



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

**İSKEMİK SOL VENTRİKÜL FONKSİYON BOZUKLUĞU OLAN  
HASTALARDA TRİMETAZİDİNİN SOL VENTRİKÜL FONKSİYONLARI  
VE NT-PROBNP SEVİYELERİ ÜZERİNE ETKİSİ**

**Dr. Barış ŞENSOY**

**UZMANLIK TEZİ**

**Bursa-2009**



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

**İSKEMİK SOL VENTRİKÜL FONKSİYON BOZUKLUĞU OLAN  
HASTALARDA TRİMETAZİDİNİN SOL VENTRİKÜL FONKSİYONLARI  
VE NT-PROBNP SEVİYELERİ ÜZERİNE ETKİSİ**

**Dr. Barış ŞENSOY**

**UZMANLIK TEZİ**

**Danışman: Prof. Dr. DİLEK YEŞİLBURSA**

**Bursa-2009**

## İÇİNDEKİLER

<b>Türkçe Özet</b>	.....	<b>ii-iii</b>
<b>İngilizce Özet</b>	.....	<b>iv-v</b>
<b>Giriş</b>	.....	<b>1-49</b>
<b>Gereç ve Yöntem</b>	.....	<b>50-54</b>
<b>Bulgular</b>	.....	<b>55-67</b>
<b>Tartışma ve Sonuç</b>	.....	<b>68-89</b>
<b>Kaynaklar</b>	.....	<b>90-102</b>
<b>Ekler</b>	.....	<b>103-104</b>
<b>Özgeçmiş</b>	.....	<b>105</b>
<b>Teşekkür</b>	.....	<b>106</b>

## ÖZET

Kardiyovasküler mortalitede azalma olmasına rağmen iskemik kalp hastalığı halen batı dünyasının en önde gelen ölüm nedenidir. Bu hastalarda cerrahi ve perkutan miyokard revaskülarizasyon tekniklerinin kullanımı beklenen faydayı getirmemiştir. Klasik tedavi stratejilerinin yeterince etkili olmamasına, diyabetik ve kalp yetersizliği hastalarının prevalansının artışı katkıda bulunur. Trimetazidin enerji kaynağını yağ asidi metabolizmasından glukoz metabolizmasına kaydıran farmakolojik ajandır. Metabolik tedavi koroner arter hastalığı ve kalp yetersizliği tedavisinde ek fayda sağlar. Brain natriüretik peptidler hafif kalp yetersizliğinde prognozun bağımsız öngörücüsü olarak belirlenmiştir. Bu çalışmada iskemik sol ventrikül disfonksiyonu hastalarında 3 aylık trimetazidine tedavisinin plazma natriüretik peptid seviyeleri, sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonları, semptomlar ve egzersiz toleransı üzerine etkisi değerlendirildi.

Çalışmaya iskemik sol ventrikül disfonksiyonu olan 33 hasta (2 kadın, 31 erkek; ortalama yaş  $62\pm 9$ ) alındı. Tüm hastalar sinüs ritmindeydi ve dinlenme ejeksiyon fraksiyonu  $<50\%$  idi. Almakta oldukları rutin tedaviye ek olarak trimetazidine 60 mg/gün dozunda en az 3 ay devam edilmek üzere başlandı. Kan örnekleri alındı, transtorasik ekokardiyografi ve egzersiz stres testi 3 aylık tedaviden önce ve sonra yapıldı. Plazma natriüretik peptid seviyeleri, sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonları, semptomlar ve egzersiz toleransı değerlendirildi

3 aylık trimetazidin tedavisi sonrası, eforla nefes darlığı ( $p<0.05$ ), eforla göğüs ağrısı ( $p<0.05$ ), sol ventrikül sistol sonu hacmi ( $p<0.001$ ), sistol sonu çapı ( $p<0.01$ ), ejeksiyon fraksiyonu ( $p<0.001$ ), miyokardiyal performans indeksi ( $p<0.05$ ), global duvar hareket skor indeksi ( $p<0.001$ ), septal annuler sistolik miyokardiyal hızı ( $p<0.05$ ), maksimum egzersiz süresi ( $p<0.05$ ) ve maksimum metabolik eşdeğerlik parametrelerinde ( $p<0.005$ ) anlamlı düzelme görüldü. Sol

ventrikül diyastolik fonksiyon parametrelerinde düzelme izlenmedi. Bununla beraber natriuretik peptid düzeylerinde anlamlılığa yaklaşan oranda azalma saptandı (p=0.054).

Üç aylık trimetazidin tedavisinin iskemik sol ventrikül fonksiyon bozukluğu olan hastalarda egzersiz toleransı ve sol ventrikül sistolik fonksiyonlarını düzelttiği gösterilmiştir.

**Anahtar kelimeler:** İskemik kalp hastalığı, kardiyak enerji metabolizması, trimetazidin, Brain natriuretik peptid, sol ventrikül fonksiyonu.

## SUMMARY

### **Effect of Trimetazidine Treatment on Left Ventricular Functions and NT-ProBNP Levels in Patients With Ischemic Left Ventricular Dysfunction.**

Despite the recent decline in cardiovascular mortality, ischemic heart disease remains the leading cause of death in the western world. The benefit of surgical and percutaneous myocardial revascularization techniques were not sufficient in these patients. As prevalence of diabetics and heart failure patients increases these associate conditions may contribute to the failure of classic therapeutic strategies in so many instances. Trimetazidine is a pharmacological agent that shifts the preference for energy substrate away from fatty acid metabolism and towards glucose metabolism. Metabolic therapy offers concrete help in the management of coronary artery disease and heart failure. Brain natriuretic peptides are well established as an independent predictor of prognosis in mild to moderate chronic heart failure. The purpose of this study was to investigate the changes in plasma B-type natriuretic peptide levels, left ventricular systolic and diastolic functions, symptoms and exercise tolerance during a three month therapy with trimetazidine in patients with ischemic left ventricular dysfunction.

The study included 33 patients (2 females, 31 males; mean age  $62 \pm 9$  years) with ischemic left ventricular dysfunction. All the patients had sinus rhythm and resting ejection fraction  $< 50\%$ . In addition to their conventional treatment; trimetazidine was initiated with a dose of 60 mg/day to continue therapy at least 3 months. Blood samples were obtained, transthoracic echocardiography and exercise stress test were performed at enrollment and after three months. Plasma B-type natriuretic peptide levels, left ventricular systolic and diastolic functions, symptoms and functional capacity were assessed.

After three months, significant improvement detected in effort dyspnea ( $p < 0.05$ ), effort angina ( $p < 0.05$ ), left ventricular end systolic volume ( $p < 0.001$ ),

end systolic diameter ( $p < 0.01$ ), ejection fraction ( $p < 0.001$ ), myocardial performance index ( $p < 0.05$ ), global wall motion score index ( $p < 0.001$ ), septal annular systolic myocardial velocity ( $p < 0.05$ ) maximum exercise time ( $p < 0.05$ ) and maximum metabolic equivalent parameters ( $p < 0.005$ ). No significant improvement detected in left ventricular diastolic function parameters. Whereas a trend to be significantly decreasing is observed in B-type natriuretic peptide levels ( $p = 0.054$ ).

Three-month trimetazidine treatment improves exercise tolerance and left ventricular systolic functions in patients with ischemic left ventricular dysfunction.

**Key Words:** Ischemic heart disease, cardiac energy metabolism, trimetazidine, Brain natriuretic peptide, left ventricular function.

## GİRİŞ

### Kalp Yetersizliği

**Giriş ve Tanım:** Kalp yetersizliği, bir kardiyak fonksiyon bozukluğu sonucu kalbin, metabolik dokuların gereksinmelerini karşılayacak kadar yeterli kanı pompalayamama durumu olarak tanımlanır (1). Bu durum kalpteki yapısal veya fonksiyonel değişikliklerin efor dispnesi ve dolaşım konjesyonu gibi ikincil olaylara yol ağtığı klinik bir sendromdur (2). Kardiyovasküler hastalıkların bir çoğunun sonucu olan kalp yetersizliği mortalite ve morbiditenin en başta gelen sebeplerinden biridir. Kalp yetersizliği insidans ve prevelansı yaşlanmayla orantılı olarak artmaktadır. Kalp yetersizliği prevelansının artmasının başlıca sebepleri yaşlı nüfusun artması, kardiyovasküler hastalıklarda tanı ve tedavi yöntemlerinin gelişmesi sayesinde yaşam süresinin uzamasıdır. Tedavisindeki önemli ilerlemelere rağmen kalp yetersizliğinin prognozu hala kötüdür. Kalp yetersizliğinde prognoza etkili faktörler olarak NYHA sınıfı, 3.kalp sesi, kardiyomegali, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, sağ ventrikül fonksiyonu, sol ventrikül dolum basıncı, sağ atriyum basıncı, hiponatremi, natriüretik peptidler (ANP, N-terminal ANP, BNP), plazma renin aktivitesi, nörepinefrin, doruk egzersiz oksijen tüketimi, ventriküler aritmiler, atriyal fibrilasyon ve intraventriküler ileti gecikmesi belirlenmiştir (3).

Kalp yetersizliğinde (KY) görülen konjesyon, hem kalp yetersizliğinin kendisinin, hem de sonradan oluşan ve sempatik sinir sisteminin ve renin-angiotensin sisteminin aktivasyonunun eşlik ettiği periferik dolaşım değişikliklerinin sonucu olarak gelişir. Mekanik veya miyokardiyal bozukluklara bağlı klinik KY olan çoğu hastada, kalp (pompa) yetersizliğinden önce, kardiyak pompa fonksiyonunun ve kardiyak debinin miyokard hipertrofisi ve ventrikül dilatasyonundan oluşan kompensatuvar mekanizmalarla en azından istirahatte korunduğu önemli bir miyokardiyal disfonksiyon dönemi vardır.



Bu sebepten dolayı erken dönemlerde hastanın hiçbir engeli veya semptomu olmayabilir veya bunlar çok az düzeyde olur. Avrupa Kardiyoloji Birliği (ESC) (4) ve Amerikan Kalp Birliği/Amerikan Kardiyoloji Komitesi (AHA/ACC) (5) çıkarttıkları kılavuzlarda KY tedavisinin klinik evrelere göre yapılmasını önermişlerdir. Bu kılavuzlarda sırasıyla New York Kalp Birliği'nin fonksiyonel sınıflamasını (Tablo-1) ve Amerikan Kalp Birliği'nin geliştirdiği evreleme sistemlerini kullanmışlardır. (Tablo-2)

**Tablo-1:** New York Kalp Birliği Fonksiyonel Sınıflaması

---

Sınıf 1	Olağan aktivitede hiçbir semptom yok
Sınıf 2	Fizik aktivitede hafif sınırlanma; olağan fizik aktivitede semptomlar
Sınıf 3	Fizik aktivitede belirgin sınırlanma; olağan fizik aktiviteden daha azında semptomlar
Sınıf 4	Herhangi fizik aktivitede veya istirahatte semptomlar

---

**Tablo-2:** Amerikan Kalp Birliği / Amerikan Kardiyoloji Komitesi Klinik Evrelemesi

**Evre A:** Kalp yetersizliğinin gelişimi ile kuvvetli olarak ilişkili komorbid durumların olmasından dolayı kalp yetmezliği riski olan hastalar. Böyle hastaların KY belirti ve bulguları yoktur ve KY'nin belirti ve bulgularını hiğ göstermemişlerdir.

**Evre B:** Kalp yetersizliği gelişimi ile kuvvetli olarak ilişkili yapısal kalp hastalığı gelişmiş olan, ancak KY belirtisi olmayan ve KY'nin bulgu veya belirtilerini hiğ göstermemiş olan hastalar.

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

**Evre D:** Maksimum medikal tedaviye rağmen istirahatte belirgin kalp yetersizliği semptomları bulunan ve özel girişimlere ihtiyaç duyan hastalar.

Kalp yetersizliğinin etiyolojisinde en sık nedenler koroner arter hastalığı (KAH) ve hipertansiyondur (HT). Framingham verilerine göre; erkeklerde nedenler %40 KAH ile birlikte HT, %30 HT, %19 KAH, %11 diğer nedenler iken kadınlarda %40 KAH ile birlikte HT, %37 HT, %15 diğer nedenler, %8 KAH şeklinde sıralanmıştır (6). Daha yeni verilere göre etyolojide %50 iskemik, %50 iskemik olmayan kalp hastalıkları rol oynamaktadır (7).

#### **Kalp Yetersizliği şekilleri:**

**1-Sistolik ve Diyastolik Kalp Yetersizliği:** Kalp yetersizliği kalbin pompa fonksiyonunu etkileyen sistolik fonksiyonda veya doluşunu etkileyen diyastolik fonksiyonda bozulma sonucu meydana gelebilir. Klasik kalp yetersizliği kasılma fonksiyonunda bozulma sonucudur. Diyastolik fonksiyon bozukluğu sol ventrikül relaksasyonunda bozulma ve relaksasyon sürecinin ancak yüksek intrakardiyak basınçlar altında gerçekleşebilmesidir. Bu durum geçici olarak iskemik sebepli veya kalıcı olarak hipertrofi, depo hastalıkları veya restriktif kardiyomiyopatide

görülebilmektedir. Sistolik kalp yetersizliğinin klinik bulguları uygunsuz kardiyak atım ve sekonder su-tuz tutulumuna bağlıdır, diyastolik kalp yetersizliğinin klinik bulguları yüksek ventrikül basınçları nedeniyle venöz basınçların artışına bağlı olarak sistemik ve pulmoner konjesyon ile meydana gelir. Epidemiyolojik çalışmalar diyastolik disfonksiyonun sistolik disfonksiyon kadar sık görülen bir patoloji olduğunu göstermektedir. Çoğu zaman bu iki durum birlikte bulunmaktadır. Sistolik ve diyastolik kalp yetmezliği ayrımı tedavilerindeki farklar nedeniyle önemlidir. Tanıda öykü, fizik muayene, biyokimyasal inceleme, akciğer grafisi, elektrokardiyografi, ekokardiyografik inceleme, koroner anjiyografi ve kalp kateterizasyonu bulguları birlikte değerlendirilmelidir. Ancak buna rağmen ayırım zor olabilir. Özellikle minimal sistolik disfonksiyonla birlikte görülen diyastolik disfonksiyon gibi durumlarda tedavi önde gelen patoloji üzerinde yoğunlaşmalıdır.

**2- Düşük ve Yüksek Debili Kalp Yetersizliği:** Düşük debili kalp yetersizliğinde temel sorun kalbin pompa yetersizliğidir. Pompa yetersizliklerinin dört ana sebebi vardır. Bunlar miyokard iskemisi ve/veya infarktüsü, birincil miyokard bozukluğu, anormal kardiyak ritm veya ileti bozuklukları, aşırı iş yükü veya mekanik bozukluklardır. Yüksek debili kalp yetersizliği kalp dışı dolaşım yüklenmesini gösterir. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun (EF) normal hatta artmış olarak saptanan bu durum; ventrikül diyastolik basıncında anormal bir yükselme ve buna bağlı ventriküle uygulanan kronik basınç veya volem aşırı yükü sonunda, miyokardiyal ve ventriküler sistolik disfonksiyona veya yetersizliğe yol açabilir.

**3- Sol ve Sağ Kalp Yetersizliği:** KY'de teori, sıvı birikiminin etkilenen boşluğun gerisinde gerçekleşmesi üzerine kurulur. Pulmoner konjesyona bağlı semptomlar ve plevral efüzyon öncelikli olarak sol kalp ile ilişkiliyken, pretibiyal ödem, hepatomegali, asit daha çok sağ kalp yetersizliğinin sonucudur. Temel bozukluk akciğer veya sağ kalp patolojisinin sonucu oluşmuşsa sağ kalp yetersizliği terimi tam olarak yerini bulmakla birlikte çoğunlukla sol kalp yetersizliğine ikincil olarak gelişir. Temel kural olarak bir ventrikülün diyastolik

basıncındaki artış eğer perikard sağlam ise diğer tarafın diyastolik basınçlarını arttırıp genişleyebilirliğini azaltır. Her ne kadar klinik olarak sistemik venlerde konjesyon ve buna bağlı gelişen semptom ve bulgular için sol yetersizliğe bağlı gelişen sağ yetersizlik ve bunun sonucunda da KY terimi kullanılsa da saf sol kalp yetersizliğinde bile anlamlı düzeyde su ve tuz tutulumu ve periferik ödem gelişebileceği unutulmamalıdır.

**4- Akut ve Kronik Kalp Yetersizliği:** Kalp yetersizliğinin klinik bulgularının şiddeti ve semptom gelişme sıklığı adaptif mekanizmaların gelişebilmesi için yeterli zamanın varlığına dayanır. Örneğin öncesinde tamamen normal olan bir kişide aniden gelişen anatomik veya fonksiyonel bir patoloji (miyokard infarktüsü, yüksek ventrikül cevaplı taşiaritmi, infektif endokardite sekonder kapak rüptürü) kardiyak outputta ciddi bir azalma, yetersiz organ perfüzyonu veya etkilenen ventrikülün gerisinde akut konjestif semptomları meydana getirecektir. Ancak aynı olaylar zaman içinde gerçekleştiğinde kardiyak remodeling, nörohormonal aktivasyon gibi birçok adaptif mekanizma ile uzun zaman düşük kardiyak output tolere edilecektir.

**5- İskemik Olan ve Olmayan Kalp Yetersizliği:** Koroner arter hastalığı toplumda kalp yetmezliğinin en sık sebebidir. En önemli mekanizma miyokard enfarktüsü ile oluşan miyokard nekrozudur. Koroner arter hastalarında stunned ve hiberne miyokard varlığının tespiti tedavi ile geri dönüşüm açısından önemlidir çünkü kardiyak miyositler canlı durumdadır ve reperfüzyonla fonksiyonel iyileşme göstermektedir. Stres ekokardiyografi, pozitron emisyon tomografi, miyokard sintigrafisi ayrımda yardımcı tetkiklerdir. Diğer bir mekanizma miyokard infarktüsü sonrası patolojik remodeling sonucu gelişen iskemik kardiyomiyopatidir. Ventrikülde anevrizma gelişimi, fibrozis, ventriküler ve atriyal aritmiler, papiller kas iskemisi veya annuler dilatasyon sonucu oluşan mitral yetersizliği ve nörohormonal aktivasyon gibi birçok faktör kardiyak dilatasyon ve kalp yetersizliğine doğru ilerlemeye sebep olur. İskemik kardiyomiyopati büyük epikardiyal koroner damarların aterosklerotik daralması ile ilgilidir. Ancak diffüz küçük damar hastalığı da iskemiye yol açarak miyokard

disfonksiyonuna sebep olabilir. Diyabetik hastalarda epikardiyal koroner arterlerde aterosklerotik daralma olabileceği gibi küçük damar hastalığı da olabilir. İskemik ve noniskemik kalp yetersizliği tedavideki farklar açısından birbirlerinden ayrılmalıdır. İskemik kalp yetmezliğinde sıklıkla geçirilmiş miyokard infarktüsü öyküsü, göğüs ağrısı, miyokard iskemisi ve infarktüsünün elektrokardiyografik bulguları, ekokardiyografik olarak tespit edilen duvar hareket bozuklukları ve anjiyografik olarak epikardiyal damarlarda daralma tespit edilir. Canlılık araştırması kılavuzluğunda yapılan reperfüzyon ve patolojik remodeling'in önlenmesine yönelik tedavi stratejileriyle sağkalım oranları yükselmektedir (8).

**6- Öne ve Geriye Doğru Kalp Yetersizliği:** Yetersizlik miyokard infarktüsünden sonra olduğu gibi, kalp atım hacminin şiddetle azaldığı ileriye doğru yetersizlik (forward) veya sol ventrikül yetersizliğinde artan sol atrium basıncı nedeniyle gelişen sağ ventrikül yetmezliği sonucu sağ ventrikül genişlediğinde geriye doğru (backward) şekilde olabilir. Günümüzde bu tanımlama pek kullanılmamaktadır.

**Fizyopatoloji:** Kalp yetersizliği patofizyolojisinde henüz çok iyi tanımlanamamış sinyallere (olasılıkla duvar gerilimini de içeren) baroreseptör aktivasyonuna veya doku perfüzyonunun azalmasına yanıt olarak kompensatuar düzenlemeler devreye girer. Bunlar: Artmış ön-yüke yanıt olarak kardiyak kontraksiyonu güçlendiren Frank-Starling mekanizması, kardiyak gen ekspresyonunda değişikliklerle ilişkili olan ventriküler dilatasyon, miyokard hipertrofisi ve sempatik ve renin-anjiyotensin sistemlerinin aktivasyonudur. Bu adaptasyon mekanizmaları kalbin genel pompa performansını sürdürmede akut kalp yetersizliğinde yeterli olabilmelerine rağmen uzun dönemli etkileri daha az avantajlıdır ve bu mekanizmalar bir dizi olumsuz uzun dönemli fonksiyonel ve yapısal değişiklikten sorumlu tutulmaktadır(9). Ventriküler remodeling yüklenme koşulları ve yapısal değişikliklere yanıt olarak sol (veya sağ) ventrikülün herhangi bir yapısal değişikliği olarak tanımlanabilir. Ventriküler remodelling ard-yükte (basınç yüklenmesi) veya ön-yükteki (hacim yüklenmesi) artışlara yanıt

olarak gelişir ve ayrıca miyokard hasarından da kaynaklanabilir. Ventriküler remodelingin kısa dönemli bir yararı vardır çünkü Frank-Starling mekanizmasına göre atım hacmi daha yüksek olacaktır. Bununla birlikte uzun dönemli yapısal ve biyokimyasal adaptasyonların hastalığın seyri üzerinde kötüleştirici etkileri vardır(9). Hemodinamik ve nörohumoral mekanizmalar inotropik destek sağlamasına rağmen uzun dönemli yük ve riskte bir artışla da ilişkilidir. Ventriküler dilatasyon ve sempatik sinir sisteminin ve renin-aldosteron-anjiotensin sisteminin aktivasyonu (periferik vazokonstriksiyon ve art yük artışıyla) diyastolik duvar gerilimini artırır ve bu da ventrikül yapısını belirgin bir şekilde etkiler ve kardiyak enerji tüketimini arttırır. Yani nörohumoral eksenin aktivasyonu kompensatuvar kısa dönemli adaptasyon ve uzun dönemli kötüleştirici etkilerle ilişkilidir ve bir kısır döngüye yol açar. Nörohumoral aktivasyon kalp yetersizliği hastalarında sodyum ve su tutulumuna yol açar. Sıvı dengesindeki değişiklik büyük ölçüde renin anjiotensin sisteminin glomerüler ve tübüler fonksiyon üzerindeki doğrudan ve dolaylı etkilerinden kaynaklanır . Kalp hızı, kontraktilitesi ve duvar gerilimi miyokardiyal oksijen tüketiminin üç major belirleyicisidir. Dolayısıyla yetersizlikteki kalbin metabolik gereksinimi daha düşük bir kalp hızında çalışan normal bir ventrikül ile karşılaştırıldığında çok daha yüksektir (10).

### **Kalp Yetersizliği Hastalarının Değerlendirilmesi**

Kalp yetersizliği hastalarını değerlendirmede kullanılan yöntemler içinde klinik, hikaye, fizik muayene, biyokimyasal tetkikler ve görüntüleme yöntemleri yer almaktadır.

**Semptom ve Bulgular:** Kalp yetersizliğinin klasik solunumsal semptomlar triadında dispne, ortopne ve paroksizmal nokturnal dispne (PND) bulunmaktadır. KY'nin belirgin ve en önce fark edilen semptomu nefes darlığıdır. Bu semptom hastalar tarafından inspirasyon esnasında yeterince hava alamama hissi olarak tarif edilir. Pulmoner konjesyona bağlı en sık semptom efor dispnesidir. Ortopne, hasta sırtüstü yatar pozisyonda iken hissedilen dispnedir. Pulmoner konjesyon varlığında akciğer muayenesinde raller duyulabilir. Pulmoner ödemi olan

hastalarda wheezing de oluşabilir ve pulmoner efüzyonların varlığında solunum sesleri azalabilir veya perküsyonda matite alınabilir. Şiddetli pulmoner konjesyon vakalarında hasta bariz takipneik olabilir. Sağ kalp yetersizliği olan hastalarda sistemik venöz konjesyon semptomları bulunabilir. En sık semptom periferik ödemdir. Şiddetli sağ kalp yetmezliği asit ve hepatik konjesyon, karın ağrısı veya bulantı gibi gastrointestinal semptomlara yol açabilir. Düşük kardiyak debiyeye bağlanabilir semptomlar; yorgunluk, egzersiz toleransında azalma ve mental durum değişikliğini içerir. Bu semptomlar nonspesifik olduğundan bunları bildiren hastalarda potansiyel kalp dışı nedenler yanında kalp yetersizliği tanısını da düşünmek gerekir. Düşük debili durumları olan hastalar görece düşük kan basınçlarını sürdürmeye eğilimlidir ve özellikle diüretik veya vazodilatör tedavisi gören hastalarda ortostatik hipotansiyon oluşabilir. En yüksek öngörü değeri olan fizik bulgu 3. kalp sesinin varlığıdır. 3. kalp sesi sol ventrikül dolum basınçlarındaki artışı yansıtır. Ayrıca dilate sol ventrikülü ve sistolik disfonksiyonu olan hastalarda yer değiştirmiş ve diffuz bir apikal vuru da palpe edilebilir. Şiddetli pulmoner hipertansiyon varlığında sol parasternal sağ ventrikül kaldırıcı vurusu ve P2'de şiddetlenme görülebilir.

**Biyokimyasal Tetkikler:** Kalp yetersizliğinin takibinde hem tedavinin değerlendirilmesi hem de prognozun tayini açısından önemli yer tutar. Bunlardan en sık kullanılanlar kan sodyum, potasyum, üre ve kreatinin değerleri, karaciğer fonksiyon testleri ve idrarda proteinüri varlığıdır.

**Görüntüleme Yöntemleri:** Elektrokardiyografi (EKG) ve göğüs röntgeni etiyolojik bilgi verme ve ayırıcı tanıda oldukça değerli bilgiler sağlar. Bu sayede geçirilmiş miyokard infarktüsü, aritmiler, sol ventrikül hipertrofisi, pulmoner venöz konjesyon hakkında bilgi sahibi olabiliriz.

Kalp yetersizliği olan hastada tedaviye başlamadan önce ekokardiyografi ile sol ventrikül yapısını ve fonksiyonunu değerlendirmek önemlidir. Eğer semptomlar korunmuş sistolik fonksiyonlar eşliğindeki anormal diyastolik özelliklerden kaynaklanıyorsa sistolik disfonksiyonun tedavisinin verilmesi etkili olmayabilir ve hatta zararlı olabilir. Dolayısıyla tedavi planlanırken ve prognoz

belirlenirken miyokardın yapısı, anatomisi ve fonksiyonu hakkında bilgi sahibi olmak önemlidir. Genel olarak sistolik ventrikül disfonksiyonu artmış bir diyastol sonu volüm ve normal veya biraz azalmış bir atım volümü ve dolayısıyla azalmış bir ejeksiyon fraksiyonu ile karakterizedir (11).

### **Sol Ventrikül Miyokard Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi**

Doku perfüzyonu için yeterli atım hacmini ve debiyi sağlamak için ventrikülün iş yapabilme gücü, ventrikül performansını belirler. Ventrikül performansını sağlayan önemli faktörler, Frank Starling mekanizmasına göre: Preload-önyük, afterload-ardyük, miyokardın kontraktilite-kasılma gücü ve kalp hızı olarak bilinir. Bu parametreler sol ventrikül basınç ve volümlerinden anlaşılabilir.

**Önyük:** Kalbe dönen kan miktarı ve doluş basıncı tarafından belirlenen diyastol sonu ventriküler duvar gerilimini yapan yüküdür. Önyük, direk olarak diyastol sonu volüm (DSV) ve sol ventrikül diyastol sonu basınç (SVDSB) ile ilişkilidir. Sağ kalbe dönen kan miktarı ile sol kalbin debisi birbirine eşit olup venöz dönüş, diyastol sonu volüm ve miyokard geriliminden sorumlu bir çok faktör mevcuttur. Bu faktörler, total kan volümü, vücut pozisyonu, intratorasik basınç, intraperikardiyal basınç, venöz tonus, kas pompalama gücü ve atriyal katkı olarak sayılabilir (12). Fizyolojik boyutta yeterli diyastol sonu volüm ve yeterli gerilim Frank-Starling eğrisinde yeterli ventrikül performansı demektir.

**Ardyük:** Sol ventrikül sistoli sırasında kanın aortaya atılması için aşması gereken basınç yükü diye tarif edilebilir. Ventrikül içinde oluşan bu basıncın miyokardın birim yüzeyine yaptığı basınç yükü duvar stresi-sistolik gerilim olarak bilinir. Örneğin aort darlığı ya da sistemik damar direncinin arttığı hipertansiyon gibi durumlarda artar. Duvar stresi ejeksiyon fraksiyonu ile ters orantılı olup, duvar stresi arttıkça ejeksiyon fraksiyonu düşer. Klinikte genel olarak ardyük, ventrikül ejeksiyonuna karşı koyan sistolik kan basıncı olarak tarif edilir. Ancak sistolik kan basıncı saf olarak ardyük ölçütü değildir. Sarkomerlerin kısalarak yenmesi gereken ventrikül duvar gerilimi yalnızca sistolik kan basıncı ile ilişkili olmayıp aynı zamanda Laplace kanuna göre sol ventrikül boşluk boyutları ile de ilişkilidir. Aynı sistolik basınç altında büyük bir ventrikülün karşılaştığı duvar

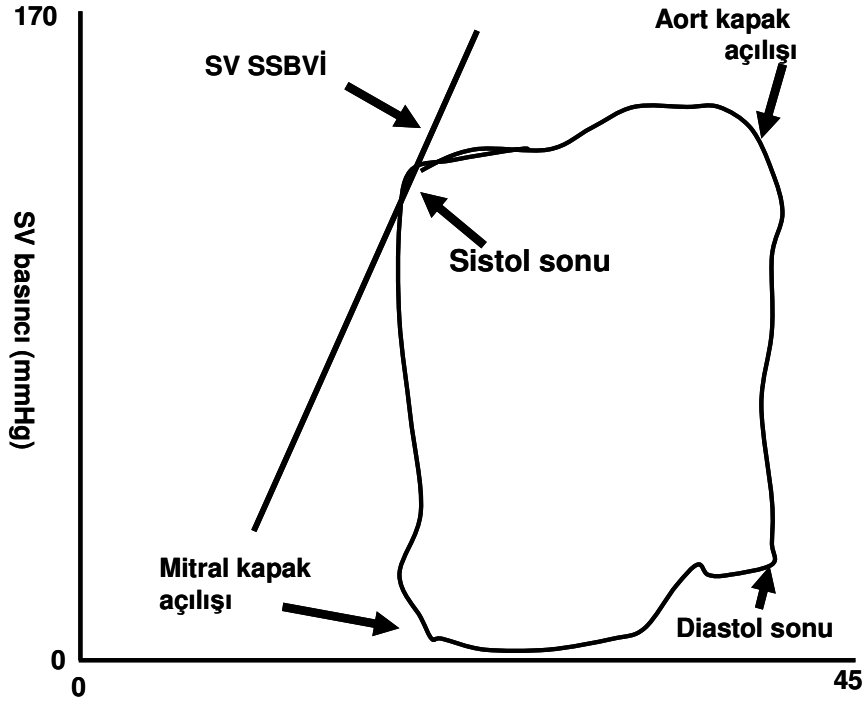


gerilimi, küçük ventriküle göre daha fazladır.

**Miyokard Kasılma Gücü:** Hormonal ve biyokimyasal değişimlerle düzenlenmiş kalp kasının kasılabilme özelliği olup sistolik fonksiyonları ifade eder. Miyokardın kontraktıl durumunu etkileyen çeşitli faktörler mevcuttur. Bu faktörler, inotropik ajanlar, sempatik sinir sistemi aktivasyonu, katekolamin desarji, intrinsik depresyon, miyokard hasarı, farmakolojik depresanlar, anoksi, hiperkapni ve asidoz olarak sayılabilir .

**Doluş Basınçları ve Basınç-Volüm İlişkisi** Miyokard fonksiyonlarının değerlendirilmesinde ventriküler doluş basınçları önemli bir yere sahiptir. Dolaşan kan volümüne bağlı ventriküler doluş basınçları genelde önyük ile ilişkilidir. Ancak aynı zamanda kalbin kontraktılite ve diyastolik fonksiyonu ile de bağlantılıdır. Ventriküler performansı değerlendirmek için normal kalp döngüsüne paralel bir basınç-volüm halkası geliştirilmiştir (Şekil-1). Bu halkaya göre sol ventrikül kontraksiyonu diyastol sonunda başlar. Kontraksiyon enerjisi önce sol ventrikül içi volüm değişmeden boşluk içi basıncın artırılması için harcanır. Bu aşamada aort ve mitral kapaklar kapalıdır. Basınç artışı, aortun diyastolik basıncına ulaşınca kadar devam eder. Bu noktada aort kapakları açılır. Miyokard lifleri bu aşamada kısalmaya devam eder ve ventrikül içi kan aorta doğru atılır. Bu noktada ventrikül içi basınç sabit kalır ancak ejeksiyon nedeniyle volüm giderek azalır. Sistol sonunda sol ventrikül kontraksiyonunun zirve noktasına ulaşır, miyokard liflerinde relaksasyon başlar ve ventrikül içi basınç aort diyastolik basıncının altına düştüğünde aortik kapaklar kapanır, ejeksiyon sona erer. Bundan sonra ventrikül relaksasyonu hız kazanır ve ventrikül içi basınç, volüm değişikliği olmadan hızla azalır. Ventrikül basıncının sol atriyum basıncı altına düşmesiyle mitral kapak açılır ve diyastolik doluş başlar. Bu aşamada sol ventrikül volümü artmaya başlar ancak basınçta hafif bir yükselme meydana gelir ve bu aşamanın sonunda sol ventrikül basınç-volüm halkası tamamlanır. Deneysel olarak ejeksiyon önlendiğinde, diyastolik basınç artarken sol ventrikül içi zirve izovolumetrik basıncı da yükselir. Fizyolojik aralıkta bu düz bir eğri oluşturur ve sistol sonu basınç volüm ilişkisi (SSBVİ)

olarak adlandırılır. Benzer şekilde değişik yüklenme koşullarında oluşan basınç-  
volüm halkalarının sol üst köşelerinden geçen eğri de SSBVİ ile çakışır. Bu  
eğrinin eğimi her bir volüm değişimine karşılık gelen basınç değişimini gösterir  
ve sol ventrikülün maksimum elastansını yada sertliğini ifade eder.



**Şekil-1:** Bir kardiyak siklusu gösteren basınç volüm halkası. SV: Sol ventrikül,  
SSBVİ: Sistol sonu basınç volüm ilişkisi .

Elestans, miyokardiyal kontraktileyi değerlendirmede en güvenilir parametredir. Çünkü önyük, ardyük ve kalp hızı değişimlerinden nerdeyse hi etkilenmemektedir. Ancak bu parametre nadiren klinikte kullanılmakta olup daha çok hayvan deneylerinde başvurulmaktadır. Elestans tayini klinik şartlarda oldukça zor olup SSBVİ ile tayin edilebilmektedir. Sistol sonu volümü saptamak için de radyonüklid anjiografi gibi yöntemler gerekmektedir. nyk, ardyük ve kontraktilitede meydana gelen değişimlerin sol ventrikül performansı üzerindeki etkileri basınç-volüm halkası üzerinde tanımlanabilir. İntakt dolaşım sisteminde bu üç faktörden birinde meydana gelen değişimler diğer iki faktör ve kalp hızında kompensatuar yanıtların gelişmesine neden olur. Ardykte ani bir artış, kontraktil enerjinin büyük kısmının basınç geliştirmek üzere kullanılmasına dolayısıyla miyokardiyal kasılmanın azalmasına neden olur. Sonuç olarak ventrikül boşalması bozulur, dolayısıyla atım volümü ve ejeksiyon fraksiyonu düşer. zet olarak ardykte artma kontraktilitede azalma olmadan sol ventrikül sistolik boşalmasını azaltır. Sistol sonu basınçta bir artış olmadan nykte meydana gelen artış (diyastol sonu volümde artma) ise daha büyük bir atım volümü ile sonuçlanır. Miyokardiyal kontraktilitede olan artışlar SSBVİ eğrisinin dikleşmesine ve atım volümünde artışa neden olur.

**SVDSB Tanımı ve Ölçümü:** Diyastol sonu volümün sol ventrikül yüzeyine karşı oluşturduğu basınç SVDSB olarak tarif edilebilir. SVDSB rutin olarak kateter laboratuvarında sol kalp kateterizasyonu sırasında ölçülür. SVDSB'nın diyastol sonu volümü ile birlikte hastanın miyokard performansı değerlendirilmesinde önemli yeri vardır. Diyastol sonu volüm normal değeri 50-90 ml/m<sup>2</sup>'dir. SVDSB değeri ortalama 8 mmHg olup 12 mmHg'nin üzerinde olması patolojik kabul edilmektedir. Diyastol sonu volüm ölçümünün zorluğu nedeniyle SVDSB, diyastol sonu volümünün göstergesi olarak kullanılmaktadır. EF ölçümü ise non-invaziv olarak ekokardiyografik yöntemle ölçülmektedir. Artmış SVDSB ventrikül fonksiyon bozukluğunu göstermektedir. Normal EF'ye sahip kişilerde artmış SVDSB diyastolik disfonksiyonunun göstergesidir. SVDSB kesin ölçümü invaziv yöntemle yapılmaktadır. Ancak yine invaziv olarak sağ kalp kateterizasyonu yöntemiyle ölçülen pulmoner arter diyastolik basıncı ve pulmoner kapiller kama basıncı (PKKB) da SVDSB'nın göstergesi olarak klinikte kullanılmaktadır. Son dönemlerde SVDSB'nın non-invaziv olarak ölçülmesine yönelik çalışmalar yapılmıştır. Ekokardiyografi non-invaziv SVDSB ölçümünde en sık başvurulan yöntem olmuştur. Çeşitli ekokardiyografik parametreler kullanılarak SVDSB ve PKKB tahmin edilmeye çalışılmıştır. En sık kullanılan parametreler transmitral akım Doppleri ve pulmoner ven akım Doppleri kayıtları, mitral anulüs doku Doppleri kayıtları ve renkli m-mode transmitral akım örneği olmuştur. Transmitral Doppler akım örneğinde E/A ve E/deselerasyon zamanı doluş basınçlarının tahmininde kullanılan parametreler olmuştur. Yine bu amaçla pulmoner ven Doppler akımından pulmoner venöz A geri akım dalga süresi ile transmitral akım A dalgasının süresi arasındaki fark (PvA-A) ve diyastolik deselerasyon zamanı parametreleri kullanılmıştır (12). Mitral anulüs doku Doppler akımında E/E' doluş basınçların tahmininde kullanılmıştır. Ventriküler doluş basıncının tahmininde kullanılan ekokardiyografik parametreler ile çeşitli formüller geliştirilmiştir (13). Bu formüller ile PKKB dolayısıyla SVDSB tahmin edilmeye çalışılmıştır. Formüllerden bazıları aşağıda belirtilmiştir.

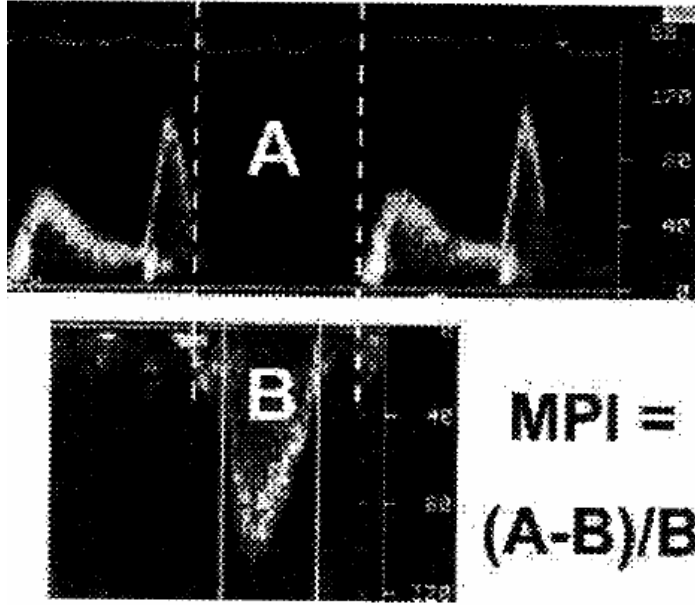
$$- PKKB=17+(5XE/A)-(0.11xIVGZ)$$

$$- PKKB=1.9+1.24E/E'$$

SVDSB non-invaziv ölçümünün diğer şekli ise natriüretik peptidlerin kan seviyelerinin ölçümüdür. Bu teknikle ilgili kısıtlı sayıda klinik çalışma yapılmasına karşın, natriüretik peptid seviyesinin kolay bir şekilde laboratuvar şartlarında ölçülebilir olması bu konu ile ilgili son dönemde yeni araştırmalar yapılmasına zemin hazırlamıştır. Araştırmaların büyük kısmı kalp yetersizliğindeki natriüretik peptidlerin prognostik etkileri üzerinde yoğunlaşmıştır. Natriüretik peptidlerin direk olarak SVDSB ilişkisi ile ilgili kısıtlı sayıda çalışmalar mevcuttur. B tip natriüretik peptidin (BNP) SVDSB tahmininde A tip natriüretik peptidten (ANP) daha iyi bir gösterge olduğu gösterilmiştir(14). Bu bulgularla uyumlu olarak; Maeda ve arkadaşları(15), semptomatik sol kalp yetersizliği bulunan hastalarda artmış BNP düzeyinin artmış SVDSB ile birlikteliğini göstermişlerdir.

Sol ventrikül sistolik fonksiyonu; M –mod, 2-D ve Doppler ekokardiyografi (EKO) teknikleriyle değerlendirilebilir. 2-D EKO sol ventrikül hacim ve EF hesaplamasında kullanılır. Sol ventrikül şeklinin ölçümü önemlidir ve miyokard enfarktüsü sonrasında olduğu gibi sol ventrikül remodelingi hakkında fikir verir. Miyokard infarktüsünü takiben duvar hareket bozukluğunun yeri ve genişliği sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ile koreledir ve prognostik olarak kullanışlıdır.

Doppler tekniği ile hem sistolik hem de diyastolik fonksiyonları yansıtan bir başka indeks (Tei indeksi) miyokardiyal performans indeksidir (MPI). Total sistolik zaman süresinden ejeksiyon zamanının çıkarılması ve bulunan değer in ejeksiyon zamanına bölünmesi ile elde edilir (Şekil-2). MPI'nin normal değeri 0,40'ın altındadır. Progresif artan değerler kötüleşen ventrikül fonksiyonlarının göstergesidir (16).



**Şekil-2** : Miyokardiyal performans indeksi hesaplanması. A= Mitral akımın bitişi ve başlangıcı arasındaki süre, B= Ejeksiyon zamanı, A-B= İzovolümetrik gevşeme ve izovolümetrik kasılma zamanlarının toplamı.

### **Normal Kalp Döngüsü ve Doluş Basınçlarının Değerlendirilmesi**

Kalp, dokuların ihtiyaç duyduğu kanı normal doluş basınçları altında pompalayarak dağılımını sağlayabilme görevini kontraksiyon, relaksasyon ve dolum evrelerinden oluşan bir döngü içinde yerine getirir. Sistolik evre kalbin kasılabilirlik ve ileri atım gücünü, diyastolik evre ise kalbin relaksasyon kapasitesini belirler.

**İzovolümetrik Kontraksiyon Fazı:** Genellikle mekanik döngünün, hemen sistol öncesinde ventrikül içi basıncının hızla artıp ventriküllerin aktif olarak basınç meydana getirdiği diyastol sonunda başladığı farzedilir. Ventriküllerin içinde oluşan sistolik basınç henüz kan ventrikülden atılmadan yükselerek atriyal basınçları geçer ve bunun sonucunda da mitral ve triküspid kapaklar yukarıya doğru itilerek kapanır. Bu faz esnasında ventrikül basıncı henüz aort ve pulmoner arter basıncı değerlerine ulaşmamıştır ve semilunar kapaklar

kapalıdır. Ventrikül hacmi sabit kalırken basınçta artmanın olduğu bu evreye izovolümik veya izovolümetrik kasılma fazı denir. Bu evre elektrokardiyografideki “R” dalgasının zirve noktası veya birinci kalp sesinin başlaması ile başlar ve semilunar kapakların açılmasına kadar devam eder.

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

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

**Hızlı Doluş Fazı:** Erken diyastolik hızlı doluş fazı mitral kapak açılması ile başlar ve ventrikül içi basınç sol atriyum basıncına eşitlendiğinde veya bunu geçtiğinde sona erer. Mitral kapağın açılması ile birlikte sol ventriküle hızla kan doluşu olur. Bu dolum bir kaç mmHg atriyoventriküler basınç farkı ile pasif olarak gerçekleşir. Ancak atriyoventriküler kan akımının hızı; atriyoventriküler basınç farkı yanında, her iki boşluğun kompliyanslarına/esneyebilirliğine ve ventrikül gevşemesine bağlıdır ve bu faktörler sol ventrikül erken diyastolik doluşunda sol atriyum basıncından çok daha önemli yere sahiptir. Her ne kadar pasif doluş fazı olarak adlandırılrsa da ventrikül gevşemesi enerji gerektiren bir süreçtir ve bu fazda ATP harcanır. Sol atriyum basıncı kanın sol ventriküle geçmesi ile azalır

ancak ventrikül gevşemesi sayesinde, ventrikül basıncında kan doluşunun başlamasının hemen sonrasında birkaç mmHg düşer, en düşük değerlerine ulaşır ve hızlı doluş devam ettirilir. Kan sol ventriküle geçtikçe ventrikül içi basınç artmaya başlar. Başlangıçta dengelenebilen basınç değeri miyokard gevşemesinin de azalması ile hızla yükselmeye başlar. Sol atriyum basıncındaki düşüş, sol ventrikül basıncındaki artış sonucunda atriyoventriküler basınç farkı ve dolayısıyla kanın sol ventriküle doluşu giderek azalır. Normalde sol ventrikül diyastolik doluşunun yaklaşık olarak %80' i bu safhada olmaktadır.

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

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



Doluş basınçlarının ölçülmesinde en doğru sonuçların alındığı standart yöntem kalp kateterizasyonudur. Bu yöntemin girişimsel olması ve her hastaya uygulanamaması, zor ve pahalı bir işlem oluşu takip amacıyla tekrarının mümkün olmayışı gibi nedenlerle pratikte kullanım alanı kısıtlı kalmıştır. Ekokardiyografi ise kolay uygulanabilir, tekrarlanabilir, güvenilir ve zararsız oluşu ile gerek tanı gerekse takipte kullanılabilir. Ventriküler doluş esnasında intraventriküler gradyentler ve Pulsed-Wave Doppler (PWD) hız değışiklikleri arasındaki ilişki invazif olarak sol ventrikül basınç ölçümleri ile aynı anda Doppler ölçümleri yapılarak gösterilmiştir (17). İzovolumetrik gevşeme zamanı (IVGZ) ölçümü örnekleme volümü mitral yaprakçıkların uçlarına yerleştirip sol ventrikül çıkış yoluna doğru, aort kapağın kapanması tespit edilene kadar kaydırmakla yapılabilir. Ayrıca continuous wave (CW) Doppler ile eş zamanlı aort ve mitral akım kayıtları alınarak hesaplanabilir. IVGZ aort ileri akımının bittiği nokta ile mitral diyastolik akımının (E) başladığı nokta arasındadır. IVGZ genellikle deselerasyon zamanıyla (DZ) paralellik gösterir. Aort kapağın kapanması ile mitral kapağın açılması üzerine etkili bütün faktörlerden etkilenir(18). Düşük aort diyastolik basıncı veya yüksek sol atriyum basıncı gevşeme hızından bağımsız olarak bu süreyi etkileyerek kısaltır. IVGZ değerlendirilmesinde 50 yaş altında 65-90 ms, 50 yaş üstünde 70-110 ms gibi değerler normal kabul edilir(19). Ventriküler kan kütlesi sabitken sol ventrikül diyastolik volümünde artma kavite basıncında ani ve mutlak bir azalmaya neden olur. Miyokardiyal duvar relaksasyonu ve intraventriküler basınç düşmesi devamlılık gösterdiğinden sol ventrikül basıncının sol atriyal basınçtan daha düşük hale gelmesini sağlar ve böylece IVGZ biterek mitral kapak açılır. Sol atriyum- sol ventrikül basınç gradiyenti ve IVGZ 'yi takiben emme etkisi, erken sol ventrikül doluşuna (E dalgası) olanak sağlar. Erken diyastolde E velositesinin azalma hızı (DZ) ventrikül basıncındaki artma hızına bağlıdır. Bu süre E dalgasının tepesi ile bitimine kadar olan süredir. DZ mitral kapak açıldığında sol atriyum –sol ventrikül basınç gradienti, sol atriyum kompliyansı, sol ventriküler kompliyansı , gevşeme hızı, miyokard vizkoelastik güçleri, perikardiyal sınırlama - gerilme ve

sol-sağ ventrikül etkileşimi gibi birçok kuvvetin kombinasyonu ile belirlenir. Basınçlar middiyastolde eşitlendiği anda inersiyal güçler nedeni ile içeri doğru akım devam eder. Sonrasında sol atriyal kontraksiyon tekrar sol atriyal-sol ventrikül gradyentine yol açarak geç sol ventrikül doluşuna neden olur (A dalgası). Sol atriyum kasılması genellikle sol ventrikül gevşemesini tamamladıktan sonra oluşması nedeniyle zirve hız ve süre, sol ventriküler boşluk kompliyansına, atriyal volüm ve atriyal kontraktileteye bağlıdır.

Mitral inflow (içekım), PWD örnek volümünün mitral yaprakçıklarının uçları arasına yerleştirilerek kayıt edilir. Mitral içekım E/A oranı yaşa bağlıdır ve dört majör paterni mevcuttur. 60 yaşa kadar sağlıklı insanlarda normal mitral içekım E/A oranı birden büyüktür (>1.0). Diyastolik disfonksiyonun erken evrelerinde relaksasyon süresi mid yada geç diyastolde uzamıştır ve böylece sol ventrikül basıncında daha yavaş bir azalmaya neden olur. Bununla beraber normal sol ventrikül ve sol atriyum kompliansı ile atriyal ve ventriküler basınçları normal seviyede kalır. Küçük E dalgası, uzamış İVGZ ve DZ ile E/A oranının ters dönmesi, yüksek rezidüel atriyal preload ve normal atriyal kontraktileden kaynaklanır. Sol ventrikül hipertrofinin derecesi ile mitral içekım A dalgası arasında yakın bir ilişkinin olması atriyal katkının sol ventrikül hipertrofinin artışıyla daha önemli hale geldiğini göstermektedir. Sağlıklı bireylerde atriyal kontraksiyon kardiyak outputa 20% oranında katkı sağlarken, anormal relaksasyonlu hastalarda kardiyak outputa 35% katkıda bulunabilir. İleri evrelerdeki hastalarda ise artmış miyokardial sertlik(stiffness) diyastolik doluş esnasında boşluk kompliyansında azalma ile sonuçlanır. Sonuç olarak sol atriyum basıncının artışı bozulmuş sol ventrikül relaksasyonunu aşar ve altta yatan sol ventrikül relaksasyon anormalliğini gizleyerek psödonormal mitral inflowa neden olur. Transmitral akım velositesinin önyüke ve sol ventrikül relaksasyonuna bağımlılığı mitral inflow akımı ile invazif olarak sol ventrikül diyastolik özellikleri arasındaki kötü korelasyona neden olur. Valsalva manevrası, nitrogliserin veya diüretik uygulaması gibi önyük azaltan girişimler E/A oranında azalmaya DZ uzamasına neden olan psödonormal mitral akımı

anormal relaksasyon veya hatta normal içeakım paternine dönüşebilir. Ventrikül kompliyansındaki ciddi anormalliklerde belirgin E dalga velositesindeki artış ile karakterize ileri diyastolik disfonksiyon gelişir. Nonkompliyant ventrikülde sol ventrikül ve sol atriyum basınçlarının erken diyastolik doluşu takiben hızla eşitlenmesi nedeni ile DZ oldukça kısalır. Kötü sol atriyal fonksiyon ve sol ventrikül diyastolik basınç yükselmesi sonucunda sınırlı geç diyastolik sol atriyum-sol ventrikül basınç gradyenti olması nedeni ile A dalga amplitüdü küçülür. Başlangıçta restriktif mitral akım paterni valsava manevrası, nitrogliserin veya diüretik uygulaması ile önyük azalmasına cevap olarak düzelebilir. Ancak sonuç olarak önyük azaltılması ile düzelmeyen geri dönüşümsüz restriktif patern oluşur.

**Pulmoner Ven PW Doppler İncelemesi:** Pulmoner ven akımı Pulsed-Wave Doppler eğrisi diyastolik fonksiyon bozukluğunun iyi bir belirleyicisi olup normal örnekten ayrılmasına yardımcı olmak için kullanılmaktadır (20). Transmitral akımın Doppler analizinin yeterli olmadığı durumlarda pulmoner ven akımının Doppler analizi faydalı ek bilgiler verebilir. Sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesi yanında, sol atriyal doluş basıncının bilinmesi gereken her durumda pulmoner ven akımı Doppler analizinin faydalı olduğu gösterilmiştir. Pulmoner venlerden sol atriyum doluşunda Doppler velosite değişikliklerini tespit etmek amacıyla kullanılır. Pulmoner ven Doppler kayıtları renkli akım rehberliğinde, PW örnek volümünün 1-3 cm pulmoner ven içine akıma paralel olarak yerleştirilmesi ile elde edilir. Ventriküler doluştan farklı olarak sol atriyal doluş hem sistol de hemde diyastolde olur. Sonuç olarak sağlıklı insanlarda pulmoner ven akımları sistolik (S) ve diyastolik (D) dalgalardan oluşur. Atriyal kontraksiyonu takiben oluşan sistolik doluş ayrıca sol atriyum kompliansı, ortalama sol atriyum basıncı, sol ventrikül basıncı ve mitral regürjitasyon varlığı ya da yokluğundan da etkilenir. Diyastolik atriyal doluş (D dalgası ) pulmoner ven ile sol atriyum arasındaki basınç gradiyenti nedeni ile olur. Bu basınç gradiyenti atriyoventriküler doluş sırasında erken sol ventrikülün diyastolu esnasında oluşur. Normal sol atriyum basıncı varlığında sistolik akım

dominattır, ve sol atriyumun sistolik doluş fraksiyonu genellikle %60'dan daha fazladır. S ve D dalgalarını takiben atriyal kontraksiyonu yansıtan (A dalgası ) küçük bir ters dalga mevcuttur (PVrA). Bu akım pulmoner venlerin sol atriyal bileşkesinde kapakçıklar olmamasından kaynaklanmaktadır ve önemsizdir. Normal gradyent ve kompliyans atriyovertriküler doluşun sol atriyum kontraksiyonu esnasında ileri doğru olmasını sağlar. Sol atriyum basıncı arttıkça antegrad sistolik akım azalır ve diyastolik dalgalar daha belirgin hale gelir. D dalgası da daha kısa hale gelir. Anormal sol ventrikül relaksasyonu ve kompliansı ile sol ventrikül diyastol sonu basıncındaki artış atriyal kontraksiyon ile minimal atriyovertriküler doluşa, pulmoner ven A dalgasının daha belirgin olup uzamasına neden olur. Bu süre mitral içeakım (A) dalgası süresinden daha uzun hale gelir. Son olarak mekanik atriyal yetersizlik sonucunda sol atriyal kontraksiyon. PVrA dalgasının süre ve amplitüdünde azalmaya neden olur.

#### **Sol Ventrikül Diyastolik Fonksiyon Bozukluğunun Sınıflandırılması**

**Uzamış Relaksasyon (Evre 1):** Uzamış gevşemeye neden olan tipik örnekler; sol ventrikül hipertrofisi, hipertrofik kardiyomyopati ve miyokard iskemisidir. Uzamış gevşeme örneğinde İVGZ ve DZ uzar. E hızında azalma A hızında artma olur ve E/A oranı 1'den küçük olur. A hızındaki artma atriyum katkısının arttığının göstergesidir. E/A oranı 1 den küçük olduğunda daima bozulmuş ve uzamış gevşeme vardır. Ancak ileri yaş için fizyolojiktir. Uzamış gevşeme örneğinde pulmoner ven diyastolik dalgası (PVD), E hızı ile benzerdir ve azalır, PVS/PVD oranı artar. PVrA dalga hızı ve süresi genellikle normaldir, ancak sol ventrikül diyastol sonu basıncı yükseldiğinde artmaya başlar.

**Yalancı Normal Patern (Evre 2):** Uzamış gevşeme örneğinin görüldüğü evre 1 diyastolik fonksiyon bozukluğundan daha ileri diyastolik fonksiyon bozukluklarına geçişte, transmitral akım pulsed wave Doppler analizinde, normal diyastolik doluş örneğine benzeyen kayıtların alındığı bir dönemle karşılaşılır. E/A oranı 1 ile 1,5 arasındadır ve DZ (deselerasyon zamanı) normaldir (160-200 ms). Bu durum sol atriyum basıncındaki orta düzeyde olan artışın, gevşeme bozukluğuna eklenmesi ile oluşur. Yalancı normal örneğin birbirinden ayrılması

oldukça önemlidir. Bu noktada en önemli yardımcılarından biri pulmoner ven akımı PW Doppler eğrisidir. Sol atriyum doluş basıncındaki artma durumunda PVS dalga hızı azalır, PVD dalga hızı artar ve PVS/PVD oranı tersine döner. PVrA dalga hızında artma ve süresinde uzama olur. İlave olarak ayırımın yapılabilmesi için ön yükü düşürücü veya yükseltici çeşitli testler geliştirilmiştir. Valsalva manevrası ve nitrogliserin, yalancı normal örnekte altta yatan sol ventrikül gevşeme bozukluğunu ortaya çıkarabilir. E hızında anlamlı derecede düşme olur, A hızında düşme olmaz veya artma vardır ve sonuçta E/A oranı  $<1.0$  olur. Böylece yalancı normal örnek uzamış gevşeme örneğine döner. Oysa ki gerçek normal örnekte E ve A hızlarında birlikte, orantılı bir düşüş meydana gelir. E/A oranı 1-2 arasında seyreder.

**Geri Dönüşümlü Restriktif Patern (Evre 3):** Restriktif diyastolik doluş terimi veya restriktif fizyoloji, restriktif kardiyomyopati'den ayrılmalıdır. Restriktif fizyoloji sol ventrikül kompliyansında azalma ve sol atriyum basıncında belirgin artış yapan herhangi bir kalp hastalığı sonucu görülebilir. Bu hastalıklara dekompanse konjestif kalp yetersizliğine ilerlemiş restriktif kardiyomyopati, ciddi koroner arter hastalığı, akut ciddi aort yetersizliği örnek sayılabilir. Sol atriyum basıncında meydana gelen artış sonucunda mitral kapak daha erken açılır, İVGZ kısalır ve büyük bir başlangıç transmitral basınç farkı ile yüksek E hızı gelişir. Erken diyastolik doluş, esneyemeyen sol ventriküle olduğundan erken diyastolik basınç hızlı bir artış gösterir, sol atriyum ve sol ventrikül basınçları çabuk eşitlenir ve bu da kısa bir DZ 'ye neden olur. Atriyal kasılma sol atriyum basıncını arttırır, ancak A hızı ve süresi kısadır, çünkü sol ventrikül basıncı önceden hızlı bir şekilde yükselmiştir. Sol ventrikül diyastolik basıncı belirgin yükseldiğinde, diyastol ortasında veya atriyal gevşeme anında diyastolik mitral kaçak görülebilir. Sonuçta restriktif fizyoloji; artmış E hızı ( $>1$  m/sn), azalmış A hızı ( $A < E$ ) ve kısalmış DZ ( $<160$ ) ve İVGZ ( $<70$  msn) ile karakterizedir. Bu dönemdeki bulgular testlerle geri çevrilebilir olduğundan geri dönüşümlü restriktif örnek olarak adlandırılır ve evre 3 diyastolik fonksiyon bozukluğunu gösterir.

**Geri Dönüşümsüz Restriktif Patern (Evre 4):** Mevcut kalp hastalığının ilerlemesi, sol ventrikül kompliyansının daha da azalması ve sol atriyum basıncındaki artış neticesinde saptanan bulgular testlere cevap vermez hale gelir. Geri dönüşümsüz restriktif örnek olarak adlandırılan bu dönem evre 4 diyastolik disfonksiyon bozukluğunu gösterir. Bu bulgu sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğuna bağlı olmaksızın kötü prognozun işaretidir. Fonksiyonel kapasite NYHA sınıf 4 ile uyumludur. Restriktif örnekte doluş basıncı çeşitli çalışmalarda 25 mmHg 'nın üzerinde tespit edilmiştir (21). Geri dönüşümsüz restriktif örnekte, yüksek sol atriyum basıncı belirgin olarak azalmış sol ventrikül kompliyansında hızlı ve kısa süreli doluşa neden olur ve yükselen sol ventrikül basıncı A hızının ileri derecede azalmasına neden olur. Aynı zamanda artmış art yük nedeniyle PVrA ters akımın kaybolması da izlenir. Bu dönemde atriyum fibrozuna bağlı atriyum fonksiyon bozukluğu ve atriyal sistolik yetersizlik tespit edilmiştir.

#### **Doku Doppler Ekokardiyografi**

Ekokardiyografi, kalbin çoğu yapısal ve fonksiyonel özelliğini değerlendirmeye yarayan noninvazif, kolay uygulanabilen ve nispeten ucuz bir yöntemdir. Son zamanlarda diğer tüm tıp alanlarında olduğu gibi ekokardiyografide de önemli ilerlemeler kaydedilmiş, yeni teknikler geliştirilmiştir. Doku Doppler Ekokardiyografi (DDE) de son zamanlarda kullanıma giren, oldukça yeni ve popüler bir ekokardiyografik tekniktir. Rutin klinik uygulamada henüz fazlaca kullanılsa da ventriküllerin global veya bölgesel, sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılabilecek bir tekniktir. Doku Doppler görüntüleme tekniği, konvansiyonel pulsed Doppler'in modifiye şeklidir ve miyokardiyal hızları analiz ederek kardiyak fonksiyonların araştırılmasını sağlar. İlk olarak 1989'da tarif edilmiştir. Konvansiyonel Doppler tekniğinde, kalp içerisinde yüksek hız ve düşük amplitüd ile hareket eden kanın akım hızı elde edilirken, düşük hız ve yüksek amplitüdü olan duvar hareketleri filtre edilmektedir. Doku Doppler görüntüleme tekniğinde bu filtrasyon en alt düzeye indirilerek ve kazanç ayarı kan akım sinyalleri kaybolana kadar

düşürülerek, miyokarda ait olan yüksek amplitüd ve düşük hızlı hareketler görüntülenmektedir (22). Temelde aynı prensip olmasına rağmen doku Doppler görüntüleme tekniği iki ayrı kategoride incelenir.

**Renkli Doku Doppler:** İki boyutlu renkli doku Doppler ve renkli M-mod doku Doppler olmak üzere iki farklı şekilde kullanılmaktadır. Bu tekniklerde duvar hareketleri, hız ve yönlerine göre farklı renklerle kodlanırlar. Transdusere doğru hareket eden kardiyak dokular kırmızı, transduserden uzaklaşan dokular ise mavi renkle kodlanırlar. Elde edilen görüntünün kaydı yapılarak daha sonra post-processing tekniği ile doku hızları kantitatif olarak değerlendirilir. Renkli M-mod doku Doppler özellikle endokardiyal ve epikardiyal hızların farklılığını ortaya koymada kullanım alanı bulmuştur.

**Pulsed Wave Doku Doppler:** Örnek volüm miyokarda incelenecek segment üzerine yerleştirilerek kayıt yapılır. Sistolde ve diyastolde miyokardın hareket yönüne göre pozitif veya negatif Doppler dalgaları elde edilir. Yüksek temporal rezolüsyon elde etmek için örnek volüm genişliği 2 ile 5 mm aralığına ayarlanmalıdır. Miyokardiyal hızlar düşük olduğundan dolayı Nyquist limitleri-20 cm/sn ile +20 cm/sn aralığına ayarlanmalıdır. Monitör hızının 50-100 mm/sn olması, hızların spektral ayrışımının optimal olmasını sağlayacaktır. Elde edilen veriler sadece örnek volümün yerleştirildiği bölgeye ait olduğu için miyokardın sistolik ve diyastolik fonksiyonları her segment için ayrı ayrı değerlendirilebilir. Doppler dalgalarının ölçümü yapılarak miyokardın hareketi kantitatif olarak değerlendirilebilir (22).

Pulsed wave doku Doppler (PWDD) tekniği ile miyokarda ait sistolik ve diyastolik dalgalar elde edilir. Pulsed wave doku Doppler tekniği de konvansiyonel Doppler tekniğinde olduğu gibi açı bağımlıdır. Bu sebeple kalbin tüm planlardaki hareketlerinin aynı anda değerlendirilmesi mümkün olmamaktadır. İncelemenin yapıldığı pencereye göre PWDD ile kalbin uzun eksen veya kısa eksen boyunca olan hareketi değerlendirilir. Parasternal pencereden yapılan incelemede sadece anteriyor septum ve posteriyor duvarın kısa eksen boyunca olan hareketleri Doppler dalgalarına paraleldir. O sebeple

parasternal pencereden PWDD ile sadece bu iki duvarın kısa eksen üzerindeki hareketleri değerlendirilebilir. Uzun eksen boyunca olan hareketlerin değerlendirilmesi için uygun olan ise apikal penceredir. Çünkü apikal incelemede kalbin uzun eksen boyunca olan hareketleri Doppler dalgalarına paraleldir. Apikal 4 boşluk, 2 boşluk ve uzun eksen görüntülemelerde, tüm sol ventrikül duvarlarının ve mitral annulusun uzun eksen boyunca olan hareketleri değerlendirilebilir. Bu değerlendirmeler bazal ve mid segmentlerde yapılabilir. Ancak kardiyak siklus boyunca sol ventrikül apeksinin pozisyonu rölatif olarak sabit olduğu için, apikal segmentlere ait hareket hızlarının elde edilmesi çoğu kez mümkün olmamaktadır. Pulsed wave doku Doppler ile sistolde ardışık iki dalga elde edilir. Bunlar izovolümik kontraksiyon fazında ve ejeksiyon fazında oluşan dalgalardır. İzovolümik kontraksiyon (İVK) fazında düşük hızlı, çok kısa süreli, unifazik veya bifazik bir dalga görüntülenir. Bu dalga kalbin rotasyonel hareketi ile izah edilmektedir. Çünkü izovolümik kontraksiyon sırasında ventrikül volümü sabit olup, miyokard uzun eksen veya kısa eksen boyunca hareket etmemektedir. Bu fazda ventrikül içi basınç artarken kalp rotasyonel hareket eder. İzovolümik kontraksiyon PWDD ile bölgesel olarak değerlendirildiği için “Bölgesel İVK” olarak ifade edilir. Apikal incelemede ejeksiyon fazında pozitif bir dalga kaydedilir. Bu sistolik dalga (S') semilüner kapakların açılmasıyla başlar ve ikinci kalp sesinden önce, yani semilüner kapakların kapanmasından önce sonlanır.

Diyastolde ise PWDD ile üç dalga kaydedilir. İzovolümik gevşeme (İVG) sırasında düşük hızlı, kısa süreli, unifazik veya bifazik bir dalga elde edilir. Bu dalga da kalbin rotasyonel hareketine bağlıdır. PWDD ile her segment için ayrı ölçüldüğünden dolayı “Bölgesel İVG” olarak isimlendirilir. Bölgesel İVG zamanı (İVGZ), mitral akımdan ölçülen global İVGZ'den daha kısadır. Çünkü erken diyastolde sol ventrikül doluşu pasif olmayıp aktif miyokardiyal relaksasyon sayesinde başlatılır. İzovolümik gevşemeyi takiben, sol ventrikül doluşunu başlatan erken diyastolik miyokardiyal relaksasyon hareketi, transmitral erken akımdan daha önce başladığından dolayı bölgesel İVGZ global İVGZ'den daha



kısadır. Sağlıklı kişilerde bölgesel İVGZ farklı miyokard segmentlerinde farklı bulunmuştur. Bu da sol ventrikülde erken diyastolik asenkroni varlığını göstermektedir. Erken diyastolik doluş ile birlikte izlenen dalga (E') apikal incelemede negatiftir. İzovolümik relaksasyonu takiben başlar. Başlama zamanı elektrokardiyografide T dalgasından kısa bir süre sonraya isabet eder. E' dalgası, erken diyastolik doluş fazında kalbin hızla genişlemesiyle meydana gelen hareketin oluşturduğu dalgadır. Burada oluşan E' dalgası direkt olarak miyokardiyal relaksasyona bağlı olup önyükten kısmen bağımsızdır. Sağlıklı kalpte, erken diyastolde aktif sol ventrikül miyokardiyal gevşemesinden dolayı sol ventrikül basıncı, sol atriyum basıncının altına iner. Bunun sonucu olarak mitral kapağın açılması ile transmitral erken akım oluşur. Yani miyokardiyal relaksasyon ile oluşan hareket, transmitral akımdan daha önce başlar. Bu sebeple sağlıklı kalplerde PWDD ile kaydedilen E' dalgası, transmitral erken diyastolik E dalgasından daha önce başlar. Erken diyastolik doluş sonrasında ventriküler doluşun durduğu veya oldukça yavaşladığı diyastaz fazında ise miyokardda herhangi bir hareket oluşmadığı için PWDD ile herhangi bir dalga elde edilemez. Geç diyastolde, elektrokardiyografideki P dalgasından sonra başlayıp birinci kalp sesinden önce sonlanan ve apikal incelemede negatif olan bir dalga (A') oluşur. Bu, atriyal kontraksiyonla atılan kanın ventrikülde yaptığı genişleme hareketinin oluşturduğu dalgadır. A' dalgası, pasif olarak meydana gelir ve miyokardın relaksasyonu ile direkt ilişkili değildir. Çünkü atriyal sistolde ventrikül genişlemesi pasiftir. Bu sebeple PWDD ile elde edilen A' dalgası, transmitral akımdan kaydedilen A dalgasından daha sonra başlar (23). Miyokardiyal hızlar sağlıklı insanlarda segmentler arası farklılık gösterirler. Birçok çalışmanın verilerinin değerlendirilmesi ile elde edilen S' hızının bazal seviyede normal değerleri; lateral duvarda  $10.6 \pm 2.3$  cm/sn ile en yüksek, anterior duvarda  $9.2 \pm 1.8$  cm/sn ile en düşük bulunmuştur (22). Genel olarak S' değerlerinin 9 cm/sn'den büyük olması normal olduğunu gösterir. E' hızı ise bazal segmentlerde  $14.3 \pm 3.6$  cm/sn ile posteriyorda en yüksek ve  $11.5 \pm 2.6$  cm/sn ile septumda en düşük bulunmuştur. A' hızı bazal segmentlerde  $11.6 \pm 2.6$

cm/sn ile yine posteriyorda en yüksek ve  $9.5 \pm 2.4$  cm/sn ile septumda en düşüktür. Mid seviyeden elde edilen değerler bazal seviyeye göre daha düşük, apeksden elde edilenler ise en düşüktür (22).

**Klinik Kullanım Alanları:** Yaşlanmayla birlikte diyastolik fonksiyon bozukluğu geliştiği bilinmektedir. Pulsed wave doku Doppler ile elde edilen sol ventrikül miyokardiyal hareket hızları da transmitral akım hızları gibi artan yaşla birlikte değişir. Yaşlanmaya bağlı sol ventrikül diyastolik fonksiyon azalması, aktif miyokardiyal relaksasyon bozukluğuna bağlı olduğu gibi, sol ventrikül miyokardiyal katılığındaki artışa da bağlıdır. Yaşlanmayla birlikte PWDD ile elde edilen E' ve E'/A'nın küçüldüğü, bölgesel İVGZ'nin uzadığı gösterilmiştir (24). Diyastolik fonksiyonların incelenmesi, sol ventrikül relaksasyonunu, katılığını ve doluş basıncını değerlendirmek amacıyla yapılır. Bu parametreler sadece tanı amaçlı değil, prognozu tahmin etmek ve tedavinin etkilerini değerlendirmek için de kullanılır. Ancak transmitral akımla yapılan diyastolik fonksiyon değerlendirmelerinde kullanılan E hızının ve E/A oranının belirleyicileri, sadece sol ventrikül relaksasyonunun hızı değil, aynı zamanda önyük, sistol sonu volüm ve sol ventrikül diyastol sonu minimal basıncıdır. Bu sebeple E ve E/A değerlerindeki değişiklikler sadece sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarındaki değişikliklere bağlı değildir. Relaksasyon bozukluğu bulunan ventriküllerde E ve E/A değerleri relaksasyon bozukluğunun artan şiddeti ile birlikte giderek küçülmesi gerekirken, relaksasyon bozukluğunun ileri aşamalarında sol atriyum basıncının yükselmesi, doluş paterninin yalancı normalizasyonu ile sonuçlanır. E hızı ve E/A oranı, sol atriyum basıncının artmış olduğu yalancı normal ve restriktif doluş paternlerinde tekrar yükselir. Bu da teşhis, tedavi ve prognostik tahminde kıymetli rolü olan diyastolik fonksiyonların, transmitral akım incelemesi ile belirlenmesinde önemli kısıtlamalar getirir. Pulsed wave doku Doppler ekokardiyografinin bu kısıtlamaları yoktur ve başlıca kullanım alanlarından biri yalancı normal ve restriktif doluş paternlerinin, normal doluş paterninden ayrılmasıdır. Diyastolik fonksiyon bozukluğu olan hastalarda E' normalden önemli ölçüde daha düşüktür. E' hızı, transmitral akımdan farklı olarak, yalancı

normal ve restriktif paternlerde tekrar yükselmeyip, diyastolik disfonksiyonun artan derecesi ile giderek daha da küçülür (25). E'/A' oranı da sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarındaki bozulma ile birlikte progressif olarak küçülür. Pulsed wave doku Doppler yöntemi ile hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı, aort darlığı, hipertrofik kardiyomiyopati ve miyokardiyal tutulum gösteren çeşitli hastalıklarda meydana gelen diyastolik fonksiyon bozukluğu tespit edilebilir. İskemik kalp hastalığında sol ventrikül diyastolik fonksiyonları sistolik fonksiyonlardan önce bozulur ve bu fonksiyon bozukluğu globalden ziyade bölgeseldir. Garcia ve ark. (26) yaptıkları çalışmada, koroner arter hastalarında sistolik fonksiyonlar ve transmitral akım paterni bozulmadan önce PWDD ile iskemik segmentlerde diyastolik fonksiyonların bozulduğunu göstermişlerdir. İskemik segmentlerde E' hızı ve E'/A' oranı küçülmüş, bölgesel İVGZ uzamış olarak bulunmuştur. Miyokardiyal iskemi veya canlılığın belirlenmesi amacı ile yapılan stres ekokardiyografinin değerlendirilmesinde de PWDD tekniğinden yararlanılmıştır. Dobutamin infüzyonu ile S', E' ve A' hızlarında elde edilen artışın, iskemik segmentlerde iskemisi olmayan segmentlere göre daha az olduğu görülmüştür. Canlılığını kaybetmiş segmentlerde ise miyokardiyal hızlardaki artış çok daha düşük olmuştur. Sonuç olarak, stres ekokardiyografi sonuçlarının sağlıklı bir şekilde yorumlanmasına PWDD'nin katkısı olduğu gösterilmiştir (27). Koroner arter hastalarında balon anjiyoplasti öncesi ve sonrasında PWDD ile miyokardiyal hızlar değerlendirilmiştir. Balonun şişirilmesinde sırasında önemli ölçüde azalan sistolik ve diyastolik miyokardiyal hızlar ve ters dönen E'/A' oranı, revaskülarizasyon sonrası tekrar normal değerlere dönmüştür. Buradan revaskülarizasyonun sonuçlarının değerlendirilmesinde de PWDD'den yararlanılabileceği sonucu çıkarılmıştır (28). Miyokardiyal segmentlerden elde edilen S' değerleri, segmenter sistolik fonksiyon değerlendirilmesinde kullanılan bir parametredir. İskemik kalp hastalıklarında bölgesel sistolik fonksiyon bozukluğu PWDD ile belirlenebilir. S' hızı infarkt alanlarında daha düşük bulunmuştur (29). İnfarkt oluşmayan iskemik segmentlerde de S' değerleri kontrollere göre daha düşük bulunmuştur. Dilate

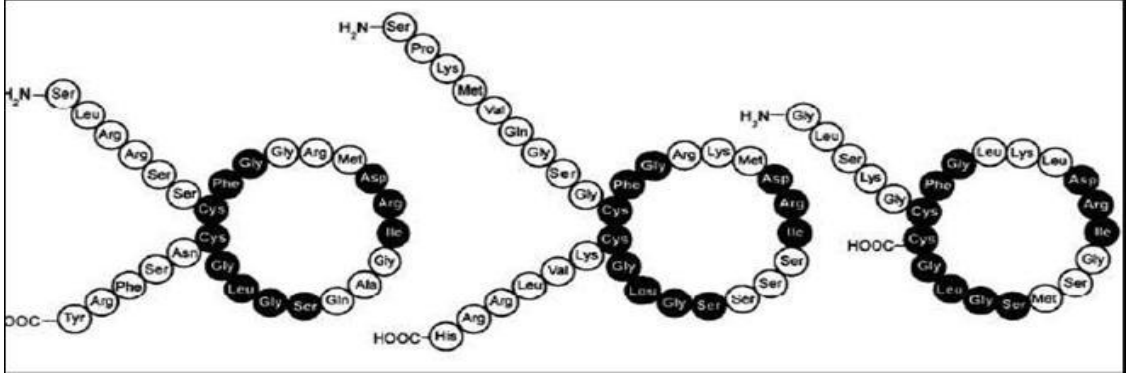
kardiyomiyopati, hipertrofik kardiyomiyopati, valvüler kalp hastalığı veya hipertansif kalp hastalığı bulunan hastalarda da S' değerleri düşük bulunmuştur. Sol ventrikül hipertrofinde diyastolik disfonksiyon geliştiği, klasik yöntemlerle daha önceden yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Ancak, PWDD ile elde edilen diyastolik fonksiyon parametreleri, sol ventrikül kütle indeksi ile daha kuvvetli korelasyon göstermiştir (30). Bu sonuç, sol ventrikül hipertrofisine bağlı diyastolik fonksiyon bozukluğunun tespitinde PWDD'nin klasik yöntemlere karşı daha üstün olduğunu ortaya koymuştur. Ejeksiyon fraksiyonu normal olsa dahi sol ventrikül sistolik fonksiyonundaki çok erken anormallikler, sol ventrikül longitudinal kısalmasının değerlendirilmesi ile tespit edilebilir (31). Mitral annulustan PWDD ile elde edilen diyastolik hızlar da global sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (23). Pulsed wave doku Doppler tekniği, transmitral akım incelemesi ile birlikte değerlendirilerek sol ventrikül diyastol sonu basıncı hesaplanabilmektedir. Mitral akım erken diyastolik hızının, mitral annulustan PWDD ile elde edilen erken diyastolik hıza oranı ( $E/E'$ ), invazif olarak ölçülen sol ventrikül diyastol sonu basıncı ile korele bulunmuştur.  $E/E'$  oranı 10'dan fazla ise sol ventrikül diyastol sonu basıncının 15 mmHg den fazla saptanması duyarlılığının %85 ve özgüllüğünün %77 olduğu gösterilmiştir (32, 33). Pulsed wave doku Doppler'nin geniş kullanım alanları yanında bazı kısıtlamaları da bulunmaktadır. Başlıca kısıtlaması, hedef miyokardiyal segmentin hızının, komşu miyokardiyal segmentin hareketinden ve kalbin rotasyonel hareketinden de etkilenmesidir. Bu kısıtlama, strain ve strain rate gibi yeni yöntemlerle giderilmeye çalışılmaktadır. Bir diğer kısıtlaması, kalbin apeksinin kısmen sabit olmasından dolayı PWDD ile yeterli kalitede incelenememesidir. Ayrıca, tüm Doppler yöntemlerinde olduğu gibi PWDD yöntemi de açı bağımlıdır. Ultrason dalgalarının miyokardiyal harekete paralel ayarlanması gereği, bazen yöntemi zorlaştırmaktadır. Yine yöntemin açı bağımlı olması nedeni ile, kalbin uzun eksen ve kısa eksen boyunca olan hareketlerinin birlikte değerlendirilmesi de mümkün olmamaktadır (34). Sonuç olarak; PWDD tekniği, bazı kısıtlamaları olmasına rağmen geniş

kullanım alanları olan yeni bir ekokardiyografik tekniktir. Özellikle miyokardın bölgesel olarak kantitatif incelenebilmesi bu tekniğin en önemli üstünlüğü olmuştur. Bu özelliği, başta iskemik kalp hastalıkları olmak üzere, birçok hastalık grubunda PWDD tekniğini oldukça popüler kılmıştır. Pulsed wave doku Doppler tekniği, daha farklı hasta gruplarında veya daha farklı amaçlara yönelik olarak kullanılabilir, ufku açık olan bir ekokardiyografik tekniktir.

### **Brain Natriüretik Peptid**

Kalbin bir endokrin fonksiyona sahip olduğu şüpheleri yaklaşık olarak 50 yıl önce atriyumların dilatasyonu ile natriürez olduğunun gösterilmesiyle doğmuştur. Atriyal miyositlerde elektron mikroskobu ile endokrin hücrelerdekine benzer intraselüler granüllerin gösterilmesi kalbin endokrin bir organ olabileceği fikrini desteklemiştir. 1988 yılında Sudoh atriyal natriüretik peptid (ANP) benzeri bir natriüretik peptidin domuz beyninde varlığını göstererek beyin (brain) natriüretik peptid (BNP) adını vermiştir. Takip eden araştırmalarda BNP nin kardiyak miyositlerde sentezlendiği ve ANP ile aynı periferik reseptörleri paylaştığı gösterilmiştir. Bilinen diğer natriüretik peptid olan C-tipi natriüretik peptidin (CNP) kardiyak fonksiyonlara olan etkisinin ise minimal olduğu ve farklı bir mekanizma ile etki gösterdiği düşünülmektedir.

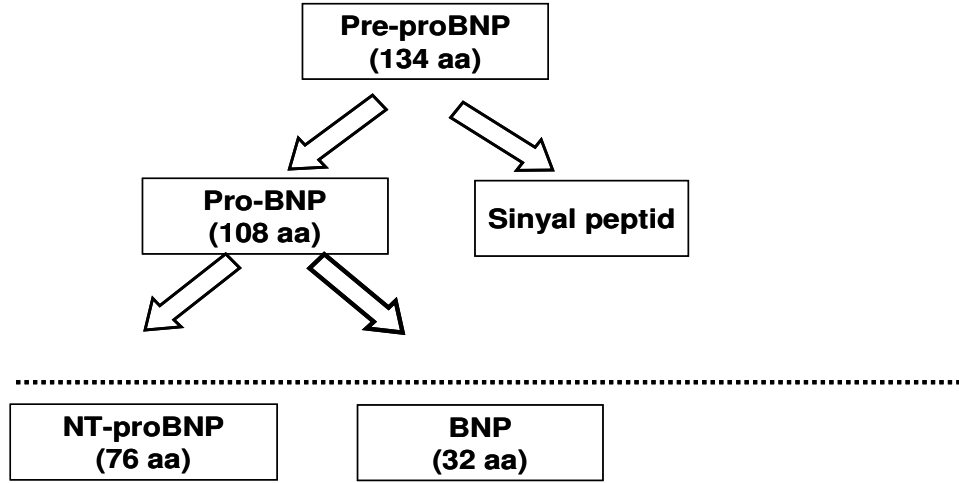
Natriüretik peptidler iki sistein kalıntısı arasında oluşan bir disülfid bağı ile meydana gelen bir halka yapısına sahiptirler. Bu ortak halka yapısı hepsinde aynıdır ve 17 aminoasidi kapsar, reseptörlere bağlanan kısım bu bölgedir. Farklı yan peptid yapıları, söz konusu peptidlerin farklılıklarını ve özelliklerini sağlarlar (Şekil- 3).



**Şekil- 3:** Kardiyak natriüretik peptidlerin yapısı.

ANP ve BNP temelde dolaşımdaki kardiyak hormonlardır. CNP ise vasküler dokular üzerine vazorelaksan ve antiproliferatif etkileri olan bir parakrin faktör olarak davranır (35).

BNP'nin temel kökeni ventriküllerdir. Sol ventrikül gerilimi veya duvar gerginliği, BNP salınımı için primer düzenleyicilerdir. Miyosit içinde sentez edilen prepro-BNP, 134 aminoasidden oluşur. Pro-BNP oluşturmak üzere 26 aminoasitlik bir sinyal peptidi ayrılır. ProANP'nin aksine, proBNP (108 amino asit) granüllerde depolanmaz. Bu yüzden BNP sentezinin ve salgılanmasının akut düzenlenmesi, gen ekspresyonu seviyesinde meydana gelir. Sürekli bir ventriküler genişleme ve basınç artışı olduğunda, pro-BNP fizyolojik olarak aktif hormon olan BNP ile inaktif bir metabolit olan NT-proBNP'ye parçalanır (Şekil-4).



**Şekil-4** : Brain natriüretik peptidin (BNP) kardiyak miyositten sekresyonu, aa= aminoasit, NT-proBNP= N-terminal proBNP

Natriüretik peptidlerin fizyolojik etkilerine hedef dokulardaki yüksek afiniteli reseptörler aracılık eder. Üç tip natriüretik peptid reseptörü (NPR-A, NPR-B ve NPR-C) bilinmektedir. NPR-A ve NPR-B guanilat siklaz sinyal kaskadını kullanırlar ve ikinci mesajcıları siklik guanozin monofosfattır (cGMP). NPR-C ise farklı olarak, guanilat siklaz yolunu kullanmaz; lizozomal degradasyon yoluyla natriüretik peptid yıkımında rol alır. Büyük kan damarlarında yoğun miktarda NPR-A ve az miktarda NPR-B bulunur. Beyinde daha çok NPR-B reseptörleri vardır. NPR-A reseptörüne afinitesi en yüksek olan ANP, sonra BNP ve en az CNP'dir. NPR-C, natriüretik peptidlerin bilinen fizyolojik etkilerini oluşturmayan üçüncü reseptör tipidir. Bunun dolaşımdan natriüretik peptidlerin uzaklaştırılmasında ve plazma konsantrasyonlarının düzenlenmesinde önemli rol oynadığı ve böylece plazma natriüretik peptidlerin konsantrasyonunda uygunsuz büyük dalgalanmaların oluşumunu önleyen hormonal bir tampon

sistemi olarak görev yaptığı düşünülmektedir. Natriüretik peptidlerin NPR-C'ye afinitesi benzer düzeydedir.

Natriüretik peptidlerin bağlanması sonrasında, ligant-reseptör kompleksi hücre içine alınır ve natriüretik peptidler 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 miyositler, böbrek epitel hücreleri ve fibroblastlarda yoğun olmak üzere akciğer, adrenal bezler, sindirim sistemi ile beyinde bulunur. Bu enzime en yüksek afinitiyi CNP gösterir, onu ANP ve BNP izler (36). Bununla birlikte, nötral endopeptidazın düzenlediği yıkımın BNP'nin baskın metabolik yolu olduğu görülmektedir. En kısa biyolojik yarı ömür, ANP için (yaklaşık 3 dakika) bildirilmiştir ve bunu 20 dakikalık yarılanma ömrüyle BNP izler. Nt-proANP yaklaşık 1 saat, Nt-proBNP ise yaklaşık 1-2 saatlik yarılanma ömürlerine sahip oldukları gösterilmiştir (37).

ProBNP'nin aminoterminal bölgesinin 76 aminoasitlik kalıntısı Nt-proBNP yakın zamanda tespit edilmiş ve kardiyak fonksiyonlardaki bozulma sonucu plazma seviyelerindeki artış gösterilmiştir. Normal hastalarda plazma seviyeleri BNP ile benzerken, kardiyak fonksiyonların bozulmasıyla Nt-proBNP seviyeleri BNP'ye göre daha hızlı ve daha yüksek miktarda artmaktadır. Nt-ProBNP, BNP'ye oranla daha yüksek stabilite ve daha uzun yarılanma ömrüne sahip olması nedeniyle daha spesifik bir marker olarak düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda BNP gibi Nt-proBNP'nin de ventriküler volüm ve basınç yüklenmesinin ve ventrikülün özellikle iskemik hasarlanmasının kuvvetli bir belirteci olduğu ortaya konulmuştur. Günümüzde biventriküler volüm ve basınç yüklenmesinin ve ventriküler hasarlanmanın teşhisinde, tedavi planlanmasında, tedavi takibinde, yüksek riskli grupların belirlenmesinde ve mortalite ve morbiditenin öngörülmesinde yardımcı bir biyokimyasal parametre olarak kullanılmaktadır (38).



### **BNP ve NT-proBNP Arasındaki Farklar**

- NT-proBNP kan konsantrasyonu BNP'ye göre 20-50 kat daha yüksektir.
- NT-proBNP değerleri pozisyonla değişmez.
- NT-proBNP kan yarı ömrü daha uzundur.
- NT-proBNP için alınan kan örneği oda sıcaklığında 3 gün stabil kalabilir.
- Ventriküler fonksiyon bozukluğunda NT-proBNP salınımı daha fazladır. Sol ventrikül fonksiyon bozukluğunda NT-proBNP > BNP (2-10 kat)
- NT-proBNP, BNP'ye göre glomeruler filtrasyon oranından (GFR) daha fazla etkilenir. (60 ml/dk/m<sup>2</sup> GFR'de kalp yetersizliği tanısındaki doğruluk derecesi azalır.)

**Koroner Arter Hastalığında BNP:** Koroner arter hastalığında iskemik hasarı saptamak için biyokimyasal belirteçlere sıkça başvurulur. Örnek olarak kreatin kinaz, kreatin kinaz MB fraksiyonu, laktat dehidrogenaz ve troponinler sayılabilir. Tüm bu belirteçlerin ortak özelliği nekroza uğramış hücrelerden salınmış olmalarıdır. Bu markırlardan farklı olarak BNP sadece nekroza uğramış miyokard dokusundan salınmamaktadır. BNP canlı dokudan ventrikül yüzey geriliminin artması sonucu salınmaktadır ve kalpte düzenleyici bir mekanizmanın unsuru olduğu düşünülmektedir. Buradan hareketle BNP'nin koroner arter hastalığında iskeminin ciddiyetini daha doğru olarak yansıtacağı varsayılmıştır (39). BNP'nin bu özelliği ortaya konduktan sonra çeşitli klinik çalışmalarla BNP'nin koroner arter hastalığında prognoz ile ilişkisi araştırılmıştır. Kikuta ve arkadaşlarının (40) yaptığı klinik çalışmada; göğüs ağrısı ile başvuran hastalar üç gruba ayrılmış ve kararsız angina pectoris grubunda saptanan BNP değerlerinin kararlı angina ve kontrol grubundan yüksek olduğu görülmüştür. Daha sonra yapılan çok sayıda klinik çalışmada BNP'nin akut koroner sendromlarda önemli bir prognostik değer taşıdığı anlaşılmıştır (41). Akut ST elevasyonlu miyokard infarktüsü (MI) tanısıyla hastaneye yatırılan hastalarda, erken dönemde saptanan BNP yüksekliğinin kontrol grubuna göre erken dönem mortalite artışıyla birlikte olduğu saptanmıştır. BNP düzeyi yüksek olan grupta hastane içi kalp yetersizliği gelişimi ve ani kardiyak ölüm insidansı daha fazla

bulunmuştur. Akut koroner sendromlardaki erken dönemde BNP artışının miyokard nekrozundan çok iskemiye maruz kalmış miyokard doku miktarı ile bağlantılı olabileceği söylenmektedir. Bu nedenle BNP'nin akut koroner sendrom öntanısıyla başvuran hastalarda risk sınıflaması yapılırken akılda tutulması gerektiği vurgulanmaktadır (42).

Ventriküler duvar stresi; kardiyak siklus süresince, her birim ventrikül kitlesine düşen hacim olarak tanımlanmaktadır. Duvar stresi myokardın oksijen tüketimi ile yakından ilgili olup, akut infarktın genişlemesi ve ventrikül dilatasyonunun gelişiminde önemli rolü vardır. İnfarktüs ile birlikte bu bölgenin kontraksiyonlarının azalması sonucu canlı segmentlerin iş yükü artar. Bunlar daha güçlü kasılabilmek için miyosit sayısı artmaksızın, hipertrofiye uğrarlar. Adrenerjik uyarı ve diyastol sonu basıncın artışı, atım hacmini normal değerlerde tutar. Başlangıçta hemodinamik stabilizasyonu sağlamayı amaçlayan bu kompensatuvar mekanizma, erken evrede intrakaviter sistolik basıncı ve diyastolik volümü artırarak genişlemeyi hızlandırır. Geç evrede ise hipertrofik segmentlerin aşırı yüklenmesi sonucu fonksiyonlarını kaybetmeleri ile ventrikül genişler, volümü daha da artar. Bu şekilde miyozit kaybının devam etmesi progresif ventrikül dilatasyonu ve disfonksiyonuna neden olur (39). Akut MI sonrası prognozun en güçlü göstergeleri; sistolik fonksiyon bozukluğunun derecesi, KAH'nın yaygınlığı ve kalp yetersizliğinin varlığıdır (39). Akut MI'dan hemen sonra sırasıyla sempatik sistem ve Renin Anjiotensin Aldosteron Sistemi (RAAS) aktive olmaktadır. İnfarktüsten birkaç gün sonra, her iki sistemin aktivasyonunun şiddeti azalırken, sol ventrikül fonksiyonları bozuk olanlarda, plazma anjiyotensin-II ve noradrenalin düzeyleri uzun süre yüksek kalmaya devam etmektedir. Nörohormonal aktivasyon başlangıçta kompensatuvar değişikliklere yol açmaktadır. Ancak aynı zamanda remodelling sürecinin de önemli bir bileşenidir. Aldosteron, norepinefrin, plazma renin, atriyal natriüretik faktör ve beyin natriüretik faktör düzeylerinin takip edildiği çalışmalarda nörohormonal aktivasyon düzeyinin yüksekliği kötü prognoz lehine yorumlanmıştır (43). MI sonrası bölgesel miyokard performansındaki

değişiklikler klinik ve ekokardiyografik olarak değerlendirilemeyebilir. Bölgesel duvar gerilimi ile BNP salınımının artması nedeniyle, progresif sol ventrikül dilatasyonunu öngörmeye ve MI sonrası erken ve geç dönem risk sınıflamasında BNP düzeyi ölçümünün pratik ve güvenilir bir yöntem olabileceği düşünülmüştür (44). Nitekim, BNP'nin prognozu öngörmeye sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonu ve Killip sınıflamasından daha güçlü bir parametre olduğunu saptayan çalışmalar mevcuttur (45).

**Kalp Yetersizliğinde BNP:** Orta veya ileri kalp yetersizliğini klinik muayene ile saptamak nispeten kolaydır. Ancak hafif, asemptomatik kalp yetersizliğinin tanısını koymak güçtür. 45 yaş üzerindeki bireylerin %3'ünde sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu söz konusudur ve bu olguların yarısının hastalık ile ilişkili yakınması yoktur (46).

SOLVD (Studies of Left Ventricular Dysfunction) çalışmasında sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu olup yakınmasız seyreden hastalarda renin anjiyotensin sistemi aktivasyonu olmaksızın natriüretik peptid yükselmesiyle karakterize hümoral aktivite artışının olduğu bildirilmektedir (47).

Maisel (48) dispne yakınması ile başvuran hastalarda yatak başı hızlı BNP düzeylerini ölçmüş, klinik ve laboratuvar bulguları ile kalp yetersizliği tanısı konan hastalarda BNP düzeyini 1076 pg/ml, kalp yetersizliği olmayanlarda 38 pg/ml, kalp yetersizliği alevlenmesi olmayan ancak ventrikül disfonksiyonu gelişmiş hastalarda 141 pg/ml, akciğer hastalığı tanısı alanlarda ise 86 pg/ml saptamıştır. Yine aynı çalışmada New York Heart Association (NYHA) sınıfı ile BNP düzeyleri arasında doğru orantı saptanmıştır. Dispneye yol açan başka hastalıkları olan hastalarda ise BNP düzeyi 46 pg/ml bulunmuştur. Bu araştırmanın sonuçlarına göre BNP düzeyi için 80 pg/ml sınır alındığında kalp yetersizliği tanısında BNP'nin sensitivitesi %98, spesivitesi %92 bulunmuştur.

Plazma BNP düzeyi, kalp yetersizliği tanısı için, AHA/ACC'nin ilgili kılavuzlarında yer alan kıymetli bir tanı aracıdır. Bununla birlikte kalp yetersizliği tanısını koymada plazma BNP düzeyi değerlendirilirken; hastanın yaşı, cinsiyeti, böbrek fonksiyonları, eşlik eden hastalıklar ve doğum kontrol ilaçları kullanımı

gibi durumlar göz önünde bulundurulmalıdır (49). Sonuç olarak, kalp yetersizliğinin erken evrelerde tanısının ve tedavisinin, klinik kalp yetersizliğinin ortaya çıkmasını durdurabileceği ya da geciktirebileceği anlaşıldıkça, BNP'nin tanısal açıdan önemi daha da artacaktır.

Kalp yetersizliği tedavisini yoğunlaştırmanın, serum BNP düzeyini düşürdüğü bilinmektedir. Serum BNP düzeyi sol ventrikül hemodinamik fonksiyon bozukluğu ciddiyetini yansıttığından, serum BNP düzeyini düşüren tedavinin sol ventrikül yükünü hafiflettiği, sol ventrikül duvar stresi ve kalp kası oksijen gereksinimini azalttığı varsayılır. Bu durum tedrici kalp kası fonksiyon kaybının azaltıldığı şeklinde yorumlanmaktadır. Hastanın kalp yetersizliği etkin şekilde tedavi edildiğinde plazma BNP düzeyinin sol ventrikül hacim yükü ve geriliminin azalmasına paralel olarak düşmesi, kalp yetersizliği tedavisinin etkinliğinin plazma BNP düzeyi ile izlenebileceğini düşündürmektedir. Tedavi sonrası plazma BNP düzeyi azalıyor ise tedavi etkin, düzey değişmiyor ya da artıyorsa ventrikül stres altında kalmaya devam ediyor, şeklinde düşünülebilir (50).

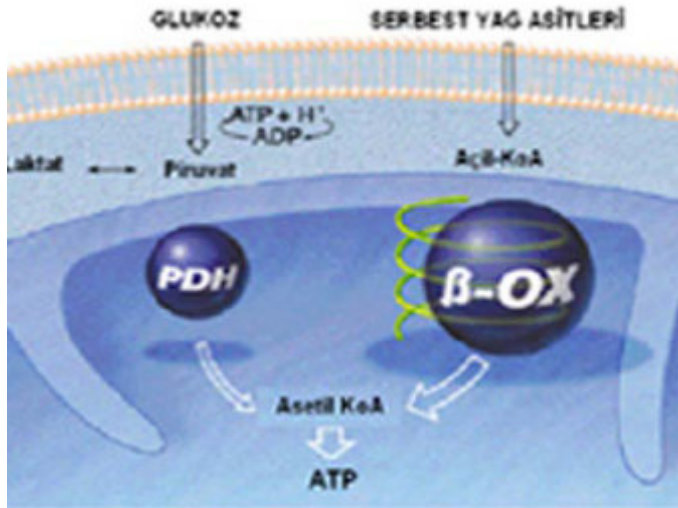
Maeda ve arkadaşları (51), 102 ciddi kalp yetersizliği bulguları olan hastada optimal tedavi öncesi ve tedavinin 3. ayında nörohormonal belirteçleri takip etmişlerdir. Tedaviye rağmen plazma BNP ve IL-6 düzeylerinde yüksekliğin devam etmesinin, kalp yetersizliği mortalitesi için bağımsız bir tahmin değerine sahip olduğunu saptamışlardır. Bu çalışmada, sol ventrikül EF'de ve hastanın şikayetlerinde düzelme olsa bile, yüksek plazma BNP ve IL-6 düzeylerinin kötü prognozu belirtmesi, kalp yetersizliği tedavisinin klinik iyileşme yerine, nörohormonal aktivasyon göstergeleri kılavuzluğunda yapılmasının daha yararlı olacağını düşündürmüştür.

## İskemik Kalp Hastalığında Metabolik Tedavi ve Oksidatif Stres

İskemik kalp hastalığının (İKH) önemi sadece toplumda sık görülen bir hastalık olmasından değil aynı zamanda ölümcül ve hayat kalitesini düşürücü bir hastalık olmasından kaynaklanır. Türkiye’de yaklaşık 2.5 milyon kişide İKH bulunduğu tahmin edilmekte olup yılda 160 bin kişi İKH’ye ikincil olarak ölmekte ve her sene 100 bin yeni hasta mevcut hasta sayısına eklenmektedir (52). Miyokard iskemisi, miyokardın ihtiyaç duyduğu oksijenin, çeşitli nedenlerle karşılanamaması olarak tanımlanabilir. Miyokard iskemisiyle mücadele İKH tedavisinin temel noktalarından birini oluşturur. Anti-iskemik veya antianginal olarak sınıflandırılan beta blokerler (BB), kalsiyum kanal blokerleri (KKB) ve nitratlar onlarca yıldır bu amaçla kullanılmaktadırlar. Hemodinamik etkili ajanlar olarak da bilinen bu ilaçların temel işlevi miyokarda sunulan oksijen miktarını artırmak ve/veya miyokardın oksijen tüketimini azaltmak ve bu şekilde oksijen tüketimi ile oksijen sunumu arasındaki dengeyi düzenlemektir. Bu düzenleme daralma olan bölgede koroner arterlerin genişletilmesi (nitratlar ve KKB’ler), kalbin ön ve ard yükünün azaltılması (nitratlar, KKB’ler), kalp hızı ve kalp kontraktilesinin azaltılması (BB’ler ve non-dihidropiridin grubu KKB’ler), darlık bölgesindeki spazmın çözülmesi (nitratlar ve KKB’ler), ve kollateral akımın artırılması (nitratlar) gibi değişik hemodinamik parametreler üzerindeki olumlu etkilerle gerçekleşir. Miyokard iskemisi gelişiminde hemodinamik bozuklukların önemi yadsınamamakla birlikte iskemi miyokard metabolizmasında da ciddi değişikliklere yol açmaktadır.

**Miyokard Metabolizması:** Kalpte ATP’nin uzun süre depolanması söz konusu değildir. İstirahat halindeki kalpte 10-15 sn içinde tüm ATP havuzu yenilenir. Normal koşullarda (kalbe sunulan oksijenin yeterli olduğu/aerobik ortam) kalbin ihtiyaç duyduğu ATP başlıca 2 yoldan elde edilir. Birincisi yağ asitlerinin ikincisi ise glukozun oksidasyonudur. Yağ asitleri (özellikle uzun zincirli olanlar) miyokarda alındıktan sonra miyositlerin sitoplazmasında yağ-açıl CoA haline dönüştürülür. Ardından mitokondriyumda beta oksidasyona maruz

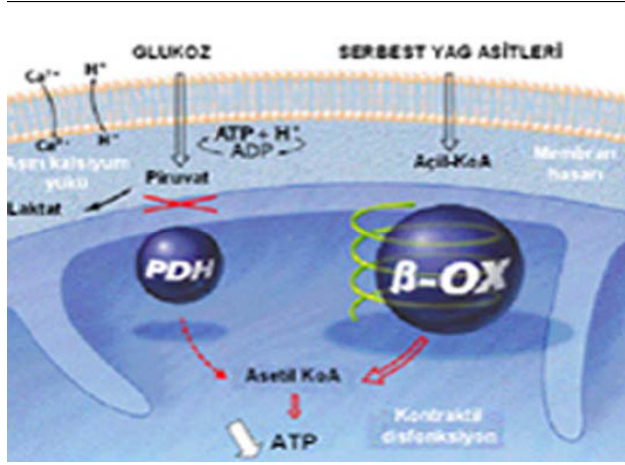
kalırlar ve bu işlem sonucunda Asetil CoA oluşur. Kalp kası hücresi tarafından alınan glukoz da benzer bir süreçten geçip Asetil CoA haline gelir. Normalde miyokard hücresine alınan glukoz ya glukojen olarak depo edilir ya da glukoliz yoluyla piruvat dehidrogenazın katalize ettiği bir reaksiyonla sitoplazmada piruvata çevrilir. Piruvat mitakondriyuma alındıktan sonra piruvat dehidrogenaz enziminin katalizlediği bir işlemle Asetil CoA'ya dönüşür. İster yağ oksidasyonu ile ister glukoz oksidasyonu ile oluşmuş olsun elde edilen Asetil CoA Krebs siklusuna girer ve ATP oluşumu gerçekleşir. Kalp kasında üretilen ATP'nin %60-90'ı yağ asidi oksidasyonundan, kalan %10-40'ı ise glukoz oksidasyonundan elde edilir. Enerji substratı olarak kalbin neden yağ asitlerini tercih ettiği sorusunun cevabı yağ asitlerinin ATP üretme performansının daha yüksek olmasıdır. Yağ asitleri ve glukoz oksijen tüketimi açısından karşılaştırıldığında, glukoz kullanıldığında ve 1 oksijen molekülü harcanarak 6.3 ATP elde edilirken, yağ asidi kullanıldığında 1 oksijen molekülü harcanarak elde edilen ATP miktarı 5.3 olarak belirlenmiştir. Dolayısıyla yağ asitleri için ATP üretiminde daha yüksek performansa sahip olmalarına karşın bu performansa ulaşırken daha fazla oksijen tüketilmektedir (Şekil-5)



**Şekil-5:** Normal koşullarda kardiyak metabolizma (53)

**İskemide Miyokard Metabolizması:** Orta ve ciddi iskemi durumunda miyokardın (ortamda azalan oksijen nedeniyle) oksijen tüketimi açısından daha ekonomik bir yol olan glukozu substrat olarak seçmesi akılcı görünmektedir. Piruvat sentezindeki artışa rağmen piruvatın asetil CoA'ya dönüşümünde beklenen artış gerçekleşemez. Bunun başlıca nedeni iskemik koşullarda yağ asidi oksidasyonu sonucunda oluşan asetil CoA'nın piruvat dehidrogenaz enzimini inhibe etmesidir. Hipoksik durumlarda oksijen sarfiyatı açısından pek de ekonomik bir yakıt olmayan yağ asitlerinin kullanımı göreceli olarak azalsa da yağ asidi oksidasyonu halen miyokard metabolizmasının büyük kısmını oluşturmaya devam eder. Bu durum zaten oksijenin az olduğu bir ortamda yüksek oksijen tüketiminin devamı gibi bir dezavantajın yanı sıra miyokard için zararlı olabilecek başka etkilere de sahiptir. Artan glukolizle birlikte yüksek değerlere ulaşan, ancak piruvat dehidrogenaz enzimi inhibe olduğu için asetil CoA'ya dönüşümü azalan piruvat, laktik asit dehidrogenaz enzimi aracılığıyla laktata dönüşür. Normal oksijenli koşullarda laktatı piruvata çeviren laktik asit dehidrogenaz enzimi çift yönlü çalışan bir enzimdir ve iskemi durumunda piruvatı laktata çevirir. Başka bir deyişle normoksik koşullarda dolaşımdaki laktatı hücre içine alıp piruvata dönüştürerek olumlu yönde kullanan miyokard, iskemi durumunda laktat üreten bir doku haline dönüşerek asidoz gelişim sürecine katkıda bulunur (Şekil-6)

Hücre içi pH'nin düşmesiyle birlikte kalp kası hücrelerinin ATP'nin yıkımından elde edilen enerjiyi kontraktıl fonksiyon için kullanma yetenekleri azalır. Tüm bunlara ilave olarak asidozdan kurtulmak için devreye giren değişik elektron pompa sistemleri çalışırken ATP tüketirler. Bu durumun pratik yorumu hem kontraktılitenin iyice bozulması hem de aritmi gelişmesi için son derece uygun bir zeminin hazırlanmış olduğudur.

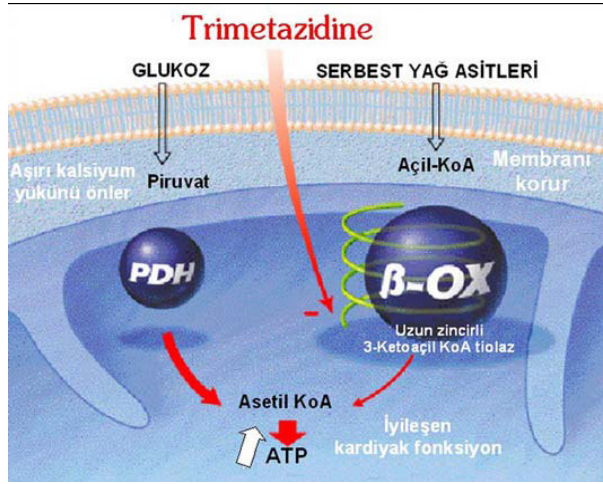


**Şekil-6:** İskemi sırasındaki kardiyak metabolizma (53)

**Trimetazidinin etki mekanizması:** Miyokardın enerji metabolizmasını olumlu etkileyerek değişik iskemi modellerinde kardiyoprotektif etki gösterdiği belgelenen ilaçlardan bir tanesi trimetazidindir. (Trimetazidine (1-[2,3,4-trimethoxybenzyl] piperazine dihydrochloride). Trimetazidinin miyokard metabolizmasındaki yağ asidi oksidasyonu aşamasında etkili olduğu öngörülmüyor olsa da uzun yıllar etki mekanizması tam olarak izah edilememiştir. Nihayet 2000 yılında Kantor ve ark.(53) “çalışan izole rat kalbinde” trimetazidinin yağ asidi beta oksidasyon yolunun son enzimi olan uzun zincirli 3-ketoaçil koenzim A (CoA) tiolazı (pratikte 3-KAT inhibisyonu olarak tanımlanıyor) selektif olarak inhibe ettiğini göstermişlerdir (Şekil-7). Aynı çalışmada Trimetazidin’in neden olduğu uzun zincirli 3-KAT inhibisyonu sonrasında piruvat dehidrogenaz enzimi aktivasyonunda belirgin artış olduğu ve buna ikincil glukoz oksidasyonunun artarak (2 katdan fazla), miyokard metabolizmasında yağ asidi kullanımından glukoz kullanımına doğru bir kayma meydana geldiği gösterilmiştir. İskemi sırasında yağ asidi oksidasyonunun olası zararları göz önünde bulundurulduğunda trimetazidin kullanımıyla birlikte antiiskemik etkinin yanı sıra miyokardın kontraktıl yeteneğinde artış ve aritmi potansiyelinde azalma beklemek akılcı görünmektedir. Diğer yandan doğuştan yağ asidi oksidasyon



enzimlerinin yokluğunda yağ asidi metabolizma yan ürünlerinin birikimine bağlı ölümcül kardiyomyopati ve ritim bozuklukları geliştiği eskiden beri bilinmektedir. Klinikte kullanılan dozlarda ise trimetazidin ile 3-KAT enzim aktivitesi %20-40 oranlarında inhibe edilmektedir. Bu oranlarda gerçekleşen inhibisyona bağlı olarak hücre içinde biriken yağ asidi metabolizması ara ürünlerinin toksik etki oluşturacak düzeye ulaşmadığı, ayrıca fosfolipidlerin hücrenin membranındaki çevriminin hızlandırılması yoluyla kullanılarak birikimlerinin önlendiği gösterilmiştir. Metabolik olarak sayılan özellikleri taşıyan trimetazidin hemodinamik etkili antiiskemik ajanlardan farklı bir özelliği de kan basıncı ve diğer hemodinamik parametreler üzerinde belirgin bir etkisinin bulunmamasıdır (54).



**Şekil-7:** Spesifik bir metabolik etki metabolizması (53)

**Oksidatif Stresin Rolü:** Oksijenin kısmi indirgenmesiyle oluşan süperoksit radikali, hidrojen peroksit ve hidroksil radikali gibi aktive olmuş oksijen türleri oldukça reaktiftir ve kalp gibi organlarda toksik etkilere yol açar. Moleküler, hücresel ve doku düzeyindeki oksidatif hasarın en aza inebilmesi için oksidanlar ve antioksidanlar arasında bir denge sağlanmalıdır. İzole edilmiş kalplerde yapılan çalışmalarda, oksijen radikali oluşumuna yol açan her olayın,

yüksek enerjili fosfatlarda azalmaya, kontraktıl fonksiyon kaybına ve yapısal anormalliklere neden olduğu gösterilmiştir (55). Ateroskleroz için risk faktörleri olan hiperlipidemi, diyabet, hipertansiyon, sigara ve yaşlanma gibi etkenler, endotel, vasküler düz kas hücresi ve adventisyal hücrelerden reaktif oksijen türlerinin salınmasına yol açar. Bu reaktif oksijen türleri de aterogenez sürecinde rol alan birçok önemli olayı başlatır. Oksidatif stresin etkilediği en önemli hastalıklardan biri kalp yetersizliğidir. Kalp yetersizliği gelişen hastalarda süperoksiddismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz ve E vitamini gibi miyokardiyal antioksidanlar azalırken; serbest oksijen radikallerinin ve oksidatif stresin arttığı gösterilmiştir (55). Son dönem kalp yetersizliği olan hastalarda olduğu gibi, miyokard infarktüsü geçiren hastalarda da miyokardın infarkt bölgelerinde miyositlerin apoptozu söz konusudur. Serbest oksijen radikallerinin rolünün doğrudan gösterildiği kardiyak sorunların başında reperfüzyon hasarı gelmektedir. Reperfüzyon hasarı, tıkanmış koroner arterin açılmasından sonra iskemik olan alana oksijenli kanın gelmesinin yarattığı olaylar zincirini takiben paradoksik olarak miyokard hücre hasarının artmasıdır. Bu olay kalpte geri dönüşebilir (miyokardiyal stunning) olabileceği gibi, geri dönüşülemez (miyokard infarktüsü) olayların başlangıcı da olabilir. Hasar oluşumunda hücrenel mekanizma olarak, koroner endotel hücreleri, dolaşımdaki kan hücreleri ve kardiyak miyositlerden artmış serbest oksijen radikali oluşumu sorumlu tutulmaktadır (Şekil-8).



**Şekil-8:** Kalp yetersizliğinin gelişmesinde oksidatif stresin rolü

Deneysel çalışmalarda trimetazidinin tavşan ve köpek kalbinde koroner arter oklüzyonu sırasında oluşan ST segment elevasyonunu azalttığı ve in vitro olarak düşük kan akımı ile oluşturulan iskemide hücre içi asidozu kalsiyum yükünü serbest radikal hasarını azaltarak kardiyoprotektif etki sağladığı gösterilmiştir (55).

**Trimetazidin ile Yapılan Klinik Çalışmalar:** Trimetazidinin antianginal etkinliği birçok plasebo kontrollü çift-kör çalışmada araştırılmıştır. Efor anginası olan hastalarda plaseboya göre trimetazidin egzersiz süresini ve 1 mm'lik ST segment depresyonu oluşana kadar geçen süreyi arttırmıştır. Kronik kararlı

anginası olan hastaların anginal atak sayıları ve nitrogliserin ihtiyaçları trimetazidin kullandıkları dönemde yaklaşık %50 oranında azalmış ve egzersiz testlerine toleransları artmıştır (56). Bir aylık trimetazidin (oral olarak günde 3 defa 20 mg) tedavisi ile haftalık angina sıklığını anlamlı şekilde azaltırken toplam iş kapasitesini de %62 oranında arttırmıştır (57).

Trimetazidin'in kararlı angina pectoris hastalarındaki etkisi beta bloker ve kalsiyum kanal blokeri gibi geleneksel ilaçlar ile benzer bulunmuştur. Trimetazidin European Multicenter (TEMS) çalışmasında trimetazidin propranolol ile karşılaştırılmıştır. Kararlı anginası olan 149 erkek hasta üç aylık propranolol ve trimetazidin tedavisine randomize edilmiştir. ST segment depresyonuna ve semptomatik anginanın oluşmasına kadar geçen sürenin değerlendirildiği bu çalışmanın sonunda kararlı angina tedavisinde trimetazidin propranolol kadar etkili bulunmuştur (58).

Klinik çalışmalar hemodinamik ve metabolik ajanlar ile yapılan kombinasyon tedavisinin daha iyi tolere edildiğini ve hemodinamik ajanlar ile yapılan kombinasyonlar kadar etkili olduğunu göstermiştir (59). Geleneksel antianginal tedaviye (uzun etkili nitratlar, kalsiyum kanal blokerleri ya da beta blokerler) eklenen trimetazidin ile angina yakınmalarının sayısında anlamlı bir azalma olmuş ve egzersiz testinde iskemi bulgularının oluşması gecikmiştir (60). Beta bloker tedavisine rağmen yakınmaları devam eden kararlı angina hastalarına trimetazidin eklenmesi isosorbid dinitrat ile yapılan kombinasyona göre daha etkili bulunmuştur (61).

Polonya'da yapılan çok merkezli, randomize, çift-kör, kontrollü klinik çalışmada, TRIMPOL II (TRIMetazidine in POLand), kararlı anginası olan 426 hasta metoprolol tedavisine ilave olarak trimetazidin ve plaseboya randomize edilmiştir. Trimetazidin ve metoprolol kombinasyonu egzersiz testindeki 1mm'lik ST depresyonu gelişme zamanını, toplam iş gücünü ve angina gelişme zamanını anlamlı şekilde uzatmıştır. Subjektif olmakla birlikte angina sıklığı ve nitrat tüketimi azalmıştır. İlave tedavi olarak verilmesine rağmen trimetazidin plaseboya benzer şekilde tolere edilmiştir (62).

Koroner arter hastalığı prevalansı yaş ile birlikte artmaktadır ve ortalama yaşam süresi uzadıkça koroner arter hastalığı ile ilgili problemlerle daha sık karşılaşılacaktır. Yaşlı hastalar hemodinamik ajanların istenmeyen etkilerine karşı daha hassastırlar ve bu ilaçların kombine edilmesi yaşam kalitelerini bozabilmektedir. TRIMPOL-I çalışmasının alt grup analizinde yaşları >65 olan 71 hasta incelenmiştir. Daha önceden almakta oldukları tedaviye (nitrat, BB veya KKB) 4 hafta süreyle eklenen trimetazidin egzersiz süresini, 1 mm ST depresyonu olana kadar geçen süreyi ve toplam iş gücünü artırmıştır. Angina atakları ve nitrat tüketimi azalırken ilaca bağlı bir yan etki gözlenmemiştir (63).

Tüm bu çalışmalar trimetazidinin antianginal ve antiiskemik etkinliğini göstermekle birlikte az sayıda hasta üzerinde yapılmaları bunların dezavantajıdır. Yakın zamanda yayınlanan bir meta-analizde, 1985-2001 yılları arasında trimetazidin ile yapılan 12 klinik çalışmanın değerlendirilmesi yapılmıştır (64). Yaklaşık 1000 hastayı içeren bu meta-analizde; hem monoterapide hem de kombinasyon tedavisinde trimetazidinin koroner arter hastalarında haftalık anginal atak sayısını anlamlı şekilde azalttığı gösterilmiştir. Egzersiz testi parametreleri incelendiğinde trimetazidinin 1 mm ST depresyonuna kadar geçen süreyi de anlamlı biçimde uzattığı belirlenmiştir.

Akut miyokard infarktüsü (AMİ) ile oluşan reperfüzyon hasarına trimetazidinin etkisi European Myocardial Infarction Preject-Free Radicals (EMIP-FR) çalışmasında incelenmiştir (65). Uluslararası yürütülen bu büyük çalışmaya 19.725 hasta alınmıştır. Hastalar semptomların başlamasından sonraki ilk 24 saat içerisinde plasebo ve trimetazidin (40 mg i.v. bolus sonrası 24 saatte 60 mg) gruplarına randomize edilmiştir. Efor anginasının tedavisindeki net faydasına ve miyokardiyal enerji metabolizması üzerindeki olumlu etkilerine rağmen miyokard infarktüsünden sonra 48 saat boyunca verilen trimetazidin infüzyonu kısa ve uzun dönem mortaliteyi değiştirmemiştir. Mortalitenin azalmamasının nedeni, ilacın reperfüzyon başlamadan önce hedefe ulaşmaması ve dolayısıyla hasarı engellemek için geç kalınması olabilir.

Bununla birlikte EMIP-FR çalışmasından sonra trimetazidinin AMİ 'deki etkilerini araştıran birçok çalışma yapılmıştır.

Çift kör, randomize, plasebo kontrollü küçük bir çalışma, miyokard infarktüsü sonrası egzersiz testinde gelişen ST-segment depresyonunun ve egzersiz kapasitesinin trimetazidin ile iyileştiğini göstermiştir. AMİ ile gelen 44 hastaya en az 5 gün süreyle günde üç defa 20 mg trimetazidin verilmiş, submaksimal efor testinin sonuçları incelenmiş ve pozitif egzersiz testi plasebo grubunda daha fazla bulunurken, trimetazidine verilenlerde 1 mm ST depresyonuna kadar geçen süre ve egzersiz süresi anlamlı olarak daha uzun bulunmuştur (66).

İlk kez AMİ geçiren hastalarda metabolik tedavinin etkinliğini araştıran randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada, oral olarak verilen trimetazidinin ortalama QT dispersiyonunu ( $p=0.034$ ) ve düzeltilmiş QT dispersiyonunu ( $p<0.0001$ ) anlamlı şekilde azalttığı gözlenmiştir. Ancak araştırmacılar bu etkinin klinik sonuçlarının ve mekanizmasının daha ileri çalışmalar ile açıklanmasının gerektiğini vurgulamıştır (67).

Koroner girişim sırasında parenteral olarak verilen trimetazidinin iskemik değişikliklerin gelişimini azalttığı gösterilmiştir (68). Limitation of Infarct Size with Trimetazidine (LIST) çalışmasında AMİ nedeniyle primer anjioplastiye alınan 94 hasta işlem öncesinde intravenöz trimetazidin (40 mg bolus sonrasında 48 saat 60mg/gün infüzyon) ve plasebo tedavisine randomize edilmiştir. Trimetazidin verilenlerde ST segment elevasyonun daha çabuk gerilediği görülmüştür. Ancak duvar hareketlerinde iyileşme, enzimatik infarkt sahasında azalma ve klinik sonuçları plasebodan farklı çıkmamıştır. Araştırmacılar bunu hasta sayısının az olmasına ve düşük riskli hastaların (ilk infarktüs, kalp yetersizliği olmayan) çalışmaya alınmasına bağlamışlardır.

Perkütan koroner girişimlerdeki benzer şekilde koroner arter bypass cerrahi sırasında da trimetazidinin kardiyoprotektif etkileri araştırılmıştır (69). Aortakoroner bypass operasyonuna giden 19 hastaya cerrahiden 3 hafta önce trimetazidin 20 mg başlanmış ve aynı ilaç kardiyoplejik solüsyona eklenmiştir. Reperfüzyondan 20 dk sonra koroner sinüsten ölçülen malonaldehit düzeyinin

trimetazidin grubunda daha düşük bulunması ve ventrikül fonksiyonlarının daha iyi olması nedeniyle, trimetazidin kardiyak cerrahi sırasında reperfüzyon hasarını azalttığı düşünülmüştür. Trimetazidin tedavisiyle kardiyak enzimlerin düşmesi de bu sonucu desteklemiştir. Tünerir ve ark. (70) koroner bypass ameliyatı öncesinde 3 hafta süreyle trimetazidin (60 mg/gün) verdikleri 30 hastada ameliyattan önce, ameliyat bitişinden 5 dk ve 48 saat sonra troponin T düzeylerine bakmışlardır. Trimetazidine grubunda hemodinamik parametreler değişmezken troponin T düzeyleri daha düşük bulunmuştur.

Diyabetik olmayanlar ile karşılaştırıldığında diyabetik hastalarda glukoz alımı ve glikoliz kapasitesi azalırken, yağ asidi oksidasyonu artmış ve pürüvat oksidasyonu bozulmuştur (71). Bu nedenle metabolik yollardan etkili olan trimetazidin diyabetik hastalar için çekici bir ajan olarak gözükümüştür. TRIMPOL-I çalışmasının alt grup analizinde, trimetazidin verilen 50 diyabetik hastada plaseboya göre 1 mm'lik ST depresyonu için geçen sürenin uzadığı ve toplam iş gücünün arttığı saptanmıştır (72). Anginal atak sayısında ve nitrat tüketiminde de istatistiksel anlamlı bir azalma olmuştur. Bununla birlikte Pogatsa çalışmasında (73) metabolik ajanların sadece diyabeti kontrol altına alınanlarda etkili olduğunu belirtmiş ve miyokard metabolizmasında diyabete bağlı değişikliklerin azaltılabilmesi için anti anginal tedavinin yanı sıra antidiyabetik tedavinin insulin ile değiştirilmesini önermiştir.

Koroner arter hastalığına bağlı kalp yetersizliğinde trimetazidin etkinliğini araştıran çalışmalar az sayıda hasta üzerinde yapılmıştır ve klinik sonuçları amaçlanmamıştır. Bununla birlikte bu çalışmalarda trimetazidin ile sol ventrikülün sistolik ve diyastolik disfonksiyonlarının düzelmesi kalp yetersizliği olan hastalarda uzun dönem prognozunu iyi olabileceğini düşündürmektedir (74). Doğumsal kalp yetersizliği modeli olan Syrian kardiyomyopatik hamster'lerde yapılan deneysel çalışmada trimetazidin mortaliteyi azaltması bu konudaki beklentiyi artırmakla birlikte daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır (75) .

İskemik kalp hastalığının gelişiminde ve ilerlemesinde hemodinamik bozuklukların rolü olduğu kadar iskemiye maruz kalan miyokardın

metabolizmasında meydana gelen değişikliklerin de rolü vardır. Hemodinamik parametreleri bozmadan kardiyak enerji metabolizmasının optimize edilmesi iskemik kalp hastalığının tedavisi için henüz yeni bir farmakolojik yaklaşımdır. Bugün ki bilgilerimiz ışığında metabolik ajanlar iskemik kalp hastalığının tedavisinde anti-anginal etkinliği nedeniyle geleneksel hemodinamik ajanların önemli bir tamamlayıcısı, hemodinamik parametreleri etkilememesi nedeniyle de kombinasyon tedavisinde iyi bir seçenek olarak gözükmetedir.

Çalışmamızda iskemik sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu olan hastaların standart tedavilerine eklenen trimetazidine ilacının sol ventrikül fonksiyonu, egzersiz toleransı ve NT-proBNP seviyeleri üzerine olan etkisi araştırılacaktır.



## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı Polikliniğine Mayıs 2007-Mayıs 2008 tarihleri arasında başvuran, sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu olan stabil iskemik koroner arter hastalığı tanısı almış 36 hasta alındı. Her hastaya araştırmanın kapsamı hakkında bilgi verildi ve katılım için onayları alındı. Çalışmamız Helsinki bildiri prensiplerini kapsıyordu. Olguların izinleri alındıktan sonra hikayesi, eşlik eden hastalıkları, kardiyovasküler risk faktörleri, kullandığı ilaçlar kaydedilerek fizik muayeneleri yapıldı. Çalışmaya uygun olan hastaların almakta oldukları standart anti-iskemik ve kalp yetersizliği tedavisine trimetazidin eklenmeden önce hastalar klinik, transtorasik ekokardiyografi ve egzersiz stres testi ile değerlendirilerek bazal NT-proBNP değerleri için venöz kan örnekleri alındı. Total 3 aylık trimetazidin ile (3x20 mg/gün) tedavi sonrası semptomları, fizik muayene, transtorasik ekokardiyografi, egzersiz stres testi ve NT-proBNP düzeyleri ile yeniden değerlendirilme yapıldı. Hastaların değerlendirilmesi klinik değerlendirme, fonksiyonel kapasite (NYHA sınıfı), vital bulgular, yan etkilerin sorgulanması ve standart 12 derivasyonlu EKG ile yapıldı. Ayrıca çalışmadaki tüm bireylerin rutin laboratuvar değerleri çalışma başı ve sonunda alındı. Egzersiz stres testi tüm hastalarda modifiye Bruce protokolüne göre; hastaların fonksiyonel kapasitesini ve iskemi eşiğini değerlendirmek; tedavi ile bu parametrelerin değişikliğini belirlemek için yapıldı. Test sırasında kalp hızı sürekli monitorize edilerek, belli aralıklarla kan basıncı ve 12 derivasyon elektrokardiyografi kaydı alındı. Egzersiz kapasitesi maksimum egzersiz süresi ve maksimum metabolik eşdeğerlik ( METs ) düzeyine göre belirlendi. Pozitif test tipik göğüs ağrısı ve 1 mm ST segment depresyonu olarak tanımlandı. Çalışma boyunca hastalar mevcut standart anti iskemik ve kalp yetersizliği tedavisine devam ettiler.

### **Çalışmaya Dahil Edilme Kriteri:**

1. Koroner arter hastalığı koroner anjiyografi ile saptanan veya
2. Geçirilmiş miyokard enfarktüs tanısı olan hastalar
3. Yeterli ve kaliteli ekokardiyografik görüntü penceresi olan hastalar
4. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu % 50'nin altında olan hastalar
5. Bilgilendirilmiş yazılı olur alma formunu imzalayanlar

### **Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri:**

1. Son 3 ay içinde akut koroner sendrom öyküsü
2. Son 3 ay içinde akut kalp yetmezliği öyküsü
3. Kompleks ventriküler aritmiler ve ciddi aritmiler
4. Son 6 ay içinde serebrovasküler olay öyküsü
5. Son 6 ay içinde kardiyak cerrahi ve /veya perkütan koroner girişim öyküsü
6. Primer miyokard, endokard veya perikard hastalığı olanlar ile primer kapak hastaları
7. Konjenital kalp hastalığı olanlar
8. Kronik böbrek yetersizliği öyküsü olanlar
9. AST ALT ve GGT değerleri normalin 3 katından yüksek olan hastalar
10. Ciddi kronik akciğer hastalığı ve sistemik hastalığı olanlar
11. İlacı tolere edememiş veya ilaca allerjisi olanlar
12. Çalışma protokolüne uyumsuz hastalar.
13. Yetersiz ve kalitesiz ekokardiyografik görüntü penceresi olan hastalar

Çalışmamız; hastalarımızdan birinin çalışmayı tamamlayamadan ölmesi, birinin çalışma süresi içinde bypass olması, birinin ise ilacı düzenli kullanmadığından çalışma dışı bırakılması nedeniyle 33 hasta ile tamamlanmıştır.

**NT-proBNP ve CRP Ölçümleri:** Plazma NT-proBNP ölçümleri Roche Diagnostics'in NT-proBNP kiti kullanılarak Modular Analytics E170'de yapıldı. Sonuçlar pg/ml olarak verildi. Hastaları takip eden ve ekokardiyografik ölçümleri yapan klinisyenin NT-proBNP sonuçlarından haberi yoktu. Ölçüm elektrokemiluminesans immunoassay prensibi ile yapıldı. Bu test 5 pg/ml ile 35000 pg/ml aralığındaki düzeyleri doğru olarak saptayacak özellikteydi. CRP immünokimyasal teknikle ölçüldü.

**Ekokardiyografi:** Standart M-Mode, 2 boyutlu (2D), pulsed Doppler ve doku Doppler ekokardiyografik değerlendirmeler eş zamanlı EKG kullanılarak yapıldı. Transtorasik ekokardiyografi ölçümleri Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti'nin belirlediği şekilde alındı (76). Hastaların sol lateral dekübitüs pozisyonunda parasternal uzun eksen aort kökü, sol atriyum ve sol ventrikül çapları ve sol ventrikül septum ve posterior duvar kalınlıkları ölçüldü. Sol ventrikül diyastol sonu hacmi ve sistol sonu hacmi apikal dört boşluk planda saptanarak, modifiye Simpson yöntemi ile ejeksiyon fraksiyonu hesaplandı. Bölgesel ve global sol ventrikül fonksiyonları Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti'nin belirlediği 16 segment modeline göre değerlendirildi. Her segment görsel skorlama sistemine göre 1-normal 2-hipokinetik 3- akinetik 4- diskinetik olarak derecelendirilerek; global duvar hareket skor indeksi, tüm segment skorlarının toplamının segment sayısına bölünmesi ile hesaplandı. Kapak yetersizlikleri semikantitatif olarak değerlendirildi. "Pulsed" Doppler değerlendirmelerde apikal dört boşluk planda örnekleme volüm mitral kapak uçları arasında, ventrikül doluş akımına paralel olacak şekilde yerleştirildikten sonra zirve erken diyastolik mitral akım hızı (E), zirve geç diyastolik mitral akım hızı (A), E/A oranı, E dalgası deselerasyon zamanı (EDZ) (E tepe noktası ile akımın bazale dönmesi arasında geçen süre), A dalgası deselerasyon zamanı (ADZ) (A tepe noktası ile akımın bazale dönmesi arasında geçen süre), tA (A dalgasının süresi) ölçüldü. Pulmoner ven kayıtları ise renkli Doppler akım ile en iyi akım örneği gözlenip bu akıma dik düşülerek ve maksimal amplitudde sinyaller alınacak şekilde örnekleme volüm sağ üst pulmoner venin içine yerleştirilerek alındı. Pulmoner venöz sistolik ve

diyastolik akımların zirve hızları (PVS ve PVD), zirve pulmoner venöz A geri akım dalga hızı (PVrA) ve pulmoner venöz A geri akım dalga süresi (tPVrA) değerlendirildi. Sol ventrikül izovolümetrik gevşeme zamanı (IVGZ) ise apikal 5 boşluk görüntülemeye örnekleme volümü sol ventrikül çıkış yolu ile mitral orifis arasına yerleştirilerek, ejeksiyon bitişi ile mitral kapağın açılması arasında geçen süre olarak tanımlandı. Miyokardiyal performans indeksi total sistolik zaman süresinden ejeksiyon zamanının çıkarılması ve bulunan değerlerin ejeksiyon zamanına bölünmesi ile elde edildi. Ayrıca cihaz doku Doppler ekokardiyografi (DDE) moduna ayarlanarak, apikal dört boşluk görüntülerde pulse dalga örnek hacmi, mitral lateral ve septal annulusa yerleştirilerek miyokard hızları kaydedildi. Elde edilen görüntülerden sistolik miyokardiyal hız (S'), erken diyastolik (E') ve geç diyastolik miyokardiyal (A') hızları septal ve lateral annulustan ölçüldü. Bu parametrelerin ortalaması alınarak E/E' ortalama değeri hesaplandı. Tahmini pulmoner kapiller kama basıncı (PKKB) doğruluğu kabul edilmiş formüle göre hesaplandı (13).

$$(PKKB=17+(5XE/A)-(0.11 \times IVGZ) \text{ ve } PKKB=1.9+1.24E/E')$$

Ölçümler ve kayıtlar tek araştırmacı tarafından ve soluk verme sonunda 3 ölçümün ortalaması alınarak tek değer şeklinde hasta bilgi kartına yazıldı.

**İstatiksel Değerlendirme:** alışmanın analizinde "SPSS For Windows 13.0 (Chicago,IL)" paket programı kullanıldı. Çalışmada ikili değerler olan bağımlı değişkenler McNemar testiyle karşılaştırıldı. ölüm sonucu elde edilen bağımlı değişkenler (nce- sonra) Wilcoxon testiyle karşılaştırıldı. İgili değer olan değişkenlere ait yüzde ve n sayıları frekans tablolarında verildi. ölüm sonucu elde edilen değerler de ortalama, standart sapma, standart hata gibi değerleriyle birlikte verildi. Çalışmada anlamlılık düzeyi  $P < 0,05$  olarak belirlendi. Sürekli değer olan değişkenler arası ilişkilere korelasyon analizi ile bakılarak ilişkiler pearson korelasyon katsayısı yardımıyla yorumlandı.

## BULGULAR

### Çalışma Grubunun Klinik Özellikleri:

Çalışma grubumuz yaş ortalaması  $62\pm 9$  yıl olan 33 hastadan oluşmaktaydı. Erkek cinsiyet oranı %94 idi. Koroner risk faktörlerinden hipertansiyon % 61, diabetes mellitus % 30, hiperlipidemi % 97 oranında saptandı. Hastaların % 51'i anterior miyokard enfarktüsü geçirmişlerdi (Tablo-3).

**Tablo-3:** Çalışma Grubunun Klinik Özellikleri

Yaş (Yıl)	62±9
Erkek Cinsiyet (%)	94
Koroner Risk Faktörleri	
Hipertansiyon (%)	61
Diabetes Mellitus (%)	30
Hiperlipidemi (%)	97
Obezite (%)	42
Aile Öyküsü (%)	45
Sigara (%)	9
Geçirilmiş BDH (%)	9
KOAH (%)	9
Periferik Damar Hastalığı (%)	12
Anterior MI Öyküsü (%)	51

BDH: Beyin Damar Hastalığı, KOAH: Kronik Tıkaçıcı Akciğer Hastalığı, MI: Miyokard Enfarktüsü. Değerler ortalama  $\pm$  standart sapma ve yüzde (%) olarak verildi.

Çalışma grubunun çalışma başında almakta oldukları medikal tedavileri Tablo-4 'de görülmektedir.

**Tablo-4:** Çalışma Grubunun Medikal Tedavisi

ACEi (%)	63
ARB (%)	18
Diüretik (%)	30
Beta Bloker (%)	66
ASA (%)	91
Klopidogrel (%)	3
Tiklopidin (%)	3
Kumadin (%)	3
Statin (%)	64
Digoksin (%)	9
Spiranolakton (%)	15
Ca Kanal Bloker (%)	21
Amiodaron (%)	3
Nitrat (%)	9
Fibrat (%)	9
Oral Antidiyabetik (%)	24
İnsülin (%)	3

ACEİ: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri, ARB: Anjiotensin Reseptör Blokerleri, ASA: Asetilsalisilikasit. Değerler yüzde (%) olarak verildi.

ACEİ % 63, ARB % 18, beta bloker % 66, diüretik % 30, digoksin % 9, statin % 64, oral antidiyabetik % 24 ve insülin % 3 oranında kullanılmaktaydı. Hastaların 3 aylık izleminde, başta aldıkları standart medikal tedaviye müdahale ihtiyacı olmadı. Bu nedenle çalışma öncesi ve sonrası arasında medikal tedavi yönünden fark yoktu.

Çalışma grubunun hemodinamik ve laboratuvar parametreleri Tablo-5'de verilmiştir.

**Tablo-5:** Çalışma Grubunun Hemodinamik ve Laboratuvar Parametreleri

	Öncesi	Sonrası	p
Kilo (kg)	79±13	79±14	0,9
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	26±3,3	27±3,3	0,8
Sistolik KB (mmHg)	131±20	128±16	0,5
Diyastolik KB (mmHg)	78±10	75±8	0,1
Kalp Hızı (vuru/dk)	75±11	79±11	<b>0,009*</b>
Laboratuvar			
Kolesterol (mg/dl)	191±33	197±40	0,38
LDL-K (mg/dl)	115±30	122±33	0,14
Trigliserid (mg/dl)	158±64	162±65	0,84
HDL-K (mg/dl)	42±10	42±7	0,09
Glukoz (mg/dl)	109±25	116±39	0,17
HbA1c (µIU/ml)	6,9±1	7,1±1,2	0,5
TSH (µIU/ml)	1,5±1,8	1,4±1,7	0,5
Na (meq/l)	140±2	140±2	0,6
Hb (g/dl)	14±1,1	14±1,2	0,9
Ürik asit (mg/dl)	5,7±1,4	5,7±1,3	0,9
Total Protein (g/dl)	7,3±0,4	7,4±0,4	0,5
Albümin (g/dl)	4,8±0,3	4,8±0,3	0,5
CRP (mg/dl)	0,54±0,12	0,54±0,14	0,9
NT-proBNP (pg/ml)	400±430	352±396	0,054

VKİ: Vucut Kitle İndeksi, KB: Kan Basıncı, LDL-K: Düşük Dansiteli Kolesterol, HDL-K: Yüksek Dansiteli Kolesterol, HbA1c: Glikozillenmiş HemoglobinA1, TSH: Tiroid Uyarıcı Hormon, Na: Sodyum, Hb: Hemoglobin, CRP: C-Reaktif Protein, NT-proBNP: N Terminal Probrainnatriuretik Peptid. Değerler ortalama ± standart sapma olarak verildi. p<0.05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



Sistolik ve diyastolik kan basıncı ve vucut kitle indeksi parametreleri arasında tedavi öncesi ve sonrasında fark saptanmazken; kalp hızında anlamlı oranda artış vardı. Hastalarımızın metabolik parametrelerinin kontrolü iyi olup çalışma süresinde bu parametrelerde değişiklik saptanmadı. CRP seviyesinde değişiklik izlenmezken NT-proBNP düzeylerinde istatistiksel anlamlılığa oldukça yaklaşan azalma saptandı (p=0.054).

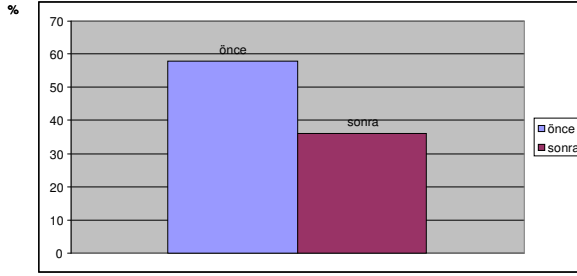
Efor anjina ve efor dispne sıklığında anlamlı oranda azalırken, PND'de anlamlılığa yaklaşan düşme izlendi (Tablo-6).

**Tablo-6:** Trimetazidinin Semptom ve Bulgulara Etkisi

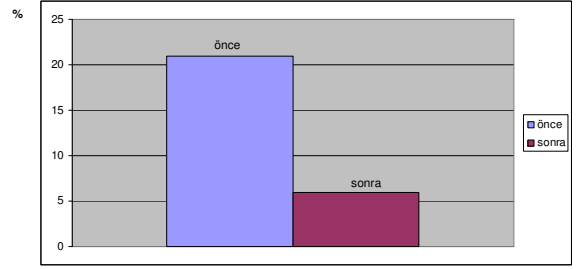
	Öncesi	Sonrası	P
Nefes Darlığı (%)	6	6	1
Efor ile Nefes Darlığı (%)	58	36	<b>0,01*</b>
PND (%)	21	6	0,063
Eforla Göğüs Ağrısı (%)	30	12	<b>0,03*</b>
Gece Öksürüğü (%)	12	6	0,5
Fonksiyonel Kapasite			
Sınıf 1 (%)	82	88	0,5
Sınıf 2 (%)	18	12	0,5
Akciğerde Ral (%)	18	9	0,25

PND: Paroksizmal Nokturnal Dispne. Değerler yüzde (%) olarak verildi. p<0.05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

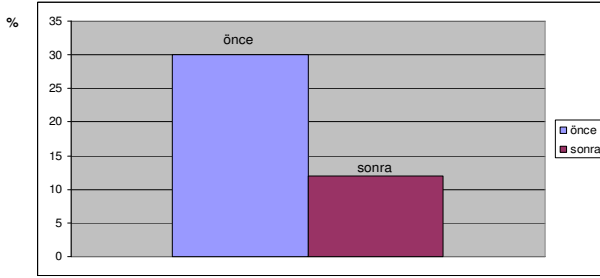
Hastalarımızın stabil hastalar olmaları nedeni ile ortopne, S3 kalp sesi ve periferik ödem hiçbirinde izlenmedi. Egzersiz kapasitesinin belirleyicisi olan maksimum egzersiz süresi (p<0.05) ve maksimum metabolik eşdeğerlik (METs) (p<0,005) parametrelerinde anlamlı iyileşme saptandı. Tedavi öncesi 920 saniye olarak saptanan maksimum egzersiz süresi ve 10.8 olarak saptanan METs değerleri tedavi sonrası 945 saniye ve 11.7 olarak belirlendi. Şekil-9'da trimetazidinin klinik ve laboratuvar bulgulara etkisi gösterilmiştir.



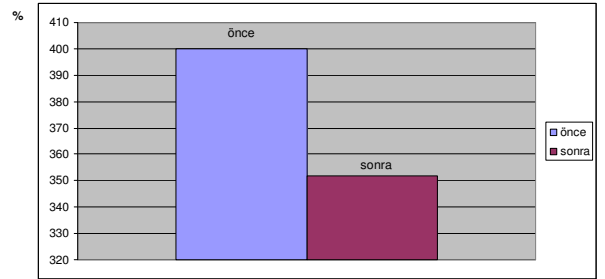
a) Efor ile Nefes darlığı (%)



b) Paroksizmal Nokturnal Dispne (%)



c) Efor ile Göğüs Ağrısı (%)



d) N terminal Probrainnatriüretik Peptid (pg/ml)

**Şekil-9:** Trimetazidin tedavisinin 3 aylık sürede a) efor ile nefes darlığı ( $p<0,05$ ) b) paroksizmal nokturnal dispne ( $p>0,05$ ) c) efor ile göğüs ağrısı ( $p<0,05$ ) d) N terminal natriüretik peptid seviyeleri ( $p=0,054$ ) üzerine etkisi

### Çalışma Grubunun Ekokardiyografik Özellikleri:

3 aylık tedavi ile ortalama sol ventrikül sistol sonu hacim (LVESV), sol ventrikül sistol sonu çapı (LVESÇ), duvar hareket skor indeksi ve miyokard performans indeksinde (MPI) anlamlı oranlarda azalma saptanırken ejeksiyon fraksiyonunda (EF) anlamlı oranda artma izlendi ( $p<0.05$ ). Ortalama sol ventrikül diyastol sonu hacim (LVEDV) ve diyastol sonu çapta (LVEDÇ) ise azalma olmakla birlikte, bu azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo-7).

**Tablo-7:** Trimetazidinin Sol Ventrikül Yapı ve Sistolik Fonksiyon Parametrelerine Etkisi

		Öncesi	Sonrası	p
LVEDV	(cm <sup>3</sup> )	139±57	132±55	0,07
LVESV	(cm <sup>3</sup> )	84±37	76±39	<b>0,0001*</b>
LVEDÇ	(mm)	55±7	54±7	0,06
LVESÇ	(mm)	42±7	40±8	<b>0,002*</b>
EF	(%)	40	44	<b>0,0001*</b>
MPI		0,93±0,35	0,91±0,4	<b>0,046*</b>
Duvar Skor İndeksi		1,92±0,47	1,75±0,5	<b>0,0001*</b>
IVSD	(mm)	12±2	12±2	0,4
PWD	(mm)	10±1,4	9±1,4	0,7
LA	(mm)	41±5	41±5	0,7
RA	(mm)	30±3,3	30±3,4	0,5
RV	(mm)	26±4,6	27±4,1	0,15
MY (Hafif-Orta)	(%)	66	66	-
TY (Hafif)	(%)	42	42	-
PAB	(mmHg)	22±7	22±7	-

LVEDV: Sol ventrikül diyastol sonu hacim, LVESV: Sol ventrikül sistol sonu hacim, LVEDÇ: Sol ventrikül diyastol sonu çap, LVESÇ: Sol ventrikül sistol sonu çap, EF: Ejeksiyon fraksiyonu, MPI: Miyokard performans indeksi, IVSD: İnterventriküler septum diyastolik duvar kalınlığı, PWD: Posterior duvar diyastolik duvar kalınlığı, LA: Sol atriyum, RA: Sağ atriyum, RV: Sağ ventrikül, MY: Mitral kapak yetersizlik akımı, TY: Triküspit kapak yetersizlik akımı, PAB: Pulmoner arter basıncı. Değerler ortalama ± standart sapma ve yüzde (%) olarak verildi. p<0.05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Çalışma grubunun diyastolik fonksiyon parametrelerinde 3 aylık tedavi ile fark izlenmedi (Tablo-8).

**Tablo-8:** Trimetazidinin Sol Ventrikül Diyastolik Fonksiyon Parametrelerine Etkisi

		<b>Öncesi</b>	<b>Sonrası</b>	<b>p</b>
E	(cm/s)	61±15,6	62±2,2	0,26
A	(cm/s)	72±16,3	70±16	0,5
E/A		0,89±0,26	0,92±0,24	0,27
EDZ	(ms)	198±54	209±56	0,22
IVGZ	(ms)	147±33	146±38	0,87
ADZ	(ms)	101±26	100±26	0,92
PVS	(cm/s)	53±14,6	52±11,5	0,61
PVD	(cm/s)	52±15	51±17,3	0,9
PVrA	(cm/s)	34±8	32±7	0,46
tPVrA	(ms)	106±36	109±30	0,23
tA	(ms)	114±19	110±17	0,38
$\Delta t(PVrA-A)$	(ms)	-7,94±35	-0,52±34	0,29

E: Zirve erken diyastolik mitral akım hızı, A: Zirve geç diyastolik mitral akım hızı, EDZ: E dalgası deselerasyon zamanı, IVGZ: İzovolemik gevşeme zamanı, ADZ: A dalgası deselerasyon zamanı, PVS: Zirve pulmoner ven sistolik akım hızı, PVD: Zirve pulmoner ven diyastolik akım hızı, PVrA: Zirve pulmoner ven A geri akım hızı, tPVrA: pulmoner ven A geri akım hızı süresi, tA: A dalgasının süresi,  $\Delta t(PVrA-A)$ : pulmoner ven A geri akım hızı süresi ile A dalgasının süresi arasındaki fark. Değerler ortalama  $\pm$  standart sapma olarak verildi.  $p < 0.05$  olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

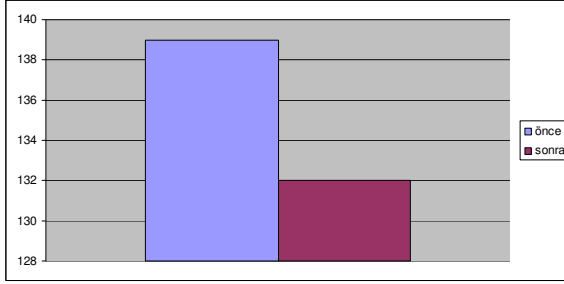
Çalışma grubunun Doku Doppler Ekokardiyografi (DDE) parametrelerinde septal annuler sistolik miyokardiyal hız (S' septal) dışında anlamlı fark izlenmedi. Septal annuler sistolik miyokardiyal hız (S' septal) 3 aylık tedavi sonrası anlamlı oranda arttı. Yine sol ventrikül diyastolik dolum basıncı parametreleri yönünden fark yoktu (Tablo-9).

**Tablo-9:** Trimetazidinin Sol Ventrikül Doku Doppler Ekokardiyografi ve Dolum Basıncı Parametrelerine Etkisi

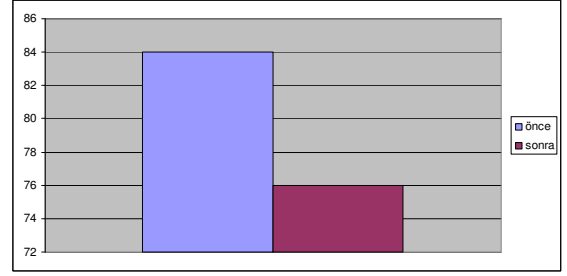
	Öncesi	Sonrası	p
S' cm/s			
Septal	6,4±1,6	6,9±1,5	<b>0,02*</b>
Lateral	7,6±2	7,1±1,4	0,14
E' cm/s			
Septal	6,4±1,8	6,1±1,6	0,26
Lateral	9±2,5	9,1±2,9	0,98
A' cm/s			
Septal	8,6±1,8	9,1±2,2	0,32
Lateral	10,5±2,1	10,6±2,2	0,93
SVDDDB			
E/E'			
Septal	10±3	10,6±3,1	0,19
Lateral	7,1±2,4	7,4±2,8	0,36
Ortalama	8,6±2,6	9±2,7	0,27
PKKB (mmHg)	12,5±3,1	13,1±3,3	0,27

S': Sistolik miyokardiyal hız, E': Erken diyastolik miyokardiyal hız, A': Geç diyastolik miyokardiyal hız, SVDDDB: Sol ventrikül diyastolik dolun basıncı, E/E': Zirve erken diyastolik mitral akım hızının erken diyastolik miyokardiyal hıza oranı, PKKB: Pulmoner kapiller kama basıncı. Değerler ortalama ± standart sapma olarak verildi. p<0.05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

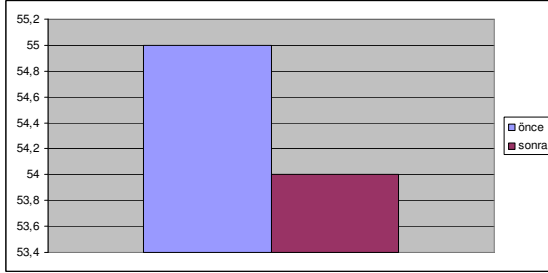
Trimetazidinin ekokardiyografik parametreler üzerine olan etkisi Şekil-10'da gösterilmiştir.



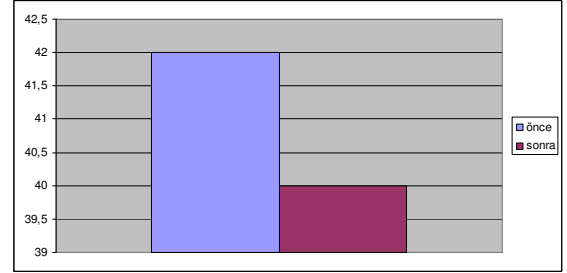
a) Sol ventrikül diyastol sonu hacmi (cm³)



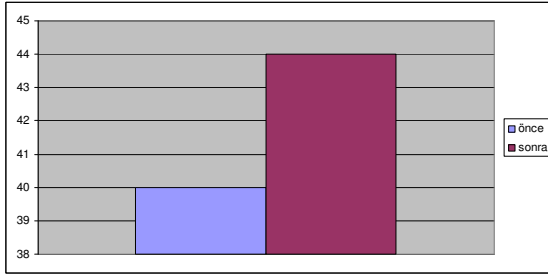
b) Sol ventrikül sistol sonu hacmi (cm³)



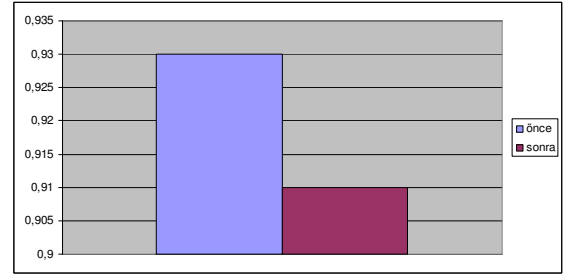
c) Sol ventrikül diyastol sonu çapı (mm)



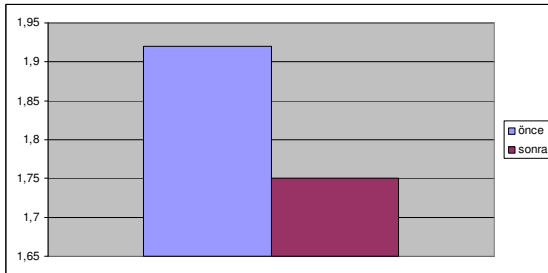
d) Sol ventrikül sistol sonu çapı (mm)



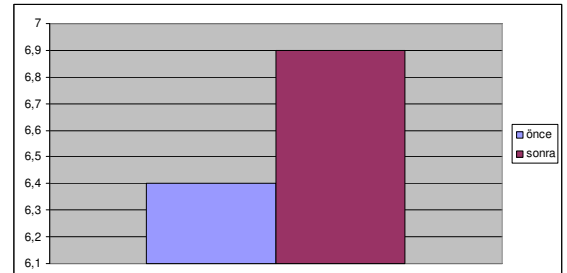
e) Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (%)



f) Miyokardiyal performans indeksi



g) Duvar hareket skor indeksi



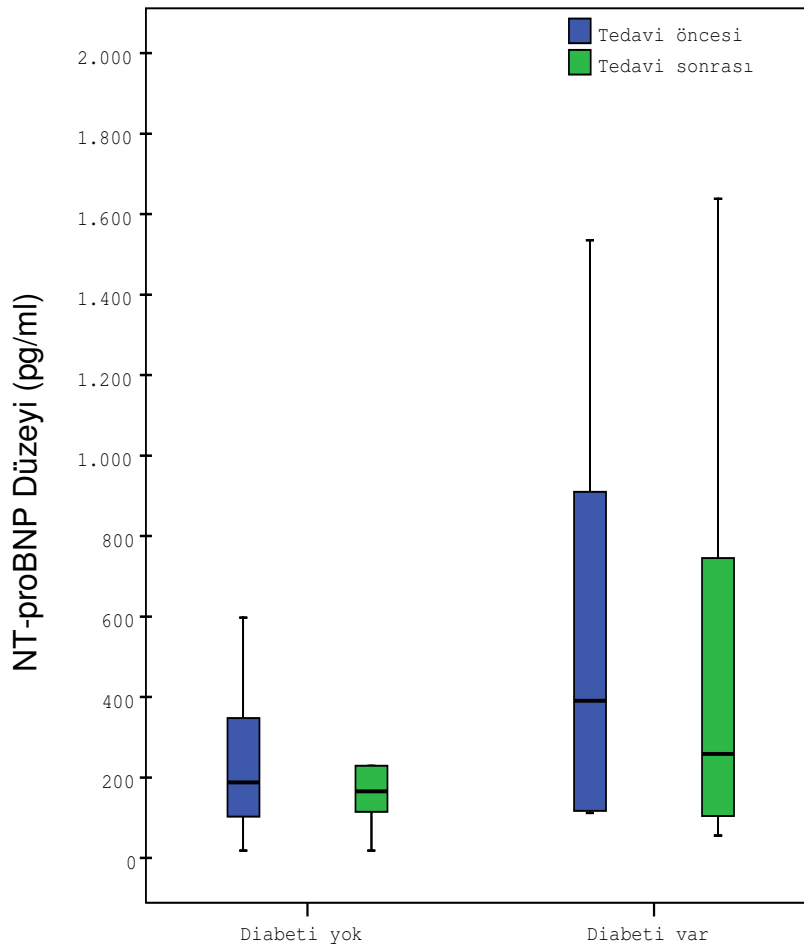
h) septal annuler sistolik miyokardiyal hız

**Şekil-10:** Trimetazidin tedavisinin 3 aylık sürede;

- a) Sol ventrikül diyastol sonu hacmi ( $p>0,05$ ) b) Sol ventrikül sistol sonu hacmi ( $p<0,05$ )  
c) Sol ventrikül diyastol sonu çapı ( $p>0,05$ ) d) Sol ventrikül sistol sonu çapı ( $p<0,05$ )  
e) Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ( $p<0,05$ ) f) Miyokardiyal performans indeksi ( $p<0,05$ ) g) Duvar hareket skor indeksi ( $p<0,05$ )  
h) septal annuler sistolik miyokardiyal hız ( $p<0,05$ ) üzerine etkisi

### Diyabetik Grubun Bulguları:

Diyabetik grubun ekokardiyografik parametrelerinden EF, LVESV, Duvar hareket skor indeks ve PVD dalgası 3 aylık tedavi sonrası başlangıç değerlerine göre farklıydı ( $p<0.05$ ). NT-proBNP seviyeleri diyabetik grupta, çalışmanın başında ve sonunda diyabeti olmayan gruba göre istatistiksel anlamlı olmayan oranda daha yüksek saptandı (Şekil-11).



**Şekil-11:** Trimetazidin tedavisinin 3 aylık sürede diyabeti olan ve olmayan grupta NT-proBNP düzeyi üzerine etkisi ( $p>0,05$ )

### **Korelasyonlar (ilişkiler):**

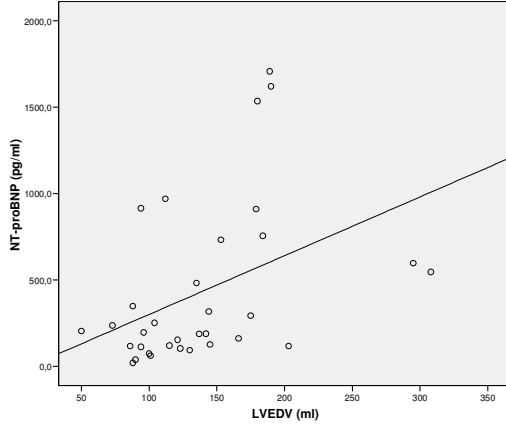
Çalışma grubunda NT-proBNP'nin ekokardiyografik ve biyokimyasal değişkenler ile korelasyonu tablo-10'da gösterilmiştir. NT-proBNP ile LVEDV, LVESV, Duvar Hareket Skor indeksi, EF ve PKKB arasında tedavi öncesi ve sonrasında anlamlı ilişki saptanmıştır (Tablo-10). Ayrıca tedavi öncesi EDZ ile E/A, PVD, IVGZ arasında izlenen ilişkinin tedavi sonrası kaybolduğu saptanmıştır. Şekil-12'de NT-proBNP seviyeleri ile sol ventrikül sistolik fonksiyonları ve dolum basınçları arasındaki ilişki gösterilmiştir.

**Tablo-10:** Çalışma Grubunda NT-proBNP'nin Ekokardiyografik ve Biyokimyasal Değişkenler ile Korelasyonu

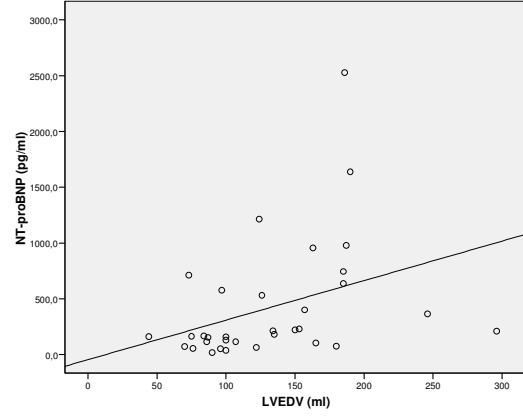
		Öncesi		Sonrası	
		r	p	r	p
LVEDV	(cm <sup>3</sup> )	0,42	0,01	0,35	0,05
LVESV	(cm <sup>3</sup> )	0,5	0,004	0,46	0,01
Skor İndeks		0,57	0,001	0,62	0,0001
EF	(%)	-0,38	0,035	-0,57	0,001
PKKB	(mmHg)	0,64	0,0001	0,43	0,01
CRP	(mg/dl)	0,48	0,006	-0,18	0,3
PVS	(cm/s)	0,42	0,016	-0,2	0,27
E/E' Ortalama		0,64	0,0001	0,43	0,016

LVEDV: Sol ventrikül diyastol sonu hacim, LVESV: Sol ventrikül sistol sonu hacim, EF: Ejeksiyon fraksiyonu, PKKB: Pulmoner kapiller kama basıncı. p<0.05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

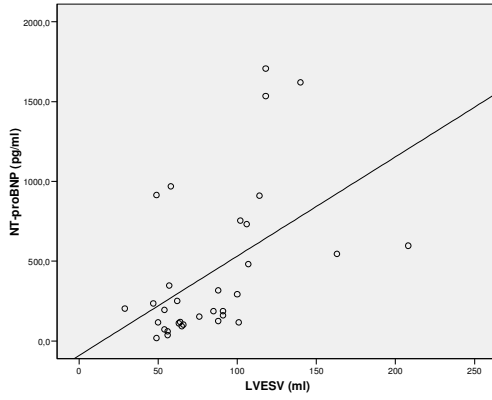




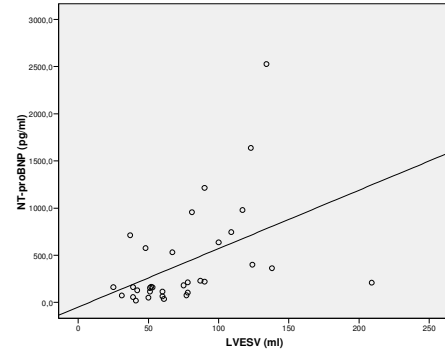
a) NT-ProBNP ile LVEDV arasındaki (öncesi)



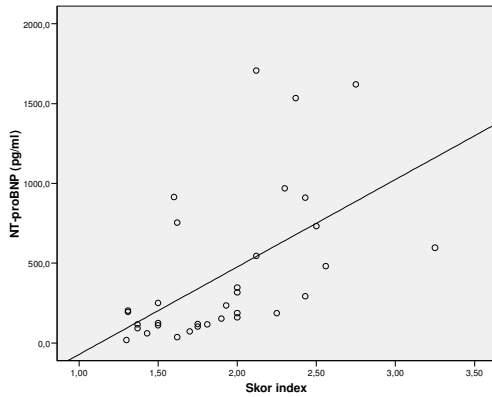
b) NT-ProBNP ile LVEDV arasındaki (sonrası)



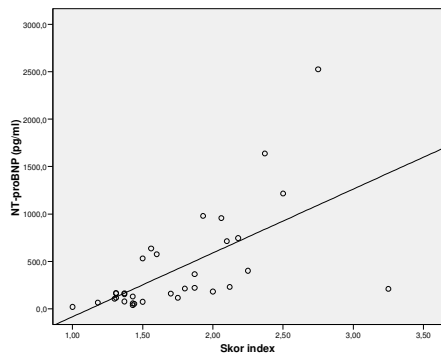
c) NT-ProBNP ile LVESV arasındaki (öncesi)



d) NT-ProBNP ile LVESV arasındaki (sonrası)

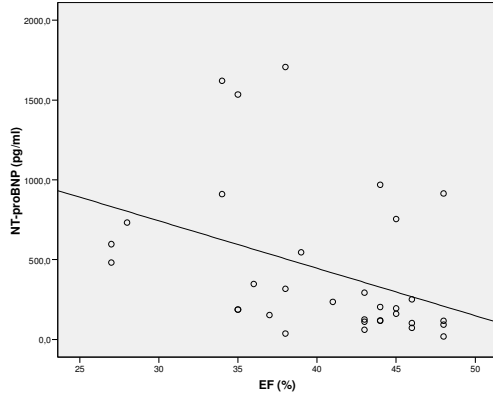


e) NT-ProBNP ile skor indeksi arasındaki (öncesi)

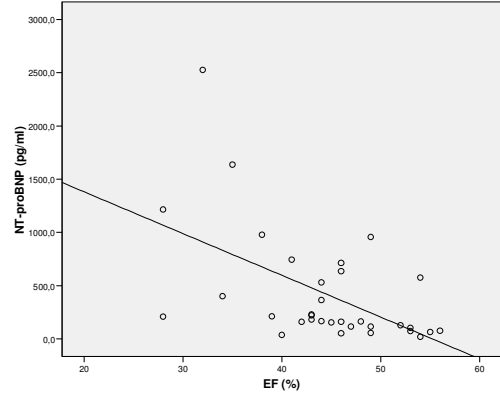


f) NT-ProBNP ile skor indeksi arasındaki (sonrası)

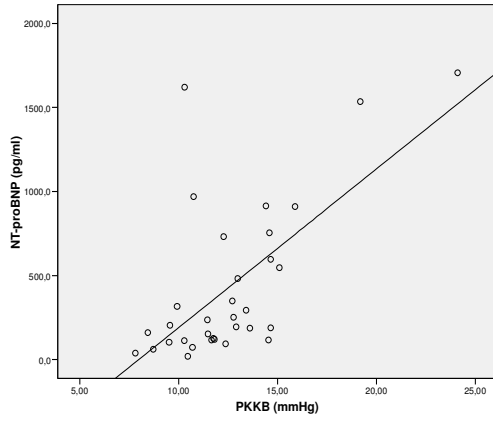
**Şekil-12:** Çalışma grubunda trimetazidin tedavisi öncesi ve sonrası NT-proBNP'nin ekokardiyografik ve biyokimyasal değişkenler ile korelasyonu LVEDV: Sol ventrikül diyastol sonu hacim, LVESV: Sol ventrikül sistol sonu hacim, EF: Ejeksiyon fraksiyonu, PKKB: Pulmoner kapiller kama basıncı.



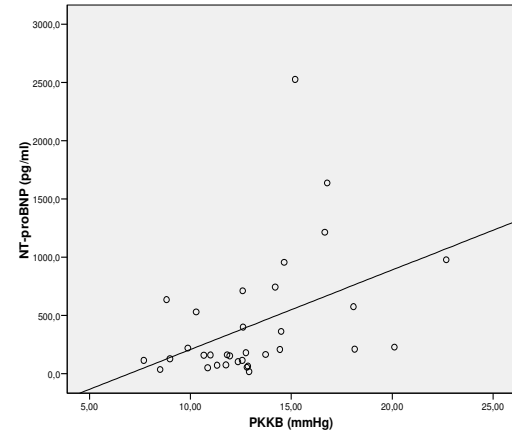
g) NT-ProBNP ile EF arasındaki (öncesi)



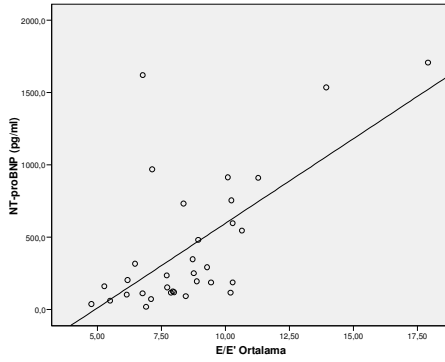
h) NT-ProBNP ile EF arasındaki (sonrası)



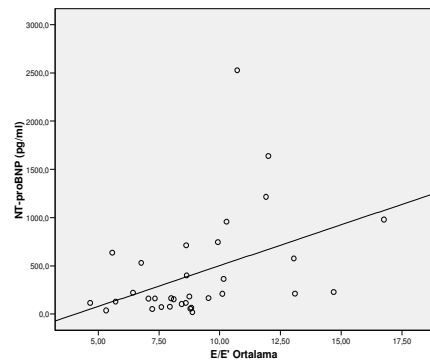
i) NT-ProBNP ile PKKB arasındaki (öncesi)



j) NT-ProBNP ile PKKB arasındaki (sonrası)



k) NT-ProBNP ile E/E' arasındaki (öncesi)



l) NT-ProBNP ile E/E' arasındaki (sonrası)

**Şekil-12(devamı):** Çalışma grubunda NT-proBNP'nin trimetazidin tedavisi sonrası ekokardiyografik ve biyokimyasal değişkenler ile korelasyonu LVEDV: Sol ventrikül diyastol sonu hacim, LVESV: Sol ventrikül sistol sonu hacim, EF: Ejeksiyon fraksiyonu, PKKB: Pulmoner kapiller kama basıncı.

## TARTIŞMA

Bu çalışmada sol ventrikül fonksiyonları bozulmuş stabil iskemik koroner arter hastalarında, 3 aylık trimetazidin tedavisi ile hastaların semptom ve sol ventrikül sistolik fonksiyonlarında anlamlı iyileşme izlendi. Hastaların NT-proBNP seviyesinde düşme izlendi ancak istatistiksel anlamlılığa ulaşmadığı görüldü. Diyastolik fonksiyon parametrelerinde ise 3 aylık tedavi ile fark izlenmedi. Yine NT-proBNP seviyeleri ile sol ventrikül sistolik fonksiyonları ve tahmini dolum basınçları arasında anlamlı ilişki saptandı. Diyabetik popülasyonun sol ventrikül sistolik fonksiyonlarında da anlamlı iyileşme gözlemlendi.

Kalp yetersizliğinin tedavisindeki yeni gelişmelerle, hastalarda semptomatik düzelme gözlenmesi ve sağ kalımın uzamasına rağmen, tanı ve tedaviye cevabın değerlendirilmesi halen zordur (77). B tip natriüretik peptitler iskemi ve artan hacim yükü altında miyokardtan salınırlar (78). Framingham Kalp Çalışmasında 3177 kişide BNP ile sol ventrikül disfonksiyonu taraması yapılmış ve yüksek riskli hastalarda bile sol ventrikül disfonksiyonu taraması için uygun bir test olarak kabul edilmemiştir (79). Bu çalışmanın tersine Monika Çalışmasında ise 55 yaş üstü, iskemik kalp hastalığı öyküsü olan yüksek riskli grupta BNP tarama testi olarak önerilmiştir (80). Günümüzde Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin Kalp Yetersizliği Kılavuz'unda natriüretik peptid konsantrasyonlarında artış saptandığında hastaların ekokardiyografik olarak değerlendirilmesi önerilmektedir (81).

Natriüretik hormon ölçümünün kalp yetersizliği tarama ve sınıflandırmasında, prognozun belirlenmesinde, hasta izleminde, gereksiz ve pahalı ileri araştırmaların önlenmesi ve azaltılmasında faydalı olabileceği bildirilmektedir (82). BNP ve NT pro-BNP'nin asemptomatik veya semptomatik kalp yetersizliği olan hastalarda ölüm, kardiyovasküler ölüm, hastaneye yatış ve kardiyak olaylar gibi olumsuz klinik olaylarla ilgili olarak koroner risk faktörlerine kıyasla daha güçlü prognostik bilgi verdiği belirtilmiştir (83). 1085 stabil koroner

arter hastasının ortalama 2.5 senelik takibi sonunda natriüretik peptid ve EF'nin gelecek kardiyovasküler olayları belirlemede bilinen risk faktörlerinden bağımsız değişkenler olduğu gösterilmiştir (84). Akut ve kronik kalp yetersizliğinde BNP'de her 100 ng/ml artışın ölüm riskinde %35 artış ile ilişkili olduğu bulunmuştur (84).

Asemptomatik sol ventrikül sistolik disfonksiyonlu hastalar ciddi semptomları olan kalp yetersizlikli hasta grubuna göre daha düşük BNP seviyelerine sahiptirler (82). Kalp yetersizliğinde tedavinin klinik durum yerine NT pro-BNP seviyelerine göre düzenlenmesi toplam kardiyovasküler olayları azaltmış, ilk olaya kadar geçen süreyi uzatmıştır (82). Bununla beraber BNP seviyeleri her zaman olumsuz klinik olay ve klinik durum ile uyumlu olmayıp; seviyelerin seri takibinin tedaviye cevabın izlemindeki değeri de henüz belirsizliğini korumaktadır.

Kardiyak natriüretik hormonların kalp yetersizliğinde klinik kullanımı bazı nedenlerden zor olabilir. Kalp yetersizliğinin basit ve tam bir tanımlamasının olmaması, kalbin hacim ve basınç değişiklikleri için kesin sınırların net olmaması bu nedenlerden bazılarıdır. Kalp yetersizliği özel semptom ve bulguları ile (yorgunluk-nefes darlığı-ödem) klinik sendromdur. Kalp yetersizliğine sadece kardiyomiyopati veya sol ventrikül disfonksiyonu neden olmaz. Kalbin pompa fonksiyonunun klinik gözlemi ve nöroendokrin sistem parametreleri kalbin fonksiyonu hakkında birbirlerini tamamlayıcı bilgi verir. Nörohormonal sistemin aktivasyonu kalp yetersizliğinin kötüleşmesindeki en önemli mekanizmadır. Anormal natriüretik hormon ölçümleri artmış kardiyak hastalık riskini, standart ekokardiyografik ölçümlerden daha erken belirleyebilir. Yine beta bloker ve ACE inhibitörü ile tedavi görenlerde natriüretik hormon konsantrasyonları düşebilir (85). Standart kalp yetmezliği tedavisinin NT pro-BNP ve BNP seviyelerinde %35-50 oranında düşmeye neden olduğu gösterilmiştir (86). Bu durum da yalancı negatiflikten sorumlu olabilir. Zugck ve arkadaşları (87) 408 kişilik ileri kalp yetersizliği hasta grubunda NT pro-BNP'nin beta bloker almayan grupta kardiyak olayların bağımsız belirleyicisi olduğunu göstermişlerdir. Beta bloker alan alt grupta ise böyle bir ilişki gösterilememiştir.

Natriüretik peptid seviyelerinin takibinde bir miktar kişisel biyolojik değişiklikler de olmaktadır. Bu nedenle özellikle stabil kalp yetersizliği hastalarının semptomatik ve natriüretik peptid düzeylerine göre seri takibinde klinik durumun daha önemli olduğu düşünülmüştür (84). Biz de 3 aylık trimetazidin tedavisiyle NT-proBNP düzeyinde anlamlı olmayan düzeyde düşme ile beraber efor anjina ve efor dispnesinde düzelme gördük. Stabil kalp yetersizliği hastalarının klinik değişikliğini, BNP ve NT pro-BNP seviyelerinde %50-66'lık değişikliğin desteklediği gösterilmiştir (86). Biz çalışmamızda stabil iskemik koroner arter hastalarında literatürden farklı olarak %12'lik NT-proBNP değişikliği ile semptomlarda düzelme saptadık. Yine literatürde farmakolojik tedaviye cevap olarak BNP seviyelerinde en erken düşüşün 2 haftalık bir sürede anlamlılık kazandığı gösterilmiş olup; BNP seviyelerinde değişiklik olmadan EKO ve klinik parametrelerde iyileşmenin saptandığı çalışmalar vardır. Bu çalışmalarda iyileşme olan parametrelere denk gelen BNP ve NT pro-BNP seviye değişiklikleri 52-115 pg/ml ve 381-1089 pg/ml bulunmuştur (88). Klinik düzelmeyi öngörmede, seri natriüretik peptid seviye ölçümünün natriüretik peptidin biyolojik değişkenliği ile uyumlu olmayabileceği de gösterilmiştir (89). NT pro-BNP'nin biyolojik değişkenliğinin %6-35, ölçüm metodunun değişkenliğinin ise % 3 olduğu gösterilmiştir (88). Yine kalp hızı artışı nöroendokrin sistem aktivasyonu yoluyla kişisel (intra individual) biyolojik değişkenliğe katkıda bulunabilir (89). Çalışmamızda hemodinamik faktör olarak kalp hızı artışı olması nedeniyle BNP seviyelerindeki azalma anlamlılığa ulaşmamış olabilir. Özellikle hasta grubumuz gibi sol ventrikül fonksiyonları bozulmuş, stabil iskemik koroner hastalarda tedaviye cevap olarak klinik iyileşme görülebilir fakat biyomarker düşmesi olmayabilir. Tedavi etkinliğinin izlenmesinde natriüretik peptidlerin değeri halen tartışılan bir konudur (89).

Akut ve kronik kalp yetersizliğinde BNP ve NT pro-BNP ölçümlerinin yüksek tanısal doğruluğu olduğu gösterilmiştir (85). Akut dispne ile başvuran 65 yaş altı popülasyonda NT pro-BNP 304 pg/ml üstünde olmasının (36pmol/l) %100 duyarlılık ve %70 özgüllük ile kalp yetersizliği tanısı koydurabileceği öne

sürülmüştür. Glomeruler filtrasyon hızı 80 ml/dk üstünde olan 65 yaş altındaki kalp yetersizliği hastalarında BNP ve NT pro-BNP'nin eşit derecede faydalı testler olduğu gösterilmiştir (90). Bazı çalışmalar asemptomatik sol ventrikül disfonksiyonunu belirlemede klinik tanının BNP ölçümünden daha doğru olabileceğini düşündürmektedir. BNP'nin belirleyici değeri LV disfonksiyon derecesi ile değişir (91). NYHA sınıf 2 kalp yetersizlikli hastaların %21'inin BNP seviyelerinin normal sınırlarda olduğu gösterilmiştir (92). Bizim çalışma grubumuz hafif sol ventrikül sistolik disfonksiyonu olan ve asemptomatik veya hafif semptomları olan olguları kapsamaktadır. Bizim grubumuz gibi hafif LV sistolik disfonksiyonu olanlarda normal konsantrasyonlar ile çakışma olabilir (91).

Bugüne kadar trimetazidinin değişik hasta gruplarında BNP seviyesine etkisini gösteren 3 çalışma vardır. E. Bayram ve arkadaşları (93) kronik kor pulmonale hastalarında 3 aylık trimetazidin tedavisi ile antioksidan enzim aktivitelerinde artış, oksidatif strese azalma ve BNP seviyelerinde azalma saptamışlardır. Fragasso ve arkadaşları (94) kalp yetersizliği olan 88 hastayı 13 aylık trimetazidin tedavisi ile izlemişler ve BNP seviyelerinde anlamlı düşüş görmüşlerdir. Dinapoli ve arkadaşları (95) ağır kalp yetersizlikli hasta gruplarında 6 aylık trimetazidin tedavisi ile BNP düzeyinde anlamlı azalma gözlemlemişlerdir. Literatür çalışmalarında serum BNP seviyelerinde kişilerin semptomatik ve asemptomatik olmalarına, kalp diyastolik fonksiyon bozukluğunun ciddiyetine göre değişkenlik olduğu gösterilmiştir (96).

Fragasso'nun (94) çalışmasında hastaların başlangıç fonksiyonel kapasitesi sınıf 2 ve 3 olup ortalama EF %35'in altındaydı. Beta bloker ve ACE inhibitörü kullanım oranları %80'in üstünde olup diyabetik hastaların oranı %7 idi. İskemik olmayan kalp yetersizliği hasta oranı %36 idi. Fragasso ve arkadaşlarının çalışmasında ortalama BNP seviyesinde %49'lük azalma saptandı. Ancak tüm hastalara BNP bakılmamış idi. Çalışmamızda biz de natriüretik peptit seviyelerinde %12 oranında azalma saptadık. Ancak çalışmaya alınan hastaların klinik özellikleri, düşük fonksiyonel sınıfı ve çalışmanın daha kısa

süreyi kapsamaması bakımından Fragasso ve arkadaşlarının çalışmasından farklıdır. Bizim çalışmamızda NT-proBNP seviyesindeki azalmanın istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmamasını hasta sayısının az olması da etkilemiş olabilir.

İskemik kardiyomiyopatide BNP salınımı, dilate kardiyomiyopatiye göre daha fazla olabilir. KY'de NT-proBNP düzeyi takibi ile tedavi izlemi ve risk derecelendirmesinin her iki gruba da atfedilebileceği gösterilmemiştir. Kalp yetersizliği etyolojisinde iskemi olmaması daha düşük BNP seviyeleri ile ilişkilidir (78). Trimetazidinin sol ventrikül fonksiyonu üzerine faydalı etkisi hücre içi ATP seviyelerine olan etkisine bağlıdır. Dilate kardiyomiyopati hastalarında 24 aylık trimetazidin tedavisi ile, sol ventrikül disfonksiyon etiyolojisinden bağımsız olarak mortalitede azalma olduğu gösterilmiştir (95). İskemik ve dilate kardiyomiyopati hastalarının BNP seviyeleri üzerine, beta bloker tedavisinin farklı etkisi olduğu; İskemik hastalarda tedaviye cevap olarak BNP seviyelerinde daha az bir düşüş saptanmıştır (97). Bundan sorumlu olabilecek mekanizma BNP salınımına nörohümorale etki olabilir. Ayrıca bu çalışmada tedavi öncesi BNP seviyeleri yüksek olan iskemik ve dilate kardiyomiyopati grubunda, tedaviye klinik cevabın daha iyi olduğu ve natriüretik peptid seviyelerinde anlamlı düşüş olduğu gösterilirken; başta düşük BNP seviyesine sahip grupta klinik cevapsızlık olup; natriüretik peptid seviyelerinde anlamlı düşme izlenememiştir. Bu çalışmada ortalama EF %30 olup hastaların büyük çoğunluğunun fonksiyonel kapasitesi NYHA sınıf 3 idi. Atriyal fibrilasyon oranı % 35 olup; hastaların % 90'ı ACE inhibitörü, %60'ı digital kullanıyordu (97). Bizim grubumuzun çalışma başındaki klinik ve ekokardiyografik özellikleri bulgularımızın farklılığından sorumlu olabilir. Ayrıca hastalarımızın bazal NTpro-BNP seviyeleri değişkenlik gösteriyordu. BNP seviyeleri çalışma başlangıcında birbirlerine yakın ve yüksek olan daha fazla hasta sayısı içeren gruplarda sonuçlar farklı olabilir.

Çalışmalar akut MI'da natriüretik peptid seviyesinde yüksekliğin, uzamış ventriküler gevşeme, miyokard stunning ve sistolik disfonksiyona bağlı ön yükte artış nedeniyle olduğunu düşündürmüştür (92). Deneysel çalışmalardan elde edilen veriler, kardiyomiyositlerden natriüretik peptidlerin ventriküler duvar

stresinden bağımsız şekilde iskemiye cevap olarak salındığını göstermektedir. Yine koroner girişim esnasında balon şişirilmesini takiben geçici iskemi döneminde intrakardiyak dolum basınçları değişmese bile BNP artışı gösterilmiştir (83). İskemi sonrası BNP artışından sorumlu mekanizma tam olarak aydınlatılamamıştır (91). BNP salınımına miyokard duvar stresi dışında; miyokard iskemisi, endokrin ve parakrin düzenlenme ile diğer nörohormon ve sitokin etkilerinin de katkıda bulunduğu saptanmıştır (83).

Kronik iskemi varlığında trimetazidinden görülecek faydayı Belardinelli ve arkadaşları (98) klinik ve ekokardiyografik özellikleri yönünden bizim grubumuza benzeyen diyabetik, iskemik kalp yetersizliği hastalarında 3 aylık trimetazidin tedavisi ile göstermişlerdir. Tedavi ile EF'de %14'lük artış saptamışlar ve bu etkinin de sintigrafi ile saptanan perfüzyon bozulmasının ciddiyeti ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. Perfüzyonda bozulmanın geri dönebilirliği ne kadar ciddi ise tedaviden fayda oranının o kadar fazla olduğu bulunmuştur. Biz de EF'de %10'luk artış, natriüretik hormon seviyesinde anlamlı olmayan düşme saptadık. Fakat miyokardiyal nedbe dokusunun varlığı ve yaygınlığı için stres nükleer sintigrafi yöntemi ile canlılık testi yapmadığımız için perfüzyon bozulma derecesini (iskemik-hiberne miktarı) belirleyemedik. Yine koroner anjiyografi yaparak anatomik damar hastalık şiddet ve yaygınlığını da değerlendirmedik. Natriüretik hormon seviyeleri arasında farkın anlamlılığa ulaşmamasından bu durum da sorumlu olabilir.

Enflamatuvar ve trombotik sistemler arasında yakın bir ilişki olduğu bilinmektedir. Tello ve arkadaşları (99) bu sistemlerin biyomarkerları arasında pozitif ilişki saptayıp, akut koroner sendrom gelişmesinde farklı sistemler arasında bağlantı olduğunu belirtmişlerdir. Enflamatuvar ve trombotik sistemin katkısı da daha fazla miyosit nekrozu ve ventriküler yük artışından sorumlu olabilir. MI esnasında ölçülen CRP seviyesinin 1 senelik takipte toplam ve kalp yetersizliğine bağlı ölümün bağımsız belirleyicisi olduğu gösterilmiştir (100). Kardiyolojik girişimlerden önce trimetazidin verildiğinde trimetazidinin ventrikül fonksiyonlarını; nekroz alanını sınırlandırarak, lökosit göçü ve trombosit



kümeleşmesini azaltarak artırdığı saptanmıştır (101). Yine iskemi reperfüzyon hasarının kalp cerrahisi sırasında trimetazidin ile azaldığı gösterilmiştir (102). Dinapoli ve arkadaşlarının çalışmasında (103) CRP seviyesi tedavi grubunda 48 aylık izlemde değişmezken 12 aylık süreden sonra kontrol grubunda anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Bizim grubumuzda da 3 aylık bir sürede CRP seviyelerinde bir değişiklik saptanmadı. NT pro-BNP ve kardiyak troponin T'nin de akut kalp yetersizliği hastalarının prognozuna farklı mekanizmalar üzerinden katkıda bulunabileceği gösterilmiştir (104). Diyaliz gören 109 hastada diyaliz öncesi kanda saptanan NT pro-BNP seviyesinin 4080 ng/L üstünde olması ölüm açısından 2.7 kat riskli bulunmuş fakat mortalite için eğri altına kalan alan (0.72) anlamlı saptanmamıştır. Bu grupta CRP'nin tek başına değil fakat Troponin T seviyesi ile beraber ele alındığında prognoz belirleyicisi olarak işe yarayabileceği söylenmiştir (105).

Kronik kalp yetersizliğinde proenflamatuvar durumun olduğu ve immün sistem aktivasyon derecesinin hastalık şiddet ve prognozunu belirlediği bilinmektedir. Kalp yetersizliğinde CRP seviyelerindeki yükseklik mortalite ve hastaneye yeniden yatışlarla ilişkilidir. Enflamatuvar durumun düzelmesi daha iyi bir prognoz ile ilişkili olabilir. Trimetazidinin İKMP hastalarında muhtemelen nörohümorale yolu yeniden düzenleyerek, miyokard yükünün azalmasına bağlı BNP ve hücre hasarının azalması ile sol ventrikül yeniden şekillenmesini iyileştirebileceği düşünülmüştür (106). Trimetazidinin CRP seviyeleri üzerine etkisi enflamasyon üzerine direkt etkisinden mi yoksa antiiskemik özelliğine mi bağlı olduğu net değildir.

Çalışmamızda tedavi öncesi natriüretik peptit ile CRP seviyeleri arasında ilişki saptanmış fakat 3 aylık trimetazidine tedavisi sonrası bu ilişki devam etmemiştir. Grubun az sayıda hastayı içermesi ve izlem süresinin kısa olması nedeniyle bu farkın olduğunu düşünüyoruz.

## **Fonksiyonel Kapasite ve Klinik**

Kronik kararlı anginada medikal tedavinin asıl amacı miyokard infarktüsünün gelişimini önlemek ve prognozu düzeltmek, daha sonra da semptomatik iyileşme yaparak yaşam kalitesini artırmaktır. Girişimsel yaklaşımlar ikinci aşamada, yani medikal tedaviye cevap vermeyen hastalarda önerilmektedir. Kronik kararlı angina olgularında etkili bir tedavi olarak önerilen perkütan koroner girişimler ve koroner arter bypass greft uygulamaları aslında sol ana koroner arter hastalığı veya sol ventrikül disfonksiyonu olan üç damar hastaları dışında mortalite üzerine medikal tedaviden farklı etki göstermemektedir (107). Yakın zamanda yapılan çalışmalar başarılı revaskülarizasyondan 6 ay veya 1 yıl sonra hastaların yaklaşık %50'sinin hala semptomatik olduğunu bu nedenle de medikal tedaviye ihtiyaç duyulduğunu göstermiştir (108). Stabil koroner arter hastalarında uygun medikal tedaviye rağmen hastaların % 90'nının semptomlarının devam edebildiği gösterilmiştir (109). Kalsiyum antagonistleri ile tedaviye rağmen semptomları devam eden hastaların tedavisine trimetazidin eklenmesi ile semptomlarda iyileşme gösterilmiştir (102).

TRIMPOL II çalışmasının retrospektif bir alt grup analizinde (110) koroner arter hastalığı nedeniyle revaskülarizasyon yapılmasına ve 6 aydır metoprolol tedavisi (günde iki defa 50 mg) almasına rağmen hala semptomatik olan 94 hasta ilave trimetazidin veya plasebo grubuna randomize edilmiştir. On iki hafta sonrasında egzersiz test parametreleri ve klinik etkinlik değerlendirilmiştir. Trimetazidin alanlarda 1 mm'lik ST depresyonu için geçen zaman, egzersiz süresi, toplam iş gücü ve angina gelişme zamanı plaseboya göre istatistiksel anlamlı olarak iyileşmiştir. Haftalık angina sayısı ve nitrat tüketimi trimetazidin grubunda anlamlı şekilde azalmıştır. Trimetazidin ile 60 iskemik kardiyomiyopati hastasının 6 aylık izlemi sonunda sol ventrikül EF'de artış, klinik durumunda iyileşme ve göğüs ağrısı sıklığında azalma olduğunu gösterilmiştir (111).

El Kady ve arkadaşları (112) ortalama yaşı 54, ortalama EF % 50'den düşük olan 200 çok damar koroner arter hastasında 24 aylık trimetazidin tedavisi ile göğüs ağrısı ve nitrat ihtiyacı sıklığında azalma, egzersiz testi süresinde artma

saptamışlar ve sağ kalımda trimetazidin lehine %30'luk bir fark belirlemişlerdir. Yine bu çalışmada EF'de sintigrafi ile 24 aylık izlemde %23'lük artış ve sol ventrikül hacimlerinde azalma saptamışlardır. Bu çalışmadaki hasta grubu klinik ve ekokardiyografik özellikleri ile bizim grubumuza benziyordu. Bizim çalışmamızda da 3 aylık trimetazidin tedavisi ile sol ventrikül sistolik disfonksiyonu olan koroner arter hastalarında efor dispnesi ve anjınının istatistiksel anlamlı oranda azaldığı; PND'de ise istatistiksel anlamlı olmayan azalma olduğu izlendi. Fonksiyonel kapasitede ise; anlamlı olmasa da 2 kişinin fonksiyonel sınıfında düzelme, egzersiz kapasitesinin belirleyicisi olan maksimum egzersiz süresi ve maksimum metabolik eşdeğerlik (METs) parametrelerinde de anlamlı iyileşme saptandı.

### **Ejeksiyon Fraksiyonu**

Avrupa ve Amerika ekokardiyografi cemiyeti, anormal sol ventrikül EF'yi %55 altında olarak tanımlamışlardır (113). Ölüm, MI, kalp yetersizliği ve atriyal fibrilasyon riskinin belirlenmesinde EF'nin değeri önemlidir (114). Kalp yetersizliğinde EF %50'nin altında olan hastaların 5 senelik mortalite oranı %50, EF %50'nin üstünde olan grupta 5 senelik mortalite oranını ise %25 olduğu gösterilmiştir (92). MI sonrası dönemde izlemde NT pro-BNP ve sol ventrikül EF'sinin, olumsuz klinik olayları ön görmede birbirlerini tamamlayıcı etkinliği vardır (92). Charm çalışmasında (115) 7599 hastada kardiyovasküler olayları EF'nin güçlü bir şekilde belirleyebildiği ve kalp yetersizliği olan hastalarda EF %45'in üstüne çıktığında kardiyovasküler riski belirleyici katkının ortadan kalktığı saptanmıştır. Bizim çalışmamızda 3 aylık tedavi ile EF'de % 10'luk artış ile çalışmanın başlangıcında %40 olan EF değeri % 44 oldu.

Akut miyokard enfarktüsü sonrasında hastaların sol ventrikül fonksiyonlarında sıklıkla progresif bir kötüleşme olmaktadır. Buna bağlı olarak sonuçta belirgin kalp yetersizliği gelişmektedir. Sol ventriküler remodeling olarak tanımlanan bu fenomen henüz yeterince anlaşılamayıp; özel bir tedavisi yoktur. Sol ventrikül remodelinginden sempatik sinir sistemi ile renin anjiyotensin sisteminin kombine aktivasyonu ve hipertansiyon, hiperglisemi ve insülin

rezistansının sorumlu olduğu düşünölmektedir (116). Uygulanan tedavi yöntemlerine bağlı klinik olarak tersine yeniden şekillenme ( reverse remodeling) ise sol ventriköl sistol sonu hacimde %15'in üstünde azalma olursa düşünölmektedir (117). Trimetazidin ile yapılan bir çalışmada 12-18 aylık tedavi sonrası sol ventriköl sistol sonu hacimde anlamlı azalma izlenmiştir (95). Bizim çalışmamızda da 3 aylık trimetazidin tedavisi ile sol ventriköl sistol sonu hacimde anlamlı azalma saptanmıştır. Bu da trimetazidinin tersine yeniden şekillenmede etkili olabileceğini göstermektedir.

Trimetazidin ile yapılan bir çalışmada iskemik sol ventriköl disfonksiyonu olan 31 hastada trimetazidinin sol ventriköl fonksiyonları üzerine akut etkisi değerlendirilmiş ve EF %30'un altında olan grubun akut dönemde cevapsız olduğu gözlenmiştir (118). Brotier ve arkadaşları (119) sol ventriköl EF % 40'ın altında olan ciddi İKMP hastalarında trimetazidin ile 6 aylık tedaviyle semptom ve EF'de plasebo grubuna göre düzelme izlemişler ve etkinin 12. aya kadar devam ettiğini göstermişlerdir. Vitale ve arkadaşları ise (120) 6 aylık trimetazidin tedavisi sonrası EF'de %18'lik artış, sistol ve diyastol sonu çap ve hacimlerde de anlamlı azalma saptamışlardır. Fakat bu çalışma ortalama yaşları 78 olan, ileri kalp yetersizliği semptom ve bulguları olan hastaları kapsamasa yanında almış oldukları tedavi bakımından da (%95 oranında diüretik, %80 oranında digoksin kullanımı) bizim grubumuzdan (%30 oranında diüretik, %9 oranında digoxin kullanımı) oldukça farklıydı. Biz hafif kalp yetersizliği hastalarında 3 aylık süre içinde bu çalışma ile uyumlu olarak EF'de %10'luk artış, sistol sonu çap ve hacimlerde anlamlı azalma saptadık. Yine her iki çalışmada da duvar hareket skor indekslerinde de benzer şekilde azalma izlendi. Fragasso ve arkadaşları (94) kalp yetersizliği olan 88 hastada 13 aylık trimetazidin tedavisi ile EF'de %20'lik (%34 - % 41) artış, diyastol sonu hacimde anlamlı olmayan fakat sistol sonu hacimde anlamlı olan azalma saptamışlardır. Bizim çalışmamızda da 3 aylık kısa dönemde trimetazidin tedavisi ile sol ventriköl sistol sonu hacimde anlamlı azalma saptandı. El Kady ve arkadaşları (112) bizim çalışma grubuna benzer 200 hastayı içeren grupta trimetazidinin 24 aylık etkisini incelemişler ve

EF'de %23'lük bir artış saptamışlardır. EF'de izlenen bu artışlar birçok revaskülarizasyon çalışması ile gösterilmiş artıştan az değildir (121).

Bu bulgular bize trimetazidinin sol ventrikül sistolik fonksiyonlarını yaş ve kalp yetersizliğinin şiddetinden bağımsız ancak kullanım süresi ile orantılı olarak arttırdığını düşündürmektedir. Yine daha yüksek EF değerlerine sahip iskemik kalp yetersizliği grubunda sistolik fonksiyonlar üzerine trimetazidin etkisinin daha erken dönemde gözlenebileceğini düşündürmektedir. Bunun kanıtlanması için fazla hasta sayıları ile prospektif uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

İskemik kardiyomiyopatide ventrikülün kasılma bozukluğundan sorumlu olabilecek nedenler kronik hipoperfüzyona ikincil sol ventrikül kasılmasında kronik azalma (hibernasyon), istirahatle kan akımının normal veya normale yakın olup tekrarlayan iskemik olaylar ile kronik sol ventrikül fonksiyon bozukluğu (tekrarlayıcı stunning), miyokard nekrozu ve miyokard fibrozisidir. Hiberne ve stunning miyokard geri döndürülebilir durumlardır. Bu hastalar uygun tedaviye rağmen anjina veya sol ventrikül disfonksiyonu ile ilişkili semptomlara neden olan iskemik dönemlerden geçerler (122). Bunların çoğu miyokard revaskülarizasyonu yapıp tedavi gören hastalardır (123). Trimetazidin kronik hiberne miyokarda etki ederek iskemik etkinin azalmasına bağlı, revaskülarizasyona benzer şekilde sol ventrikül fonksiyonunu artırır. Sol ventrikülün ciddi daralmış koroner arter ile kanlanan, enfarkta uğramamış, fonksiyonu bozuk segmentlerinde düzelmenin gözlenmesi bunu desteklemektedir. Trimetazidinin İKMP'de disfonksiyone miyokardta kasılma gücünde artış en erken 8 haftalık bir tedavi sonrası gösterilmiştir (124). Koroner arter hastalarında hem istirahatteki hem de dobutamin stresi ile oluşturulan bölgesel miyokardiyal disfonksiyonun trimetazidin ile düzeldiği gözlenmiştir (125). Bellardinelli ve arkadaşları (126) iskemik kalp yetersizliği olan hastalarda trimetazidinin kardiyak fonksiyonlar üzerine etkilerini araştırmıştır. Daha önce miyokard enfarktüsü geçirmiş, çok damar koroner arter hastalığı olan 38 kalp yetersizliği hastası (New York Heart Association=NYHA evre II-III) trimetazidin ve plaseboya randomize edilmiştir. Başlangıçta ve 2 ayın sonunda tüm hastalara

dobutamin stres ekokardiyografi ve egzersiz testi uygulanmıştır. Trimetazidin ile tedavi edilen hastalarda istirahat halindeki sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu anlamlı şekilde artmıştır. Başka bir çalışmada ise trimetazidin tedavisi ile benzer şekilde dobutamin infüzyonu sırasında da ejeksiyon fraksiyonu artmıştır ve diskinetik alanlardaki kontraktıl fonksiyonlarda düzelme gözlenmiştir (127). Sol ventrikül fonksiyonlarındaki bu düzelmeye rağmen kalp hızında ve kan basıncında değişiklik olmamış ve trimetazidin stres için gereken dobutamin infüzyon zamanını uzatmıştır. Miyokard perfüzyon sintigrafisi ile gösterilen canlı segment sayısındaki artışın, revaskülarizasyona uygun hasta sayısında artıştan sorumlu olduğu düşünülmüştür (128). El Kady ve arkadaşları (112) 24 aylık trimetazidin tedavisi ile miyokardiyal perfüzyonda düzelme saptarlarken Bellardinelli ve arkadaşları (98) 8 haftalık tedavi süresinde fark saptamamışlardır. Bu durum ilacın antiiskemik etkisinin günler, haftalar içinde başlayıp miyokardiyal perfüzyon üzerine olan etkisinin aylar içinde ortaya çıktığını düşündürmektedir. Biz çalışmamızda sintigrafi ile ventrikül fonksiyonlarını değerlendirmedığımız için bu konuda yorum yapamıyoruz. İleri çalışmalarla bu düşünce desteklenmelidir.

Kalp yetmezliğinden sorumlu moleküler seviyedeki olaylar kompleks ve çok faktörü içerir. Bunlar; yüksek enerjili fosfatların üretim ve kullanımı, kalsiyum denge anormalliği, beta adrenarjik reseptör sayısında azalma, lipid ve oksijen serbest radikallerinin peroksidasyonudur (129). İskeminin sistemik ve koroner akım üzerine etkileri de ele alındığında trimetazidin ile invivo gözlenen sonuçlar iskemik miyokard üzerindeki hücre koruyucu (sitoprotektif) etkisine bağlanmaktadır (130).

Dinapoli ve arkadaşlarının (103) iskemik kalp yetersizliği olan 61 hastanın 48 aylık izleminde, standart tedaviye eklenen trimetazidinin tüm nedenlerden ölümleri %56, kalp yetersizliğinden hastaneye yatışları ise %47 oranında azalttığı saptanmıştır. El Kady ve arkadaşları (112) ise 24 aylık tedavi sonunda 2 senelik sağkalımı tedavi grubunda % 92, plasebo grubunda ise %62

olarak belirlemişlerdir. Bizim çalışmamız sağkalım analizi olarak düzenlenmediğinden bu konuda yorum yapamıyoruz.

### **Diyastolik Disfonksiyon**

Geri dönebilir diyastolik disfonksiyonun bir nedeni de koroner arter hastalığıdır. Sol ventrikül disfonksiyonu ve miyokard nekrozu yokluğunda bile miyokard iskemisinin BNP sentez ve salınımına neden olduğu gösterilmiştir (131). Kalp yetersizliğinin klinik görünümünden genelde sol ventrikül sistolik fonksiyonu ile beraber diyastolik dolumdaki değişiklikler de sorumludur (132). Egzersiz toleransındaki bozulmanın nedeni tam olarak anlaşılamamakla birlikte egzersize yanıt olarak kalp atım hacminin azalması ve sol ventrikül doluş basınçlarında artış bu bozulmadan sorumlu tutulmaktadır (133). Vitale ve arkadaşları (120) 6 aylık trimetazidin tedavisi sonrası diyastolik fonksiyonun daha iyi olduğunu saptadılar. Bu yorumu E/A oranında artış, ADZ, IVGZ ve PVS dalgasında anlamlı azalma olması üzerine yapmışlardır. Bizim çalışmamızda E/A oranı ve DZ da anlamlı olmayan artış saptanmış; ADZ, IVGZ ve PVS dalgalarında değişiklik olmamıştır. Her iki çalışmanın hasta özelliklerinin ve izlem sürelerinin farklılığı bu farkı yaratmış olabilir. Ayrıca insülin ve beta bloker ile tedavi görmeme ve kötü metabolik kontrolün trimetazidin tedavisine cevabı etkilediği gösterilmiştir (134). Grubumuzda beta bloker kullanım oranı %66, insülin kullanım oranı %3 olup ortalama HbA1c seviyesi %6.9 idi. Hastaların metabolik kontrollerinin iyi olması ve diğer özellikleri diyastolik parametrelerde fark bulamayışımızın nedeni olabilir.

Çalışmamızda NT-proBNP'nin sol ventrikül sistolik fonksiyon parametreleri ile arasında ilişkisi saptanmış, ancak sol ventrikül diyastolik fonksiyon parametreleri ile arasında ilişki bulunamamıştır. Fedorova ve arkadaşlarının (135) çalışmasında beta bloker ile kombine trimetazidin tedavisi ile, ileri fonksiyonel sınıf kalp yetersizliği hastalarında, 6 aylık bir izlemde E/A oranında %59 azalma saptanmıştır. Ancak bu hastalar restriktif dolum paternine sahip olup, daha kısa DZ ve IVGZ'ye sahiptiler. Yine pulmoner ven dalgalarından reverse A dalgasının gecikmiş relaksasyonda ve yalancı normal paternde

hızının arttığı bilinmektedir (132). Çalışma grubumuzun ortalama PVrA dalga amplitüdü ve E/A oranı gecikmiş gevşeme paternine uymaktadır. Çalışmamızda IVGZ değerlerinde farklılık saptamadık. Kalp hızı ve kan basıncından MPI etkilenmezken IVGZ etkilenir. Çalışmamızda kalp hızında farklılık saptadık fakat IVGZ değerlerinde istatistiksel düzeltme yapmadık. Trimetazidine tedavisine cevap olarak IVGZ değerleri arasında farklılık bulamayışımızdan bu durum sorumlu olabilir.

DZ'nin 150 msn altında olması hemen her zaman ortalama sol atriyum basıncının arttığını gösterir. DZ'sinin uzun olması ise genellikle sol atriyum basıncının 15 mmHg altındaki değerleri ile ilişkilidir. Kısa DZ'nin kötü prognoz ile ilişkisi belirtilmiştir (133). E/A oranında artış diyastolik fonksiyonların iyileşmesinin değerlendirmesinde en sık kullanılan parametre olup, çalışmamızda 3 aylık tedaviye cevap olarak istatistiksel anlamlılığa ulaşmayan artış izlenmiştir.

### **Miyokardiyal Performans İndeks**

Kalp yetersizliğinin klinik görünümünden genelde sol ventrikül sistolik fonksiyonu ile beraber diyastolik dolumdaki değişiklikler de sorumludur (132).

2D ve Doppler EKO ile kalp döngüsünün farklı dönemlerini, sol ventrikül performansının kombine sistolik ve diyastolik indeksini hesaplayarak inceleyebiliriz. Miyokardın kasılması ve gevşemesi enerji bağımlı olması nedeni ile miyokard disfonksiyonuna bağlı eş hacimli kasılma ve gevşeme dönemlerinin uzaması ve atım zamanının kısalması, MPI'nın artması ile sonuçlanır. MPI subklinik sol ventrikül disfonksiyonunun belirlenmesinde standart ekokardiyografik ölçütlerinden, daha duyarlı olup klinik bulguların yokluğunda bile birçok kardiyak hastalıkta uzadığı; sistolik ve diyastolik fonksiyonun invaziv ölçütleri ile ilişkili olduğu ve iskemik kalp hastalıklarında prognostik öneminin olduğu gösterilmiştir (136). MPI'nın normal kişilerde ortalama değeri 0.4 +/- 0.04 olup bu değerden büyük indeks sol ventrikül disfonksiyonunun klinik şiddeti ile ilişkilidir (16). Bizim grubumuzda ortalama MPI 0.93 +/- 0.35 saptandı. Trimetazidin sol ventrikül fonksiyon ve kalp yetersizliği semptomlarını kalbin



yüksek enerji fosfat metabolizmasını düzelterek iyileştirir. Çalışmamızda 3 aylık trimetazidin tedavisi ile MPI'da istatistiksel olarak anlamlı azalma saptadık. Literatürde trimetazidin MPI üzerine etkisini inceleyen başka çalışmaya rastlamadık.

İlerlemiş sistolik disfonksiyonu olan hastaların egzersiz kapasiteleri sistolik fonksiyondan ziyade diyastolik dolum ile daha yakından ilişkilidir. Çalışmalarda restriktif dolum paternine sahip sol ventrikül sistolik disfonksiyonunda egzersizle artan atım hacminin geç mitral diyastolik dalga (A) ile ilişkili olduğu, restriktif dolum paterni olmayan hastalarda ise atım hacmi artışının dolumdan ziyade kasılma artışı nedeni ile olduğu gösterilmiştir (132). Biz çalışmamızda MPI ile A dalgası arasında, ilişki bulamadık. Grubumuzda sol ventrikül dolum paternini sınıflandırmamak da ortalama E/A oranının 1'den küçük olması restriktif olmayan dolum paterni nedeniyle bu farkın olabileceğini düşündürmektedir.

### **Doku Doppler**

Kalp yetersizliği olan hastalarda mortalitenin azaltılması yanında fonksiyonel kapasite ve yaşam kalitesinin düzeltilmesi de tedavinin amaçları arasındadır ve tedavi seçiminde fonksiyonel kapasite ve özellikle sol ventrikül sistolik fonksiyonlarının doğru değerlendirilmesi büyük önem taşır (133). Sol ventrikül sistolik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde EF, duvar hareket skor indeksi, atım hacmi gibi parametrelerin yanında; DDE ile ölçülen annuler sistolik miyokardiyal hız (S') de önemli parametredir (137). Miyokarda bölgesel sistolik ve diyastolik hızların değerlendirilmesi DDE ile yapılır (138). Son yıllarda septal S'nün EF ile iyi derecede ilişkili olduğunun gösterilmesi, mitral E' ve A' dalga hızlarının önyük artışından ve sol atriyum basıncından nispeten az etkilenmesi ve en önemlisi kalp yetersizliği olan hastalarda bu parametrelerin tanısız gücü ve mortalite ile ilişkisinin ortaya konması nedeni ile, KY hastalarında kardiyak fonksiyonların değerlendirilmesinde DDE'nin önemi artmıştır (133). Progresif sistolik ve diyastolik anormallikler DDE hızlarında progresif azalma meydana getirir (139). Miyokardiyal hızlar fonksiyonel kapasite ile ilişki göstermektedir.

Özellikle septal S' dalga hızı standart ekokardiyografi ve DDE parametrelerine göre fonksiyonel kapasite ile daha güçlü ilişki içindedir (133).

Fonksiyonel kapasitesi sınıf 2-3 olan ortalama 66 yaşında iskemik kardiyomiyopati 20 diyabetik hastada 1 aylık trimetazidin tedavisi ile DDE parametrelerinde değişiklik izlenmemiştir (134). Biz de 3 aylık tedavi ile DDE parametrelerinde fark bulamadık.

Sol ventrikül dolum basınçları ve pulmoner basınçların swan ganz kateteri ile invaziv olarak izlenmesi, komplikasyon riski nedeni ile önerilmemektedir (140). Ekokardiyografi kalp yetersizliği mekanizmasında hem önemli bilgi sağlar, hem de sol ventrikül dolum basınçlarının tahmini değerlerini belirtir (140). Sol ventrikül dolum basınçlarını belirlemede noninvaziv metodlardan doğruluğu en fazla olan E/E' oranı olup; PKKB ve kardiyak kateterizasyon parametleri ile E/E' arasında yakın ilişki saptanmıştır (141). Segmental duvar hareket bozukluğu olan hastalarda, septal ve lateral duvarlardan DDE ile elde edilen hızların ortalamasının daha güvenilir bir parametre olduğu saptanmıştır (141). Anuler E/E' değerleri 8-15 arasında olanlarda sol ventrikül diyastolik dolum basınçlarının tahmininin doğru yapılamadığı öne sürülse de; 10-15 arasındaki E/E' ortalama değerlerinin PKKB'nı iyi yansıtabileceği söylenmektedir (139). Ortalama E/E' oranının 9'un üstünde olması sol ventrikül diyastol sonu basıncının 15 mmHg üstünde olması ile ilişkili bulunmuştur (139). Biz de E/E' ortalamayı  $8.6 \pm 2.6$  tahmini PKKB  $12.5 \pm 3.1$  bulduk. Bulgularımız önceki çalışmalar ile uyumlu saptanmıştır.

BNP, sol ventrikül diyastol sonu basıncı artışının bağımsız belirleyicisi olup fonksiyonel kapasite ve prognoz ile ilişkilidir (131). BNP'nin PKKB ve sol ventrikül dolum basınçları için tanısal doğruluğu ileri kalp yetersizliği grubunda %74 saptanmıştır (142). Biz de bu bulgularla uyumlu olarak çalışmamızda NT-proBNP seviyeleri ile tahmini PKKB ve ortalama E/E' değerleri arasında anlamlı ilişki (korelasyon) saptadık.

Trimetazidin ile 3 aylık tedavi sonrası E/E' ve tahmini PKKKB'da fark saptamadık. Ancak hastalarımızın klinik olarak stabil hastalardan oluşması tedaviye cevabın anlamlı bulunmayışından sorumlu olabilir.

### **Diyabetes Mellitus**

Diyabetik hastalarda en önemli mortalite ve morbidite nedeni koroner arter hastalığıdır (143). Artmış kardiyovasküler morbidite ve mortalite riski asemptomatik iskemiden aşikar kalp yetersizliğine kadar geniş spektrumdan sorumludur (131). Endotel disfonksiyonu, trombosit ve pıhtılaşma anormallikleri aterosklerozun ilerlemesine katkıda bulunup koroner tromboza yatkınlık sağlar. Bu hastaların koroner arterleri yaygın ve uç dallara kadar tutulma eğilimindedir. Ayrıca diyabetlilerde plak hassasiyeti artmış olup koroner tromboz riski de genel popülasyona göre daha fazladır (143). Koroner arter hastalığı prevalansı genel popülasyonda %2-4, 70 yaş üstünde %10, 75 yaş üstünde %25 saptanmıştır. Diyabetik popülasyonda ise %55'dir (129).

Diyabetik iskemik kalp hastalarında göğüs ağrısı genelde yoktur. Sessiz iskemi olumsuz klinik olaylarda ilişkili sık görülen bir durumdur. Bu nedenle erken tanı ve risk sınıflandırılması genel popülasyona göre daha zordur (102). Diyabetik kalpteki esas metabolik anormallik piruvat dehidrogenaz kinaz aktivite artışına ikincil piruvat dehidrogenazın fosforillenerek inhibisyonu ve sonuç olarak piruvat oksidasyonundaki azalmadır (144). İskemi sonrası dönemde piruvat oksidasyonunun daha da azalmasına bağlı olarak hücre içi laktat ve kalsiyum birikimi; kasılma gücünün azalmasına ve hücre ölümüne sebep olabilir. Piruvat oksidasyonunu artırmaya yönelik tedavi iskemik hasar ve fonksiyonel durumda düzelme sağlayabilir (102).

Dietric çalışmasında koroner arter hastalığı olan 580 diyabetes mellitus hastasının 6 aylık trimetazidin tedavisi sonrası anjinal atakların sıklığının ve egzersiz testine iskemi cevabının ilaca bağlı yan etki gözlenmeksizin azaldığı saptanmıştır (145).

Tip 2 diyabetlilerin %12'sinde konjestif kalp yetersizliği olduğu belirtilmiştir (131). MI'ı takiben kalp yetersizliği riski diyabetlilerde normal popülasyona göre

3 misli fazladır (146). Sol ventrikül yeniden şekillenmesinden sempatik sinir sistemi ile renin anjiyotensin sisteminin kombine aktivasyonu ve hipertansiyon, hiperglisemi ve insülin direnci sorumludur (116). Diyabetik kardiyomiyopati; hipertansif, iskemik ve valvüler kalp hastalığı yokluğunda bile miyokard disfonksiyonunun gelişmesidir (91). Miyokardta insüline direnç varlığı, diyabetlilerde gösterilmiş olup bozulmuş glisemik kontrolün erken döneminde miyokard metabolizması etkilenecek diyabetik kardiyomiyopatiye sebep olabilir (147). Tip 2 diyabet çoklu damar hastalığına zemin hazırlayıp endotel disfonksiyonu, hiberne ve stunned miyokardiyal fonksiyon bozuklukları ile ilişkilidir (144). Kronik iskemik hiberne miyokarda bağlı olarak bölgesel sol ventrikül disfonksiyonu ve kasılma gücünde azalma nedeniyle, kalp yetersizliği ve klinik durumda bozulma meydana gelir (144). Trimetazidin hücre içi asidozun azaltılması ve enerji metabolizması üzerine faydalı etkilerine bağlı hücrenin homeostaz, elektrik ve kasılma aktiviteleri korunur; hücre yıkımı sınırlandırılmış olur (93).

Diyabetik hastalarda sol ventrikül fonksiyonundaki düzelme, miyokardın kanlanma bozukluğu olan kısımlarının, trimetazidin etkisi olan kasılma fonksiyonunda düzelmeye bağlanmıştır (120). Diyabetik kardiyomiyopati hastalarında; trimetazidin tedavisi ile LV fonksiyonu ve fonksiyonel kapasitede, miyokardiyal defektlerde değişiklik olmadan artış izlenmiştir. Bu durum ilacın direk sitoprotektif etkisi de olabileceğini düşündürmektedir (144). Rosano ve ark. (148) tip 2 diyabetik ve iskemik kardiyomiyopatisi olan 32 hastaya, tedavilerine ilave olarak trimetazidin vermişlerdir. Altı ayın sonunda trimetazidin verilenlerde plaseboya göre sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu anlamlı olarak artmış, sol ventrikül diyastol sonu çapı ise azalmıştır. Ayrıca trimetazidin verilenlerde duvar hareket skor indeksinde ve mitral E/A dalga oranında düzelme saptanmıştır. Diyabetik iskemik kalp yetersizliği olan grupta tedaviye eklenen trimetazidin kardiyovasküler olaylar ve hastaneye yatışlarda azalma yapmıştır (147).

Fragasso ve arkadaşları (130) EF ve semptomlar yönünden bizim çalışma grubumuza çok benzer diyabetik grupta 15 günlük trimetazidin tedavisi ile

semptomlar ve EF'da %17'lik (%40 - %47) artış izlemişler ve 6 aylık sürede faydalı etkinin devam ettiğini belirtmişlerdir. Plasebo grubunda hastalığın doğal gidişi kötü olup, EF'de düşüş izlenmiştir. Ayrıca glikolize hemoglobin ve endotelin-1 seviyesinin de tedaviye cevap olarak düşmesi kardiyak performans, glükoz metabolizması ve endotel fonksiyonu arasında muhtemel ilişki olduğunu düşündürmüştür. Bu grubun sistol ve diyastol sonu çapları daha fazla olup ortalama glükoz seviyeleri daha yüksekti. HbA1c değerleri ise grubumuza benzerdi. Aldıkları antidiyabetik tedavi belirtilmemiştir. Biz de 3 aylık tedavi süresinde diyabetik grupta EF'da, LVESV'da ve duvar hareket skor indeksinde istatistiksel anlamlı olarak iyileşme saptadık. NT-proBNP seviyelerinde de azalma saptadık fakat istatistiksel anlamlı değildi. Bizim çalışmamızda hastalarda insülin kullanım oranı %3, oral antidiyabetik kullanım oranı %24, HbA1c değeri ortalama %6.9 idi. Ortalama EF %40 olan stabil iskemik kalp hastalıklı grubun BNP değerlerinde 3 aylık tedavi ile anlamlı düşme olmaması grubun metabolik özellikleri nedeniyle olabilir.

Koroner arter hastalığı, diyabetli kalp yetersizliği hastalarında majör etyolojik faktör olsa da miyokardın metabolik durumu da kalp yetmezliği şiddetine katkıda bulunabilir. Akut MI'da insülin tedavisinin doza bağımlı olarak yararlı etkisi olduğu gösterilmiştir (146). Trimetazidin etkisini en fazla kronik miyokard iskemisi ve yüksek oksidatif stresli durumlarda gösterir (144). İskemik hasar miyokardın enerji depolarının azalması gibi metabolik değişikliklerinden; reperfüzyon hasarı ise oksidatif stres ve hücre içi kalsiyum birikimi gibi değişikliklerden sorumludur (122). İskemide oksidatif stres 100 kata kadar artabilir (122). Postiskemik miyokard disfonksiyonunun (stunning) serbest oksijen radikalleri ile ilişkili olduğu ve iskemik reperfüzyon hasarında antioksidanların faydalı etkileri olduğu gösterilmiştir (149). Deneysel çalışmalar trimetazidin serbest oksijen radikallerinin oluşumunu azaltıp iskemik miyositler üzerinde hücre koruyucu etkisi olduğunu göstermiştir. Mitokondri ve Mitokondri DNA hasarı iskemik kalp hastalığında önemli role sahiptir (150). Trimetazidin oksidatif hasar oluşumunu kardiyak mitokondri fonksiyonunu koruyarak azaltır (151). Bizim çalışmamızda

oksidatif stres ve antioksidan düzeyine bakılmamıştır. Metabolik kontrolün daha iyi sağlanması diyabetik grupta trimetazidin tedavisinin etkinliğini azaltmış olabilir.

Diyabetli hastalar önceden bilinen kalp yetersizliği olmasa da daha yüksek BNP seviyelerine sahiptirler (131). Bizim grubumuzda da diyabetli grubun NT-proBNP seviyeleri anlamlı olmayan oranda daha yüksekti. Böbrek bozukluğu diyabetin majör komplikasyonu olup, mikroalbuminürik grupta BNP seviyesinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Yine nefropati ve retinopatili grupta BNP seviyeleri daha yüksektir (152). Çalışmamızda nefropati (GFR, albuminüri) ve retinopatiye bakılmamıştır.

Diyabetik hastalarda iskemik kalp hastalığı tedavisi zor olup; mikro ve makro vasküler komplikasyonlar revaskülarizasyon girişimlerinin etkinliğini sınırlar. Klasik hemodinamik etkili ilaçlara cevap iyi olmayıp tolere edilebilirliği de kısıtlıdır (102). Diyabetlilerde iskemik kalp hastalığı yokluğunda bile ventrikül performansı bozulabilir. İskemi sonrası plazma yağ asitlerin yüksek seviyesi ve miyokarda yüksek yağ asidi oksidasyon oranları; kasılma fonksiyonunun bozulmasına ventrikül aritmi sıklığının artmasına sebep olabilir. Miyokard performansının birçok metabolik tedavi ajanı ile düzelebildiği gösterilmiştir. Trimetazidin koroner arter hastalığı ve sol ventrikül fonksiyon bozukluğu olan ve olmayan diyabetlilerde istirahat ve iskemi durumundaki kalp metabolizması ve sol ventrikül fonksiyonları üzerine etkisi nedeniyle tedavide düşünülmektedir (147). Bugün için kılavuz bilgimiz ise; trimetazidin, etamoksir ve dikloroasetat gibi, miyokard metabolizmasını yağ asidi oksidasyonundan glikolize döndürmeyi amaçlayan ilaçların, diyabet ile miyokard işlev bozukluğu bulunan hastalarda denenip faydasının kanıtlanamadığı yönündedir (153).

### **Çalışmanın Kısıtlamaları**

Çalışmamız kısa süreli izlem, az sayıda hastayı içermesi ve kontrol grubunun olmaması nedeni ile kısıtlanmıştır. Kadın hastaların az sayıda olması da önemli kısıtlılıktır. Yine sol ventrikül fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kateterizasyon gibi invaziv metodları kullanmadık. Fakat ekokardiyografik

Doppler ölçümünün duyarlılık ve özgüllülüğünün yeterli olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Kişiyeye bağımlı bir tetkik olan ekokardiyografik ölçütlerde gözlemci içi değişkenliğin önemli farklılık göstermesi, yöntemin kısıtlılığı olup sonuçların bilimsel güvenilirliğini kısıtlamıştır. Çalışmamız sağkalım analizi olarak düzenlenmemiştir.

BNP seviyelerindeki yükseklik sadece LV disfonksiyonunu belirlemez, miyokard iskemisini de gösterebilir. Hastalarımıza koroner anjiyografi ve sintigrafi incelemesi de yapılmadı. Ayrıca sol kalp yetersizliği yokluğunda bile; obesite, iskemi, kardiyak aritmi, atriyal fibrilasyon ve sol ventrikül hipertrofinin natriüretik peptid konsantrasyonlarını etkilediği gösterilmiştir (154). Biz ciddi mitral yetersizliği olanlar, atriyal fibrilasyon ve kardiyak aritmisi olanları çalışmadan dışladık. Yine kan basıncı ve VKİ ölçütlerinde 3 aylık takipte fark saptanmadı. Sonuçlarımız bu özelliğe sahip hastalara genellenemez. Gelecekte tedavide intravenöz natriüretik peptid veya endopeptidaz inhibitörlerinin kullanımı sonucunda BNP ölçümü etkilenebilir, fakat NT pro-BNP ölçümü etkilenebilir. Gelecekte prognoz tayininde ve tedaviye cevabın izleminde daha faydalı olacağı için BNP yerine NT pro-BNP seviyeleri tercih edildi (38).

Trimetazidin etkisini en fazla kronik miyokardiyal iskemi ve yüksek oksidatif stresli durumlarda gösterir (144). Trimetazidin kasılma fonksiyonu üzerine etkisi ile antioksidan özelliği arasındaki ilişki sol ventrikül sistolik fonksiyonu korunmuş olan koroner aterosklerotik hemodiyaliz hastalarında araştırılmıştır(155). Bu çalışmada 3 aylık trimetazidin tedavisi ile malondialdehit seviyelerinde anlamlı oranda düşme ve EF'de %59'dan %65'e artış izlenmiştir. Bizim çalışmamızda enflamatuvar, antioksidan ve nörohumoral parametrelerin çoğuna bakılmamıştır.

86 hastayı kapsayan ve çalışma grubumuza çok benzeyen popülasyonda trimetazidin ile kombine egzersiz rehabilitasyonunun fonksiyonel kapasite, sol ventrikül sistolik fonksiyonu ve endotel bağımlı gevşeme üzerine etkisinin rehabilitasyon grubuna göre farklı olduğu gösterilmiştir (144). Çalışma grubumuzun haftalık egzersiz düzeyi sorgulanmadığından elde ettiğimiz

bulgulardaki farklılık ve ilişkilere egzersiz düzeyinin katkısı göz ardı edilmiştir. Trimetazidin endotel fonksiyonları üzerine olan etkisi de incelenmemiştir.

İskemik kalp hastalığı sadece sıklığı nedeniyle değil yüksek morbidite ve mortalite nedeni olarak da önemlidir. Tedavi maliyeti yüksek olup hastaneye yatış oranında artış, hayat kalitesinde düşme ve ekonomik sonuçları da olan işgücünde azalmayı beraberinde getirir (129). Kalp yetersizliğinde 1 senelik mortalite oranı ortalama %50 olup, bu hastalar ortalama 1,5 senelik sağkalıma sahiplerdir (129). İskemik kalp hastalığı klinik profili son yıllarda değişmiştir. Hiperkolesterolemi, sigara, hipertansiyon ve ilaç tedavisi gibi klasik risk faktörlerine ek olarak ileri yaş, kalp yetersizliği, diyabet ve önceden revaskülarizasyon gibi risk faktörlerinin sıklığı da artmaktadır. Bu özellikler tedaviye cevap oranını etkileyip farmakolojik tedavide yeni arayışlara sebep olmuştur (143). İskemik kardiyomyopatide sol ventrikül disfonksiyonunun enerji metabolizmasında görülen değişikliklere ikincil geliştiği düşünülmektedir. Trimetazidin metabolik yollar üzerine etki ederek kalbi iskeminin kötü etkilerinden koruyup, iskemik direnci artırarak sol ventrikül kasılma gücünü artırır. Bu sayede semptom ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunu düzelterek enflamatuvar durum ve endotel fonksiyonu üzerine faydalı etkisi olduğu gösterilmiştir. Trimetazidin tedavisi ile amaçlanan yaşam kalitesi ve süresinin artışı olup kalp yetersizliği hastalarına gelecekte umut vaad etmektedir. Trimetazidin tedavisi ile enerji kaynağının yağ asidinden glükoza kaydırılması ile stabil iskemik koroner arter hastalarında sol ventrikül sistolik fonksiyonu artmış ve NT-proBNP seviyesi azalmıştır.

Elimizdeki bilgiler bu nedenle iskemik kardiyomyopatide trimetazidin kullanımını desteklemektedir. Kalp yetersizliğindeki prognostik faktörler üzerine trimetazidin tedavisinin faydalı etkisi olduğu çalışmalarla desteklenmiş olmasına rağmen prognoz üzerine etkisi kesin olarak kanıtlanamamıştır. Benzer özellikteki grupların prognozu ile ilgili bilgi için geniş hasta grupları ile uzun süreli prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.



## KAYNAKLAR

1. Stevenson LW. Inotropic therapy for heart failure. N Engl J Med 1998; 339:1848-1850.
2. Eichna LW. The George E. Brown Memorial Lecture: Circulatory congestion and heart failure. Circulation 1960; 22:864-886.
3. Cowie MR, Mosterd A, Wood DA, et al. The epidemiology of heart failure. Eur Heart J 1997; 18:208-225.
4. Remme WJ, Swedberg K. Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure, European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. Eur Heart J 2001; 22:1527-1560.
5. Hunt SA, Baker DW, Chin MH, Cinquegrani MP, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Goldstein S, Gregoratos G, Jessup ML, Noble RJ, Packer M, Silver MA, Stevenson LW, Gibbons RJ, Antman EM, Alpert JS, Faxon DP, Fuster V, Jacobs AK, Hiratzka LF, Russell RO, Smith SC Jr; American College of Cardiology/American Heart Association. ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). J Am Coll Cardiol 2001; 38:2101-2113.
6. Ho KKL, Pinsky JI, Kannel WB, et al. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. J Am Coll of Cardiol 1993; 22:6-13.
7. Kaya D, Kozan O. Kalp Yetersizliğinde Klinik Bulgular ve Tanı. T Klin Kardiyoloji 2004; 17:8-15.
8. Kimyon G. Kalp Yetersizliğinin Tanısı ve Tedavi Sonrası Takibinde Brain Natriüretik Peptid'in Önemi ve Karvedilol Tedavisinin Etkinliği (Uzmanlık Tezi). İstanbul: Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi; 2006.
9. Katz AM. The cardiomyopathy of overload; a major determinant of prognosis in congestive heart failure. N Engl J Med 1990; 332:100-110.
10. Spinale FG, Mann DL. Activation of matrix metalloproteinases in the failing human heart: breaking the tie that binds. Circulation 1998; 98:1699-1702.
11. Criteria Comitte, New York, Heart Association Inc, Diseases of the heart and blood vessels. Nomenclature and criteria for diagnosis, 6th edition. Boston: Little Brown; 1964.

12. Uslu N, Sayar N, Karabulut A, et al. The relationship between plasma brain natriuretic peptide levels and left ventricular end-diastolic pressure and the extent of coronary artery involvement. *Arch Turk Soc Cardiol* 2006; 34:413-418.
13. Pirat B, Zoghbi W. Echocardiographic assessment of left ventricular diastolic function. *Anadolu Kardiyol Derg* 2007; 7:310-315.
14. Haug C, Metzle A, Kochs M, Hombach V, Grunert A. Plasma brain natriuretic peptide and atrial natriuretic peptide concentrations correlate with left ventricular end-diastolic pressure. *Clin Cardiol* 1993; 16:553-557.
15. Maeda K, Tsutamoto T, Wada A, Hisanaga T, Kinoshita M. Plasma brain natriuretic peptide as a biochemical marker of left ventricular end-diastolic pressure in patients with symptomatic left ventricular dysfunction. *Am Heart J* 1998; 135:825-832.
16. Aldrighi J.M, Alecrin I.N, Caldas M.A, et al. Effects of estradiol on myocardial global performance index in hypertensive postmenopausal women. *Gynecol Endocrinol* 2004; 19:282-292.
17. Appleton CP, Hatle LK, Popp RL. Relation of transmural velocity patterns to left ventricular diastolic dysfunction; new insights from a combined hemodynamic and doppler echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12:426-440.
18. Little WC, Ohno M, Kitzman DW, Thomas JD, Chenq CP. Determination of left ventricular chamber stiffness from the time for deceleration of early left ventricular filling. *Circulation* 1995; 92:1933-1939.
19. Garcia MJ, Thomas JD, Klein AL. New Doppler echocardiographic applications for the study of diastolic function. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32:665-675.
20. Masuyama T, Lee JM, Tamai M, Tanouchi J, Kitabatake A, Kamada T. Pulmonary venous flow velocity pattern as assessed with transthoracic pulsed Doppler echocardiography in subjects without cardiac disease. *Am J Cardiol* 1991; 67:1396-1404.
21. Rossvoll O, Hatle LK. Pulmonary venous flow velocities recorded by transthoracic Doppler ultrasound: relation to left ventricular diastolic pressures. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21:1687-1696.
22. Waggoner AD, Bierig SM. Tissue Doppler imaging: a useful echocardiographic method for the cardiac sonographer to assess systolic and diastolic ventricular function. *J Am Soc Echocardiogr* 2001; 14: 1143-1152.
23. 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; 30:474-480.
24. Palka P, Lange A, Fleming AD, Fenn LN, et al. Age-related transmural peak mean velocities and peak velocity gradients by Doppler myocardial imaging in normal subjects. *Eur Heart J* 1996; 17:940-950.

25. Farias CA, Rodriguez L, Garcia MJ, Sun JP, Klein AL, Thomas JD. Assessment of diastolic function by tissue Doppler echocardiography: Comparison with standard transmitral and pulmonary venous flow. *J Am Soc Echocardiogr* 1999; 12:609-617.
26. Garcia-Fernandez MA, Azevedo J, Moreno M, et al. Regional diastolic function in ischaemic heart disease using pulsed wave Doppler tissue imaging. *Eur Heart J* 1999; 20:496-505.
27. Yamada E, Garcia M, Thomas JD, Marwick TH. Myocardial Doppler velocity imaging-- a quantitative technique for interpretation of Dobutamine echocardiography. *Am J Cardiol* 1998; 82:806-809.
28. Bach DS, Armstrong WF, Donovan CL, Muller DW. Quantitative Doppler tissue imaging for assessment of regional myocardial velocities during transient ischemia and reperfusion. *Am Heart J* 1996; 132:721-725.
29. Fukuda K, Oki T, Tabata T, Iuchi A, Ito S. Regional left ventricular wall motion abnormalities in myocardial infarction and mitral annular descent velocities studied with pulsed tissue Doppler imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 1998; 11:841-848.
30. Dağdelen S, Eren N, Karabulut H, ve ark. Sol ventrikül hipertrofisi ile diyastolik fonksiyonları arasındaki ilişkinin yeni ekokardiyografik yaklaşımlarla değerlendirilmesi. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2001; 29:173-180.
31. Bolognesi R, Tsialtas D, Barilli AL, et al. Detection of early abnormalities of left ventricular function by hemodynamic, echo-tissue Doppler imaging, and mitral Doppler flow techniques in patients with coronary artery disease and normal ejection fraction. *J Am Soc Echocardiogr* 2001; 14:764-772.
32. Oğuzhan A, Abacı A, Eryol NK, ve ark. Doku Doppler görüntülemesi: Sol ventrikül diyastol sonu basıncının tahmininde noninvazif bir teknik. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2000; 28:82-87.
33. Güllülü S, Kaderli AA, Ekbul A, Ozdemir B, Baran I, Güllülü M, Ediz B, Cordan J, Yurtkuran M. Tissue Doppler echocardiography and myocardial performance index in patients with scleroderma. *J Int Med Res* 2005; 33:417-424.
34. Urheim S, Edvardsen T, Torp H, Angelsen B, Smiseth OA. Myocardial strain by Doppler echocardiography validation of a new method to quantify regional myocardial function. *Circulation* 2000; 102:1158-1164.
35. Suga S, Nakao K, Hosoda K, et al. Receptor selectivity of natriuretic peptide family, atrial natriuretic peptide, brain natriuretic peptide, and C-type natriuretic peptide. *Endocrinology* 1992; 130:229-239.
36. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic Peptides. *N Engl J Med* 1998; 339:321-328.
37. Mair J, Friedl W, Thomas S, Puschendorf B. Natriuretic peptides in assessment of left ventricular dysfunction . *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 1999; 230:132-142.

38. Gardner RS, Ozalp F, Murday AJ, Robb SD, McDonagh TA. N-terminal pro-brain natriuretic peptide. A new gold standard in predicting mortality in patients with advanced heart failure. *Eur Heart J* 2003; 24:1735-1743.
39. Özden R. Akut Koroner Sendromda NT-ProBNP'nin Yeri (Uzmanlık Tezi). İstanbul: Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi; 2005.
40. Kikuta K, Yasue H, Yoshimura M, Morita E, et al. Increased plasma levels of B-type natriuretic peptide in patients with unstable angina. *Am Heart J* 1996; 132:101-107.
41. Omland T, Persson A, Nq L, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in acute coronary syndromes. *Circulation* 2002; 106:2913-2918.
42. Galvani M, Ottani F, Oltrona L, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide on admission has prognostic value across the whole spectrum of acute coronary syndromes. *Circulation* 2004; 110:128-134.
43. Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodeling-concepts and clinical implications: A consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. *J Am Cardiol* 2000; 35:569-582.
44. Richards M, Nicholls G, Yandle G, 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; 97:1921-1929.
45. Morita E, Yasue H, Yoshimura M, et al. Increased plasma levels of brain natriuretic peptide in patient with acute myocardial infarction. *Circulation* 1993; 88:82-91.
46. McDonagh TA, Morrison CE, Lawrence A, et al. Symptomatic and asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in an urban population. *Lancet* 1997; 350:829-833.
47. Francis GS, Benedict C, Johnstone DE, et al. Comparison of neuroendocrine activation in patients with left ventricular dysfunction with and without congestive heart failure. A substudy of the studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *Circulation* 1990; 82:1724-1729.
48. Maisel A. B-type natriuretic peptide in the diagnosis and management of congestive heart failure. *Cardiol Clinics* 2001; 19:557-571.
49. Sayama H, Nakamura Y, Saito N, Kinoshita M. Why is the concentration of plasma brain natriuretic peptide in elderly patients is greater than normal. *Coron Artery Dis* 1999; 10:537-540.
50. Cheng BS, Kazanagra R, Garcia A, et al. A rapid bedside test for B-type natriuretic peptide predicts treatment outcomes in patient admitted for decompensated heart failure: a pilot study. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:386-391.
51. Maeda K, Tsutamoto T, Wada A, et al. High levels of plasma natriuretic peptide and interleukin 6 after optimized treatment for heart failure are independent risk factors for morbidity and mortality in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:1587-1593.

52. Onat A. Risk factors and cardiovascular disease in Turkey. *Atherosclerosis* 2001; 156:1-10.
53. Kantor PF, Lucien A, Kozak R, et al. The antianginal drug trimetazidine shifts cardiac energy metabolism from fatty acid oxidation to glucose oxidation by inhibiting mitochondrial longchain-3-ketoacyl coenzyme A thiolase. *Circ Res* 2000; 86:580-588.
54. Lopaschuk GD. Optimizing cardiac energy metabolism: how can fatty acid and carbohydrate metabolism be manipulated? *Coron Artery Dis* 2001; 12:8-11.
55. Demircan G, Diraman E, Demircan S. The role of oxidative stress in heart diseases. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2005; 33:488-492.
56. Gallet M. Clinical effectiveness of trimetazidine in stable effort angina A double blind versus placebo controlled study. *Presse Medicale* 1986; 15:1779-1782.
57. Sellier P. The effects of trimetazidine on ergometric parameters in exercise-induced angina: Controlled multicenter double blind versus placebo study. In French. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1986; 79:1331-1336.
58. Detry JM, Sellier P, Pennaforte S, et al. Trimetazidine-a new concept in the treatment of angina: Comparison with propranolol in patients with stable angina. *Br J Clin Pharmacol* 1994; 37:279-288.
59. Jackson G. Combination therapy in angina: a review of combined haemodynamic treatment and the role for combined haemodynamic and cardiac metabolic agents. *Int J Clin Prac* 2001; 55:256-261.
60. Szwed H, Pachocki R, Domzai-Bochenska M, et al. Efficacy and tolerance of trimetazidine in combination with conventional anti-anginal drug in patients with stable effort angina: TRIMPOL I, a multicenter study. *Diagn Treat Cardiol* 1997; 4:237-247.
61. Michaelides AP, Spiropoulos K, Dimopoulos K, et al. Anti-anginal efficacy of the combination of trimetazidine-propranolol compared with isosorbide dinitrate –propranolol in patients with stable angina. *Clin Drug Invest* 1997; 13:8-14.
62. Szwed H, Sadowski Z, Elikowski W, et al. Combination treatment in stable effort angina using trimetazidine and metoprolol: results of a randomized, double-blind, multicentre study (TRIMPOL II). *TRIMetazidine in POLand. Eur Heart J* 2001; 22:2267-2274.
63. Szwed H, Sadowski Z, Pachocki R, et al. Anti-ischaemic efficacy and tolerability of trimetazidine in elderly patients with angina pectoris: a sub-study from TRIMPOL-I (trimetazidine in Poland) *Clin Drug Invest* 2000; 19:1-8.
64. Marzilli M, Klein WW. Efficacy and tolerability of trimetazidine in stable angina: a meta-analysis of randomized, double-blind, controlled trials. *Coron Artery Dis* 2003; 14:171-179.

65. Effect of 48-h intravenous trimetazidine on short- and long-term outcomes of patients with acute myocardial infarction, with and without thrombolytic therapy; A double-blind, placebo-controlled, randomized trial. The EMIP-FR Group. *European Myocardial Infarction Project-Free Radicals. Eur Heart J* 2000; 21:1537-1546.
66. Guler N, Eryonucu B, Gunes A, et al. Effects of trimetazidine on submaximal exercise test in patients with acute myocardial infarction. *Cardiovasc Drugs Ther* 2003; 17:371-374.
67. Kountouris E, Papa E, Pappas K, et al. Metabolic management of coronary heart disease: adjunctive treatment with trimetazidine decreases QT dispersion in patients with a first acute myocardial infarction. *Cardiovasc Drug Ther* 2001; 15:315-321.
68. Steg G, Grollier G, Gallay P, et al. A randomized double-blind trial of intravenous trimetazidine as adjunctive therapy to primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2001; 77:263-273.
69. Fabiani JN, Ponzio O, Emerit I, et al. Cardioprotective effect of trimetazidine during coronary artery graft surgery. *J Cardiovasc Surg* 1992; 33:486-491.
70. Tünerir B, Çolak Ö, Alataş Ö, Beşoğlu Y, Kural T, Aslan R. Measurement of troponin T to detect cardioprotective effects of trimetazidine during coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1999; 68:2173-2176.
71. Stanley WC, Lapaschuk GD, McCormack J. Regulation of energy substrate metabolism in diabetic heart. *Cardiovasc Res* 1997; 34:25-33.
72. Szwed H, Sadowski Z, Pachocki R, et al. The anti-ischaemic effects and tolerability of trimetazidine in coronary diabetic patients: a sub-study from TRIMPOL-I *Cardiovasc Drug Ther* 1999; 13:217-222.
73. Pogatsa G. Metabolic energy metabolism in diabetes: therapeutic implications. *Coron Artery Dis* 2001; 12:29-33.
74. Bonow RO. The hibernating myocardium: implications for management of congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1995; 75:17-25.
75. D'Hahun N, Taouil K, Dassouli A, et al. Long-term therapy with trimetazidine in cardiomyopathic Syrian Hamster *BIO* 14:6. *Eur J Pharmacol* 1997; 328:163-174.
76. American Society of Echocardiography Committee on Standards Recommendations for quantitation of the left ventricle by two dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1989; 2:358-367.
77. Wiecek SJ, Wu AH, Christenson R, et al. A rapid B-type natriuretic peptide assay accurately diagnoses left ventricular dysfunction and heart failure: a multicenter evaluation. *Am Heart J* 2002; 144:834-839.

78. Miller WL, Hartman KA, Burritt MF, Burnett JC Jr, Jaffe AS. Troponin, B-type natriuretic peptides and outcomes in severe heart failure: differences between ischemic and dilated cardiomyopathies. *Clin Cardiol* 2007; 30:245-250.
79. Vasan RS, Benjamin EJ, Larson MG, Leip EP, Wang TJ, Wilson PW, Levy D. Plasma natriuretic peptides for community screening for left ventricular hypertrophy and systolic dysfunction: the Framingham heart study. *JAMA* 2002; 288:1252-1259.
80. McDonagh TA. Screening for left ventricular dysfunction: a step too far? *Heart* 2002; 88:12-14.
81. Mueller T, Gegenhuber A, Poelz W, Haltmayer M. Diagnostic accuracy of B type natriuretic peptide and amino terminal proBNP in the emergency diagnosis of heart failure. *Heart* 2005; 91:606-612.
82. Clerico A, Emdin M. Diagnostic accuracy and prognostic relevance of the measurement of cardiac natriuretic peptides: a review. *Clin Chem* 2004; 50:33-50.
83. Weber M, Hamm C. Role of B-type natriuretic peptide (BNP) and NT-proBNP in clinical routine. *Heart* 2006; 92:843-849.
84. Daniels LB, Maisel AS. Natriuretic peptides. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50:2357-2368.
85. Clerico A, Fontana M, Zyw L, Passino C, Emdin M. Comparison of the diagnostic accuracy of brain natriuretic peptide (BNP) and the N-terminal part of the propeptide of BNP immunoassays in chronic and acute heart failure: a systematic review. *Clin Chem* 2007; 53:813-822.
86. O'Hanlon R, O'Shea P, Ledwidge M, et al. The biologic variability of B-type natriuretic peptide and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in stable heart failure patients. *J Card Fail* 2007; 13:50-55.
87. Zugck C, Haunstetter A, Krüger C, et al. Impact of beta-blocker treatment on the prognostic value of currently used risk predictors in congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:1615-1622.
88. Balion CM, McKelvie RS, Reichert S, et al. Monitoring the response to pharmacologic therapy in patients with stable chronic heart failure: is BNP or NT-proBNP a useful assessment tool? *Clin Biochem*. 2008;41:266-276.
89. Wu AH. Serial testing of B-type natriuretic peptide and NTpro-BNP for monitoring therapy of heart failure: the role of biologic variation in the interpretation of results. *Am Heart J* 2006; 152:828-834.
90. Ray P, Arthaud M, Birolleau S, et al. Comparison of brain natriuretic peptide and probrain natriuretic peptide in the diagnosis of cardiogenic pulmonary edema in patients aged 65 and older. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53:643-648.
91. Cosson S. Usefulness of B-type natriuretic peptide (BNP) as a screen for left ventricular abnormalities in diabetes mellitus. *Diabetes Metab* 2004; 30:381-386.

92. Godkar D, Bachu K, Dave B, Niranjana S, Khanna A. B-type natriuretic peptide (BNP) and proBNP: role of emerging markers to guide therapy and determine prognosis in cardiovascular disorders. *Am J Ther* 2008; 15:150-156.
93. Bayram E, Atalay C, Kocatürk H, Yücel O. Effects of trimetazidine on lipid peroxidation, antioxidant enzyme activities and plasma brain natriuretic peptide levels in patients with chronic cor pulmonale. *J Int Med Res* 2005; 33:612-619.
94. Fragasso G, Palloschi A, Puccetti P, et al. A randomized clinical trial of trimetazidine, a partial free fatty acid oxidation inhibitor, in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:992-998.
95. Di Napoli P, Di Giovanni P, Gaeta MA, D'Apolito G, Barsotti A. Beneficial effects of trimetazidine treatment on exercise tolerance and B-type natriuretic peptide and troponin T plasma levels in patients with stable ischemic cardiomyopathy. *Am Heart J* 2007; 154:602.e1-5.
96. Karaca I, Gülcü E, Yavuzkir M, Dağlı N, İlkay E, Ozbay Y, Işık A, Arslan N. B-type natriuretic peptide level in the diagnosis of asymptomatic diastolic dysfunction. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2007; 7:262-267.
97. Yoshizawa A, Yoshikawa T, Nakamura I, et al. Brain natriuretic peptide response is heterogeneous during beta-blocker therapy for congestive heart failure. *J Card Fail* 2004; 10:310-315.
98. Belardinelli R, Cianci G, Gigli M, Mazzanti M, Lacalaprice F. Effects of trimetazidine on myocardial perfusion and left ventricular systolic function in type 2 diabetic patients with ischemic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Pharmacol* 2008; 51:611-615.
99. Tello-Montoliu A, Marín F, Roldán V, Mainar L, López MT, Sogorb F, Vicente V, Lip GY. A multimarker risk stratification approach to non-ST elevation acute coronary syndrome: implications of troponin T, CRP, NT pro-BNP and fibrin D-dimer levels. *J Intern Med* 2007; 262:651-658.
100. Di Napoli P, Taccardi AA, Barsotti A. Long term cardioprotective action of trimetazidine and potential effect on the inflammatory process in patients with ischaemic dilated cardiomyopathy. *Heart* 2005; 91:161-165.
101. Kuralay F, Altekin E, Yazlar AS, Onvural B, Goldeli O. Suppression of angioplasty-related inflammation by pre-procedural treatment with trimetazidine. *Tohoku J Exp Med* 2006; 208:203-212.
102. Marzilli M, Affinito S. Meeting the challenge of chronic ischaemic heart disease with trimetazidine. *Coron Artery Dis* 2005; 1:23-27.
103. Di Napoli P, Di Giovanni P, Gaeta MA, Taccardi AA, Barsotti A. Trimetazidine and reduction in mortality and hospitalization in patients with ischemic dilated cardiomyopathy: a post hoc analysis of the Villa Pini d'Abruzzo Trimetazidine Trial. *J Cardiovasc Pharmacol* 2007; 50:585-589.



104. Metra M, Nodari S, Parrinello G, et al. The role of plasma biomarkers in acute heart failure. Serial changes and independent prognostic value of NT-proBNP and cardiac troponin-T. *Eur J Heart Fail* 2007; 9:776-786.
105. DeFilippi C, van Kimmenade RR, Pinto YM. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide testing in renal disease. *Am J Cardiol* 2008; 101:82-88.
106. Di Napoli P. The metabolic approach to improving prognosis in ischemic heart disease. *Heart Metab* 2007;36:27-31.
107. Subcommittee on Coronary Artery Bypass Graft Surgery. Guidelines and indications for coronary artery bypass graft surgery. A report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17:543-589.
108. Hemingway H, Crook A, Feder G, et al. Underuse of coronary revascularization procedures in patients considered appropriate candidates for revascularization. *New Eng J Med* 2001; 344:645-654.
109. Parisi AF, Folland ED, Hartigan P. A comparison of angioplasty with medical therapy in the treatment of single-vessel coronary artery disease. [Veterans Affairs ACME Investigators]. *New Engl J Med* 1992; 326:10-16.
110. Ruzylo W, Szwed H, Sadowski Z, et al. Efficacy of trimetazidine in patients with recurrent angina: a subgroup analysis of the TRIMPOL II study. *Cur Med Res Opin* 2004; 20:1447-1454.
111. Multicentral Collaborative Group on Trimetazidine (Phase IV). Therapeutic value of trimetazidine in patients with coronary heart disease and left ventricular dysfunction. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi* 2005; 33:793-795.
112. El-Kady T, El-Sabban K, Gabaly M, Sabry A, Abdel-Hady S. Effects of trimetazidine on myocardial perfusion and the contractile response of chronically dysfunctional myocardium in ischemic cardiomyopathy: a 24-month study. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2005; 5:271-278.
113. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al. American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee; European Association of Echocardiography. 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; 18:1440-1463.
114. Mahadevan G, Davis C R, Frenneaux M P, Hobbs F D R, et al. Left ventricular ejection fraction: are the revised cut-off points for defining systolic dysfunction sufficiently evidence based? *Heart* 2008; 94:426-428.
115. Solomon SD, Anavekar N, Skali H, et al. Candesartan in Heart Failure Reduction in Mortality (CHARM) Investigators. Influence of ejection fraction on cardiovascular outcomes in a broad spectrum of heart failure patients. *Circulation* 2005; 112:3738-3744.

116. Spector KS. Diabetic cardiomyopathy. *Clin Cardiol* 1998; 21:885-887.
117. Soliman OI, van Dalen BM, Theuns DA, Ten Cate FJ, Nemes A, Jordaens LJ, Geleijnse ML. The ischemic etiology of heart failure in diabetics limits reverse left ventricular remodeling after cardiac resynchronization therapy. *J Diabetes Complications*. 2008 Jun 20. [Epub ahead of print]
118. Feola M, Biggi A, Francini A, et al. The acute administration of trimetazidine modified myocardial perfusion and left ventricular function in 31 patients with ischaemic ventricular dysfunction. *Int J Cardiovasc Imaging* 2004; 20:315-320.
119. Brottier L, Barat JL, Combe C, Boussens B, Bonnet J, Bricaud H. Therapeutic value of a cardioprotective agent in patients with severe ischaemic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1990; 11:207-212.
120. Vitale C, Wajngaten M, Sposato B, et al. Trimetazidine improves left ventricular function and quality of life in elderly patients with coronary artery disease. *Eur Heart J* 2004; 25:1814-1821.
121. Vom Dahl J, Althoefer C, Sheehan FH, et al. Recovery of regional left ventricular dysfunction after coronary revascularization. Impact of myocardial viability assessed by nuclear imaging and vessel patency at follow-up angiography. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28:948-958.
122. Dhalla N S, Duhamel T A. The paradoxes of reperfusion in the ischemic heart. *Heart Metab* 2007; 37:31-34.
123. Chaudhry FA, Iskandrian AE. Assessing myocardial viability in ischemic cardiomyopathy. *Echocardiography* 2005; 22:57.
124. Belardinelli R. Ischemic heart disease and left ventricular dysfunction: the role of trimetazidine. *Ital Heart J* 2004; 2:23-28.
125. Lu C, Dabrowski P, Fragasso G, Chierchia SL. Effects of trimetazidine on ischemic left ventricular dysfunction in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1998; 82:898-901.
126. Bellardinelli R, Purcario A. Effects of trimetazidine on the contractile response of chronically dysfunctional myocardium to low-dose dobutamine in ischaemic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2001; 23:2164-2170.
127. Chierchia SL. Dobutamine stress echocardiography and the effects of trimetazidine on left ventricular dysfunction in patients with coronary artery disease. *Coron Artery Dis* 2001; 12:19-21.
128. Cokkinos DV. Can metabolic manipulation reverse myocardial dysfunction? *Eur Heart J* 2001; 22:2138-2139.
129. Marzilli M. Clinical benefits of a metabolic approach in the treatment of ischemic heart disease: focus on Vastarel MR. *Heart Metab* 2007;37:23-25.
130. Fragasso G, Piatti Md PM, Monti L, et al. Short- and long-term beneficial effects of trimetazidine in patients with diabetes and ischemic cardiomyopathy. *Am Heart J* 2003; 146:E18;1-7.

131. Epshteyn V, Morrison K, Krishnaswamy P, et al. Utility of B-type natriuretic peptide (BNP) as a screen for left ventricular dysfunction in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26:2081-2087.
132. Parthenakis FI, Kanakaraki MK, Kanoupakis EM, et al. Value of Doppler index combining systolic and diastolic myocardial performance in predicting cardiopulmonary exercise capacity in patients with congestive heart failure: effects of dobutamine. *Chest* 2002; 121:1935-1941.
133. Düzenli M A, Özdemir K, Aygül N, Zengin K, Gök H. Kalp yetersizliği olan hastalarda fonksiyonel kapasitenin değerlendirilmesinde doku doppler ekokardiyografinin rolü. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2008; 36:143-149.
134. Thrainsdottir IS, von Bibra H, Malmberg K, Rydén L. Effects of trimetazidine on left ventricular function in patients with type 2 diabetes and heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol* 2004; 44:101-108.
135. Fedorova TA, Il'ina luV, Sotnikova TI, Rybakova MK. Potentialities of cytoprotection in the treatment of chronic heart failure in patients with coronary heart disease. *Klin Med (Mosk)* 2004; 82:15-20.
136. Pattoneri P, Pelà G, Montanari E, Pesci I, Moruzzi P, Borghetti A. Evaluation of the myocardial performance index for early detection of mitoxantrone-induced cardiotoxicity in patients with multiple sclerosis. *Eur J Echocardiogr* 2007; 8:144-150.
137. Baykan M, Yilmaz R, Celik S, Orem C, Kaplan S, Erdol C. Assessment of left ventricular systolic and diastolic function by Doppler tissue imaging in patients with preinfarction angina. *J Am Soc Echocardiogr* 2003; 16:1024-1030.
138. Cosson S, Kevorkian JP, Virally ML, Henry P, Laloï-Michelin M, Meas T, Beaufils P, Guillausseau PJ. No evidence for left ventricular diastolic dysfunction in asymptomatic normotensive type 2 diabetic patients: a case-control study with new echocardiographic techniques. *Diabetes Metab* 2007; 33:61-67.
139. Mornos C, Cozma D, Rusinaru D, Ionac A, Maximov D, Petrescu L, Dragulescu SI. A novel index combining diastolic and systolic Tissue Doppler parameters for the non-invasive assessment of left ventricular end-diastolic pressure. *Int J Cardiol* 2008; [Epub ahead of print]
140. Gackowski A, Isnard R, Golmard JL, Pousset F, Carayon A, Montalescot G, Hulot JS, Thomas D, Piwowarska W, Komajda M. Comparison of echocardiography and plasma B-type natriuretic peptide for monitoring the response to treatment in acute heart failure. *Eur Heart J* 2004; 25:1788-1796.
141. Lim HS, Kang SJ, Choi JH, Ahn SG, Choi BJ, Choi SY, Yoon MH, Hwang GS, Tahk SJ, Shin JH. Is E/E' reliable in patients with regional wall motion abnormalities to estimate left ventricular filling pressure? *Int J Cardiovasc Imaging* 2009; 25:33-39.

142. Parsonage WA, Galbraith AJ, Koerbin GL, Potter JM. Value of B-type natriuretic peptide for identifying significantly elevated pulmonary artery wedge pressure in patients treated for established chronic heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2005; 95:883-885.
143. Marzilli M, Affinito S, Focardi M. Changing scenario in chronic ischemic heart disease: therapeutic implications. *Am J Cardiol* 2006; 98:3-7.
144. Belardinelli R, Lacalaprice F, Faccenda E, Volpe L. Clinical benefits of a metabolic approach in the cardiac rehabilitation of patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2006; 98:25-33.
145. Rodríguez Padial L, Maicas Bellido C, Velázquez Martín M, Gil Polo B. A prospective study on trimetazidine effectiveness and tolerability in diabetic patients in association to the previous treatment of their coronary disease. DIETRIC study. *Rev Clin Esp* 2005; 205:57-62.
146. Sack MN, Yellon DM. Insulin therapy as an adjunct to reperfusion after acute coronary ischemia: a proposed direct myocardial cell survival effect independent of metabolic modulation. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:1404-1407.
147. Rosano GM, Vitale C, Fragasso G. Metabolic therapy for patients with diabetes mellitus and coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2006; 98:14-18.
148. Rosano GM, Vitale C, Sposato B, Mercurio G, Fini M. Trimetazidine improves left ventricular function in diabetic patients with coronary artery disease: a double-blind placebo controlled study. *Cardiovasc Diabetolog* 2003; 2:16.
149. Yesilbursa D, Serdar A, Senturk T, Serdar Z, Sağ S, Cordan J. Effect of N-acetylcysteine on oxidative stress and ventricular function in patients with myocardial infarction. *Heart Vessels* 2006; 21:33-37.
150. Ferrari R. The role of mitochondria in ischemic heart disease. *J Cardiovasc Pharmacol* 1996; 28:1-10.
151. Guarnieri C, Muscari C. Effect of trimetazidine on mitochondrial function and oxidative damage during reperfusion of ischemic hypertrophied rat myocardium. *Pharmacology* 1993; 46:324-331.
152. Wu AH, Omland T, Duc P, McCord J, Nowak RM, Hollander JE, Herrmann HC, Steg PG, Wold Knudsen C, Storrow AB, Abraham WT, Perez A, Kamin R, Clopton P, Maisel AS, McCullough PA; Breathing Not Properly Multinational Study Investigators. The effect of diabetes on B-type natriuretic peptide concentrations in patients with acute dyspnea: an analysis from the Breathing Not Properly Multinational Study. *Diabetes Care* 2004; 27:2398-2404

- 153.** Rydén L, Standl E, Bartnik M, Van den Berghe G, Betteridge J, de Boer MJ, Cosentino F, Jönsson B, Laakso M, Malmberg K, Priori S, Ostergren J, Tuomilehto J, Thrainsdottir I, Vanhorebeek I, Stramba-Badiale M, Lindgren P, Qiao Q, Priori SG, Blanc JJ, Budaj A, Camm J, Dean V, Deckers J, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Tamargo J, Zamorano JL, Deckers JW, Bertrand M, Charbonnel B, Erdmann E, Ferrannini E, Flyvbjerg A, Gohlke H, Juanatey JR, Graham I, Monteiro PF, Parhofer K, Pyörälä K, Raz I, Schernthaner G, Volpe M, Wood D; Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC); European Association for the Study of Diabetes (EASD). Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2007; 28:88-136.
- 154.** 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; 46:838-844.
- 155.** Wierzbicki P, Cwetsch A, Fijałkowski P, Wańkiewicz Z. Influence of trimetazidine on echocardiography parameters and free radical stress index in coronary artery disease and end-stage renal failure patients treated by hemodialysis: preliminary communication. *Pol Arch Med Wewn* 1999; 102:589-594.

## EKLER

### KISALTMALAR

- ACEİ: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri  
AHA/ACC: Amerikan Kalp Birliği/Amerikan Kardiyoloji Komitesi  
ANP: A tip natriüretik peptid  
ARB: Anjiyotensin reseptör blokerleri  
ASA: Asetilsalisilikasit  
BB: Beta bloker  
BDH: Beyin damar hastalığı  
BNP: B tip natriüretik peptid  
CNP: C tip natriüretik peptid  
CRP: C-Reaktif Protein  
DDE: Doku Doppler Ekokardiyografi  
DM: Diyabetes mellitus  
DSV: Diyastol sonu volüm  
DZ: Deselerasyon zamanı  
EF: Ejeksiyon fraksiyonu  
EKG: Elektrokardiyografi  
EKO: Ekokardiyografi  
ESC: Avrupa Kardiyoloji Birliği  
GFR: Glomeruler filtrasyon hızı  
Hb: Hemoglobin  
HbA1c: Glikozillenmiş HemoglobinA1  
HDL-K: yüksek Dansiteli Kolesterol  
HT: Hipertansiyon  
IKH: İskemik kalp hastalığı  
IKMP: İskemik kardiyomiyopati  
IVGZ: İzovolümetrik gevşeme zamanı  
IVKZ: İzovolümetrik kontraksiyon zamanı

KAH: Koroner arter hastalığı  
KB: Kan basıncı  
KOAH: Kronik Tıkayıcı Akciğer Hastalığı  
KKB: Kalsiyum kanal bloker  
KY: Kalp yetersizliği  
LDL-K: Düşük Dansiteli Kolesterol  
LVEDÇ: Sol ventrikül diyastol sonu çap  
LVESÇ: Sol ventrikül sistol sonu çapı  
LVEDV: Sol ventrikül diyastol sonu hacim  
LVESV: Sol ventrikül sistol sonu hacim  
METs: Metabolik eşdeğerlik  
MI: Miyokard enfarktüsü  
MPI: Miyokardiyal performans indeksi  
NPR: Natriüretik peptid reseptörü  
NYHA :New York Kalp Birliği  
PAB: Pulmoner arter basıncı  
PKKB: Pulmoner kapiller kama basıncı  
PND: Paroksizmal nokturnal dispne  
PVD: Pulmoner ven diyastolik dalgası  
PVS: Pulmoner ven sistolik dalgası  
PVrA: Pulmoner venöz A geri akım dalga hızı  
PWD: Pulsed-Wave Doppler  
PWDD: Pulsed-Wave doku Doppler  
RAAS: Renin anjiyotensin aldosteron sistemi  
SVDDb: Sol ventrikül diyastolik dolum basıncı  
SVDSb: Sol ventrikül diyastol sonu basınç  
SSbVı: Sistol sonu basınç volüm ilişkisi  
SPSS :Statistical Package for Social Sciences  
TSH: Tiroid Uyarıcı Hormon  
VKI: Vucut kitle indeksi

## ÖZGEÇMİŞ

22 Haziran 1977'de Kocaeli'nin ilçesi olan Karamürsel'de doğdum. İlkokul öğrenimimi Bursa Dörtçelik İlkokulu'nda tamamladım. Ortaokulu ve Liseyi Bursa Anadolu Lisesi'nde 1995 yılında bitirdikten sonra 1995-1996 öğrenim yılında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Türkçe Tıp Bölümü'nü kazandım. 2001 yılında Tıp Fakültesi eğitimimi tamamladıktan sonra 2002 Nisan TUS sınavında başarılı olarak Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Bölümünü kazandım. 2003 Nisan TUS sınavında başarılı olarak istediğim bölüm olan Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Bölümünün'de uzmanlık eğitimi almaya hak kazandığım için Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon bölümünü bırakıp 10.12.2003 tarihinden beri bu bölümde araştırma görevlisi olarak çalışmaya başladım.



## TEŞEKKÜR

Eğitim hayatım boyunca destekleriyle hep yanımda olan aileme ve uzmanlık eğitimimde katkıları olan değerli hocalarım; başta tez danışmanım Prof. Dr. D. Yeşilbursa olmak üzere, eski bölüm başkanımız Prof. Dr. J. Cordan, yeni bölüm başkanımız Prof. Dr. A.Aydınlar ve Prof. Dr. E. Kumbay, Prof. Dr. A. R. Kazazoğlu, Prof. Dr. O. A. Serdar, Prof. Dr. S. Güllülü, ve Doç. Dr. İ. Baran'a, değerli şeflerim Yrd. Doç. Dr. B. Özdemir, Uzm. Dr. A. A. Kaderli ve Uzm. Dr. T. Şentürk'e, İç Hastalıkları eğitimime katkıda bulunan değerli İç Hastalıkları A.D öğretim üyelerine ve uzmanlık eğitimim boyunca birçok paylaşımda bulunduğum Kardiyoloji A.D hemşire ve personeline teşekkürlerimi sunarım.

