, et al. Plasma brain natriuretic peptide as an indicator for angiotensin-converting-enzyme inhibition after myocardial infarction. *Lancet*. 1993;341:1109-13.
119. McDonagh TA, Morrison CE, Lawrence A, et al. Symptomatic and asymptomatic left-ventricular systolic dysfunction in an urban population. *Lancet*. 1997;350:829-33.
120. Maisel AS, Koon J, Krishnaswamy P, et al. Utility of B-natriuretic peptide as a rapid, point-of-care test for screening patients undergoing echocardiography to determine left ventricular dysfunction. *Am Heart J*. 2001;141:367-74.
121. Omland T, Aakvaag A and Vik-Mo H. Plasma cardiac natriuretic peptide determination as a screening test for the detection of patients with mild left ventricular impairment. *Heart*. 1996;76:232-7.
122. Jernberg T, Stridsberg M, Venge P, et al. N-terminal pro brain natriuretic peptide on admission for early risk stratification of patients with chest pain and no ST-segment elevation. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:437-45.
123. Yamaguchi H, Yoshida J, Yamamoto K, et al. Elevation of plasma brain natriuretic peptide is a hallmark of diastolic heart failure independent of ventricular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:55-60.
124. 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.

125. Iwanaga Y, Nishi I, Furuichi S, et al. B-type natriuretic peptide strongly reflects diastolic wall stress in patients with chronic heart failure: comparison between systolic and diastolic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:742-8.
126. Grewal J, McKelvie R, Lonn E, et al. BNP and NT-proBNP predict echocardiographic severity of diastolic dysfunction. *Eur J Heart Fail*. 2008;10:252-9.
127. Morita E, Yasue H, Yoshimura M, et al. Increased plasma levels of brain natriuretic peptide in patients with acute myocardial infarction. *Circulation*. 1993;88:82-91.
128. Rudiger A, Gasser S, Fischler M, et al. Comparable increase of B-type natriuretic peptide and amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels in patients with severe sepsis, septic shock, and acute heart failure. *Crit Care Med*. 2006;34:2140-4.
129. Morrison LK, Harrison A, Krishnaswamy P, et al. Utility of a rapid B-natriuretic peptide assay in differentiating congestive heart failure from lung disease in patients presenting with dyspnea. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:202-9.
130. McCullough PA, Hollander JE, Nowak RM, et al. Uncovering heart failure in patients with a history of pulmonary disease: rationale for the early use of B-type natriuretic peptide in the emergency department. *Acad Emerg Med*. 2003;10:198-204.
131. Kucher N, Printzen G and Goldhaber SZ. Prognostic role of brain natriuretic peptide in acute pulmonary embolism. *Circulation*. 2003;107:2545-7.
132. Schultz M, Faber J, Kistorp C, et al. N-terminal-pro-B-type natriuretic peptide (NT-pro-BNP) in different thyroid function states. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004;60:54-9.

133. Ellinor PT, Low AF, Patton KK, et al. Discordant atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide levels in lone atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:82-6.
134. Knudsen CW, Omland T, Clopton P, et al. Impact of atrial fibrillation on the diagnostic performance of B-type natriuretic peptide concentration in dyspneic patients: an analysis from the breathing not properly multinational study. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:838-44.
135. Costello-Boerrigter LC, Boerrigter G, Redfield MM, et al. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide and B-type natriuretic peptide in the general community: determinants and detection of left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:345-53.
136. Kawai K, Hata K, Tanaka K, et al. Attenuation of biologic compensatory action of cardiac natriuretic peptide system with aging. *Am J Cardiol.* 2004;93:719-23.
137. Tsutamoto T, Wada A, Sakai H, et al. Relationship between renal function and plasma brain natriuretic peptide in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:582-6.
138. DeFilippi CR, Fink JC, Nass CM, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide for predicting coronary disease and left ventricular hypertrophy in asymptomatic CKD not requiring dialysis. *Am J Kidney Dis.* 2005;46:35-44.
139. Daniels LB, Clopton P, Bhalla V, et al. How obesity affects the cut-points for B-type natriuretic peptide in the diagnosis of acute heart failure. Results from the Breathing Not Properly Multinational Study. *Am Heart J.* 2006;151:999-1005.
140. Krauser DG, Lloyd-Jones DM, Chae CU, et al. Effect of body mass index on natriuretic peptide levels in patients with acute congestive heart failure: a ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) substudy. *Am Heart J.* 2005;149:744-50.

141. Das SR, Drazner MH, Dries DL, et al. Impact of body mass and body composition on circulating levels of natriuretic peptides: results from the Dallas Heart Study. *Circulation*. 2005;112:2163-8.
142. Kojima M, Hosoda H, Date Y, et al. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature*. 1999;402:656-60.
143. Ariyasu H, Takaya K, Tagami T, et al. Stomach is a major source of circulating ghrelin, and feeding state determines plasma ghrelin-like immunoreactivity levels in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:4753-8.
144. Date Y, Kojima M, Hosoda H, et al. Ghrelin, a novel growth hormone-releasing acylated peptide, is synthesized in a distinct endocrine cell type in the gastrointestinal tracts of rats and humans. *Endocrinology*. 2000;141:4255-61.
145. Hattori N, Saito T, Yagyu T, et al. GH, GH receptor, GH secretagogue receptor, and ghrelin expression in human T cells, B cells, and neutrophils. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:4284-91.
146. Aydın, S., Özkan Y., Caylak, E., et al. Ghrelin And Its Biochemical Functions: Review. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2006;26(3):272-83.
147. Miller DW, Harrison JL, Brown YA, et al. Immunohistochemical evidence for an endocrine/paracrine role for ghrelin in the reproductive tissues of sheep. *Reprod Biol Endocrinol*. 2005;3:60.
148. Smith RG, Van der Ploeg LH, Howard AD, et al. Peptidomimetic regulation of growth hormone secretion. *Endocr Rev*. 1997;18:621-45.
149. Holst B, Lang M, Brandt E, et al. Ghrelin receptor inverse agonists: identification of an active peptide core and its interaction epitopes on the receptor. *Mol Pharmacol*. 2006;70:936-46.
150. Yang J, Brown MS, Liang G, et al. Identification of the acyltransferase that octanoylates ghrelin, an appetite-stimulating peptide hormone. *Cell*. 2008;132:387-96.

151. Hofmann K. A superfamily of membrane-bound O-acyltransferases with implications for wnt signaling. *Trends Biochem Sci.* 2000;25:111-2.
152. Nagaya N, Uematsu M, Kojima M, et al. Chronic administration of ghrelin improves left ventricular dysfunction and attenuates development of cardiac cachexia in rats with heart failure. *Circulation.* 2001;104:1430-5.
153. Chang L, Ren Y, Liu X, et al. Protective effects of ghrelin on ischemia/reperfusion injury in the isolated rat heart. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2004;43:165-70.
154. Nagaya N, Miyatake K, Uematsu M, et al. Hemodynamic, renal, and hormonal effects of ghrelin infusion in patients with chronic heart failure. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:5854-9.
155. Nagaya N and Kangawa K. Ghrelin, a novel growth hormone-releasing peptide, in the treatment of chronic heart failure. *Regul Pept.* 2003;114:71-7.
156. Okumura H, Nagaya N, Enomoto M, et al. Vasodilatory effect of ghrelin, an endogenous peptide from the stomach. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2002;39:779-83.
157. Ukkola O, Poykko SM and Antero Kesaniemi Y. Low plasma ghrelin concentration is an indicator of the metabolic syndrome. *Ann Med.* 2006;38:274-9.
158. Garcia EA and Korbonits M. Ghrelin and cardiovascular health. *Curr Opin Pharmacol.* 2006;6:142-7.
159. Nagaya N, Kojima M, Uematsu M, et al. Hemodynamic and hormonal effects of human ghrelin in healthy volunteers. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2001;280:R1483-7.
160. Wiley KE and Davenport AP. Comparison of vasodilators in human internal mammary artery: ghrelin is a potent physiological antagonist of endothelin-1. *Br J Pharmacol.* 2002;136:1146-52.

161. Poykko SM, Kellokoski E, Horkko S, et al. Low plasma ghrelin is associated with insulin resistance, hypertension, and the prevalence of type 2 diabetes. *Diabetes*. 2003;52:2546-53.
162. Katugampola SD and Davenport AP. Radioligand binding reveals chymase as the predominant enzyme for mediating tissue conversion of angiotensin I in the normal human heart. *Clin Sci (Lond)*. 2002;102:15-21.
163. Baldanzi G, Filigheddu N, Cutrupi S, et al. Ghrelin and des-acyl ghrelin inhibit cell death in cardiomyocytes and endothelial cells through ERK1/2 and PI 3-kinase/AKT. *J Cell Biol*. 2002;159:1029-37.
164. Hedayati N, Annambhotla S, Jiang J, et al. Growth hormone-releasing peptide ghrelin inhibits homocysteine-induced endothelial dysfunction in porcine coronary arteries and human endothelial cells. *J Vasc Surg*. 2009;49:199-207.
165. Arvat E, Maccario M, Di Vito L, et al. Endocrine activities of ghrelin, a natural growth hormone secretagogue (GHS), in humans: comparison and interactions with hexarelin, a nonnatural peptidyl GHS, and GH-releasing hormone. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:1169-74.
166. Korbonits M, Goldstone AP, Gueorguiev M, et al. Ghrelin--a hormone with multiple functions. *Front Neuroendocrinol*. 2004;25:27-68.
167. Kojima M and Kangawa K. Ghrelin: structure and function. *Physiol Rev*. 2005;85:495-522.
168. Howard AD, Feighner SD, Cully DF, et al. A receptor in pituitary and hypothalamus that functions in growth hormone release. *Science*. 1996;273:974-7.
169. Zizzari P, Longchamps R, Epelbaum J, et al. Obestatin partially affects ghrelin stimulation of food intake and growth hormone secretion in rodents. *Endocrinology*. 2007;148:1648-53.

170. Date Y, Murakami N, Kojima M, et al. Central effects of a novel acylated peptide, ghrelin, on growth hormone release in rats. *Biochem Biophys Res Commun.* 2000;275:477-80.
171. Korbonits M, Bustin SA, Kojima M, et al. The expression of the growth hormone secretagogue receptor ligand ghrelin in normal and abnormal human pituitary and other neuroendocrine tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:881-7.
172. Ghigo E, Arvat E, Broglio F, et al. Endocrine and non-endocrine activities of growth hormone secretagogues in humans. *Horm Res.* 1999;51 Suppl 3:9-15.
173. Tschöp M, Smiley DL and Heiman ML. Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature.* 2000;407:908-13.
174. Nakazato M, Murakami N, Date Y, et al. A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature.* 2001;409:194-8.
175. Stenvinkel P, Pecoits-Filho R and Lindholm B. Leptin, ghrelin, and proinflammatory cytokines: compounds with nutritional impact in chronic kidney disease? *Adv Ren Replace Ther.* 2003;10:332-45.
176. Soriano-Guillen L, Barrios V, Campos-Barros A, et al. Ghrelin levels in obesity and anorexia nervosa: effect of weight reduction or recuperation. *J Pediatr.* 2004;144:36-42.
177. Cummings DE, Purnell JQ, Frayo RS, et al. A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. *Diabetes.* 2001;50:1714-9.
178. De Ambrogi M, Volpe S and Tamanini C. Ghrelin: central and peripheral effects of a novel peptidyl hormone. *Med Sci Monit.* 2003;9:RA217-24.
179. Hewson AK and Dickson SL. Systemic administration of ghrelin induces Fos and Egr-1 proteins in the hypothalamic arcuate nucleus of fasted and fed rats. *J Neuroendocrinol.* 2000;12:1047-9.

180. Xia Q, Pang W, Pan H, et al. Effects of ghrelin on the proliferation and secretion of splenic T lymphocytes in mice. *Regul Pept.* 2004;122:173-8.
181. Koo GC, Huang C, Camacho R, et al. Immune enhancing effect of a growth hormone secretagogue. *J Immunol.* 2001;166:4195-201.
182. Kaiya H, Kangawa K and Miyazato M. Update on ghrelin biology in birds. *Gen Comp Endocrinol.* 2013;190:170-5.
183. Fukushima N, Hanada R, Teranishi H, et al. Ghrelin directly regulates bone formation. *J Bone Miner Res.* 2005;20:790-8.
184. Tena-Sempere M, Barreiro ML, Gonzalez LC, et al. Novel expression and functional role of ghrelin in rat testis. *Endocrinology.* 2002;143:717-25.
185. Tanaka K, Minoura H, Isobe T, et al. Ghrelin is involved in the decidualization of human endometrial stromal cells. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:2335-40.
186. Kojima M, Hosoda H, Matsuo H, et al. Ghrelin: discovery of the natural endogenous ligand for the growth hormone secretagogue receptor. *Trends Endocrinol Metab.* 2001;12:118-22.
187. Jeffery PL, Herington AC and Chopin LK. Expression and action of the growth hormone releasing peptide ghrelin and its receptor in prostate cancer cell lines. *J Endocrinol.* 2002;172:R7-11.
188. Kim K, Arai K, Sanno N, et al. Ghrelin and growth hormone (GH) secretagogue receptor (GHSR) mRNA expression in human pituitary adenomas. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2001;54:759-68.
189. LeWinter MM and Meyer M. Mechanisms of diastolic dysfunction in heart failure with a preserved ejection fraction: If it's not one thing it's another. *Circ Heart Fail.* 2013;6:1112-5.

190. Marwick TH, Gillebert TC, Aurigemma G, et al. Recommendations on the use of echocardiography in adult hypertension: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the American Society of Echocardiography (ASE) dagger. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16:577-605.
191. Bernard A, Addetia K, Dulgheru R, et al. 3D echocardiographic reference ranges for normal left ventricular volumes and strain: results from the EACVI NORRE study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017;18:475-483.
192. Zhang KW, Finkelman BS, Gulati G, et al. Abnormalities in 3-Dimensional Left Ventricular Mechanics With Anthracycline Chemotherapy Are Associated With Systolic and Diastolic Dysfunction. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;11:1059-1068.
193. Wang J, Fang F, Wai-Kwok Yip G, et al. Left ventricular long-axis performance during exercise is an important prognosticator in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Int J Cardiol*. 2015;178:131-5.
194. Felker GM, Petersen JW and Mark DB. Natriuretic peptides in the diagnosis and management of heart failure. *CMAJ*. 2006;175:611-7.
195. McCullough PA, Omland T and Maisel AS. B-type natriuretic peptides: a diagnostic breakthrough for clinicians. *Rev Cardiovasc Med*. 2003;4:72-80.
196. Fonarow GC and Horwich TB. Combining natriuretic peptides and necrosis markers in determining prognosis in heart failure. *Rev Cardiovasc Med*. 2003;4 Suppl 4:S20-8.
197. Neeland IJ, Drazner MH, Berry JD, et al. Biomarkers of chronic cardiac injury and hemodynamic stress identify a malignant phenotype of left ventricular hypertrophy in the general population. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:187-95.
198. Ma KK, Ogawa T and de Bold AJ. Selective upregulation of cardiac brain natriuretic peptide at the transcriptional and translational levels by pro-inflammatory cytokines and by conditioned medium derived from mixed

- lymphocyte reactions via p38 MAP kinase. *J Mol Cell Cardiol.* 2004;36:505-13.
199. Mishra RK, Judson G, Christenson RH, et al. The Association of Five-Year Changes in the Levels of N-Terminal Fragment of the Prohormone Brain-Type Natriuretic Peptide (NT-proBNP) with Subsequent Heart Failure and Death in Patients with Stable Coronary Artery Disease: The Heart and Soul Study. *Cardiology.* 2017;137:201-206.
 200. Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG, et al. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and adrenomedullin: new neurohormonal predictors of left ventricular function and prognosis after myocardial infarction. *Circulation.* 1998;97:1921-9.
 201. Wu AH, Smith A, Wieczorek S, et al. Biological variation for N-terminal pro- and B-type natriuretic peptides and implications for therapeutic monitoring of patients with congestive heart failure. *Am J Cardiol.* 2003;92:628-31.
 202. Davidson NC, Naas AA, Hanson JK, et al. Comparison of atrial natriuretic peptide B-type natriuretic peptide, and N-terminal proatrial natriuretic peptide as indicators of left ventricular systolic dysfunction. *Am J Cardiol.* 1996;77:828-31.
 203. Wei T, Zeng C, Chen L, et al. Bedside tests of B-type natriuretic peptide in the diagnosis of left ventricular diastolic dysfunction in hypertensive patients. *Eur J Heart Fail.* 2005;7:75-9.
 204. Talwar S, Siebenhofer A, Williams B, et al. Influence of hypertension, left ventricular hypertrophy, and left ventricular systolic dysfunction on plasma N terminal proBNP. *Heart.* 2000;83:278-82.
 205. Zile MR and Brutsaert DL. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part I: diagnosis, prognosis, and measurements of diastolic function. *Circulation.* 2002;105:1387-93.

206. Brutsaert DL, Fransen P, Andries LJ, et al. Cardiac endothelium and myocardial function. *Cardiovasc Res*. 1998;38:281-90.
207. Ikonomidis I, Nikolaou M, Dimopoulou I, et al. Association of left ventricular diastolic dysfunction with elevated NT-pro-BNP in general intensive care unit patients with preserved ejection fraction: a complementary role of tissue Doppler imaging parameters and NT-pro-BNP levels for adverse outcome. *Shock*. 2010;33:141-8.
208. Soeki T, Kishimoto I, Schwenke DO, et al. Ghrelin suppresses cardiac sympathetic activity and prevents early left ventricular remodeling in rats with myocardial infarction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2008;294:H426-32.
209. Tesauro M, Schinzari F, Iantorno M, et al. Ghrelin improves endothelial function in patients with metabolic syndrome. *Circulation*. 2005;112:2986-92.
210. Flammer AJ, Anderson T, Celermajer DS, et al. The assessment of endothelial function: from research into clinical practice. *Circulation*. 2012;126:753-67.
211. Zaniolo K, Sapieha P, Shao Z, et al. Ghrelin modulates physiologic and pathologic retinal angiogenesis through GHSR-1a. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52:5376-86.
212. Yuan MJ, He H, Hu HY, et al. Myocardial angiogenesis after chronic ghrelin treatment in a rat myocardial infarction model. *Regul Pept*. 2012;179:39-42.
213. Wang L, Chen Q, Li G, et al. Ghrelin stimulates angiogenesis via GHSR1a-dependent MEK/ERK and PI3K/Akt signal pathways in rat cardiac microvascular endothelial cells. *Peptides*. 2012;33:92-100.
214. Katare R, Rawal S, Munasinghe PE, et al. Ghrelin Promotes Functional Angiogenesis in a Mouse Model of Critical Limb Ischemia Through Activation of Proangiogenic MicroRNAs. *Endocrinology*. 2016;157:432-45.

215. Unlu S, Sezenoz B, Tacoy G, et al. Speckle Tracking 2D Strain and Serum Ghrelin Levels in Pulmonary Arterial Hypertension Patients. *The American Journal of Cardiology* 2015;115:69-70.
216. Brutsaert DL. Cardiac endothelial-myocardial signaling: its role in cardiac growth, contractile performance, and rhythmicity. *Physiol Rev.* 2003;83:59-115.
217. Warbrick I and Rabkin SW. Effect of the peptides Relaxin, Neuregulin, Ghrelin and Glucagon-like peptide-1, on cardiomyocyte factors involved in the molecular mechanisms leading to diastolic dysfunction and/or heart failure with preserved ejection fraction. *Peptides.* 2018.
218. Kohr MJ, Davis JP and Ziolo MT. Peroxynitrite Increases Protein Phosphatase Activity and Promotes the Interaction of Phospholamban with Protein Phosphatase 2a in the Myocardium. *Nitric Oxide.* 2009;20:217-221.
219. Chaturvedi RR, Herron T, Simmons R, et al. Passive stiffness of myocardium from congenital heart disease and implications for diastole. *Circulation.* 2010;121:979-88.
220. Selby DE, Palmer BM, LeWinter MM, et al. Tachycardia-induced diastolic dysfunction and resting tone in myocardium from patients with a normal ejection fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58:147-54.
221. Kasner M, Westermann D, Lopez B, et al. Diastolic tissue Doppler indexes correlate with the degree of collagen expression and cross-linking in heart failure and normal ejection fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57:977-85.
222. Yong K, Mori T, Chew G, et al. The relationship between pulse pressure and inflammation with left ventricular diastolic dysfunction in chronic kidney disease patients. *Intern Med J.* 2018.
223. Ingle KA, Kain V, Goel M, et al. Cardiomyocyte-specific Bmal1 deletion in mice triggers diastolic dysfunction, extracellular matrix response, and impaired

- resolution of inflammation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2015;309:H1827-36.
224. Gulen ST, Eryilmaz U, Yilmaz M, et al. Left ventricular dysfunction in relation with systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Korean J Intern Med*. 2018.
 225. Singh MM, Kumar R, Tewari S, et al. Association of GSTT1/GSTM1 and ApoE variants with left ventricular diastolic dysfunction in thalassaemia major patients. *Hematology*. 2018:1-6.
 226. Shimada T, Furuta H, Doi A, et al. Des-acyl ghrelin protects microvascular endothelial cells from oxidative stress-induced apoptosis through sirtuin 1 signaling pathway. *Metabolism*. 2014;63:469-74.
 227. Koncsos G, Varga ZV, Baranyai T, et al. Diastolic dysfunction in prediabetic male rats: Role of mitochondrial oxidative stress. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2016;311:H927-H943.
 228. Zhao H, Liu G, Wang Q, et al. Effect of ghrelin on human endothelial cells apoptosis induced by high glucose. *Biochem Biophys Res Commun*. 2007;362:677-81.
 229. Li WG, Gavrilu D, Liu X, et al. Ghrelin inhibits proinflammatory responses and nuclear factor-kappaB activation in human endothelial cells. *Circulation*. 2004;109:2221-6.
 230. Zhang M, Yuan F, Chen H, et al. Effect of exogenous ghrelin on cell differentiation antigen 40 expression in endothelial cells. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*. 2007;39:974-81.

EKLER

Etik Kurul Onayı



T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 16969557 -120

Konu : ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU

Toplantı Tarihi : 16 OCAK 2018 SALI
Toplantı No : 2018/02
Proje No : GO 17/496 (Onay Tarihi: 30.05.2017)
Karar No : GO 17/496- 01

Kurulumuzun 30.05.2017 tarihli toplantısında onaylanmış olan Üniversitemiz Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. Necla ÖZER' in sorumlu araştırmacı olduğu, Dr. Hasan Tolga ÖZER' in uzmanlık tezi olan, GO 17/496 kayıt numaralı, "*Sol Ventrikül Diyastolik Disfonksiyonunu Belirlemede 3d Strain Ekokardiyografi*" başlıklı projeniz için vermiş olduğunuz araştırmacı revizyonu dilekçeniz Kurulumuzun 16.01.2018 tarihli toplantısında değerlendirilmiş ve **uygun bulunmuştur**. Araştırma ekibine Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Giray KABAKÇI ve Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Aslı PINAR dahil edilmiş ve kayıtlarımıza eklenmiştir.

- | | |
|--|---|
| 1. Prof. Dr. Nurten AKARSU (Başkan) | İZİMLİ
10 Prof. Dr. Oya Nuran EMİROĞLU (Üye) |
| 2. Prof. Dr. Sevda F. MÜFTÜOĞLU (Üye) | 11 Yrd. Doç. Dr. Özay GÖKÖZ (Üye) |
| 3. Prof. Dr. M. Yıldırım SAKA (Üye) | 12. Doç. Dr. Gözde GİRGİN (Üye) |
| 4. Prof. Dr. Necla ÖZER (Üye) | İZİMLİ
13. Doç. Dr. Fatma Visal OKUR (Üye) |
| 5. Prof. Dr. Hatice Doğan BUZOĞLU (Üye) | 14. Doç. Dr. Can Ebru KURT (Üye) |
| 6. Prof. Dr. R. Köksal ÖZGÜL (Üye) | 15. Yrd. Doç. Dr. H. Hüsrev TURNAGÖZ (Üye) |
| 7. Prof. Dr. Ayşe İale DOĞAN (Üye) | 16. Öğr. Gör. Dr. Müge DEMİR (Üye) |
| 8. Prof. Dr. Elmas Ebru YALÇIN (Üye) | 17. Öğr. Gör. Meltem ŞENGEL (Üye) |
| İZİMLİ
9. Prof. Dr. Mintaze Kerem GÜNEL (Üye) | 18. Av. Meltem ONURLU (Üye) |