T.C.
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
DÜZCE TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

BOZULMUŞ SOL VENTRİKÜL DOLUŞU OLAN HASTALARDA SPİRONOLAKTON TEDAVİSİNİN EKOKARDİYOGRAFİK PARAMETRELERE ETKİSİ: RANDOMİZE KONTROLLÜ ÇALIŞMA

Dr. Yakup BALABAN

KARDİYOLOJİ UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Doç Dr. Hakan ÖZHAN

DÜZCE
2006

TEŞEKKÜR

Başta Anabilim Dalı Başkanımız Doç. Dr. Mehmet YAZICI olmak üzere, uzmanlık eğitimimizde çoğu defa kendilerinden fedakârlık yapıp bizlere eğitim veren ve acemiliğimizden ötürü zaman zaman onları sıkıntıya soktuğumuz halde bizlere karşı anlayışlı olan hocalarımız Doç. Dr. Hakan ÖZHAN, Doç. Dr. Ramazan AKDEMİR, Prof. Dr. Yıldırım ÇINAR, Öğ. Gör. Sinan ALBAYRAK‘ a, Yrd. Doç. Dr. Sadık DURAN, Öğ. Gör. Enver ERBİLEN’ e teşekkür ederim.

Kıymetli vaktini ve gayretini esirgemeden bana yardımcı olan tez hocam Doç. Dr. Hakan ÖZHAN ‘ a ayrıca teşekkür etmeyi bir borç bilirim.

Asistan arkadaşlarım olan Dr. Feyzullah AKYÜZ, Dr. İbrahim E. ŞAHİN, Dr. Ahmet KAYA, Dr. Hulusi SATILMIŞOĞLU, Dr. Dr. Serkan ORDU, Dr. Serhat BAHADIR SÖZEN, Serkan BULUR, Dr. İsmail ERDOĞU’ ya yardımlarından, yakınlıklarından ve paylaşımla, anlayışla çalışmalarından dolayı teşekkür ederim. Klinik Hemşirelerimize, Sağlık Memuru, Teknisyenlerimize özverili, içten fedakârca çalışmalarından ötürü ve katkılarından dolayı teşekkür ederim.

Eşim Hülya hanıma anlayışı ve yardımları, oğlum Behnan’ a, kızlarım Gülnihal ve Nurnihal’ e moral takviyelerinden dolayı, anneme, babama, kardeşime ve ağabeyime maddi manevi bana verdikleri her şey için teşekkür ederim. Kasım 2006

Dr. Yakup BALABAN

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
1.1. Giriş……..	1
1.2. Amaç…….	1
2.GENEL BİLGİLER…….	3
2.1. Diyastol…….	3
2.2. Diyastolik Disfonksiyon……...	6
2.3. Diyastolik Disfonksiyonun Yapısal Görünümü……	8
2.4. Diyastolik Disfonksiyonun Oluşumunda Yer alan Faktörler……	8
2.5. Diyastolik Kalp Yetmezliği……..	10
2.6. Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistemi ve Aldosteronun Kardiyak Fonksiyonlara Etkisi…….....	11
2.7. Spironolakton……	12
2.8. Eplerenon……..	16
2.9. Spironolaktonun Diyastolik Disfonksiyonda Potansiyel Faydaları……..	17
2.10. Diyastolik Disfonksiyon Teşhisi…….....	18
2.11. Diyastolik Disfonksiyon Teşhisinde Kullanılan Ekokardiyografi Dışı Ölçütler…….	19
2.12. Prognoz……...	20
2.13. İlaç Dışı Tedavi…….…….	22
2.14. Farmakolojik ve Girişimsel Tedavi……	23
3.GEREÇ VE YÖNTEM……	26
3.1. Teşhiste Ekokardiyografi……	26
3.2. Transmitral E ve A Dalgaları……..	28
3.3. İzovolümik Gevşeme Zamanı (İVRT)……	31
3.4. Transmitral E Deselerasyon Zamanı (EDT) ……..	31
3.5. Pulmoner Ven Kayıtları…….....	33

3.6. Doku Dopler Görüntüleme (TDİ)……... 34
3.7. Flow Propagation Velosite(FPV: Akım Yayılım Hızı)…….. 36
3.8. Mitral Excursion (Mitexc: Akım Yayılım uzunluğu)……. 36
3.9. Normal Diyastolik Fonksiyonla Yalancınormal Diyastolik Fonksiyon bozukluğunun Ayırımı 37
3.10. Hastalar ve Genel Özellikleri, Çalışmaya Alınma Kıstasları…..... 38
3.11. Dışlama Kıstasları…….. 42
4.BULGULAR……. 42
4.1. Grupların Bazal Özellikleri……..... 42
4.2. Diyastolik Disfonksiyonda Ekokardiyografik İyileşmenin Karşılaştırılması……... 45
4.3. Sol Ventrikül Sistolik Fonksiyonlarının Karşılaştırılması……..... 46
4.4. Sağ Ventrikül Sistolik ve Diyastolik Fonskiyonlarının ve Pulmoner Arter Basıncının Karşılaştırması……. 47
4.5. Sol Atriyumun Sistolik Fonksiyonlarının Karşılaştırması…… 48
4.6. Sol Ventrikül Diyastolik Fonksiyonlarının ve Pulmoner Ven Kaydının Karşılaştırılması……... 49
4.7. Sol Ventrikül Doku Dopler Kayıtlarının Karşılaştırılması……... 50
4.8. Hipertansif Alt Grupta Ekokardiyografik Parametre Değişimlerinin Karşılaştırılması …….……. 52
4.9. Güvenirlik ve Yan Etkiler……. 54
5.TARTIŞMA…….. 55
6.ÇALIŞMAMIZIN SINIRLILIKLARI…….. 69
7.SONUÇ……. 70
8.ÖZET……... 71
9.KAYNAKLAR……. 72

KISALTMALAR

FL	:	Fosfolamban
ACE	:	Anjiotensin konverting enzim
ADHERE	:	Acute Decompensated Heart Failure National Registry
Adur	:	A süresi
A_{inf}	:	TDİ ile kaydedilen İnferior duvar A dalga hızı
A_{lat}	:	TDİ ile kaydedilen Lateal duvar A dalga hızı
ALT	:	Alanin transaminaz
A_{mal}	:	TDİ ile kaydedilen Mitral anuler lateral A dalga hızı
A_{mas}	:	TDİ ile kaydedilen Mitral anuler septal A dalga hızı
A_{sep}	:	TDİ ile kaydedilen Septum A dalga hızı
AST	:	Aspartat transaminaz
ATII	:	Anjiyotensin II
AV	:	Atriyoventriküler
BNP	:	Brain Netriüretik Peptit
BUN	:	Kan üre azotu
Ca	:	Kalsiyum
CHARM	:	"Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction of Mortality and Morbidity" çalışması
CITP	:	TipI kollajen karboksiterminal telopeptit
Cl	:	Klor
DE Slop	:	Vivid 3 Ekokardiyografi cihazında Flow propagation velosite(FPV) için kullanılan kısaltma
dp/dt	:	Basınç zaman eğrisi
dp/dt_{max}	:	Basınç zaman eğrisinin üst noktası
dV/dP	:	Hacim/Basınç
E_a	:	Dokudopler ile kaydedilen E dalgası
E/E_{mal}	:	Trasnmitral E dalgasının mitral anuler lateral doku dopler E dalgasına oranı
E/E_{mas}	:	Transmitral E dalgasının mitral anuler septal doku dopler E dalgasına oranı
E/E_a	:	PW doplerle alınan transmitral E dalga hızının, doku dopler ile kaydedilen miyokard E dalga hızına oranı
EaccZ	:	E akselerasyon zamanı
EDD	:	Diysatolik çap
EDT	:	E deselerasyon zamanı
EF	:	Ejeksiyon fraksiyonu

EF	:	Ejeksiyon fraksiyonu
E_{inf}	:	TDİ ile kaydedilen İnferior duvar E dalga hızı
E_{lat}	:	TDİ ile kaydedilen Lateral duvar E dalga hızı
E_{mal}	:	TDİ ile kaydedilen Lateral mitral anuler E dalga hızı
E_{mas}	:	TDİ ile kaydedilen Mitral anuler septal E dalga hızı
EPHESUS	:	"Eplerenone Post–Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival" çalışması
ESD	:	Sistol sonu çap
E_{sep}	:	TDİ ile kaydedilen septal E dalga hızı
ET	:	Ejeksiyon süresi
Exc	:	Excursion (Yayılım)
FPV	:	Flow propagation velosite(Akım Yayılım Hızı)
FS	:	Fraksiyonel kısalma
HDL	:	Yüksek yoğunluklu lipoprotein
HgA1c	:	Hemoglobin A1c (Glikozile hemoglobin oranı)
HOPE	:	"Heart Outcomes Prevention Evaluation" çalışması
IVRT	:	İzovolümik gevşeme zamanı
K	:	Potasyum
Krea	:	Kreatin
LA	:	Sol atriyum
LaD	:	Sol atriyum çapı
LAD	:	Sol ön inen arter
LaDisA	:	Sol atriyum diyastolik alan
LaSisA	:	Sol atriyum sistolik alan
LDH	:	Laktat dehidrogenaz
LDL	:	Düşük yoğunluklu lipoprotein
LIFE	:	"Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension" çalışması
LVEDD	:	Sol ventrikül diyastolik çap
LVESD	:	Sol ventrikül sistolik çap
mal	:	Mitral anuler lateral
mas	:	Mitral anuler septum
Mİ	:	Miyokard infarktüsü
Mit	:	Mitral
Mitexc	:	Mitral Excursion (Akım Yayılım uzunluğu)
MV DecT	:	Vivid 3 Ekokardiyografi cihazında Mitral EDT için kullanılan kısaltma.
MVExc	:	Vivid 3 Ekokardiyografi cihazında Mitral excursion için kullanılan kısaltma.
Na	:	Sodyum
NYHA	:	"New York Heart Association" kalp yetmezliği klinik sınıflaması
PA AksZ	:	Pulmoner arter akselerasyon zamanı
PA	:	Pulmoner arter
PAB	:	Pulmoner arter basıncı
PCWP	:	Pulmoner kapiller uç basıncı
PIP	:	Tip I kollajen karboksiterminal propeptit

PV	:	Pulmoner ven
PW	:	Pulse Wave
PwD	:	Posteriyor duvar kalınlığı
RALES	:	"Randomized Aldactone Evaluation Study" çalışması
RV	:	Sağ ventrikül
SepD	:	Septum diyastolik kalınlık
SepS	:	Septum sistolik kalınlık
SERCA	:	Sarkoplazmik retiküler Ca ATP az
S_{inf}	:	TDİ ile kaydedilen İnferior duvar sistolik dalga hızı
S_{lat}	:	TDİ ile kaydedilen Lateral duvar sistolik dalga hızı
S_{mal}	:	TDİ ile kaydedilen lateral mitral anuler sistolik dalga hızı
S_{mas}	:	TDİ ile kaydedilen mitral anuler septumun sistolik dalga hızı
S_{sep}	:	TDİ ile kaydedilen Septum sistolik dalga hızı
Stiffnes	:	Duvar katılığı
τ	:	Tau (Gevşeme Zaman Sabiti)
TDİ	:	Doku doppler görüntüleme
TG	:	Trigliserit
Tr	:	Triküspit
Val	:	Valsalva
VLDL	:	Çok düşük yoğunluklu lipoprotein

1.GİRİŞ ve AMAÇ

1.1.Giriş

Tüm dünyada kalp yetmezliği ile hastaneye yatan hastaların %35–50 sinde sistolik fonksiyonlar normal bulunmaktadır, bu hastalarda kalp yetmezliğinin sebebi diyastolik disfonksiyondur. Oldukça yaygın bir hastalıktır. [1]

Bu grup hastalar istikrarlı durumdayken, fonksiyonel kapasiteleri genellikle iyidir, fakat hipertansiyon başta olmak üzere eklenen belli patolojilerle kalp yetmezliği tablosu oluşmaktadır. Kişinin sistolik fonksiyonu normal olsa bile konjesyon oluşabilmekte ve hatta akciğer ödemiyle hastalar hastaneye gelebilmektedirler. Hastanın sistolik fonksiyonlarının normal oluşu sağlık ekibini rahatlatmamalıdır. Benzer ilgi ve dikkatle bu kişilerin tedavi edilmeleri gerekmektedir. Yapılan istatistikler diyastolik kalp yetmezliğinin yüksek mortalite oranlarına sahip olduğunu göstermektedir.

Bu yaygın bozukluk normal zamanlarda, yani hastaneye kalp yetmezliği tablosuyla gelmese bile, kişilerin hayat kalitelerini bozmakta, altta yatan sebebin saptanıp tedavi edilmesi gerekmektedir.

Bu hastalar acil servislerde tetkikleri yapılıp semptomatik tedavileri yapıldıktan sonra taburcu edilmekte ve çoğunlukla sistolik fonskyionları normal olduğu için takipli tedaviye alınmamaktadırlar.

1. 2.Amaç

Diyastolik kalp yetmezliğinin prognozu bilindiği gibi sistolik kalp yetmezliğinin prognozuna benzerdir. Sistolik olsun diyastolik olsun kalp yetmezliği, diyastolik disfonksiyonu takip etmektedir, diyastolik disfonksiyonun erken teşhis edilip altta yatan sebeb bulunarak bunun tedavi edilmesi hayati önem taşımaktadır. Altta yatan sebebe yönelik başlanan tedavi diyastolik disfonksiyonu düzelteceği gibi hayat kalitesini ve prognozunu iyileştirecektir.

Diyastolik disfonksiyonun hipertansif kişilerde sıklığı oldukça fazladır. Hipertansiyon tedavisi ile diyastolik disfonksiyonda da iyileşme kaydedilmektedir. Ayrıca hipertansif diyastolik disfonksiyonlu kişilerde, aldosteron antogonizmasının etkileri araştırılmış, Aldosteron blokajı faydalı bulunmuştur. Fakat sprironolaktonun hipertansiyon olsun olmasın,

diyastolik disfonksiyona etkisini araştıran ve 50 mg gün doz üstünde kullanılmış, sadece diyastolik disfonskiyonlu kişilerde yapılmış bir çalışma mevcut değildir. Bu konuda Pubmed tabanlı araştırma yaptık, bu konuya en yakın araştırmaları makale ve rewiew leri gözden geçirdik.

Spironolakton RALES(Randomized Aldactone Evaluation Study) çalışmasından sonra kalp yetmezliği tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Fakat diyastolik disfonksiyon henüz gereği kadar önemsenmiş değildir. Tedavisi konusunda da doyurucu gelişmeler henüz bulunmamaktadır.

Yaptığımız çalışmayla bu hasta populasyonunun tedavilerine ve takiplerine yönelik olarak literatüre katkıda bulunmak, sipironolaktonun diyastolik fonksiyonlara ne gibi etkisinin olduğunu, ekokardiyografik parametrelerde nasıl değişiklikler yaptığını göstermeyi amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Diyastol

Ventrikülün kasılmasının bitiminde başlayan, tekrar kasılıncaya kadar geçen süre içinde kalbin içinde bulunduğu duruma "Diyastol" denir.

Diyastolik disfonksiyon kalbin gevşeme periyodunda oluşan bir bozukluktur. Bunu anlamak için kalp siklusunda nerde yer almaktadır ve nasıl tanımlanır kısaca değinelim;

Kalp siklusu şu şekildedir;

Sistol (Kasılma)

İzovolümik Kasılma

Ejeksiyon

Diyastol(Gevşeme)

İzovolümik relaksasyon

Erken doluş (Hızlı doluş)

Middiyastol (Yavaş doluş)

Geçdoluş (Atriyal sistol) [1–4]

İzovolümik kasılma : Tüm kapaklar kapalı iken ventrikül içi hacim değişmeksizin kasılmanın başlamasıdır. Bu süre içinde basınç artarken hacimde değişme olmaz.

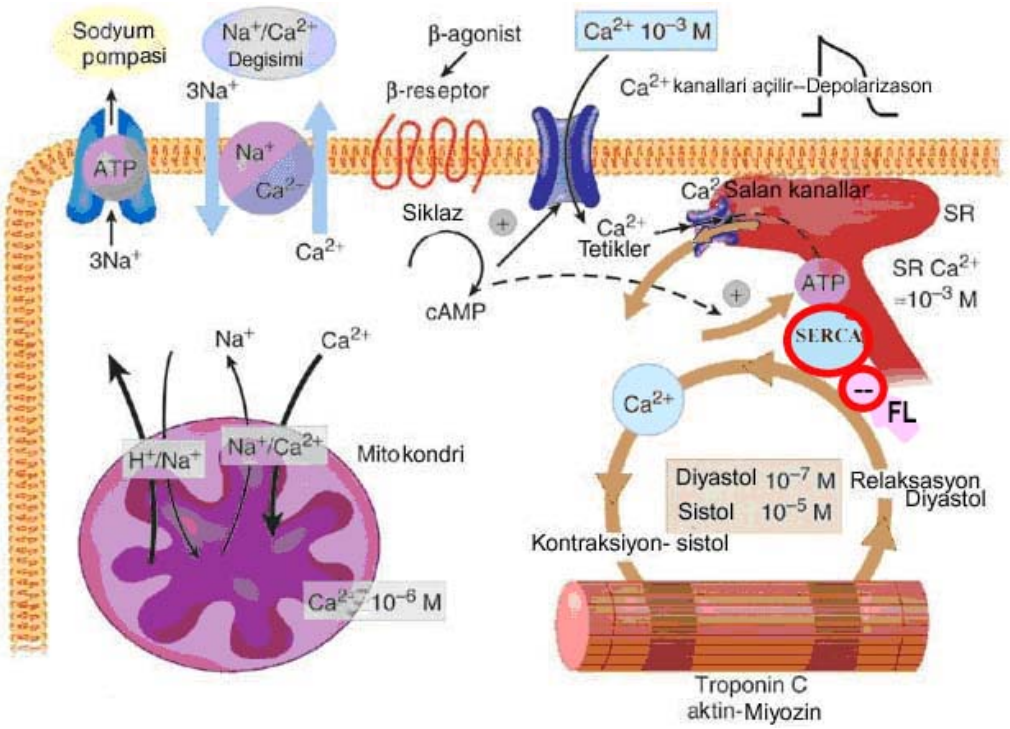
Ejeksiyon : Sistolde ventrikülün aorta kan pompalamasıdır.

İzovolümik Relaksasyon : Aort kapağınının kapanmasından mitral kapağın açılmasına kadar geçen süredir. Aktif eneji kullanılanan bir fazdır.

Erken doluş : Mitral kapak ilk açıldığında atriyumda biriken kanın ventrikülün ilk gevşeme anındaki hızlı doluşudur.

Mid diyastol : Erken doluşun diyastol ortasında yavaşlaması hatta durmasıdır.

Geç doluş : Atriyum kontraksiyonu ile atriyumda kalan kanın ventriküle geçişidir, A dalgasını oluşturur. [1] (Şekil –2)



Şekil –1: Miyokard kasılması ve gevşemesi görülmektedir. Diyastol esanasında sitozol içinde Ca miktarı aniden azalması gerekir, bu iş için SERCA (Sarkoplazmik retiküler Ca ATP az; Ca kanalları) ve Na-Ca pompası çalışır, Na hücre içine alınırken Ca hücre dışına atılır. Hücre içinde artan Na ATP bağımlı Na kanallarıyla tekrar hücre dışına atılır ve sitozolde boşta kalan kalsiyum miktarı azaltılır. Bu aşamada mitokondri de tamponlama görevi görebilir. Sempatik uyarı beta resptörleri aracılığıyla kasılma işlevini hücre içi cAMP üzerinden indükler. SERCA azalıp bunu inhibe eden protein olan fosfolamban (FL) arttığında diyastolik disfonksiyon oluşur. Mito: Mitokondri. SR: Sarkoplazmik retikulum. [2,5]

2.1.1.Relaksasyon

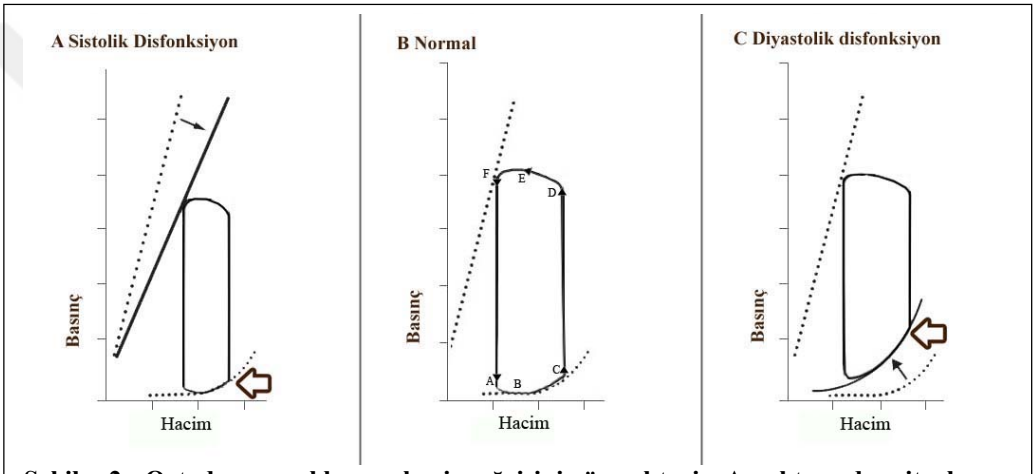
Miyokardın sistol sonunda gevşemesine verilen isimdir. Bir seri enerji gerektiren aşamalardan oluşur, kalsiyumun troponin c den ayrılmasıyla başlar, aktin miyozin köprüsü ayrılır, fosfolamban(SERCA inhibitör protein) fosforolisyona uğrar, SERCA (Sakoplazmik Retiküler Ca ATP az: Ca un sarkoplazmik retikuluma geri alınmasını sağlayan protein) enziminin aracılığıyla sarkoplazmik retikuluma kalsiyum gerialımı olur. Sodyum kalsiyum değişimiyle sitoplâzmadaki kalsiyum bu şekilde azaltılır. Ani durumlarda sitozol içinde artan kalsiyum mitokondri tarafından tamponlanabilir ve nihayet sarkomer istirahat uzunluğuna döner. [2,5] (Şekil–1)

Diyastolik disfonksiyonda kalsiyumun hücre içi taşınmasında görevli olan SERCA, Fosfolamban ve FKBP12.6 gibi yeni keşfedilen birkaç proteinin miyokarddaki miktarlarında, ekstraselüler fibriler kolllajen ve sarkomerik proteinlerin miktar ve içeriğinde değişiklikler

olmaktadır ve kalsiyumun sarkoplazmik retikuluma geri alımı ve sitoplâzma dışına çıkışı yavaşlamaktadır. Bu da diyastolik disfonksiyona katkıda bulunmaktadır. [2, 5]

2.1.2.Kompliyans

Tamamen pasif olan ve mitral kapaklar açıldıktan sonra, ventrikülün dolan kanın etkisiyle genişlemesine denir, çok kan gelirse genişleme fazla olur, ventrikül ne kadar genişlerse o kadar iyi kasılır (F.Starling kanunu). Kompliyansın azalması, birim basınca düşen hacim azalması demektir, dV/dP(Hacim/Basınç) nin azalması ile ifade edilir. Çoğunlukla duvar katılığı ile birliktedir.



Şekil: –2: Ortada normal basınç hacim eğrisini görmekteyiz. A noktasında mitral kapak açılır, diyastolik doluş başlar, C noktasında doluş biter kapaklar kapanır, D noktasında aort kapağı açılır ejeksiyon başlar ve F noktasında biter. CD İzovolümik kontraksiyon zamanına, FA ise izovolümik gevşeme zamanına denk gelmektedir.

Solda sistolik disfonksiyon varlığında basınç hacim eğirisini görmekteyiz. Burada ventrikül hacminin artmış olduğu, basınıncın sa normal sınırlarda olduğu görülmektedir. Fakat hacim ekseni boyunca halkanın genişliği daralmıştır. Yani ventrikülde hacim değişimi azalmıştır. Bu ise atım hacimin azaldığını, en azından fraksiyone atım haciminin azaldığını göstermektedir.

Sağda ise diyastolik disfonksiyon görülmektedir. Bilindiği gibi bu halkanın alt çizgisi diyastolü göstermektedir. Eğrinin sağ alt köşesi yükselmiş durumdadır. Hacim değişmezken diyastolik basıncın arttığına işaret etmektedir. [2,3,6]

Ventrikülün bir siklus boyunca basınç hacim ilişkisi şu şekildedir(Şekil–2); Sağlıklı bir bireyde sistol sonunda ventrikül içinde oratalama olarak 30 mlt kan kalır ve basınç sıfıra yakındır. Bu ventrikül içi hacmin tüm kalp siklusu boyunca en düşük değeridir. Ardından ventrikül de gevşeme başlar. Bu sırada ventrikül içi hacim değişmezken, basınç 0–3 mmHg ya kadar aniden düşer. Bu periyoda “izovolümik gevşeme zamanı” denir. Bitiminde AV (Atriyoventriküler) kapaklar açılır, atriyumlardan kan dolmaya başladıkça ventrikül içindeki

basınç hafifçe yükselir. Diyastol sonunda ventrikül içi hacim ortalama 90 ml olur, basınç ise en fazla 12 mmHg ya çıkar ve AV kapaklar kapanır. Bu sırada miyokard genişlemiştir ve gerilmiştir, bu kasılmayı tetikleyen bir durumdur ve kasılma başlar. Tüm kapaklar kapanır, ventrikül içi hacim değişmezken basınç artar, bu periyoda "izovolümik kontraksiyon zamanı" denir. Ventrikül içi basınç aort basıncına ulaşıp hafifçe geçtiğinde, aort ve pulmoner kapaklar açılır, ejeksiyon başlar ve ventrikül kasılması had safhaya çıkar. Fakat aort ve pulmoner kapaklar açık olduğu için ventrikül içi basınç enfazla sistolik aortik basınç kadar artar, ejeksiyon bitiminde aort ve pulmoner kapaklar kapanır. [2–6]

2.1.3.Stiffness (Duvar katılığı)

Kısaca ventrikül duvar katılığı denilebilir. Relaksasyon olurken, ventrikül duvar viskoelastisitesi, gevşemeye pasif olarak bir direnç gösterir. Bu direncin artması Stiffness(duvar katılığı) olarak adlandırılır. Bu da bir takım intraselüler ve ekstraselüler yapılardan etkilenir. Stiffness, duvar stresi, duvar gerilimi ve hacim–basınç ilişkilerinin değerlendirilmesi ile ölçülür.

2.2.Diyastolik Disfonksiyon

Gevşemenin olabilmesi için enerji gerekir. Eğer enerji sağlamada bir yetersizlik varsa veya ventrikülün rahatça gevşemesini azaltan stiffness varsa, o zaman ventrikülün gevşemesi zorlaşacak, ventrikül içi basınç artacaktır. Bu durum "Diyastolik Disfonksiyon" olarak adlandırılır.

Genel olarak sıklığı hipertansiyonla, kadın cinsiyetle ve yaşla artan bir bozukluktur. Diyastolik disfonksiyon sıklığının sağlıklı görünen kişiler arasında ne boyutlarda olduğuna yönelik olarak yapılan çalışmalarda oranlar farklılıklar arzetmektedir. [7] Fakat kalp yetmezliğiyle hastaneye gelen hastaların yaklaşık üçte biriyle yarısına yakınında sistolik fonksiyonlar normal bulunmaktadır. 75 yaş üzerinde sıklığı belirgin olarak fazladır. Mortalitesi %5–8 /yıldır. Sistolik kalp yetmezliğinin mortalitesi ise %10–15 /yıldır. [6, 8] (Tablo –8, Grafik 2–3)

Diyastolik disfonksiyon İleri safhalara geldiğinde sol atriyum basıncı ve belki sağ atriyum basıncı da artar. Atriyumlar buna bir derece direnç gösterir. Fakat bu basınç yüksekliği devam ederse atriyumlar genişleyip hipertrofiye uğrar. Daha ileri safhalarda

atriyum fibrotik hale gelir ve atriyumun diyastolik doluşa katkısı iyice azalır. Diyastolik disfonksiyonda duvar içerik değişimiyle oluşan duvar katılığı, diyastolde oluşan bu genişlemeyi zorlaştırıp diyastolik fonksiyonu bozar.

Ayrıca perikard hastalıkları, dıştan bası yapan sebepler veya sağ kalp basıncının artıp septum aracılığıyla sol ventriküle basısı gibi dış etkenler de yine sol ventrikülün genişlemesini zorlaştırır. Bu şekilde de diyastolik ventrikül içi basınç artar, doluş azalır, kardiyak output azalır, atriyumlardaki basınç artar, yani diyastolik gevşeme zorlaşır, diyastolik disfonksiyon oluşur. [4, 9] Dış etkenler sırasıyla Tablo 1–2 de verilmiştir.

Diyastolik fonksiyon bozukluğu evre 2 ve üzerine çıktığında, yani diyastolik ventrikül içi basınç ve atriyum basıncı arttığı zaman, basınç hacim eğrisi sistolik disfonksiyonda olduğu gibi sağa kaymaz, ventrikül içi hacimde siklus boyunca artış olmaz, hemen hemen aynı kalır. Fakat basınç artışı gözlenir. Bu ise basınç hacim eğrisinin şeklini değiştirir.(Şekil–2)

Eğrinin sağ alt kısmında yani diyastol sonunu gösteren yerde yukarı kalkma olur. Sistolik fonksiyon bozulduğunda ventrikül içi basınç artmadığı halde hacim artar, fakat hacim değişim oranı azalır. Bu azalma sistolik fonksiyon kaybı ile koreledir. Basınç-hacim eğrisi sağa kayar. [2–6] (Şekil –2)

Tablo –1.Sol atriyal basınç artışının bulguları. [4]

1. İVRT nin kısalması
2. Pik E velositesinin ve E/A oranının artışı
3. E deselerasyon zamanının kısalması
4. Pulmoner ven diyastolik dalga velositesinin artışı
5. E/E_{mal} oranının artması
E_{mal}: Mitral anulus lateral den alınan doku doppler kaydındaki E dalgası

Tablo –2.Diyastolik fonksiyonlar üzerine etken faktörler. [4]

Dış Etkenler	**İç Etkenler**
Perikardın özellikleri	Duvar kalınlığını artıran ya da içeriğini değiştiren hastalıklar (kas kalitesinde bozukluk, fibrozis, amiloid, hemosiderin, hipertansiyon, HOKMP)
Diğer ventrikülün doluşu	—Isı ve osmolarite
Kalp dışı bası	—İskemi
HOKMP: Hipertrofik obstrüktif kardiyomiyopati.	

2.3.Diyastolik Disfonksiyonun Yapısal Görünümü

Kalsiyumun hücre içi taşınmasında görevli olan SERCA, Fosfolamban ve FKBP12.6 gibi yeni bulunan birkaç protein ve yapısal proteinlerin miyokarddaki miktarlarında değişiklikler olmaktadır. Bunlardan titin diyastolik gerilimi sınırlayan bir sarkomer proteinidir. Bu proteininin izoformlarında değişiklikler olmaktadır. Bu şekilde miyokardiyal katılığın arttığı düşünülmektedir. Ek olarak SERCA da azalma, fosfolambanda artma olmaktadır. [10] Sonuçta kalsiyumun sarkoplazmik retikuluma geri alımı ve sitoplâzma dışına çıkışı yavaşlamakta, diyastolün oluşması için gerekli olan sitoplazmik kalsiyum konsantrasyonunun azalması gecikmekte ve gevşeme zorlaşmaktadır. [11] (Şekil –1)

Ayrıca ekstraselüler matriks de diyastolde önemli rol oynar ve bu rolü kollajenler aracılığıyla yapar.

Doku inhibitörleri, BNP (Brain Netriüretik Peptit) gibi maddelerin içinde yer aldığı birçok faktör tarafından ayarlanan metalloproteinaz aktivitesi diyastolik disfonksiyonda değişime uğrar. Ventrikülün içinde bulunduğu stres, duvar gerilimi, iskemi ve daha birçok bilinen, bilinmeyen faktörlerin etkisi ile ekstraselüler matriks devamlı yapım ve yıkım dengesi içinde bulunur. Herhangi bir sebeple ventrikülün yeni duruma uyum sağlaması gerektiğinde ekstraselüler matriks içeriği ve miktarı değişir. Bu da genellikle diyastolik fonksiyonu kötü yönde etkiler. [2]

2.4.Diyastolik Disfonksiyonun Oluşumunda Yer Alan Faktörler

2.4.1.Hipertansiyon

Diyastolik fonksiyon bozukluğu ve diyastolik kalp yetmezliğinin en yaygın sebebidir. Sol ventrikül kitlesini artırır ve ventrikül duvarlarını kalınlaştırır. Ekstraselüler matriksi artırıp, içeriğini değiştirerek ventrikül kompliyansını bozar, böylece duvar katılığı artar. Hafifçe sistolik fonksiyonu geriletir ve diyastolik fonksiyonları da belirgin olarak bozar. [1,6,11,12,13]

2.4.2.İskemi

Oksijen her dokunun temel ihitiyacıdır. Oksijen sunumunun azalması birçok dokuda

fonksiyon bozulmasına sebep olur. Kalpte ilk önce diyastolik fonksiyonlar bozulur. Relaksasyon için gerekli olan oksijen azaldığında gevşeme tam olamaz veya yavaşlar. [1, 11]

2.4.3.Taşikardi

Kalbin diyastolde geçirdiği süreyi kısaltır. Bu da doluş zamanını kısaltır, atriyumda artakalan kan artar, diyastolik ventrikül basıncı da artar. Diyastol kısalınca koroner perfüzyon azalır, iskemi artar, hızın artması, miyokard oksijen ihtiyacının artması demektir bu da iskemiyi artırır. İskemi diyastolü bozar. Bu kısır döngü sebebiyle, diyastolik disfonksiyonu olan kişiler egzersizi, taşikardiyi ve hipertansiyonu tolere edemezler. [1,11]

2.4.4.Atriyal Fibrilasyon

Diyastolik fonksiyon bozukluğu atriyumun basıncını artırır. Bu basınç artışı atriyumların duvar stresini artırır, bu artış atriyumları gerer, genişletir, bu duvar geriliminin uzun süre devam etmesi, atriyum duvarının hücresel dağılımını ve ekstraselüler matriks içeriğini değiştirir, neticede atriyal fibirilasyon oluşabilir. Atriyal fibrilasyon geliştiğinde atriyumun kardiyak outputa katkısı azalır. Aynı zamanda atriyumların boşalması azaldığından, akciğerlere akseden basınç artar. Kalp yetmezliği belirti ve bulgularının oluşması kolaylaşır. Ayrıca atriyal fibirilasyon varlığında, ventrikül sıklıkla taşikardik çalışır, ayrıca ventrikülün düzenli kasılması bozulur, düzensiz kasılma miyokardı bozar. Eğer hız kısıtlaması yapılmazsa, atriyal fibirlasyonda diyastolik fonksiyon bozukluğu tolere edilemez ve yetmezlik gelişir. [1,11]

2.4.5.Yaş

Yaşlandıkça ekstraselüler matriks artar ve içeriği değişir; Çapraz kollajen bağlar ve düz kas içeriği artar, elastik fibriller azalır. Ayrıca yaşla birlikte hipertansiyon, atrial fibrilasyon sıklığı da artış gösterir. Tüm bunların olumsuz etkisi diyastolik disfonksiyonlu kişilerde daha belirgin olur. [1,14]

Sistolik kalp yetmezliği olan hastalar diystolik kalp yetmezliği hastalarına göre nispeten daha gençtir. ADHERE (The Acute Decompensated Heart Failure National Registry) den

alınan bir istatiğe göre; diyastolik kalp yetmezliği olan hastaların yaş ortlaması 69 iken, sistolik kalp yetmezliği olan hastaların yaş ortlaması 73 dür ($p< 0.001$). [11,15]

2.4.6.Cinsiyet

Nedeni tam olarak anlaşılamamış olsa bile diyastolik kalp yetmezliği yaşayan hastaların % 60 ı kadındır. Sistolik kalp yetmezliği yaşayan hastalardaki kadın cinsiyet oranı ise %40'dır. [10, 11,12,15]

2.4.7.Viral

Yukarda anlatılan sebepler diyastolik disfonksiyonla birlikteliği sık olan ve diyastolik disfonksiyon patofizyolojisinde yer alan etkenlerdir, bunlara yenile viral sebep de eklenmiştir.

Tschöpe ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada izole diyastolik disfonksiyonu bulunan 37 hastada ve ek bir patolojisi olmayan diystolik fonksiyonu da normal olan 33 kişide endomiyokardiyal biyopsiyle parvovirus B19 genomu araştırılmıştır.

Çalışmaya alınan hastaların ortalama yaşları 44±11dir. Diyastolik disfonksiyon grubunda endomiyokardiyal biyopside %97 oranında parvovirus B19 genomuna rastlanmış, diyastolik fonksiyonu normal olan 33 kişide yapılan endomiyokardiyal biyopside, sadece 8 kişide parvovirus B19 genomu pozitif bulunmuştur($p <0.001$). [14]

Bu sonuç bize izole diyastolik disfonksiyonda viral patolojinin önemli bir yeri olduğunu düşündürmektedir.

2.5.Diyastolik Kalp Yetmezliği

Eğer tansiyonun yükselmesi, hacim yüklenmesi, taşikardi, atriyal fibirlasyon gibi diyastol süresini kısaltan veya ventrikülün içinde sistol sonundaki kanı ve basıncı artıran herhangi bir ek tablo diyastolik disfonksiyona eklenirse, o zaman atriyumlar içine akciğerlerden diyastolde boşalan kanın önündeki yük artacaktır, bu da daha sonra alveollere sıvı ekstravazasyonuna yol açacak ve daha ileride akciğer ödemi oluşacaktır. Bu tablo "Diyastolik Kalp Yetmezliği" tablosudur. Hasta bu aşamada kalp yetmezliği tedavisi alırsa, büyük oranda bu tablo gerileyecektir. [7, 10]

Bu hastalara yapılan ekokardiyografide sistolik fonksiyonların normal sınırlarda veya hafif azalmış olduğu tesbit edilmektedir. Yinede ekokardiyografik olarak diyastolik

disfonksiyon tesbit edilmesi diyastolik kalp yetmezliği yaşanacağı anlamına gelmez. [7, 10]

Klinik olmaksızın tek başına ekokardiyografik verilerle diyastolik kalp yetmezliği tanısı koymak yanlıştır. [7, 10]

2.6.Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistemi ve Aldosteronun Kardiyak Fonksiyonlara Etkisi

Aldosteron bir mineralokortikoiddir ve miyokardda ekstraselüler fibriller kolajen oluşumunu artırır. Bu ise miyokard hipertrofisinde, diyastolik fonksiyonun bozulmasında anahtar rol oynar. Özellikle hipertansiyon ile gelişen hipertrofilerde bu mekanizma başı çekmektedir.

Kalp yetmezliği olan kişilerde aldosteronun serum seviyeleri artar. Yüksek sevideki aldosteron su ve tuz tutulumunu artırır. Aldosteron artışı potasyum ve Mg kaybı yapar. Bu durum ileti bozukluklarına negatif katkıda bulunur. Aldosteron artışı ek olarak, baroreseptör fonksiyonunda istenmeyen değişikliklere de yol açar. [16]

Aldosteronun kardiyak fibroblast, miyositler, vasküler endotel ve düz kaslar üzerine bazı etkileri vardır. İntraselüler kalsiyum, inozitol trisfosfat ve cAMP üzerine etkisi olduğu bilinmektedir. [17]

Ekstraselüler matriks fibriler proteinlerden oluşur, bu proteinler ise tip I kolajen, tip III kollajen, proteoglikanlar ve bazal membran proteinleri olan tip IV kollajen, laminin ve fibronektindir. Aldosteron bu oluşumun içeriğini ve fibriller kollajen miktarını artırarak, diyastolik disfonksiyon oluşumuna katkıda bulunur.

Renin kan hacminin azalmasına ve damar duvar gerilminin düşmesine tepki olarak salınır. Primer hipertansiyonlu hastalarda yukardaki sebepler olmaksızın kan seviyeleri artmış bulunur. Renin, anjiotensin oluşumunu artırır. Anjiyotensinin direk etkileri ile miyokardda ekstraselüler matriks içeriği değişip, miyokard katılığı oluşur, aynı zamanda aldosteron salınımı da artar. [17]

Aldosteron minerolokortikoid etkiyle renal Na atılımını ve su atılımını engellemektedir. Ayrıca direk etki ile damar düzkas kontraksiyonuna yol açıp, periferik vasküler rezistansı artırdığı tesbit edilmiştir. Bu etkilerin bileşkesi miyokard hipertrofisi ve fibrozis olmaktadır. [17]

Aldosteron un ve anjiotensin II nin kardiyak aritmi yapma potansiyelleri tesbit edilmiştir. Fakat tam olarak mekanizması aydınlatılamamıştır. Blokajları antiaritmik etki yapmaktadır. [18, 19]

Anjiyotensin II sempatik sistemi aktive eder, su ve tuz tutulumuna sebep olur, tansiyonu artırır, duvar gerilimini ve ayrıca duvar direncini artırır. Bunu da ekstraselüler matriks artışı ve kollajen sentez artışı yoluyla yapar. Miyokardiyal katılık ve fibrozise sebep olur. Anjiotensin II blokajı miyokard duvar gerilimini, kollajen depolanmasını azaltır, bu sayede miyokadın kompliyansı düzelir ve diyastolik fonksiyonlara olumlu etki ortaya çıkar. [20]

Sonuç olarak, renin anjiyotensin blokajı ile miyokardda kollajen depolanması ile giden miyokardiyal katılık azalır ve miyokardiyal fibroziste gerileme görülür. [10]

2.7.Spironolakton

Spironolakton bir steroiddir. Spesifik aldosteron antagonistidir. Yarışmalı olarak hücre içi reseptörlere bağlanıp aldosteronun hücresel cevabını bloke eder. Distal tübülde sodyum reabsorbsiyonunu ve potasyum ekstresyonunu önler. Böylece potasyum birikimi, sodyum ve su kaybı yapar. Natriüretik ve diüretik etkilidir.

1959 da keşfedildiğinden beri hipertansiyon, hiperaldosteronizm, ödematöz durumlarda, konjestif kalp yetmezliğinin tedavisinde, siroz tedavisinde, nefrotik sendromda başarıyla kullanılagelmiştir.

Miyokardda kollajen depolanmasını azaltıp, kalbin diyastolik fonksiyonlarında iyileşme yaptığı düşünülmektedir. Kronik hipertansif hastalarda devamlı surette basınç yüksekliği miyokardda hipertrofi yapmaktadır. Hipertrofinin diyastolik disfonksiyona ilerlemesinde de aldosteron reseptörlerinin önemli rolü bulunmaktadır. Aortun daraltılmasıyla sol ventrikül basınç yüksekliği oluşturulan ratlarda yapılan bir çalışmada; [21] Eplerenon ile aldosteron reseptör blokajı yapılarak, sol ventrikül kitlesinde gerileme elde edildiği, mortalitenin azaldığı, sol ventrikül dilatasyonunun kısmen önüne geçildiği ve bu olumlu etkilerin kan basıncından bağımsız olduğu kanıtlanmıştır. Yenile yapılan bir başka çalışmada [22] spironolaktonun dilate kardiyomiyopatili hastalarda sistolik fonksiyonlarda da iyileşme yaptığı saptanmıştır. [9, 21, 22]

2.7.1.Etki Mekanizması

Aldosteron reseptörleri sitoplâzmada bulunur, vücutta birçok organda reseptörleri bulunmaktadır (Tükrük bezleri, kolon, nefronun birçok segmentinde bulunur). Bu organlar içinde aldosteronun en önemli etki yeri distal tübülüs ve toplayıcı kanallardaki etkisidir.

Aldosteronun etkisi bloke olmakla, distal tubuluslardan sodyum geri emilimi ve potasyum atılımı azalır. Sonuç etkisi; natriürez, diürez ve potasyum retansiyonudur.

Spironolaktonun invitro koşullarda aldosteron sentezini engellediği gösterilmiştir. Ama bu etkinin invivo koşullarda oldukça zayıf olduğu düşünülmektedir. Aldosteron sentezini engellemek için gereken dozlar, aldosteron etkisini bloke etmek için gerekenden çok daha fazladır. [23]

2.7.2.Farmakokinetiği

Spironolaktonun optimum diüretik etkisi ilacın alımına başlandıktan 3 gün sonra ortaya çıkmaktadır ve ilaç kesildikten sonra 3 gün kadar daha etki devam etmektedir. [23]

Yemeklerle birlikte alımı emilimini artırıp ilk geçiş etkisini azaltarak biyoyararlılığını artırmaktadır. Hızlı bir şekilde metobolize edilir, birkaç aktif metoboliti vardır. Metobolitleri idrarda saptanabilir. Fakat değişmemiş olarak plazmada tesbit edilebilir. [23]

2.7.3.Hipertansiyon Tedavisinde Kullanımı

Esansiyel hipertansiyon tedavisinde hidroklortiazid ve klortalidon kadar etkin bir ilaçtır. Hipokalemiyi düzeltmek için de kullanılmaktadır. Günlük kullanım doz aralığı 50-400 mg dır.

Spironolaktonun hipertansiyon tedavisinde en etkin dozunu bulmak için birkaç çalışma yapılmıştır. 200 mg üzerinde hipertansif etkisinde artma olmamaktadır, fakat bu dozlar aşıldığında jinekomasti ile daha sık karşılaşılmaktadır. [23]

Schersten ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 50 mg a göre, günlük 200 mg kullanıldığında antihipertansif etki daha yüksek bulunmuş, ancak 100 mg/gün kullanıma göre antihipertansif etkide belirgin bir fark elde edilememiştir. [23]

Jeunemaitre ve arkadaşlarının yaptığı diğer bir çalışmada ise 75 mg – 150 mg / günlük dozlarla, 25–50 mg dozlar kıyaslanmış, 75 mg / günlük kullanım, 25–50 mg a göre daha fazla antihipertansif etki göstermiştir. Bu etki 150 mg a kadar azda olsa artmış, 150 mg ve üzerinde antihipertansif etkide artma olmamıştır. Fakat 150 mg kullanan erkek hastalarda jinekomasti neredeyse %50 yi bulmuştur. 50 mg /gün kullanımda bu oran %6 gibi görülmektedir, doz bağımlıdır ve geri dönüşlüdür. [23]

Spironolakton ikitaraflı adrenal hiperplazide, adrenal adenomda, primer aldosteronizmin uzun dönem tedavisinde kullanılabilecek bir ilaçtır. Kan potasyum seviyelerini düzeltir,

tansiyonu kontrol altına alır.

Opere olmak istemeyen veya operasyona uygun olmayan adrenal adenom vakalarında sürekli kullanılabilir. Hatta adrenal operasyon sonrasında da hipertansiyon gerilemezse yine kullanılmaya devam edilebilir.

Tiyazid diüretiklerle kıyaslandığında spironolakton, kan glukoz, lipid ve ürik asit seviyelerinde önemli bir değişikliğe yol açmaz. Yaptığı küçük değişimlerse geri dönüşlüdür. Potasyum düzeyinde artma yapabileceği için, riskli hastalarda tiyazid gurubu gibi potasyum kaybı yapan diüretiklerle kombine kullanılması önerilebilir. [23]

2.7.4.Kalp Yetmezliğinde Kullanımı

Spironolakton tek başına veya kombine olarak başarılı bir şekilde kalp yetmezliği tedavisinde kullanılır.

İlk zamanlar diüretik etkisinden dolayı kullanıma girmişken, son zamanlarda diüretik etkinsinin güçsüz olduğu görülmüştür. Spironolakton kullanımında maksimum fraksiyone sodyum atılımı %2 yi geçmemektedir. [23] Diğer diüretiklerin hipokalemik etkilerini önleme amaçlı olarak ve aldosteron blokajının olumlu etkileri dolayısıyla kalp yetmezliği tedavisinde kullanıma girmiştir.

ACE (Anjiotensin konverting enzim) inhibitörleri her ne kadar potasyum atılımını azaltsalar dahi, normal kullanım dozlarında hipokalemiyi istenen seviyede düzeltememektedirler.

ACE inhibisyonu aldosteron sentezini de engellemektedir. Bu da dolaylı olarak spironolaktonun etkisini taklit etmektedir, fakat diüretik etki ve potasyum tutuculuğu spironolaktona göre daha az olmaktadır.

Ayrıca kalp yetmezliği hastalarında, furosemid başta olmak üzere sıkça kullanılan loop diüretikleri, potasyum kaybı yapmaktadır.

Hastanın tansiyonu normal veya düşükse ACE inhibitörlerinin, küçük dozlarda kullanılması gerekmektedir. ACE inhibitörlerinin böyle küçük dozlarda kullanılmaları, Potasyum kaybı yapan diüretiklerin yaptığı bu kaybı yerine koymada yetersiz kalmaktadır. Bu durumda aldosteron reseptör blokerlerinin kullanılması, daha uygun olmaktadır. Bunların içinde spironolakton başta gelmektedir. [23]

Sistolik ve diyastolik fonksiyonları normal olan bir kişide kardiyak output, 5–15 litre/dk dır. Output 5 litre/dk altına indiğinde renin anjiyotensin aldosteron sitemi aktive olmaktadır.

Sistolik veya diyastolik kalp yetmezliklerinde, bir şekilde sistol ve diyastol arasındaki basınç farkı azaldığı için, atım hacmi de azalır, renin–anjiyotensin–aldosteron sistemi aktive olur ve zincirleme raksiyonlarla kalp kas dokusu kalitesini kaybetmeye başlar. [24]

Kalp yetmezliği olan hastalarda, aldosteronun bu yolla kan seviyelerinin arttığı bilinmektedir. Bu artış, kalp yetmezliğinin olumsuz parçaları olan, ödem, sempatik etki artışı ve miyokardda oluşan fibrotik değişiklikleri kamçılamaktadır.

Yakın zamanda yapılmış çalışmalar göstermiştir ki; Aldosteron norepinefrin geri alımını kısmen bloke etmektedir, bu da sempatik etkiyi artırmaktadır. Dolayısıyle aritmojenik etki, fibrotik etki gibi zararlı etkiler bu sayede daha da artmaktadır. Bu noktadan hareketle, sadece diüretik ve potasyum koruyucu etkileri değil, aldosteronun tüm yan etkilerini bloke etmesi dolayısıyle, spironolaktonun, kalp yetmezliğinde mortaliteyi azaltacağı, hastaneye yatışları azaltacağı, ileti bozukluklarını düzelteceği ve hemodinamiyi düzelteceği umulmuş ve bu yönde birçok çalışma yapılmıştır. [16]

Son zamanlarda bu çalışmaların ışığında spironolakton sistolik kalp yetmezliği tedavisine girmiştir.

Bu çalışmalardan biri olan RALES de, 195 merkezden sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu %35 den az, NYHA (New York Heart Association kalp yetmezliği klinik sınıflaması) sınıf III ve sınıf IV kalp yetmezliği olan 1663 hasta çalışmaya alınmış, spironolakton un tüm nedenlere bağlı mortalite ve kardiyak mortaliteye, kalp yetmezliğinin progresyonuna, ani ölüme ve Mİ a olan etkisi araştırılmıştır ve hemen hemen saydığımız tüm değişkenler üzerinde spironolakton plaseboya göre istatistiksel olarak anlamlı derecede etkin bulunmuştur. [16] (Tablo –3–4)

Spironolakton kullanan grupta hastaneye yatma oranı %32 iken, plasebo kullanan grupta bu oran %40 bulunmuştur. Spironolakton ileri kalp yetmezliği olan hastalarda hastaneye yatışları belirgin olarak azaltmıştır. [16]

Yapılan çalışmalarda takip süresince, kalp atım hızına, hastanın kilosuna, serum sodyumuna, spironolaktonun etkisi plasebodan faklı bulunmamıştır. [16]

RALES de, serum potasyumu spironolakton grubunda 0,3 mmol/L kadar artmış, serum kreatinin düzeyi ise yine spironolakton kullanan grupta ortalama olarak 0.1mg/dl artış göstermiştir. Bu değerler plasebo gurubu ile kıyaslandığında anlamlı bir istatistiksel farka ulaşmamıştır. [16]

TABLO–3.RALES in sonuçlarına göre spironolakton ile fonksiyonel sınıfta değişiklik oranları, plasebo ile karşılaştırma. [16]

NYHA sınıfta değişiklik	Spironolakton	Plasebo
İyileşme	41%	33%
Aynı kalma	21%	18%
Kötüleşme veya ölüm	38%	48%

Tablo–4.RALES çalışmasında spironolakton ve plasebo gruplarındaki ölümlerin karşılaştırılması. Spironolakton grubunda kalp yetmezliğine bağlı ölümler ve ani ölüm plasebo grubuna göre anlamlı derecede az görülmüştür. [16]

Ölüm Sebebi	Spironolakton	Plasebo	P
Tüm sebepler	284 (35%)	386 (46%)	p<0.001
Kardiyak sebepler	226	314	p<0.001
Konjestif kalp yetmezliği	127	189	p<0.001
Ani ölüm	82	110	p=0.002
MI	17	15	
Non Kardiyak veya bilimeyen sebep	58	72	

Spironolaktonun erkek hastalar için önemli bir yan etkisi jinekomasti veya meme ağrısıdır. RALES de bu yan etki dolayısıyla hastaların %2 si spironolakton kullanımını bırakmıştır. [16]

Yaşlılarda diyastolik disfonksiyon gençlere göre oldukça yaygındır. Bu gruptada spironolaktonun diyastolik fonksiyonlara olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir. [16,25]

2.8.Eplerenon

Eplerenon da selektif bir aldosteron reseptör antagonistidir. Henüz yaygın bir kullanım alanı yoktur. Fakat birkaç çalışma ile kalp yetmezliğinde, hipertansiyonda faydalı olup olmadığı denenmektedir. Bu alanda EPHESUS(Eplerenone Post–Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study) çalışması örnek bir çalışmadır [26], bu çalışmada akut MI sonrası tedaviye eklenen ephlerenone mortalite ve morbititeye olumlu etkide bulunmuş, hiperkalemi etkisinin spironolaktona göre daha belirgin olduğu, jinekomasti insidansının daha az olduğu görülmüştür. [26] ACE inhibitörleri gibi sol ventrikül kitlesini

geriletme ve tansiyonu kontrol altına almada etkin bir ilaç gibi durmaktadır. Eplerenonun bu özellikleri 2003 yılında yayınlanan Pitt ve arkadaşlarının hipertansif sol ventrikül hipertrofili hastalarda yaptığı enalapril le karşılaştırmalı bir çalışmada da gösterilmiştir. [25] Bu sonuçlar bize Eplerenonun diyastolik fonksiyonlara da olumlu etkisinin olabileceğini düşündürmektedir. [26, 27]

2.9.Spironolaktonun Diyastolik Disfonksiyonda Potansiyel Faydaları

Aldosteron antagonisti olarak spironolaktonun, aldosteronun yukarıda anlatılan miyokard üzerindeki çeşitli zararlı etkilerini bloke ettiğine inanılmaktadır. Bu sayede ekstraselüler fibriler kollajen oluşumu azalmakta, miyokard üzerindeki negatif etkiler kısmende olsa ortadan kalkmaktadır. [16, 22]

Bu konuda son yıllarda yapılan, Izawa ve arkadaşlarının dilate kardiyomiyopatili 25 hastada yaptıkları spironolakton un kardiyak fonksiyonlar ve miyokardiyal fibrozise etkisini araştıran çalışmada [22] ve Roongsritong ve arkdaşlarının yaşlılarda spironolaktonun diyastolik fonskiyonlara etkisini araştırdıkları çalışmada sipironolakton kullanımının kardiyak fibrozisde düzelme ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. [28]

Miyokard hipertrofisi diyastolik disfonksiyon ile büyük oranda bir arada bulunmaktadır. Miyord hipertrofisinin patofizyolojisinde aldosteron önemli yer tutmaktadır, bu nedenle miyokard hipertrofisinin spironolakton kullanımıyla gerilediği düşünülmektedir.

Sonuç olarak spironolakton kalp yetmezliğinde %35 rölatif risk azalması yapmaktadır. RALES çalışmasının sonuçlarına bakınca, spironolaktonun morbidite ve mortalite üzerine olan faydalı etkisi ilacın alınmaya başlamasından 2–3 ay sonra görülmeye başlamaktadır. [16]

Spironolakton kullanımının ACE inhibitörlerinin faydalı etkilerine ek olarak, aldosteron reseptörlerini bloke ederek kalp yetmezliğinin semptomlarında, progresyonunda ve ani ölümde yararlı etkiler yaptığı kanıtlanmıştır. [16]

2.10.Diyastolik Disfonksiyon Teşhisi

Diyastolik kalp yetmezliği olan hastalarda diyastolik fonksiyonlar belirgin olarak bozulmuştur, fakat sistolik fonksiyonlar normaldir, sistolik performans ve kontraktilitede belirgin bir bozulma yoktur. Sol ventrikül sistol sonu hacimleri normal olup diyastolik ventrikül içi hacimlerinde artma vardır. Hastalar genelde hipertansiftirler. [13, 29]

Kesin diyastolik kalp yetmezliği tanısı koymak için (Tablo–5) deki kıstaslar kullanılabilir. [5, 30]

Tablo -5.Kesin diyastolik kalp yetmezliği tanısı koyma kıstasları. [5, 30]

Kriter	Objektif kanıt
Konjestif kalp yetmezliğinin objektif kanıtları,	Düşük kardiyak output ve tesbit edilmiş sol ventrikül yüksek doluş basıncı ile veya olmaksızın diüretik tedavisine tipik klinik cevap alınması ve laboratuvar bulgularıyla(ör: göğüs röntgeni) desteklenen klinik belirti ve bulguları içerir
Konjestif kalp yetmezliğine yakın zamanda elde eldilmiş normal sistolik sol ventrikül fonksiyonunun objektif kanıtları,	Klinik olarak konjestif kalp yetmezliği tablosunun yaşandığı 72 saat içinde LV EF ≥ 0.50
Sol ventikül diyastolik fonksiyon bozukluğunun objektif kanıtları,	Anormal sol ventrikül gevşemesi/ doluşu

LV: Sol ventrikül **EF:** Ejeksiyon fraksiyonu

Bu kıstaslar diyastolik kalp yetmezliği teşhisi içindir ve her diyastolik fonksiyon bozukluğu olan kişinin kalp yetmezliği tablosu yaşama şartı bulunmamaktadır.

Diyastolik disfonksiyonun bilinen spesifik bir klinik bulgusu yoktur. Diyastolik kalp yetmezliğinin bilinen tüm klinik bulguları (Dispne, halsizlik, ortopne, akciğer konjesyonuna ait bulgular vs.) sistolik kalp yetmezliğinde de bulunmaktadır. Bundan dolayı kliniğe bakarak "bu diyastolik kalp yetmezliğidir" veya "diyastolik disfonksiyondur" demek mümkün değildir. Klinik olarak kalp yetmezliği tanısı konduktan sonra ekokardiyografik olarak veya invazif olarak sistolik fonksiyonların normal olduğunun tesbit edilmesi, diyastolik kalp yetmezliği tanısı koymak için şu an kullanılan en geçerli yöntemdir. [6]

Diyastolik disfonksiyonun tanısına ilişkin bazı metodlar ve kıstaslar halen tam bir netliğe kavuşmamıştır. [7]

Sistolik kalp yetmezliği tanısı ekokardiyografide veya kateterizasyonda, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun (EF) % 45–50 den daha düşük olması ile konmaktadır. EF % 45–50 ve üzeri ise, kalp yetmezliği belirti ve bulguları varsa, tablo diyastolik kalp yetmezliği tablosudur. [1, 8]

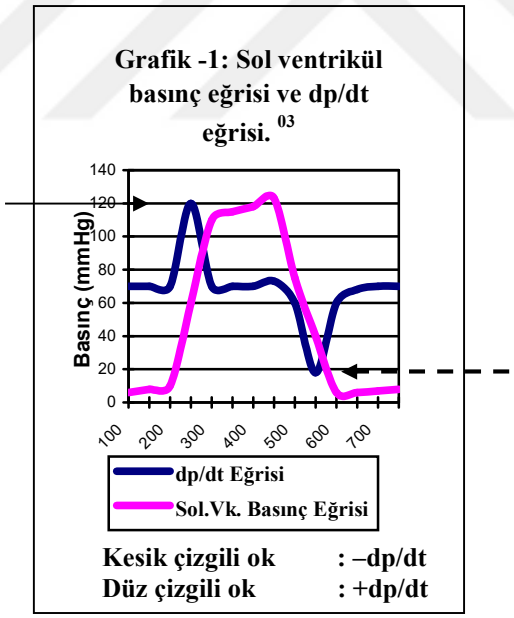
Diyastolik disfonksiyon tanısı için şu an kardiyak kateterizasyon altın standarttır,

kardiyak kateterizasyonda ventrikül içi basınçlar ölçülebilmektedir ve ventrikül gevşemesi ve katılığı hesaplanabilmektedir. [1]

2.11.Diyastolik Disfonksiyon Teşhisinde Kullanılan Ekokardiyografi Dışı Ölçütler

2.11.1.Basınç Zaman Eğrisi (dp/dt)

Zamana göre ventrikül içi basınçta olan değişimdir. Sistol sırasında artar, aort kapak kapandığı zaman hızla düşüp diyastol ortasında en küçük değerine ulaşır (-dp/dt). Diyastolik disfonksiyonda basıncın düşmesi yavaşlayacağından dolayı dp/dt nin negatif değeri azalır. Normal diyastolik fonksiyonlu kişilerdeki kayıtlara göre diyastolde kısa zaman içinde basınç hızla artacağı için diyastolik doluş süresince dp/dt hızla artar, sistolde en üst noktaya ulaşır (+dp/dt). Sol ventrikül kateterizasyonunda ventrikül içi manometre ile kayda alınır. Sol ventrikül ve aortik basınçtan direk etkilenmesi dolayısıyle fazla değişken olması güvenilirliğini sınırlamaktadır. [3](Grafik –1)



Grafik -1: Sol ventrikül basınç eğrisi ve dp/dt eğrisi. [03]

2.11.2.Tau ‘τ’ (Gevşeme Zaman Sabiti)

Sol ventrikül gevşemesinde ventrikül içi basıncın düşüşünü simgeler, basınçtaki üçtebirlik düşme için geçen zamandır. Sol ventrikül relaksasyonunda oluşan dp/dt eğrisine dayanılarak formülize edilir, logaritmik olarak hesaplanır, normali 38–55 msn dir. İVRT nin yaklaşık olarak ilk 1/3 üdür. İnvaziv ölçümlere dayanılarak hesaplanmaktadır, rutin olarak

kullanımı sınırlıdır. Ekokardiyografik olarak hesaplamaya yönelik uğraşlar mevcuttur. Henüz ortak kabul gören ekokardiyografik bir formülü yoktur. [3, 5, 31, 32]

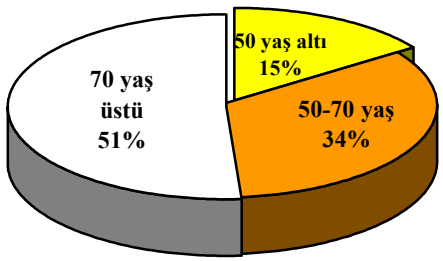
2.11.3.Brain Natriüretik Peptit (BNP)

Ventrikül miyokardından salınır. Çalışmalarda kalp yetmezliği teşhisinde duyarlılığı %95, özgüllüğü %14 olarak gösterilmiştir. Bu da büyük oranda yanlış teşhis koymayı kolaylaştırmaktadır. Kalp yetmezliğini dışlamak için kullanılabilir fakat diyastolik disfonksiyonu kalp yetmezliği olmaksızın yakalaması pek mümkün görünmemektedir. [1,33] Sonuçta laboratuvar metodu olarak preklinik kalp yetmezliği teşhisinde BNP optimal bir değerlendirme aracı değildir. [33]

2.12.Prognoz

Hastaneye kalp yetmezliği kliniği ile başvuran hastaların %33–50 si sistolik fonksiyonu normal olan kişilerdir. [2, 8, 12]

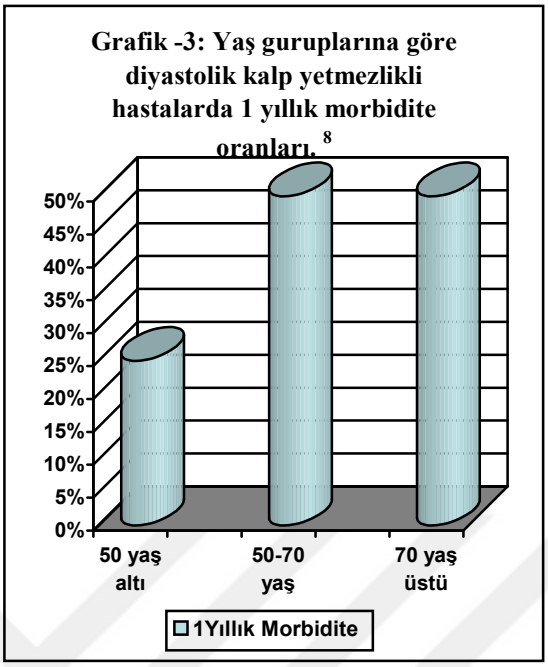
Grafik -2: Kalp yetmezliği öyküsü olup sistolik fonksiyonları normal olan hastaların yaş gruplarına göre dağılımı. [8]



Bununla birlikte prognoz diyastolik fonksiyonun altta yatan sebebine, yaşa, cinsiyete, ek hastalıklara ve klinik duruma göre farklılık göstermektedir. Yapılan çalışmalar göstermiştir ki; 70 yaş üstü kişilerde diyastolik disfonksiyon %70, Diyastolik kalp yetmezliği ise %50 lere ulaşmaktadır. [2,8] (Grafik –2)

Diyastolik kalp yetersizliği olan şahıslarda yıllık mortalite %5–8, sistolik kalp yetersizliği olanlarda ise yıllık mortalite %10–15 dir. Bu mortalite oranları genel oranlardır. Mortalite altta yatan sebeple direk ilişkili olabilmektedir. Bunun dışındaki en önemli belirleyici unsur yaştır. 70 Yaş üzerinde sistolik ve diyastolik kalp yetersizlikli hastaların

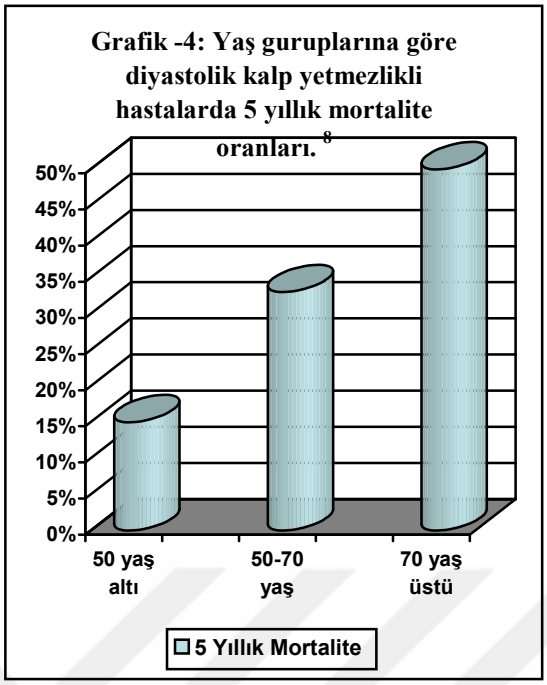
yıllık mortalite oranları birbirine yakındır. [8] (Grafik –3–4, Tablo–8)



Genel olarak bakıldığında diyastolik disfonksiyonu olup, diyastolik kalp yetmezliği olmayan veya en azından NYHA II den daha iyi klinik durumda olan hastaların prognozlarının normal toplumdan farklı olduğuna dair bir kanıt bulunmamaktadır. Ama diyastolik kalp yetmezliği ile her yıl hastaneye gelen hastaların prognozları sistolik kalp yetmezliği olan hastaların prognozlarına yakındır. [2,8]

Tablo -8.Diyastolik kalp yetersizliğinde sıklık, diyastolik kalp yetmezliği olanların içindeki 5 yıllık mortalite ve 1 yıllık morbiditenin yaşlara göre dağılımı. [8]

	50 yaş altı	50–70 yaş	70 yaş üstü
Sıklık	%15	33	50
Mortalite	%15	33	50
Morbidite	%25	50	50



2.13. İlaç Dışı Tedavi

Diyastolik kalp yetmezliğinin tedavisi sistolik kalp yetmezliği tedavisi gibidir. Nefes darlığı ve akciğer konjesyonuyla acil servise gelen hasta sistolik kalp yetersizliğindeki gibi kalbin ön yükünü azaltıp, dolaşan kan hacminin azaltılması yoluyla tedavi edilir.

Fakat diyastolik disfonksiyonun tedavisi iyi tarif edilmiş değildir.

Diyastolik disfonksiyonu oluşturan sebepler tesbit edilip, iyileştirilmesine yönelik yapılacak bir tedavinin, hastalığın düzelmesine olumlu katkısı olacaktır. [30]

Tedavi için öncelikle ilaç dışı (Nonfarmakolojik) yöntemler uygulanmalıdır. Nonfarmakolojik tedavi bir hayat tarzı olmalıdır ve yaşam boyu sürmelidir.

Hayat tarzı değişikliği birçok riski azalmaktadır. Sigarayı bırakmak, diyet değişiklikleri, egzersiz birçok riski azalttığı gibi, diyastolik disfonksiyonun iyileşmesine de katkıda bulunur. [1, 10]

Bilindiği gibi diyastolik disfonksiyonun altta yatan önemli bir sebebi hipertansiyondur. Hipertansiyon ve sol ventrikül kitlesini geriletmede de hayat tarzı değişiklikleri ilk önerilen tedavi seçeneğidir. Kilo vermek, düzenli egzersiz, su ve tuz kısıtlaması hipertansiyonu regüle etmektedir. Sonuçta diyastolik disfonksiyonda iyileşme görülmektedir. [1, 10]

2.14.Farmakolojik ve Girişimsel Tedavi

Farmakolojik tedavi veya girişimsel tedavi altta yatan hastalığa göre değişen tedavi yöntemleridir. Kişinin diyastolik fonksiyon bozukluğu eğer iskemik kökenliyse iskeminin tedavisi ön planda gelmelidir. Böylece iskeminin düzeltilmesi diyastolik fonksiyon tedavisine katkıda bulunacaktır.

ACC/AHA kılavuzlarına göre; kan basıncını normale getirme yönünde bir tedavi uygulanmalıdır. Böylece ventrikül hipertrofisi ve ventrikül duvar katılığı, duvar stresi azalacak ve ventrikül doluşu kolaylaşacaktır. Ayrıca taşikardi azaltılmalıdır. Bu yönde medikal tedavi yapılması gereklidir, taşikardinin kırılması konjesyonu azaltır ve atrial kontraksiyonu destekler.

Diüretik tedavi dolaşan hacmi azaltır. Bu ise konjesyonu azaltır, ventrikül basıncını ve afterloadı da azaltır ve diyastolik disfonksiyonun iyileşmesine katkıda bulunur. Fakat fazla volüm kaybı preloadı ileri derecede azaltabilmektedir. Diyastolik fonksiyonları bozulmuş kişilerde bu durum oldukça zor tolere edilir. Bu sebeple diüretik tedavi uygulanırken bu duruma dikkat etmek gerekmektedir. [1, 10]

2.14.1.Betabloker Tedavi

Betablokerlerin kalp üzerindeki olumlu etkileri kalp hızını yavaşlatmalarından ve norepinefrinin miyokard üzerindeki negatif etkilerini bloke etmelerinden ileri geldiği düşünülmektedir. Bu yolla diyastol süresini uzatıp ventrikül doluş zamanını artırırlar, kalbin oksijen tüketimini dolayısıyla oksijen ihtiyacını, kan basıncını, duvar gerilimini azaltırlar. Bu da kan dolaşımını ve ventrikül doluşunu kolaylaştırır, ventrikül hipertrofisini geriletir. [1, 10]

2.14.2.ACE İnhibitörleri

Sol ventrikül hipertrofisini geriletirler. Bunu birkaç yolla yaptıkları düşünülmektedir. Kan basıncını azaltarak duvar gerilmini azaltırlar, bu yolla da vetrikül hipertrofisini gerilettikleri görülmüştür. Ayrıca anjiyotensinin proliferatif etkilerini bloke etmektedirler. Bu etki, kan basıncından bağımsız bir etkidir. Kardiyak yeniden şekillenmeyi engellerler ki; bu etki ile miyokardda katılığa yol açan değişiklikleri azaltmaktadırlar. Sonuçta diyastolik fonksiyonlarda iyileşmeye katkıda bulunurlar. [1]

Ramiprilile yapılan HOPE çalışmasında da benzer şekilde ramipril in sol ventrikül kitlesini azaltıp hipertrofiyi gerilettiği ve diyastolik fonksiyon bozukluğunda tedavi amacıyla kullanılabileceği gösterilmiştir. [15]

2.14.3.ATII Blokerleri (Anjiyotensin II Reseptör Blokerleri)

"Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction of Mortality and Morbidity" çalışmasının bir kolunda(CHARM Preserved Study) sistolik fonksiyonu korunmuş kalp yetmezlikli hastalarda candesartanın etkileri değerlendirilmiştir. 37 Aylık takip sonunda kardiyovaskuler mortalite yönünden candesartan ve plasebo grupları arasında belirgin bir fark saptmamıştır. Fakat hastaneye yatışlarda küçük bir azalma tesbit edilmiş, candesartan alanlarda almayanlara göre kalp yetmezliğine gidişte azalma görülmüştür. [1,10]

1999 yılında yapılan küçük çaplı bir çalışmada diyastolik disfonksiyonlu ve egzersize hipertansif cevap veren hastalarda egzersiz toleransında losartan ile artma olduğu gösterilmiştir. "The Irbesartan in Heart Failure with Preserved Systolic Function" çalışmasında ise diyastolik kalp yetersizlikli hastalarda anjiotensin reseptör blokerlerinin etkileri değerlendirilmektedir. [1]

Losartanla yapılmış LİFE çalışmasında, hipertansif sol ventrikül kitlesi artmış hastalarda losartan kullanımıyla sol ventrikül kitlesinin azalmasının yanında, diyastolik fonksiyonlarda da iyileşme tesbit edilmiştir. [10]

2.14.4.Kalsiyum Kanal Blokerleri

Teorik olarak kalsiyum kanal blokerleri kalp atım hızını yavaşlatırlar ve kan basıncını düşürürler, bu sayede duvar stresini ve miyokardın oksijen ihiyacını azaltırlar. Bu şekilde diyastolik disfonksiyon için olumlu etki yaparlar. Fakat diyastolik disfonksiyonda mortalite ve morbitide üzerine etkilerinin olup olmadığı üzerine bir bilgi bulunmamaktadır. Uzun etkili dihidropridin gurubu kalsiyum kanal blokerleri (Nifedipin gibi), sistolik disfonksiyonlu hastalarda güvenli olarak kullanılmaktadır. Ama nondihidropridin grubu (Verapamil gibi) kalsiyum kanal blokerlerinin sistolik kalp yetmezlikli hastalarda kullanımında dikkatli olunmalıdır. [1]

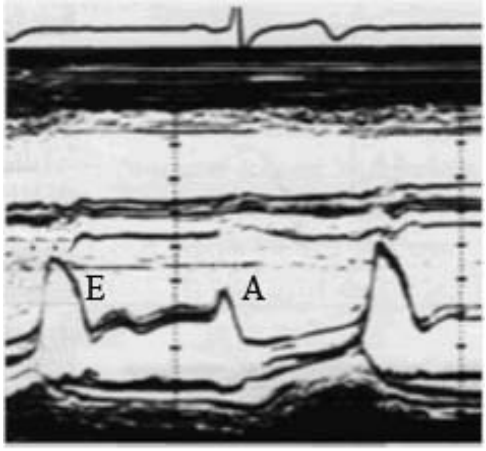
2.14.5.Spironolakton

Spironolakton ile ilgili detaylı bilgi yukarda ayrı bir konu olarak verilmiştir(Sayfa.11).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.Teşhiste Ekokardiyografi

Transmitral doluş kaydı, pulmoner ven dalgaları, doku doppler ile izovolümik gevşeme zamanında ki bozulma ile diyastolik disfonksiyon tanısı konabilmektedir. Mitral kapak M mod kaydı da diyastolik disfonksiyon tanısı koymada bize yardımcı olabilir. (Şekil–3–4)



Şekil – 3: Sol ventrikül diyastol sonu basıncı normal olan bir kişide parasternal uzun aks mitral kapak seviyesinden M mod kaydı görülmektedir.

Parastenal uzun akstan elde edilen M mod görüntülemede mitral kapak, transmitral Pulse Wave (PW) Doppler kayıtlarından elde edilen E ve A dalgalarına benzer açılıp kapanma hareketleri çizer. Erken doluş anında mitral kapak açılır, E dalgası kaydedilir.

Ardından atriyum ile ventrikül basınçları eşitlenir ve akım durma noktasına gelir, bu anda mitral kapak neredeyse tamamen kapanır, M mod olarak bu sırada kaydedilen görüntüde mitral kapaklar birbirine oldukça yaklaşır, ardından atriyal sistol ile A dalgası kaydedilir. (Şekil –3)

3.2.Transmitral E ve A Dalgaları

Şekil –4: Transmitral doluşa ait PW kayıtları görülmektedir. A. Normal B. Evre 1 diyastolik disfonskiyon C. Evre 2 (Yalancı normal) diyastolik disfonksiyon D. Evre 3–4 diyastolik disfonksiyon +1: E dalgası, +2: A dalgası

PW dopplerle kaydedilen transmitral doluş dalgalarıdır. Ekokardiyografik incelemede oldukça değerlidir.

PW doppler kapak yetmezliklerini, odalar arasındaki basınç farklarını, kapak darlıklarını göstermede kullanıldığı gibi mitral kapaktan diyastolde ventriküle geçen kanın akımını kaydederek diyastolik fonksiyonlar hakkında önemli bilgiler vermektedir. Diyastolik disfonksiyon teşhis ve derecelendirmesinde yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir.

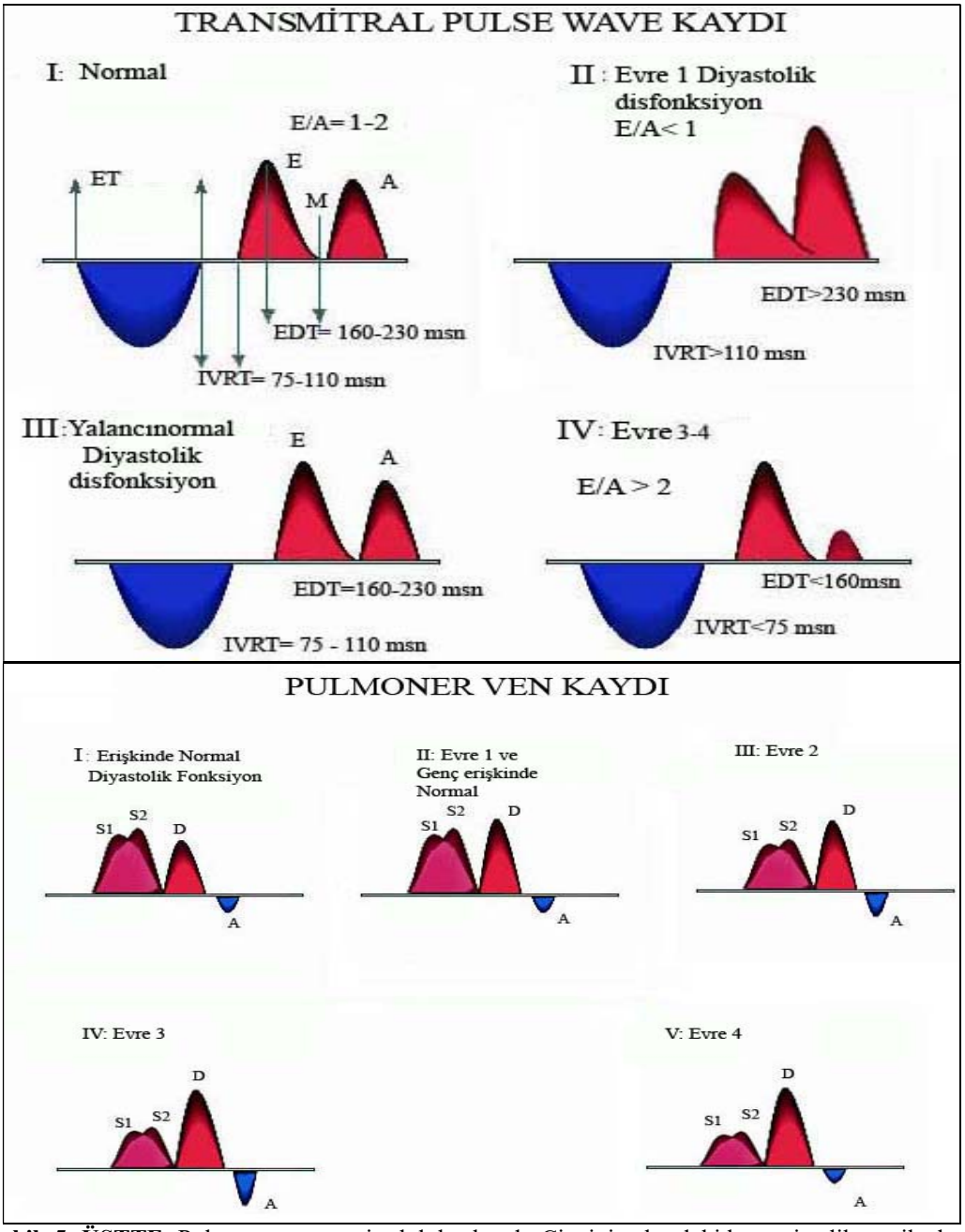
Erken diyastolde atriyum içindeki kan hızla ventriküle dolar, E dalgası kaydedilir, ardından kan akımı diyastol ortasında, ventrikül içindeki basınçla atriyum içi basıncının eşitlenmesi ile durma noktasına gelir akım dalgası kaydedilmez. Ardından atriyum kasılır ve atriyumun içinde kalan kan ventriküle dolar, bu da A dalgasını oluşturur.

Normalde E dalgası A dalgasından büyüktür, E/A oranı normal diyastolik doluşu olan kişilerde 1 ila 1,5 arasındadır. [1, 10, 34, 35] (Şekil 4–5–6)

3.2.1.Diyastolik Disfonksiyon Evre 1:

Diyastolik ventrikül içi basınç hafifçe artmıştır. Ama Atriyal basınç normal sınırlardadır, erken doluş bu artan basınç karşısında azalmıştır ve atriyal katkı önemli hale gelmiştir, E dalgası A'dan küçüktür.

EDT (E deselerasyon zamanı) normalden uzundur. İzovolümik gevşeme zamanı (IVRT) uzamıştır [1, 3, 10, 34, 35] (Şekil–4–5–7)

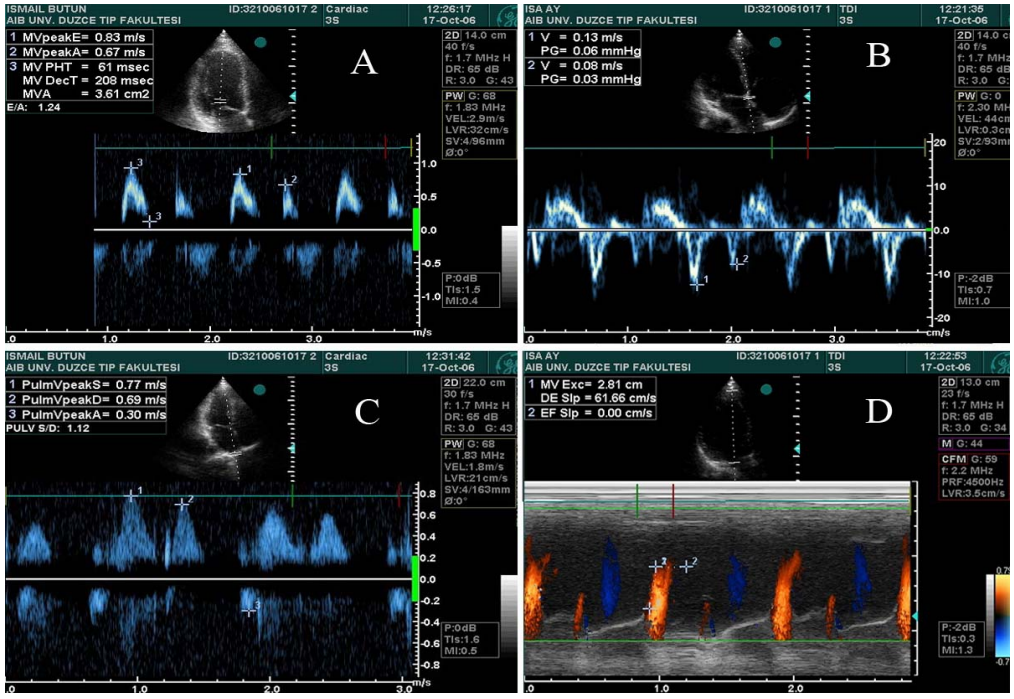


Şekil -5: ÜSTTE: Pulse wave transmitral doluş kaydı. Çizginin altındaki kayıt sistolik aortik akım kaydıdır. **E:** Erken doluş. **M:** Middiyastol de akımın durması sırasındaki kayıt. **A:** Atriyum sistolü esnasındaki geç doluş kaydı. **EDT:** E deselerasyon zamanı. **IVRT:** İzovolümik relaksasyon zamanı. **I–II–III–IV** nolu resimlerde diyastolik disfonksiyon derecesine göre **E** ve **A** dalgalarında, **E/A** oranında, **EDT** de ve **IVRT** deki değişim görülmektedir.

Şekil -5: ALTTA: Pulmoner ven pulse wave kaydına ait görüntüler verilmiştir. **I'**de Normal paternin pulmoner ven kaydı görülmektedir. **S1:** Sistolik 1. dalga **S2:** Sistolik 2. dalga **D:** Diyastolik dalga, **A:** Atriyal geri akım dalgası, **II'**de Evre 1 ve genç erişkinlerdeki normal pulmoner ven kaydı, **III'**de Evre 2 pulmoner ven kaydı. **IV**'de Evre 3 pulmoner ven kaydı, **V'**de Evre 4 pulmoner ven kaydı görülmektedir. Atriyum fibrozisi dolayısıyla atriyal kontraksiyonun azalmasından dolayı geri akım dalgasının boyu kısalır. Bu sebeple A dalgasının iyice küçüldüğü dikkat çekmektedir. [1,2,3, 36]

3.2.2.Diyastolik Disfonksiyon Evre 2:

Diyastolik disfonksiyon ilerlediğinde atriyum içinde basınç artar ve erken doluş hızlı olur. Bu aşamada E dalgası normal diyastolik fonksiyonlu kişilerdeki gibi A dalgasını geçer. Transmitral doluş pulse wave kaydında normal diyastolik fonksiyondakine benzer bir kayıt olduğu için Yalancı normalizasyon olarak adlandırılır. EDT, IVRT de normal diyastolik fonksiyonlu kişilerdekiyle aynı sınırlardadır. Atriyum içi basınç normalden fazladır. [1, 3, 10, 34, 35] (Şekil –4,5,8)

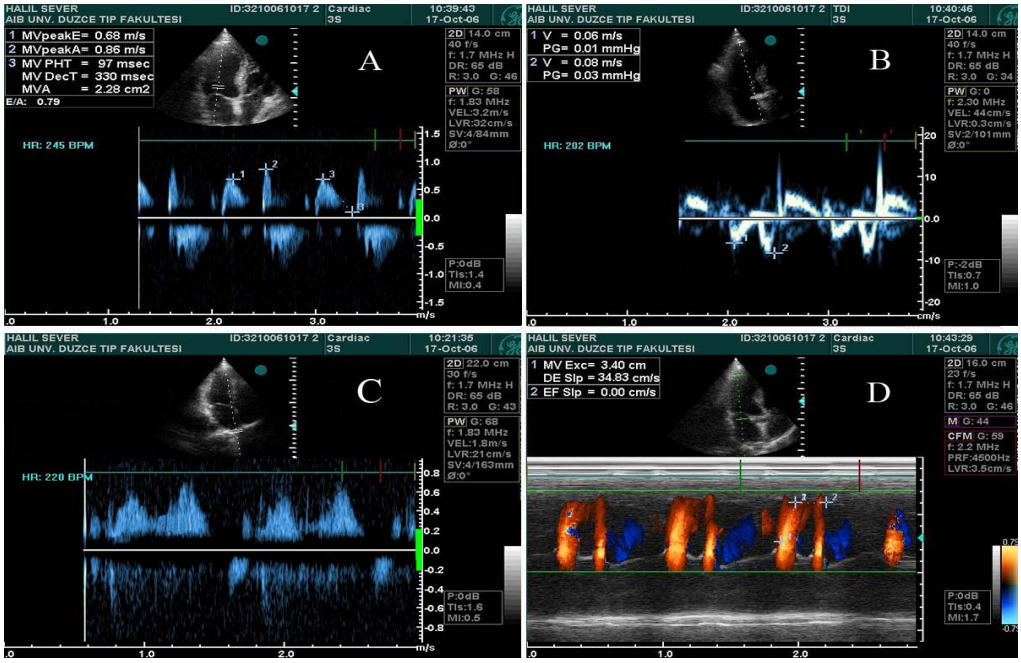


Şekil – 6: Normal bir kişide transmitral PW kayıtları görülmektedir. A: Aynı kişide transmitral doluş, 1: E dalga velositesi, 2: A dalga velositesi, 3: E deselerasyon zamanı, E/A >1, B: Doku dopler örneği E/A > 1. C: Normal diyastolik fonksiyon da pulmoner ven kaydı 1= Sistolik S dalgası, 2= Diyastolik D dalgası, 3= Reversal A dalgası. D: MVExc: Mitral excursion, DE Slp: Mitral flow Propagation velosite.

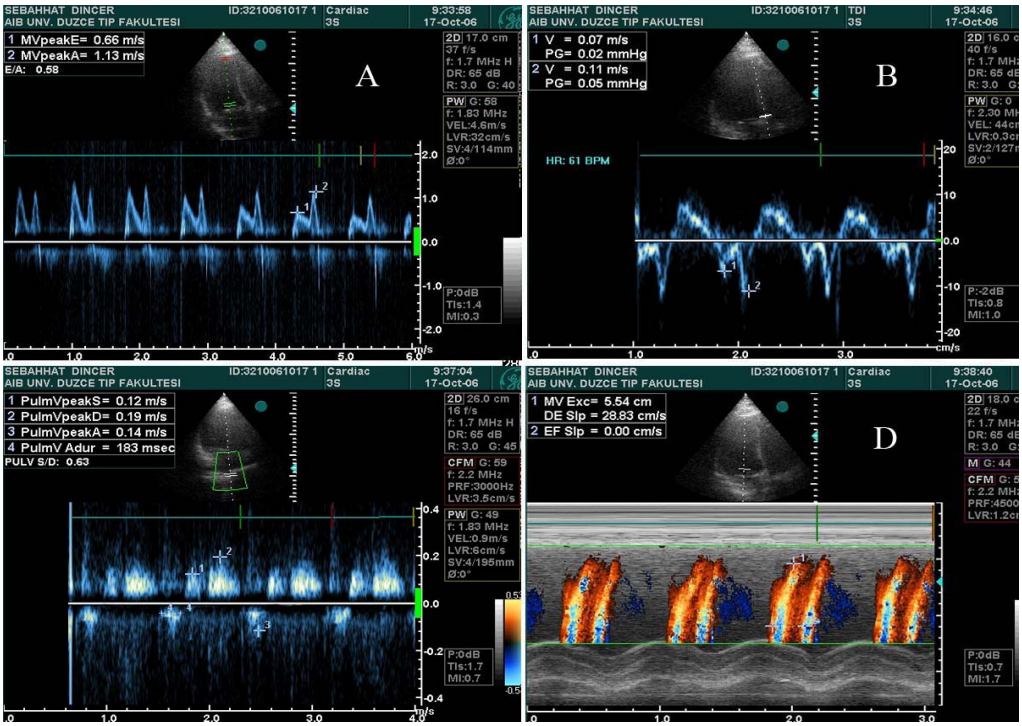
3.2.3.Diyastolik Disfonksiyon Evre 3:

Rekstriktif patern olarakta adlandırılır. Evre 3 ve 4 de atriyum içi basınç daha da artmıştır ve erken doluş hızlı olur. Ventrikülün diyastol sonuna doğru basıncı çok artmıştır, atriyal kontraksiyonla bile ventriküle kan akımı az olur. E/A oranı 1,5 in üzerine çıktığında, [3] bazı yayınlarda ise 2 nin üzerine çıktığında diyastolik disfonksiyonun evre 3 ve üzeri olduğu kabul edilmektedir. [1,2, 36] Atriyal kontraksiyonla pulmoner ven geri akım dalgası hızlıdır. [1, 3, 10, 34, 35]

Evre 3 geri dönüşlüdür, yani iyileşebilir olarak tanımlanır. Gençlerde ventrikülün



Şekil – 7: Evre -1 Diyastolik disfonksiyonun ekokardiyografik kayıtları görülmektedir. A: Transmitral pulse wave kaydı, B: Mitral anuler septal doku dopler kaydı, C: Pulmoner ven kaydı, D: Mitral excursion ve Flow propagation velosite (DE Slop) kayıtları görülmektedir.



Şekil – 8: Evre 2 Yalancınormal paterne ait ekokardiyografik kayıtlar görülmektedir. A: Valsalva manevrası anında alınan transmitral PW kaydı, B: Mitral anuler septal Doku dopler kaydı, C: Pulmoner ven kaydı, D: Mitral excursion (MV Exc) ve Flow propagation velosite (DE Slop) kayıtları görülmektedir.

elastikiyeti çok iyidir, bu da ventrikülün diyastolik emme gücünü mükemmel yapar ve erken doluş gayet hızlı olur. Rekstriktif patern benzeri bir pulse wave doppler görüntüsü ortaya koyabilir, bu durumun rekstriktif patern olup olmadığının ayırımını yapmak gerekmektedir. Kişide nefes darlığı olup olmadığı, rekstriktif paterne yol açacak altta yatan bir hastalık bulunup bulunmadığı sorgulanmalıdır. Cevaplarla ve diğer ekokardiyografik parametrelerle ayırım yapılabilmektedir. [3](Şekil–9)

3.2.4.Diyastolik Disfonksiyon Evre 4:

İleri rekstriktif pattern olarak da adlandırılmaktadır. Transmitral doluş kayıt görüntüsü ve doku doppler görüntüsü evre 3 gibidir ama evre 4 geri dönüşsüz olarak tanımlanmaktadır. Evre 3 de vasalva manevrasıyla ve diüretik kullanımı ile E/A oranında azalma olur, ama Evre 4 de valsalva manevrasıyla azalma olmaz, bu kötü prognoz işaretidir. [1, 10, 34, 35] (Şekil–9)

İleri rekstriktif paternde atriyumun sistolik fonksiyonu artık yetersiz kalmaktadır ve normalde atriyum sistolünde oluşan pulmoner A dalgası artık oluşamamaktadır, ya da oldukça küçük olmaktadır. Sebebi atriyum fibrozisidir. [3] (Şekil–4)

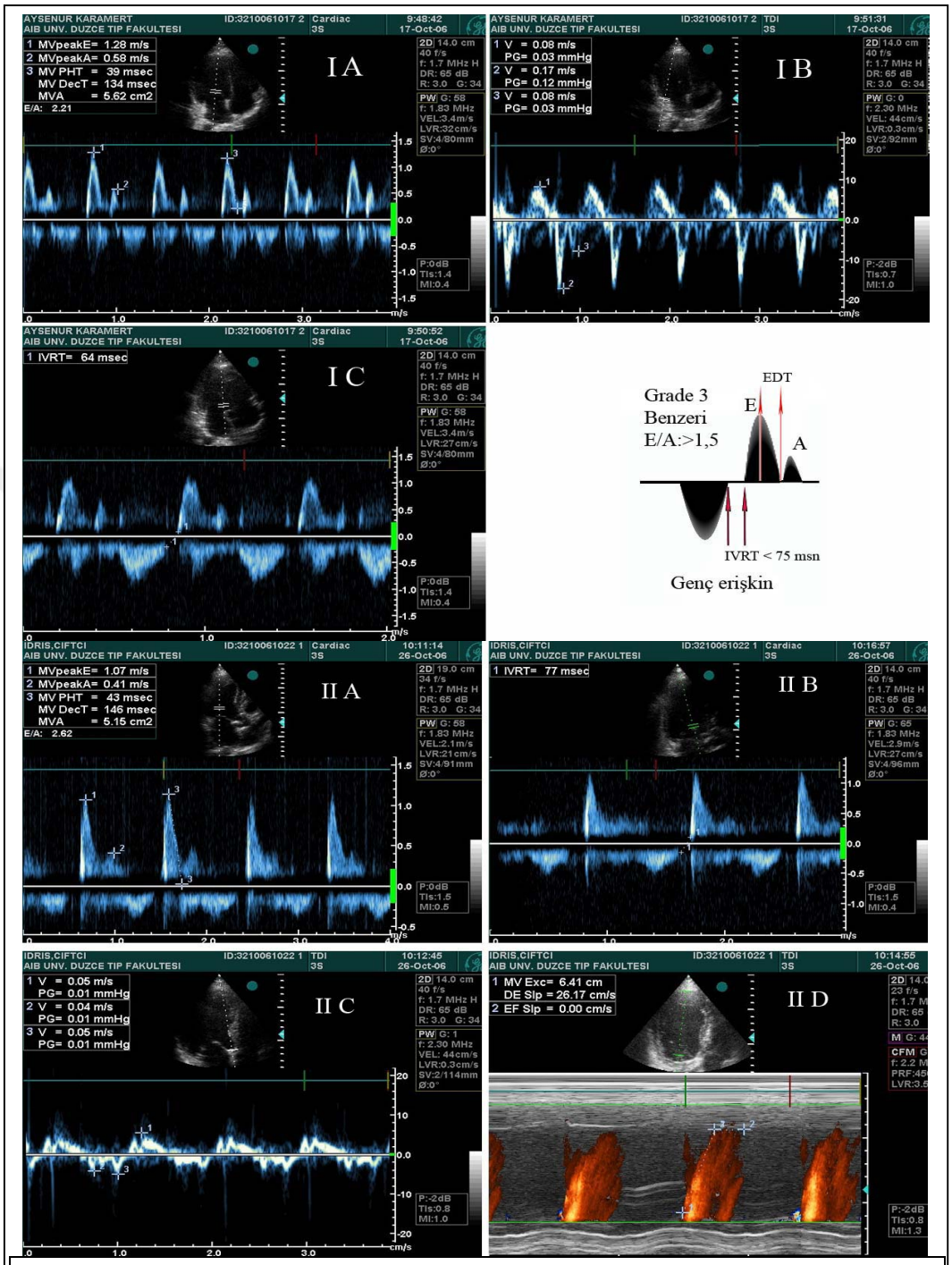
3.3.İzovolümik Gevşeme Zamanı (İVRT)

Transmitral PW doppler kaydında aortik sistolik dalganın sonu ile E dalgasının başlangıç noktası arasında ki mesafedir, normali 50 yaş altında 75–90 msn, 50 yaş üstünde 90–110 msn dir. E/A oranında olduğu gibi evre 1 de 90–110 msn nin üstünde, evre 2 yalancı normal paternde normal değerlerde, evre 3–4 de normalden daha kısadır. [36](Şekil –4–9)

3.4.Transmitral E Deselerasyon Zamanı (EDT) :

E dalgasının inen bacağının süresi diye tarif edilebilir, normal ve yalancınormal patern için 160–230 msn dir. Evre 1 için bu değer 230 msnden uzun, ölçülmektedir (Şekil –4–6). [3] E/A oranının 2 nin üstünde olup, E deselerasyon zamanının 160 msn nin altında olması ve İVRT nin 75 msn nin altında olması evre 3–4 ile uyumludur. Fakat bazı genç erişkinlerde de bu değerlerin saptanması normaldir. Orta yaştaki kişilerde böyle bir ekokardiyografik tablo görülürse, gerçekten normal olup olmadığının iyice araştırılması gerekmektedir. Örneğin efor kapasitesi mükemmel olan birinde evre 3 diyastolik disfonksiyon olma olasılığının çok düşük

olmasına karşın, efor kapasitesi düşük birinde de bu durumu normal diyastolik fonksiyon



Şekil –9: I A, IB, IC de Evre 3 benzeri görüntü veren sağlıklı genç bir erişkinden alınan kayıtlar görülmektedir. I A: Transmitral doluş kaydı, E/A> 2, E deselerasyon zamanı (E DecT) evre 3–4 deki gibi 160 msn den daha kısadır.
I B: Aynı kişiden alınmış doku dopler kaydı görülmektedir. E dalgası ve E/Ea oranı normal sınırlardadır. IC: IVRT kısadır.
II A, IIB, IIC ve II Dde Evre 3–4 diyastolik disfonksiyonu olan bir kişiden alınan kayıtlar görülmektedir. IIC deki Doku dopler görüntüsünde E ve A dalgala hızlarının belirgin olarak küçük olması genç erişkinden alınan doku dopler kaydıyla belirgin bir fark oluşturmaktadır.
EDT: E Deselerasyon Zamanı, İVRT: İzovolümik Relaksasyon Zamanı.

olarak değerlendirmek yanlıştır. Doku doppler, pulmoner ven, flow propagation velosite gibi diğer ekokardiyografik parametrelerle ayırım yapmak mümkündür. (Şekil –6–7– 9) Bu parametreler aşağıda anlatılacaktır. Derecelendirme ve yaşa uygun sınır değerler için Tablo–5 ve Tablo–9 a bakınız.

3.5.Pulmoner Ven Kayıtları

Pulmoner ven kan akımının, PW dopplerle kayda alınması ve izlenmesinin, diyastolik fonksiyonları değerlendirmeye önemli katkısı olmaktadır. Yalancı normal ile normal ayırımını yapmada da fayda sağlamaktadır.

Bazı kişilerde pulmoner ven kaydını değerlendirmek oldukça güç olmaktadır. Transtorasik ekokardiyografi ile hastaların ancak %35–40 ında anlamlı bir pulmoner ven kaydı alınabilmektedir. [3]

Pulmoner ven kaydında Sistol anında genelde tek bir dalga görülür. Fakat gerçekte sistolik dalga S1 ve S2 olarak iki kısımdan oluşmaktadır. Diyastolde sistolik dalgalara ek olarak bir ileri akım dalgası daha görülür, bu dalga D dalgası olarak adlandırılır. Atriyal sistol anında geri akım dalgası kaydedilir. Bu dalgaya A dalgası denir. (Şekil 4–6–7–8)

S1 dalgası atriyal gevşeme anında alınır. Ventrikül sistolü başında atriyumun gevşemesi ile pulmoner venlerden atriyumlara gelen akım ile oluşan dalgaya S1 denir. Hemen ardından ventrikülün sistolü anında mitral anulusun ventrikül apeksine doğru çekilmesiyle atriyum hacmi biraz daha artar, pulmoner venden atriyuma doğru akımda tekrar artma olur. S1 dalgasından daha belirgin bir pozitif dalga oluşur ki bu ikinci sistolik dalgaya S2 dalgası denir.

Erken diyastolde transmitral E dalgası ile hemen hemen aynı ana denk gelen ventrikül içine kanın hızla doluşu anında atriyumda negatif basınç oluşur ve bu da pulmoner venden hızlı bir ileri akım dalgası daha oluşturur bu dalgayada D dalgası denir. Ardından atriyum kontraksiyonu olur. Bu anda atriyum içinde pozitif basınç oluşur, bu da pulmoner venlerde geri akım dalgası oluşturur. Bu dalgaya A dalgası denir(Şekil–9). Pulmoner ven A dalga hızının normal değerleri 16–25 cm/sn dir. [3] Bu dalgaların diyastolik disfonksiyonda değişimleri dikkatle izlendiğinde, bize diyastolik fonksiyon hakkında önemli bilgiler verir. Pulmoner ven kaydıyla diyastolik disfonksiyonun derecesini de tesbit edebiliriz. [2, 3, 37, 38]

Diyastolik disfonksiyon Evre 1 : Sistolik emme kuvveti ventrikül ve atriyumun katılaşması yüzünden hafifce azalmıştır, S dalgasının amplitüdü azalır. D dalga amplitüdü, S

dalga boyunu geçer. Yalnız genç erişkinlerde diyastolik dalga güçlü diyastolik performans yüzünden S dalga amplitüdünü geçecek kadar artmış olabilir. Evre 1 benzeri pulmoner ven görüntüsü sergileyebilir. Diğer parametreler ve klinikle ayırım yapılmalıdır.

Diyastolik disfonksiyon Evre 2–3 : Diyastolik disfonksiyon ilerledikçe atriyum içi basınç da artar. Böylece sistol anında ventrikülün atriyuma yaptığı negatif basınç oluşturma etkisi belirgin olarak gölgelenir. Sonuçta sistolik dalga amplitüdü dahada küçülür. Buna ek olarak erken diyastoldeki hızlı erken doluş kısmen pulmoner venlerde de yaşanır. Diyastolik D dalga amplitüdü artar. E dalgasına denk gelen diyastolik D dalgasının amplitüdü S dalgasınının amplitüdünü belirgin olarak geçer. Atriyal kontraksiyon anında, artan diyastolik ventrikül basıncı nedeniyle, pulmoner venlere akseden geriakım artar. Bu yüzden pulmoner geriakım A dalga boyunda artış görülür.

Diyastolik disfonksiyon Evre 4 : Atriyum fibrozu nedeniyle atriyal kontraksiyonun etkisi iyice azalmıştır. Böylece atriyal reversal dalganın amplitüdü belirgin olarak azalır. [3] Fakat bazı yayınlar bu konuya dikkat çekmemiş, evre 4 de geri akım A dalga hızını evre 3 deki gibi hızlı olarak tanımlamışlardır. [8, 38]

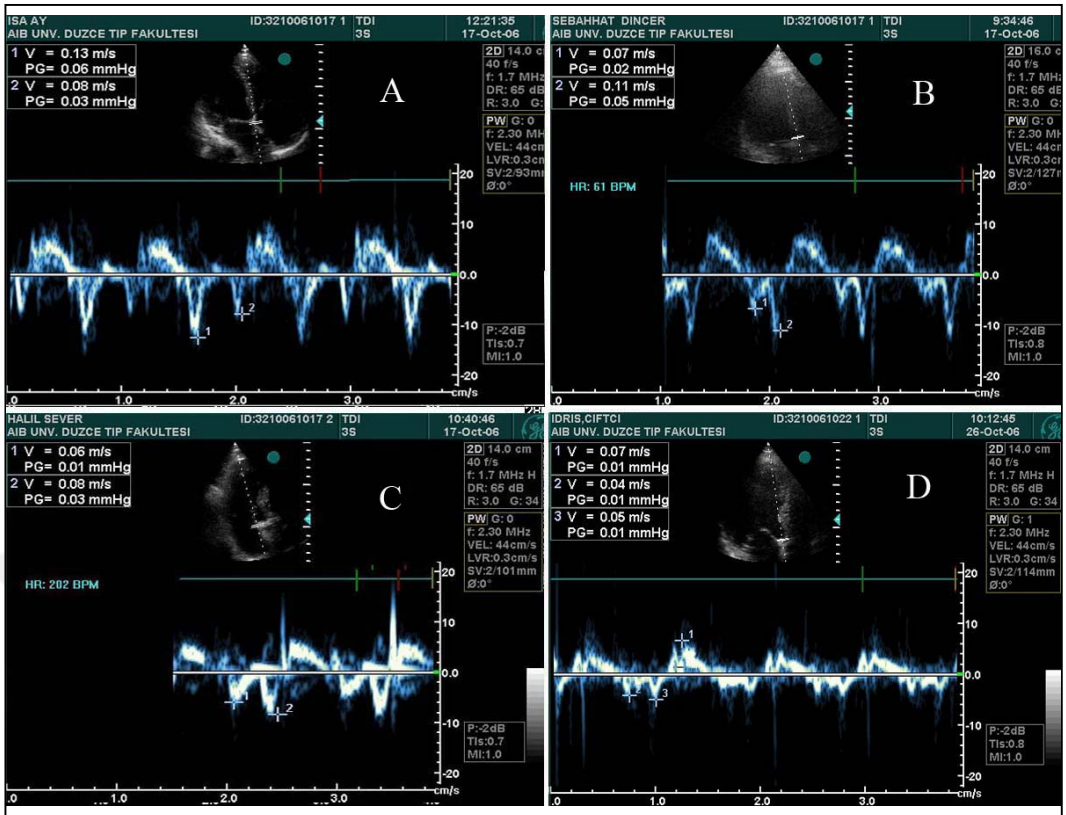
Sistolik ve diyastolik dalgalar ve oranları evre 3 diyastolik disfonksiyondaki gibidir. [3, 37, 39](Şekil 4–6–7–8, Tablo –7)

3.6.Doku Doppler Görüntüleme (TDİ)

Doku doppler bölgesel kasılma kusurlarını ve kardiyak asenkroniyi göstermede oldukça elverişli bir yöntemdir. [39]. Miyokardın sistol ve diyastolde hareket halinde oluşu ve bu hareketin kayda alınması amacıyla geliştirilmiş bir yöntemdir. Mitral anulusun hareketleri segmenter hareket bozukuluğu yokluğunda apekse göre bütüncül ventriküler hareketin ortak noktasını oluşturur. Bu açıdan mitral anulustan alınan doku doppler kayıtlarıyla ventrikülün bütüncül hareketini değerlendirmek daha tutarlı bulunmuştur. [37]

Diyastolik disfonksiyon derecesi arttıkça, E_a (Dokudoppler ile kaydedilen E dalgası) dalgasının amplitüdü azalır (Şekil –10, Tablo –7). E/E_a oranı artar. [37] Yaşa uygun sınır değerler için Tablo–6 ya bakınız.

Tek başına PW kayıtlarla sol atriyal basıncı tahmin etmek güçtür, fakat yapılan birkaç çalışmayla PW dopplerle alınan transmitral E dalga hızının, doku dopplerle kaydedilen miyokard E dalga hızına oranının (E/E_a) sol atriyal basınçla, dolayısıyla diyastolik fonksiyon kaybının derecesiyle tutarlılık gösterdiği saptanmıştır.



Şekil–10: Farklı evrelere ait doku dopler kayıt örnekleri görülmektedir.
A–Normal, B–Evre 1, C–Evre 2, D–Evre 3–4 e ait kayıtlar görülmektedir.

Nagueh ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada E/E_a nın 10'dan daha büyük olması, pulmoner kapiller uç basıncının 12 mmHg'dan daha fazla olduğunu göstermede güvenilir bulunmuştur. [37]

Ommen ve arkdaşlarının bu yönde yaptığı başka bir çalışmadaysa, E/E_a oranının 8'in altında olması, normal atriyal basınçla korele bulunmuştur. [38, 40]

Tablo –6.Yaşa göre ayarlanmış diyastolik disfonksiyonda sınır değerler.[37]

	<40 yaş	40–60 yaş	>60 yaş
EDT	<220	140–250	140–275
E_{sep}	>9	>7	>6
E_{lat}	>11	>10	>7

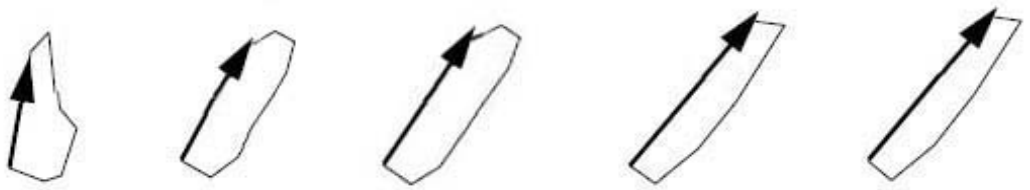
EDT: E deselerasyon zamanı, $\mathbf{E_{sep}}$: septal E dalgası TDİ ile $\mathbf{E_{lat}}$: Lateral E dalgası TDİ ile.

Yine aynı şekilde Mitral E/E_a ile Pulmoner kapiller uç basıncı (PCWP) nın 15 mmHg'nın üstünde oluşunu öngörmede mitral E/E_a oranının değeri BNP den daha fazladır. E/E_a diyastolik disfonksiyonlu hastalarda daha spesifik değer taşımaktadır, fakat bunun

yanında BNP ile E/E_a birlikte değerlendirildiğinde PCWP nin 15 mmHg'nın üstünde oluşuna ait öngördürücü değer çok daha artmaktadır. [40,41]

Ayrıca egzersiz toleransını öngörmede E/E_a, E/A dan çok daha değerlidir. E/E_a nın 10 dan büyük oluşu egzersiz intoleransının 7 mets den daha az olduğunu öngörmede oldukça değerlidir. [42]

3.7.Flow Propagation Velosite(FPV: Akım Yayılım Hızı)



Şekil –11: Mitral FPV(flow pragation velosite) görüntüsü ok işaretlerinin olduğu yerden alınan eğimdir. Ok işaretlerinin boyu ise Mitral excursion dır. Evre arttıkça ok işaretinin boyunun artmış olduğu görülmektedir. [38]

Transmitral olarak Mmod ve renkli doppler PW kaydı alınır ve transmitral doluşun ventrikül içinde yayılım hızı ölçülür.

Apikal dört boşluktan sol ventrikül içine mitral kapaktan geçen kan akımı görüntülenirken M mod görüntü alınır bu görüntü kan akımını göstermediğinden renkli doppler kaydı aynı anda alınır ve ventriküle dolan kan görünür hale getirilir.

Diyastolik disfonksiyon arttıkça akım yayılım hızı azalır. Yalancı normali yoktur. [3,38] (Şekil 6–7–8–11.)

3.8.Mitral Excursion (Mitexc: Akım Yayılım uzunluğu)

FPV ölçümünde akım yayılım hızının uzunluğunu gösterir. Birimi uzunluk birimidir. Diyastolik fonksiyonu normal olan kişilerde akım ventrikül içinde hızlı yayılır. Diyastolik disfonksiyon ilerledikçe akımın ventrikül içinde yayılması yavaşlamaktadır bu şekilde akım yayılım uzunluğu artmaktadır. (Şekil –11)

3.9.Normal Diyastolik Fonksiyonla Yalancınormal Diyastolik Fonksiyon bozukluğunun Ayırımı

Tablo –7 de ayrımda kullanılabilecek ölçütler görülmektedir.

Tablo –7.Normal, yalancı normal diyastolik disfonksiyon ayırımında kullanılacak kıstaslar. [37]

	Normal	Yalancı normal
E_{lat} (cm/sn)	Yaşa uygun sınır değerden büyük	Yaşa uygun sınır değerden küçük
E/E_a	<10	>10
Valsalva Manevrası	E/A da Belirgin bir değişim yok	E/A 1 in altına iner veya en az %50 azalır

E_{lat}: Lateral mitral anulustan alınan doku doppler kaydında E dalga hızı. **Valsalva manevrası**: Batın içi basıncın 20–30 sn kadar artırılması. Yaşa uygun sınır değerler için bakınız Tablo–6.

3.9.1.Valsalva Manevrası

Evre 2 diyastolik disfonksiyonda, normal görünümlü diyastolik PW transmitral doluş paterni izlenir. Bu sebeple evre 2 diyastolik disfonksiyona ekokardiyografik olarak normal paterni taklit ettiği için "yalancı normal patern" denir. Yalancı normali, normal diyastolik fonksiyondan ayırmak gerekmektedir. Normal transmitral doluşun gerçekten normal diyastolik fonksiyon olduğunu kesinleştirmek gerekir.

Valsalva manevrası denen bu yöntemde kişi ıkındırılarak veya batına bası uygulayıp kendini sıkması istenerek intratorasik basınç artırılır, bu esnada kanın periferden toraks içine dönüşü, dolayısıyla sağ kalbin doluşu (Preload) azalır, 15–30 sn sonra akciğerlerden sol kalbe gelen kan hacmi de azalır (Sol ventrikül preloadı).

Böylece sol kalbin diyastolik basıncı azalır. Bu şekilde kısa bir süre için diyastolik fonksiyonda kısmi bir iyileşme kaydedilir ve hastanın o anki diyastolik evresi, evre 1 e geriler. E/A oranı 1 in altına iner. EDT de uzama saptanır. Fakat hasta evre 2 değilde normal diyastolik doluş paternindeyse E/A oranı 1 in altına inmez, her iki dalganında boyu kısalır. (Tablo–7)

Valsalva manevrası gibi kalbe gelen kanı azaltan herhangi bir sebep veya hacim azalması da diyastolik ventrikül basıncını biraz azaltır ve E dalgası evre 1deki gibi A dan daha küçük olur, oran ters döner. [37] (Şekil –8A)

3.9.2.Pulmoner Ven Kaydı

Normal diyastolik doluşta sistolik dalga diyastolik dalgadan büyüktür. Diyastolik disfonksiyon evre 2 de ise sistolik dalga diyastolik dalgadan daha küçüktür ve geri akım atriyal dalganın boyu normalden daha büyük ve süresi de normalden uzundur.

3.9.3.Sol Atriyal Alan

Diyastolik disfonksiyonun evre 1 inde sol ariyal basınç artmamıştır. Fakat evre 2 yani yalancı normal paternde sol atriyal alan artmış olarak saptanabilmektedir. Normal ile yalancı normal patern ayırımında sol atriyal alan ölçümünden yararlanılabilir. Sol atriyumu büyütecek olan atriyal fibrilasyon ve mitral yetmezliğin orta ve ileri formlarını dışlamak gerekmektedir.

3.9.4.TDİ:

Doku dopplerde evre 2 yalancı normal patern görünümü kaydedilmemektedir. Yani yalancı normal olup E/A oranı 1 in üstünde olan bir kayıt izlenmemektedir. Evre ilerledikçe E dalgası daima küçülmeye devam etmektedir (Şekil–10).

Yaşa göre E/E_a oranları ve E_a (Doku doppler E dalgası) nın yaşa göre normal değerleri metin içindeki tablolarda gösterilmiştir. [37] (Tablo 6–7).

3.9.5.FPV:

Transmitral flow propagation velositenin diyastolik disfonksiyonda güvenilir kullanımı geniş çaplı çalışmalarla gösterilmiş değildir.

Fakat eldeki veriler diyastolik disfonksiyon ilerledikçe FPV nin azaldığını göstermektedir. Yalancı normal paterni yoktur. [3,38] (Şekil–11).

3.10.Hastalar ve Genel Özellikleri, Çalışmaya Alınma Kıstasları.

Toplam olarak Düzce Üniversitesi Düzce Tıp Fakültesi ekokardiyografi laboratuvarına başvuran kişiler içinde yukarda belirtilen diyastolik disfonksiyon teşhis ve derecelendirmesinde kullanılan ekokardiyografik ölçütlere göre (Tablo –9) diyastolik disfonksiyonu olan 80 hastayla çalışmaya başlandı (40 hasta kontrol grubuna, 40 hasta

spironolaktona randomize edildi). Bu hastaları alırken trasnmitral E ve A dalgaları normal olan her kişide valsalva manevrası yaptırarak, normal görünümdeki her hastanın yalancı normal olup olmadığını değerlendirdik.

Tablo –9.Diyastolik disfonksiyon derecelemesinde kullanılabilecek ekokardiyografik parametre değerleri. [2, 3, 10, 36]

Parametre	Normal patern	Anormal Relaksasyon (Evre 1)	Yalancı normal Patern (Evre 2)	Rekstriktif Patern (Evre 3–4)
E/A	>1	<1	1–2	≥2
EDT(msn)	161–219	>220	161–219	<160
IVRT(msn)	75–109	≥110	75–109	≤74
E mal(cm/sn)	>8	<8	<8	<5
E/Emal	<8			>16

EDT: E dalgası deselerasyon zamanı, **IVRT**: İzovlümetrik relaksasyon zamanı, $\mathbf{E_{mal}}$: Lateral mitral anuler doku doppler E dalgası.

Evre 3 ve üzeri hastalar, bizim dışlama kıstasları olarak kabul ettiğimiz iskemik kardiyak hastalık, perikard hastalıkları gibi bazı önemli ve süregen hastalıklara sahiptiler. Bu sebeple bu gruptan beklendiği gibi kıstaslara uyan hasta bulunamadı.

Çalışmaya alınan hastaların Spironolakton kullanmalarına herhangi bir kontrendikasyonlarının bulunup bulunmadığı sorgulandı.

Çalışmayı tamamlayan hastaların tedavi öncesinde evre 2 olma oranları çoğunluktaydı. Kontrol grubunda 20 hasta (%65) , spironolakton grubunda 20 hasta (%61) evre 2 idi.

Bu hastaların ekokardiyografik parametrelere ek olarak, kan biyokimya parametreleri, hemogramları, HbA1c değerleri, tansiyonları, EKG leri alındı. Kullanmakta oldukları ilaçlar, diyabetlerinin olup olmadığı, koroner arter hastalığı olup olmadığı, tek tek araştırılıp kayda alındı. (Tablo –10)

Hastalar 6 ay sonra tekrar ekokardiyografik olarak değerlendirildiler. Her hastaya laboratuvarımızda bulunan (Vivid 3 GE, USA,) renkli ekokardiyografi cihazımızla tedaviden önce ve sonra tüm standart parametreler, sağ ventrikül sistolik ve diyastolik parametreleri, sol ventrikül doku doppler parametrelerine bakıldı. (Aşağıda detaylı olarak hangi parametrelere bakıldığı anlatılacaktır).

Daha önceki yayınlarda ekokardiyografik olarak birçok parametre diyastolik disfonsiyon tanısı koymakta kullanılmıştır. Bunlar içinde en değerlisi ve ortak kabul göreni transmitral E ve A dalga oranları, EDT ve İVRT dir. Bu sebeple çalışmamıza diyastolik disfonksiyonun

tanı kıstası ve dâhil edilme kıstası olarak transmitral PW kayıt kıstaslarını aldık.

En yaygın kullanılan yalancı normal patern ile normal patern ayırımı E/A oranının >1 olması ve valsalva ile E/A nın <1 olmasıyla yapılmaktadır. Bu parametreler karar vermede yeterince doyurucu olmadığı zaman yukarıda anlatılan ek parametrelere bakılmaktadır. Örneğin pulmoner ven kaydında S/D oranına, doku dopplerle E, A dalga hızlarına ve E/E_a oranlarına, bakılır.(Şekil –5–8)

Ekokardiyografik olarak PW transmitral doluş kayıtlarında E/A oranı 1 in altında olanlar evre 1 diyastolik disfonksiyon olarak, normal transmitral doluşu olup valsalva manevrasında E/A oranları evre 1 deki gibi 1'in altına inenler evre 2 diyastolik disfonksiyon olarak çalışmaya dâhil edildiler. Tüm hastaların sol ventrikül sistolik fonskiyonlarına bakıldı. Ayrıca sol ventrikül duvar hareketleri gözlendi. Septum ve arka duvarın sistolik ve diyastolik kalınlıkları, sol ventrikülün sistol ve diyastol sonu çapları, aort kökü ve sol atriyumun parasternal uzun akstan çapları alındı. Pulmoner kapak akselerasyon zamanı, pulmoner kapak velositesi alındı.

Sağ ventrikül fonksiyonları olarak sağ ventrikül sistol sonu ve diyastol sonu çaplarıyla sağ ventirkül ejeksiyon fraksiyonu ve tahimini pulmoner arter basınçları alındı. Triküspit kapak anular excursion, triküspit FPValındı. Triküspit E ve A dalgaları, Triküspit E/A, triküspit E dalgası deselerasyon zamanı, triküspit A süresi, Mitral E ve A dalgaları, ve E/A oranları, mitral E dalgası deselerasyon zamanı, Mitral A süresi, valsalva ile kaydedilmiş E, A dalgası ve E/A oranı, izovolümik relaksasyon ve kontraksiyon zamanı, ejeksiyon süresi, Mitexc(Mitral Excursion), MitFPV (Mitral flow propagation velosite) ve pulmoner ven sistolik, disyatolik dalga hızları, Pulmoner ven geri akım A dalga hızı ve süresi alındı.

Doku doppler kayıtları olarak, mitral anulusun septal ve lateral duvar birleşim noktalarından, septum ve lateral duvarlardan, anterior duvar ve inferior duvardan doku doppler sistolik S dalgası, E ve A dalgaları alındı. Transmitral E dalgasının mitral anuler septal doku doppler E ye oranları (E/E_{mas}) ve trasnmitral E dalgasının mitral anuler lateral doku doppler E dalgasına oranları (E/E_{mal}) alındı.

Hastalarımızdan biri nonkardiyak sebeple çalışmayı tamamlayamadan öldü. Bir hasta çalışma başında, sindirim problemi yaptığını söyleyerek ilacı kullanmaktan çekindi ve çalışmadan dışlandı. 14 hasta kendileriyle bağlantımızı kaybetmemiz sebebiyle çalışmayı tamamlayamadı. Bu şekilde toplam olarak 64 hasta çalışmayı tamamladı. Bu hastalardan 33 ü spironolakton gurubunda, 31 i kontrol grubundaydı.

Kontrol ekokardiyografileri yapılacağı zaman hastalara daha önce kayda alınan

telefonları aracılığıyla ulaşıldı. Aynı kişinin ikinci değerleri, ilk değerler göz önünde olmaksızın ayrı bir kâğıda alındı.

Her hasta için bazal ve kontrol olmak üzere tüm bu değerler tekrarlandı. Tüm bilgiler SPSS 10.0 a girildi. Grupların değerleri için ayrı ayrı karşılaştırma yapıldı.

3.11.Dışlama Kıstasları

İleri yaştaki hastaları (80 yaş ve üzeri) ve çalışmaya gelemeyecek hastaları çalışmamıza almadık. İskemik kardiyak hastalığı olan, miyokard infarktüsü geçirmiş olanları, ekokardiyografide 0,49 ve altında EF si olanları, segmenter hareket bozukluğu olanları, zaten spironolakton kullananları, spironolakton kullanma kontrendikasyonu olanları, hiperkalemisi olanları, genel durumu bozuk olan hastaları, ileri kapak bozukluğu olan kişileri, konstriktif perikardit gibi kalbe dıştan bası yapıp gevşeme bozukluğu yapabilecek herhangi bir hastalığı olanları, yaşam beklentisi az olan hastaları çalışmaya almadık.

4.BULGULAR

4.1.Grupların Bazal Özellikleri

Spironolakton grubu ve kontrol grubu için sırasıyla ortalama değer ve gruplar arasında istatiksel anlamlılık açısından P değeri verilmiştir. P değeri 0.05 den küçük olması anlamlı kabul edilmiştir.

Spironolakton grubunun ortalama yaşı 55±9, Kontrol grubunun oratalama yaşı 52±7 idi (p = 0.160). Ortalama sistolik tansiyon spironolakton grubunda 138 mmHg, kontrol grubunda 135 mmHg idi (p = 0.640). Ortalama sistolik tansiyon spironolakton grubunda 85 mmHg, kontrol grubunda 84 mmHg idi (p = 0.831).

Açlık kan şekeri spironolakton grubunda 146 mg/dl kontrol grubunda 134 mg/dl idi (p = 0.590). HbA1c (Hemoglobin A1c) spironolakton grubunda % 7,2, kontrol grubunda % 6,9 idi (p = 0.653).

Yukarda ayrıca belirtilen değerlerin dışında, grupların ortalama vücut ağırlıkları, boyları, kalp hızları, kan kreatinleri, albümin değerleri, ALT, AST, trigliseritleri, kolesterol değerleri, kan sodyum, potasyum, klor, LDH değerleri açısından gruplar arasında istatiksel olarak anlamlı bir fark yoktu.

Bir tek BUN değer ortalamalarında gruplar arasında istatiksel olarak fark saptandı. Ortalama BUN değeri Spironolakton grubunda 17 mg/dl iken, kontrol grubunda 13mg/dl idi. (p = 0.027). Fakat anılan bu değerler laboratuvarın normal sınırlarındaydı.(Tablo –10)

Spironolakton gurubunun 17 si erkek iken, 16 sı kadındı. Kontrol grubunda 11 erkek, 20 kadın bulunmaktaydı(p = 0.219).

Diabet, hipertansiyon, hiperlipidemi, sıgara kullanımı, alkol kullanımı, ailesinde koroner arter hastalığını düşündürecek bir öykü bulunup bulunmaması, geçirilmiş Mİ ve/veya PCİ öyküsü ve bypass operasyon öyküsü açısından her iki grup benzerdi.

Spironolakton grubunda Fonksiyonel kapasite olarak NYHA 2 olanların sayısı 21 (68) idi, NYHA 3 ve 4 yoktu, spironolakton grubunda ise NYHA 2 olanların sayısı 24 (%76), NYHA 3 olan 1 kişi vardı idi (p = 0.418).

Tüm hastalar sinüs ritmindeydi, hiçbir hastada patolojik Q yoktu. Spironolakton grubunda 3 kişinin, kontrol grubunda 2 kişinin EKG lerinde ST depresyonu vardı (p = 0.784).

Tablo–10.Çalışma başındaki hastaların klinik ve sayısal verilerinin karşılaştırılması

		Spironolakton (N:33)	Kontrol (N:31)	P
Yas		55 ±9	52 ±7	0,160
Tansis	**mmHg**	138 ±28	135 ±15	0,640
Tandia	**mmHg**	85 ±15	84 ±19	0,831
Vücut ağırlığı	**Kg**	80 ±13	82 ±22	0,591
Boy	**cm**	161 ±7	159 ±15	0,554
Kalp hızı /dk		73 ±12	67 ±21	0,217
Açlık Kan Şekeri	**mg/dl**	146 ±84	134 ±71	0,590
HgA1c	**(%Hb)**	7 ±2,9	6,9 ±1,4	0,653
Üre	**mg/dl**	37 ±15	29 ±10	0,048
BUN	**mg/dl**	17 ±7	13 ±4	0,027
Krea	**mg/dl**	0,99 ±0,2	0,91 ±0,17	0,158
Albumin	**g/lt**	4,1 ±0,3	4,1 ±0,5	0,887
ALT	**ünite/litre**	29 ±16	25 ±12	0,402
AST	**ünite/litre**	23 ±6,1	23 ±7	0,782
TG	**mg/dl**	202 ±116	158 ±67	0,108
Total Kolesterol	**mg/dl**	208 ±61	196 ±46	0,463
HDL	**mg/dl**	47 ±9,5	51 ±12	0,240
LDL	**mg/dl**	116 ±46	119 ±37	0,798
VLDL	**mg/dl**	41 ±24	33 ±12	0,312
Na	**mmol/l**	139 ±2,0	139 ±2	0,769
K	**mmol/l**	4,4 ±0,4	4,2 ±0,3	0,174
CL	**mmol/l**	103 ±3	102 ±3	0,483
LDH	**ünite/litre**	381 ±83	363 ±91	0,549

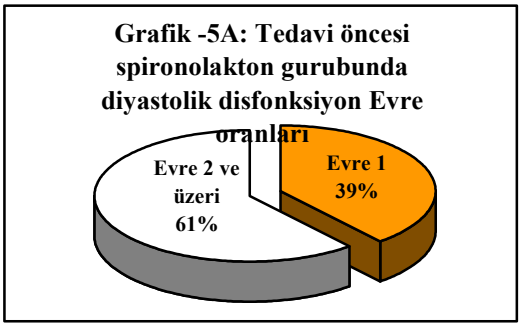
HgA1c: Hemoglobin A1c (glikozile hemoglobin oranı), **BUN**: Kan üre azotu, **Krea**: Kreatin, ALT: Alanin transaminaz, **AST**: Aspartat transaminaz, **TG:** Trigliserit, **HDL**: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, **LDL**: Düşük yoğunluklu lipoprotein, **VLDL**: Çok düşük yoğunluklu lipoprotein, **Na**: Sodyum, **K**: Potasyum, **CL**: Klor, **LDH**: Laktat dehidrogenaz.

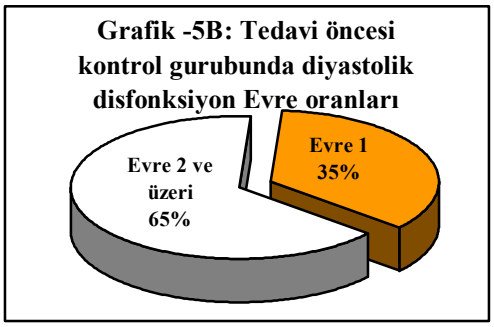
T negatifliği, sol dal bloğu, sağ dal bloğu, antiagregan kullanımı, ACE inhibitörü, digital kullanımı, nitrat, diüretik, statin, fibrat kullanımı açısından gruplar arasında istatiksel bir fark yoktu.

Çalışmaya alınan hastalardaki Evre 2 diyastolik disfonksiyon oranları her iki gruptada belirgin olarak yüksekti. (Tablo 10–11–12, Grafik –5A–5B).

Tablo–11.Çalışmaya alınan hastaların çalışma başındaki diyastolik disfonksiyon evrelerine göre sayıları ve oranları…

	Spironolakton (N:33)	Kontrol (N:31)	
Evre 1	% 39 (N:13)	% 35 (N:11)	P>0.05
Evre 2	% 61 (N:20)	% 65 (N:20)	P>0.05
Evre 3	0	0	
Evre 4	0	0	





Tablo–12.Çalışma başındaki hastaların klinik ve demografik özelliklerinin karşılaştırılması

	Spironolakton (N:33)	Kontrol (N:31)	P
Kadın Cinsiyet	16	20	0.218
Diabetli kişi	10	13	0.436
Hipertansiyon	21	22	0.601
Hiperlipidemi	15	13	0.806
Sigara Kull.	7	2	0.150
Alkol Kull.	0	1	0.484
Eski Mİ	0	0	>0.999
Ailede KAH	4	2	0.672
PCİ & CABG	3	0	0.239
NYHA 2 ve üzeri	25	21	0.418
Ritm sinüs	33	30	>0.999
Patolojik Q	0	0	>0.999
ST depresyonu	3	2	0.784
T negatifliği	9	4	0.347
Sol dal bloğu	0	0	>0.999
Sağ dal bloğu	2	0	0.495
Anti agg. Kull.	8	10	0.581
ACE inh. Kull.	14	14	0.825
Digital Kull.	1	0	0.329
Nitrat Kull.	2	0	0.493
Diüretik Kull.	5	1	0.198
Statin Kull.	10	3	0.062
Fibrat Kull.	1	1	0.964

Mİ: Miyokard infarktüsü, **NYHA**: fonksiyonel kapasite sınıflaması, **PCİ**: Perkutan koroner girişim, **CABG**; Koroner arter bypass operasyonu, **ACE**: Anjiyotensin Konverting Enzim.

4.2.Diyastolik Disfonksiyonda Ekokardiyografik İyileşmenin Karşılaştırılması

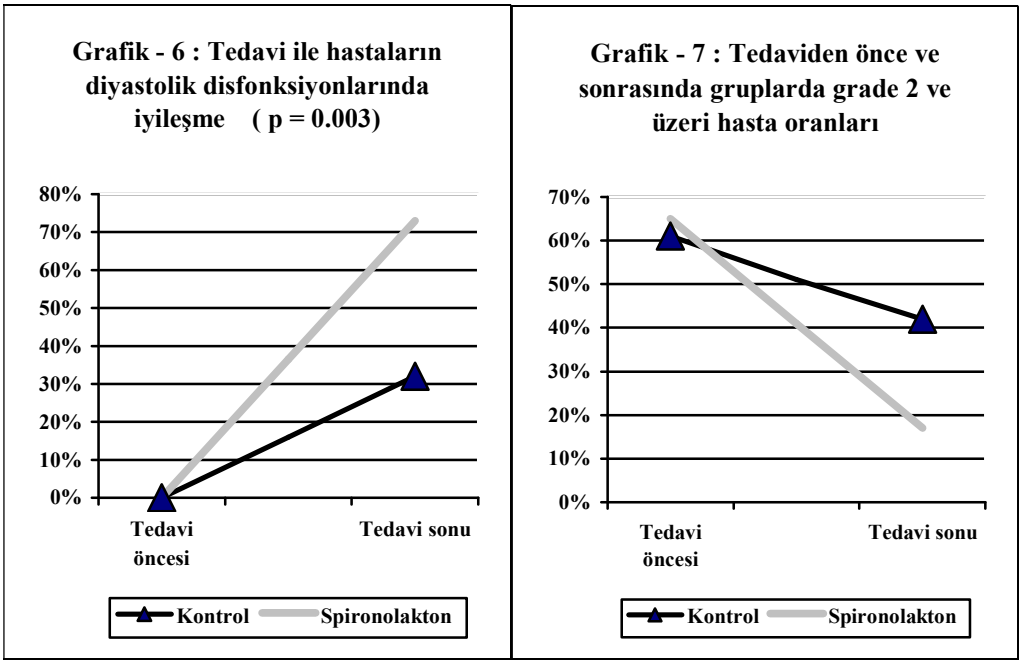
Kontrol ve spironolakton gruplarında E/A oranındaki, İVRT deki değişim, E/E_{mal} (E_{mal}: Mitral anuler lateral doku doppler E dalgası) ve/veya E/E_{mas} (mas: Mitral anuler septal) oranlarındaki değişimlerle kişilerdeki iyileşmeyi tesbit ettik ve her iki gurubun tedavi sonrası iyileşme oranlarını SPSS 10.0 ile karşılaştırdık.

Tablo -13.İlaç kullanan ve kontrol grubunda diyastolik fonskiyonlarda iyileşme oranları

	Kontrol grubundaki		İlaç grubundaki		P
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
Düzelme	11	35,5	24	72,7	0.003

Kontrol gurubunda bulunan toplam 31 hastadan 11 inde (% 35,5) bu şekilde iyileşme olduğu, spironolakton gurubunda ise 24 kişide (%72,7) iyileşme olduğu tesbit edildi (p=0.003).

Bu değerlendirmede spironolakton kullanımı kontrol grubuna göre diyastolik disfonksiyonu olan hastaların % 37,2 sinde ek bir iyileşme ile bir aradadır. (Tablo–13, Grafik–6)



Kontrol grubu ve sprironolakton alan hastaların evre 1–2 oranları yukarıda anlatıldı, çalışma başında gruplar arasında bu oranlar bakımından istatiksel bir farklılık yoktu. Çalışma başında kontrol gurubunun evre 1 ve evre 2 oranı sırasıyla %35 e %65 iken, çalışma sonunda

evre 1, evre 2 ve evre 3 (1 hasta çalışma sonunda evre 3 e ilerledi.) oranları sırasıyla %55-%42-%3 olarak tesbit edildi. Spironolakton alan grupta ise başlangıçta evre 1 ve 2 oranları %33 a %67 idi. Çalışma sonunda evre 0 oranı (2 hasta çalışma sonunda normal paterne geriledi) %6, evre 1 oranı %79, evre 2 oranı % 15 oldu (Grafik–7, Tablo–14).

Diğer bir ifade ile spironolakton gurubunda çalışma başındaki evre 1 oranı %35 iken, çalışma sonunda evre 1 ve evre 0 toplamının tüm spironolakton gurubundaki hastalar içindeki oranı %85 dir (Grafik–7, Tablo–14).

Tablo -14.Çalışma başında ve sonunda hastaların ekokardiyografik olarak diyastolik disfonksiyon derecelerine göre sayı ve oranları

Evre	Kontrol (N:31)		Spironolakton (N:33)	
	Tedaviden Önce	Tedaviden Sonra	Tedaviden Önce	Tedaviden Sonra
0	0	0	0	%6 (N:2)
1	% 35 (N:11)	%55 (N:17)	%33 (N:11)	%79 (N:26)
2	% 65 (N:20)	%42 (N:13)	%67 (N:22)	%15 (N:5)
3	0	%3 (N:1)		

4.3.Sol Ventrikül Sistolik Fonksiyonlarının Karşılaştırılması

Sonuçlar Tablo–15 de verilmiştir. Bu tabloda da görüldüğü gibi tedavi öncesine göre sol ventrikül sistolik fonksiyonlarında her iki gruptada anlamlı bir değişim izlenmedi.

Tablo -15.Sol ventrikül sistolik fonksiyonlarının karşılaştırması

		Spironolakton (N:33)		Kontrol (N:31)			
		Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	P	P*
Aortkök	**cm**	3,1 ±0.38	3,2 ±0.36	3,1 ±0,36	3,1 ±0,39	0,723	0,278
LAD	**cm**	3,6 ±0.45	3,6 ±0.35	3,6 ±0,39	3,6 ±0,37	0,933	0,624
SepD	**cm**	1,1 ±0.31	1,1 ±0,21	1,0 ±0,21	1,1 ±0,23	0,212	0,765
LVEDD	**cm**	4,9 ±1,7	4,5 ±0.51	4,7 ±0,34	4,8 ±0,35	0,504	0,183
Post.Duv.Dias	**cm**	1,0 ±0.18	1,2 ±0.67	1,0 ±0,27	1,1 ±0,18	0,062	0,194
SepS	**cm**	1,5 ±0,27	1,5 ±0,27	1,5 ±0,27	1,4 ±0,31	0,584	0,820
LVESD	**cm**	2,9 ±0,52	2,9 ±0,37	3,0 ±0,25	3,1 ±0,35	0,269	0,680
PW	**cm**	1,5 ±0,29	1,5 ±0,23	1,6 ±0,25	1,5 ±0,27	0,160	0,831
EF	**%**	64 ±5,3	64 ±5,3	66 ±4,9	64 ±6,0	0,159	0,959
FS	**%**	35 ±4,9	35 ±4,8	36 ±4,1	34 ±5,6	0,171	0,948

P* : Spironolakton Grubunda tedavi öncesine göre tedavi sonrası P değeri.
P : Kontrol grubunda tedavi öncesine gore tedavi sonrası P değeri.
LAD: Sol atriyum çapı, **Seps**: Septum sistolik kalınlık, **LVEDD**: Sol ventrikül diyastolik çap, **LVESD**: Sol ventrikül sistolik çap, **SepD**: Septum diyastolik kalınlık, **PW**: Posterior duvar kalınlığı, **EF**: Ejeksiyon fraksiyonu, **FS**: Fraksiyonel kısalma.

4.4.Sağ Ventrikül Sistolik ve Diyastolik Fonskiyonlarının ve Pulmoner Arter Basıncının Karşılaştırılması

Sonuçlar Tablo–16 da verilmiştir. Spironolakton grubunda ve kontrol grubunda pulmoner arter akselerasyon zamanında (PAAksZ) anlamlı bir değişim izlenmedi.

Pulmoner arter akım hızında spironolakton grubunda tedavi öncesine göre anlamlı bir değişim kaydedilmedi (p = 0.250), fakat kontrol grubunda tedaviden önceki ortalama değerine göre tedavi sonrasında anlamlı bir artış saptandı (p <0.001).

Tablo–16.Sağ ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının ve pulmoner arter basıncının karşılaştırılması

	Spironolakton (N:33)		**Kontrol (N:31)**			
	Tadavi öncesi	**Tedavi sonrası**	**Tedavi öncesi**	**Tedavi sonrası**	**P**	**P***
PA Aks.Z, msn	104 ±37	99 ±27	106 ±31	105 ±28	0,762	0,313
PA Velosite, m/sn	0,97 ±0,23	1,01 ±0,18	0,91 ±0,15	1,02 ±0,15	<0,001	0,250
RV EDD, cm	3,8 ±0,62	3,9 ±0,54	3,7 ±0,53	3,9 ±0,45	0,185	0,635
RV ESD, cm	2,7 ±0,67	2,7 ±0,42	2,5 ±0,53	2,6 ±0,32	0,670	0,856
RV EF, %	59 ±6,9	59 ±6,1	58 ±8,3	62 ±6,8	0,071	0,911
Tr Excursion, cm	3,4 ±0,93	2,7 ±0,72	2,9 ±0,72	3,1 ±0,79	0,235	0,001
Tr FPV, cm/sn	34 ±9,3	36 ±12,5	34 ±9,7	37 ±12,5	0,261	0,540
Tr E, m/sn	0,52 ±0,13	0,58 ±0,12	0,59 ±0,13	0,58 ±0,09	0,522	0,466
Tr A, m/sn	0,52 ±0,12	0,56 ±0,14	0,54 ±0,14	0,56 ±0,11	0,250	0,154
Tr E/A	1,06 ±0,25	1,02 ±0,31	1,14 ±0,30	1,05 ±0,24	0,073	0,486
Tr ED,Tmsn	241 ±67	248 ±47	240 ±60	238 ±55	0,888	0,586
Tr Adur, msn	137 ±38	127 ±17	130 ±26	129 ±22	0,885	0,198
PAB , mmHg	29 ±9,8	27 ±10	29 ±8,6	26 ±10	0,224	0,544

P* : Spironolakton grubunda tedavi öncesine göre tedavi sonrası P değeri.
P : Kontrol grubunda tedavi öncesine göre tedavi sonrası P değeri.
PA AksZ: Pulmoner arter akselerasyon zamanı, **PA**: Pulmoner arter, **RV**: Sağ ventrikül **EDD**: Diysatolik çap, **ESD**: Sistolik çap, **Tr**: Triküspit, **FPV**: Flow propagation velosite(Akım Yayılım Hızı), **EDT**: E dalga deselerasyon zamanı, **Adur**: A süresi, **PAB**: Pulmoner arter basıncı.

Bunun dışında her iki grupta da tedavi öncesine göre tedavi sonunda sağ ventrikül sistolik fonksiyonlarında anlamlı bir değişim izlenmedi.

Spironolakton grubunda TrExcursion (Tr: Triküspit) un tedaviden önceki ortalama değerine göre tedavi sonrasında azalma yönünde anlamlı değişim saptandı(p = 0.001). Kontrol grubunda ise anlamlı bir değişim izlenmedi(p = 0.235).

Spironolakton grubunda (p = 0.540) ve kontrol grubunda(p = 0.261). FPV de anlamlı bir değişim saptanmadı.

Triküspit E dalga hızı ve A dalga hızı, E/A oranında, EDT de, PAB (Pulmoner arter basıncı)da da her iki gruptada belirgin bir değişim izlenmedi.(Tablo–16)

4.5.Sol Atriyumun Sistolik Fonksiyonlarının Karşılaştırması

Spironolakton grubunda (p = 0.072) ve kontrol grubunda (p = 0.186) sol atriyumun diyastolik alanında tedavi öncesine göre tedavi sonrasında anlamlı bir değişim izlenmedi.

Spironolakton grubunda (p = 0.258) ve kontrol grubunda(p = 0.410) aynı şekilde sol atriyumun sistolik alanında da anlamlı bir değişim izlenmedi. (Tablo–17)

Her iki gruptada sol atriyum EF sinde anlamlı bir değişim izlenmedi.

4.6.Sol Ventrikül Diyastolik Fonksiyonlarının ve Pulmoner Ven Kaydının Karşılaştırılması

Sonuçlar Tablo –17 de verilmiştir. A dalga hızında, Adur'da, valsalva manevrasında kaydedilen E dalga hızında (Val E), IVRT, IVCT, MitFPV, Pulmoner ven kayıtlarında her iki gruptada tedavi öncesine göre anlamlı bir değişim izlenmedi.

E dalga hızında spironolakton gurubunda tedavi öncesine göre tedavi sonunda anlamlı derecede azalma saptandı(p < 0.001). Kontrol gurubunda ise anlamlı bir değişim saptanmadı(p = 0.444).

E/A oranınında spironolakton gurubunda tedavi öncesine göre tedavi sonunda anlamlı derecede azalma saptandı (Tedaviden önceki ortalama değeri 1,0±0,19 iken, tedaviden sonraki ortalama değeri 0.86±0,19 du, p = 0.001). Kontrol gurubunda ise anlamlı bir değişim izlenmedi (p = 0.655).

EDT de spironolakton gurubunda tedavi öncesine göre tedavi sonunda anlamlı derecede uzama saptandı (Tedaviden önceki ortalama değeri 206±50 msn iken, tedaviden sonraki ortalama değeri 238±44msn dir, p = 0.006). Kontrol gurubunda ise anlamlı bir değişim izlenmedi (p = 0.434).

E accZ (E accelerasyon zamanı) da spironolakton gurubunda tedavi öncesine göre anlamlı derecede artma saptandı (Tedaviden önceki ortalama değeri 67±22 msn iken, tedaviden sonraki ortalama değeri 77±17 msn idi, p = 0.045). Kontrol gurubunda ise tedavi öncesine göre anlamlı bir azalma saptandı (Tedaviden önceki ortalama değeri 82±20 msn

iken, tedaviden sonraki ortalama değeri 70±19 msn idi, p = 0.019).

Tablo -17.Sol atriyum sistolik, sol ventrikül diyastolik fonskiyonlarının ve pulmoner arter basıncının karşılaştırılması

	Spironolakton		Kontrol			
	Tedavi öncesi	**Tedavi sonrası**	**Tedavi öncesi**	**Tedavi sonrası**	**P**	**P***
LADias.A, cm2	17,4 ±4,2	18 ±3,8	19 ±3,6	20 ±4,1	0,186	0,072
LASis.A, cm2	10,3 ±3.4	11,1 ±2.9	11 ±3,0	11 ±2,8	0,410	0,258
LA EF,%	63 ±7,6	60 ±5,8	62 ±7,8	60 ±6,7	0,091	0,186
E, m/sn	0,83 ±0,14	0,73 ±0,16	0,80 ±0,19	0,77 ±0,20	0,444	<0,001
A, m/sn	0,82 ±0,19	0,84 ±0,12	0,80 ±0,16	0,80 ±0,14	0,745	0,574
E/A	1,0 ±0,19	0,86 ±0,19	1,0 ±0,23	0,98 ±0,30	0,655	0,001
EDT, msn	206 ±50,3	237 ±44,5	209 ±55	219 ±55	0,434	0,006
Adur, msn	133 ±24,6	135 ±33,3	134 ±29	124 ±32	0,194	0,738
EaccZ, msn	66,9 ±22,3	77 ±17,7	82 ±27	69 ±19	0,019	0,045
Val E, m/sn	0,51 ±0,14	0,54 ±0,11	0,52 ±0,10	0,51 ±0,13	0,586	0,310
Val A, m/sn	0,75 ±0,16	0,70 ±0,11	0,71 ±0,12	0,63 ±0,11	<0,001	0,084
Val E/A	0,68 ±0,12	0,78 ±0,15	0,74 ±0,14	0,81 ±0,18	0,096	0,007
IVRT, msn	99 ±21	104 ±17	99 ±21	96 ±18	0,395	0,291
I VCT, msn	37 ±16	41 ±11	43 ±18	39 ±17	0,168	0,224
ET, msn	296 ±33	277 ±38	294 ±31	290 ±25	0,466	0,007
Mit Exc, cm	4,3 ±0,82	3,8 ±0,87	3,7 ±0,83	4,0 ±0,71	0,089	0,032
Mit FPV, cm/sn	45,2 ±10	46,8 ±18	43,4 ±13	46,0 ±14	0,371	0,643
PV Sis, m/sn	0,59 ±0,15	0,52 ±0,10	0,59 ±0,17	0,55 ±0,20	0,851	0,462
PV Dias, m/sn	0,49 ±0,14	0,60 ±0,05	0,49 ±0,03	0,63 ±0,11	0,136	0,163
PV A, m/sn	0,28 ±0,03	0,36 ±0,12	0,26 ±0,04	0,25 ±0,05	0,691	0,200
PV Adur, m/sn	106 ±19	96 ±46,2	111 ±44	83 ±42	0,623	0,656

P* : Spironolakton Grubunda tedavi öncesine göre tedavi sonrası P değeri.
P : Kontrol grubunda tedavi öncesine göre tedavi sonrası P değeri.
LADisA: Sol atriyum diyastolik alan, **LASisA:** Sol atriyum sistolik alan, **LA**: sol atriyum, **EF**: ejeksiyon fraksiyonu. **EDT**: E deselerasyon zamanı, **Adur**: A süresi, **EaccZ**: E akselerasyon zamanı, **Val**: Valsalva, **ET**: Ejeksiyon süresi, **Mit**: Mitral, **Exc**: Excursion, **FPV**: Akım yayılım hızı, **PV**: Pulmoner ven,

Valsalva manverası ile ölçülen A dalga hızında spironolakton gurubunda tedavi öncesine göre anlamlı bir değişim kaydedilmedi (p = 0.084). Kontrol gurubunda anlamlı derecede azalma saptandı (Tedaviden önceki ortalama değeri 0.71±0,12 m/sn iken, tedaviden sonraki ortalama değeri 0.63±0,11 m/sn idi, p < 0.001).

Valsa manevrası ile kaydedilen E/A oranında spironolakton grubunda anlamlı derecede artış saptandı (Tedaviden önceki ortalama değeri 0,68±0,12m/sn, tedaviden sonraki ortalama değeri 0,78±0,15 m/sn idi, p = 0. 007), kontrol grubunda anlamlı bir değişim saptanmadı(p = 0.438).

ET (Ejeksiyon süresi)de spironolakton grubunda anlamlı derecede kısalma saptandı

(Tedaviden önceki ortalama değeri 296±33 msn iken, tedaviden sonraki ortalama değeri 277±38 msn idi, p = 0.007), kontrol grubunda anlamlı bir değişim izlenmedi(p = 0.466).

MitExc da spironolakton grubunda anlamlı bir kısalma saptandı (Tedaviden önceki ortalama değeri 4,3±0,82 cm, tedaviden sonraki ortalama değeri 3.9±0,87cm idi, p = 0.032). Kontrol grubunda anlamlı bir değişim görülmedi(p = 0.089).

Mit FPV için her iki grupta da anlamlı bir değişim saptanmadı. Spironolakton grubunda (p = 0.643). Kontrol grubunda (p = 0.371).

4.7.Sol Ventrikül Doku Doppler Kayıtlarının Karşılaştırılması

Tablo -18.Sol ventrikül doku doppler kayıtlarının karşılaştırması

	Spironolakton		**Kontrol**			
	Tedavi Öncesi	**Tedavi Sonrası**	**Tedavi öncesi**	**Tedavi sonrası**	**P**	**P***
S_{mas} , cm/sn	8,2 ±2,0	8,7 ±1,9	8,4 ±1,3	9,0 ±1,2	0,017	0,269
E_{mas} , cm/sn	6,8 ±2,1	7,5 ±2,5	6,7 ±1,5	6,9 ±1,8	0,557	0,143
A_{mas} , cm/sn	9,6 ±2,2	10,0 ±2,1	10,1 ±2,2	10,9 ±2,3	0,115	0,437
E/E_{mas}	13,3 ±5,2	10,8 ±4,6	12,3 ±3,8	11,6 ±4,5	0,341	0,004
S_{mal} , cm/sn	8,5 ±1,7	9,4 ±1,9	9,8 ±2,1	9,6 ±1,7	0,561	0,017
E_{mal} , cm/sn	8,7 ±2,7	10,0 ±2,7	10,8 ±3,3	10,1 ±3,2	0,155	0,017
A_{mal} , cm/sn	10,1 ±2,2	10,6 ±2,3	11,6 ±2,0	11,2 ±2,7	0,453	0,174
E/E_{mal}	10,8 ±5,4	7,7 ±2,4	7,9 ±2,6	8,4 ±3,5	0,271	0,002
S_{sep} , cm/sn	6,9 ±1,2	7,5 ±1,7	6,6 ±1,2	7,2 ±1,3	0,101	0,023
E_{sep} , cm/sn	6,7 ±1,9	7,6 ±1,8	7,1 ±1,9	7,3 ±1,9	0,753	0,022
A_{sep} , cm/sn	9,1 ±2,3	9,4 ±2,3	8,6 ±1,7	8,8 ±2,0	0,620	0,396
S_{lat} , cm/sn	7,3 ±1,9	7,5 ±2,0	7,1 ±2,1	7,4 ±1,3	0,410	0,640
E_{lat} , cm/sn	7,8 ±2,8	9,0 ±2,8	8,3 ±2,4	9,5 ±3,3	0,029	0,041
A_{lat} , cm/sn	8,0 ±2,9	8,1 ±2,6	9,0 ±2,9	9,0 ±3,1	>0.999	0,822
S_{ant} , cm/sn	6,7 ±1,7	6,8 ±1,9	7,2 ±1,9	7,5 ±2,0	0,594	0,604
E_{ant} , cm/sn	6,3 ±2,1	6,7 ±1,7	6,8 ±1,8	7,6 ±1,8	0,062	0,411
A_{ant} , cm/sn	7,8 ±2,3	7,4 ±1,9	7,7 ±2,1	7,3 ±1,5	0,284	0,379
S_{inf} , cm/sn	6,9 ±1,3	7,3 ±1,7	6,9 ±2,3	7,0 ±1,3	0,677	0,270
E_{inf} , cm/sn	7,0 ±2,8	7,4 ±2,4	6,9 ±2,6	7,4 ±3,2	0,416	0,503
A_{inf} , cm/sn	8,7 ±3,0	10,1 ±2,6	9,2 ±2,1	9,6 ±2,5	0,406	0,012

P* : Spironolakton Grubunda tedavi öncesine göre tedavi sonrası P değeri.
P : Kontrol grubunda tedavi öncesine göre tedavi sonrası P değeri.
S: Sistolik dalga, **E**: E dalgası, **A**: A dalgası , **mas**: Mitral anuler septum, **mal**: Mitral anuler lateral, **sep**: Septum, **lat**: Lateral, **ant**: Anterior, **inf**: İnferior.

Tablo–18 de görüldüğü gibi, E_{mas} (Mitral anuler septumun E dalga hızı)da, A_{mas} (Mitral anuler septumun A dalga hızı) da, A_{mal} (Mitral anuler lateral duvar A dalga hızı)da, A_{lat}(Lateal duvar A dalga hızı)da, anterior duvara ilişkin doku doppler parametrelerinde, S_{inf} (İnferior duvar sistolik dalga hızı)de, E_{inf}(İnferior duvar E dalga hızı)de, A_{sep} (Septum A dalga hızı)de

ve S_{lat} (Lateral duvar sistolik dalga hızı)da her iki gruptada tedavi öncesine göre anlamlı bir değişim izlenmedi.

Fakat Spironolakton grubunda S_{mas} (Mitral anuler septumun sistolik dalga hızı) da anlamlı bir değişim izlenmezken (p = 0.269), kontrol grubunda anlamlı bir artış saptandı (Tedaviden önceki ortalama değeri 8,5±1,3 cm/sn tedaviden sonraki ortalama değeri 9,1±1,2 cm/sn idi, p = 0.017).

E/E_{mas} (E_{mas} Mitral anuler septal E dalga hızı) oranında spironolakton grubunda anlamlı derecede azalma saptandı (Tedaviden önceki ortalama değeri 13,3±5,2 iken, tedaviden sonraki ortalama değeri 10,1±4,6 p = 0.004), kontrol grubunda bu parametrede anlamlı bir değişim saptanmadı(p = 0.341).

Spironolakton grubunda S_{mal} (Mitral anuler lateral duvar Sistolik dalga hızı)da anlamlı bir artış saptandı (Tedaviden önceki ortalama değeri 8,6±1,7 cm/sn iken, tedaviden sonraki ortalama değeri 9,4±1,9 cm/sn idi,(p = 0.017), kontrol grubunda anlamlı bir değişim saptanmadı (p = 0.561).

Spironolakton grubunda E_{mal} da anlamlı bir artış saptandı (Tedaviden önceki ortalama değeri 8,7±2,7 cm/sn iken, tedaviden sonraki ortalama değeri 10,0±2,7 cm/sn p = 0.017), kontrol grubunda E_{mal} da anlamlı bir değişim saptanmadı(p = 0.155).

Spironolakton grubunda E/E_{mal} da anlamlı bir azalma saptandı (Tedaviden önceki ortalama değeri 10,1±5,4 iken, tedaviden sonraki ortalama değeri 7,8±2,4 idi, p = 0.002), kontrol grubunda anlamlı bir değişim saptanmadı (p = 0.271).

Spironolakton grubunda S_{sep}(Septum sistolik dalga hızı) de anlamlı bir artış saptandı (Tedaviden önceki ortalama değeri 6,9±1,2 cm/sn iken, tedaviden sonraki ortalama değeri 7,5±1,7 cm/sn idi, p = 0.023), kontrol grubunda anlamlı bir değişim görülmedi(p = 0.101).

Spironolakton grubunda E_{sep} (Septum E dalga hızı) de anlamlı bir artış saptandı (Tedaviden önceki ortalama değeri 6,8±1,9 cm/sn iken, tedaviden sonraki ortalama değeri 7,7±1,8 cm/sn, P = 0.022). Kontrol grubunda anlamlı bir değişim olmadı(p = 0.753).

Spironolakton grubunda E_{lat} (Lateal duvar E dalga hızı) da anlamlı bir artış saptandı (Tedaviden önceki ortalama değeri 7,8±2,8 cm/sn iken, tedaviden sonraki ortalama değeri 9,0±2,8 cm/sn(p = 0.041), kontrol grubunda da anlamlı bir artış görüldü (Tedaviden önceki ortalama değeri 8,4 cm/sn, tedaviden sonraki ortalama değeri 9,6 cm/sn dir p = 0.029).

Spironolakton grubunda A_{inf}(İnferior duvar A dalga hızı) de anlamlı derecede artış saptandı (Tedaviden önceki ortalama değeri 8,7±3,0 cm/sn iken, tedaviden sonraki ortalama

değeri 10,2±2,6 cm/sn p = 0.012), kontrol gurubunda anlamlı bir değişim saptanmadı(p = 0.406).

4.8.Hipertansif Alt Grupta Ekokardiyografik Parametre Ölçümlerinin Karşılaştırılması

Tablo -19. Hipertansif alt gruba ait iki boyut ekokardiyografi ve doppler ekokardiyografi ölçümlerinin karşılaştırılması.

	Spironolakton (N21)		Kontrol (N22)			
	Tedavi Öncesi	**Tedavi Sonrası**	**Tedavi Öncesi**	**Tedavi Sonrası**	**P**	**P***
E, m/sn	0,82 ±0,14	0,72 ±0,16	0,77 ±0,18	0,76 ±0,20	0,786	0,003
A, m/sn	0,86 ±0,20	0,86 ±0,10	0,82 ±0,15	0,80 ±0,16	0,481	0,971
E/A	0,90 ±0,19	0,81 ±0,16	0,95 ±0,23	0,97 ±0,32	0,859	0,011
EDT, msn	199 ±49	244 ±43	219 ±49	218 ±51	0,978	0,002
ADUR, msn	136 ±25	136 ±28	139 ±30	127 ±36	0,231	0,974
EaccZ,msn	66 ±26	78 ±18	79 ±28	70 ±21	0,212	0,091
VAL E, m/sn	0,46 ±0,13	0,55 ±0,10	0,52 ±0,10	0,50 ±0,15	0,621	0,098
VAL A, m/sn	0,74 ±0,17	0,70 ±0,11	0,71 ±0,13	0,64 ±0,10	0,011	0,181
VAL E/A	0,68 ±0,14	0,79 ±0,15	0,74 ±0,12	0,78 ±0,17	0,438	0,014
IVRT, msn	102 ±19	105 ±15	102 ±24	96 ±16	0,299	0,677
IVCT, msn	38 ±19	40 ±11	42 ±19	39 ±18	0,450	0,702
ET, msn	292 ±31	279 ±26	293 ±30	291 ±21	0,712	0,074
Mit Exc, cm	4,3 ±0,78	3,9 ±0,94	3,7 ±0,82	3,9 ±0,60	0,442	0,246
Mit FPV,cm/sn	41,6 ±9,0	46,0 ±19	44 ±12	46 ±16	0,491	0,643
PV S, m/sn	0,60 ±0,12	0,49 ±0,08	0,69 ±0,03	0,48 ±0,23	0,374	0,288
PV D, m/sn	0,45 ±0,17	0,60 ±0,07	0,49 ±0,04	0,57 ±0,06	0,111	0,362
PV A, m/sn	0,20 ±0,03	0,31 ±0,07	0,27 ±0,04	0,28 ±0,02	0,795	0,475
PV Adur, msn	117 ±4,3	88 ±33	85 ±9	101 ±42	0,744	0,205

P* : Spironolakton grubunda tedavi öncesine göre tedavi sonrası P değeri.
P : Kontrol grubunda tedavi öncesine göre tedavi sonrası P değeri.
EDT: E deselerasyon zamanı, **Adur**: A süresi, **EAccZ**: E akselerasyon zamanı, **Val**: Valsalva, **ET**: Ejeksiyon süresi, **Mit**: Mitral, **Exc**: Excursion, **FPV**: Akım yayılım hızı, **PV**: Pulmoner ven.

4.8.1.Hipertansif Alt Grupta Mitral Doluş Kaydına Ait Kayıtların Karşılaştırılması

Sonuçlar Tablo–19 da görülmektedir. Hipertansif Spironolakton grubunda E dalga hızında anlamlı derecede azalma saptandı (Tedaviden önceki ortalama değeri 0.82±0,14 m/sn, tedaviden sonraki ortalama değeri 0.72±0,16 m/sn idi, p = 0. 003). Kontrol grubunda anlamlı bir değişim saptanmadı.(p = 0.786).

E/A oranında hipertansif spironolakton grubunda anlamlı derecede azalma izlendi(Tedaviden önceki ortalama değeri 0,90±0,19 iken, ikinci değer 0.81±0,16 idi, p =

0.011), kontrol grubunda anlamlı bir değişim saptanmadı p = 0.859).

Hipertansif spironolakton grubunda EDT de anlamlı derecede artma saptandı (Tedaviden önceki ortalama değeri 199±49 msn iken, tedaviden sonraki ortalama değeri 244±43 msn idi, p = 0.002). Kontrol grubunda anlamlı bir değişim saptanmadı. (p = 0.978).

Valsa manevrası ile kaydedilen E/A oranında hipertansif spironolakton grubunda anlamlı olarak artma saptandı (Tedaviden önceki ortalama değeri 0,68±0,14 iken, tedaviden sonraki ortalama değeri 0,79±0,15 idi, p = 0. 014), kontrol grubunda anlamlı bir değişim izlenmedi(p = 0.438).

Diğer parametrelerde anlamlı bir değişim saptanmadı.

4.8.2.Hipertansif Alt Gruptaki Doku Doppler Parametre Değişimleri.

Sonuçlar Tablo–20 de görülmektedir.

Tablo -20. Hipertansif Alt Gruptaki Doku Doppler Parametre Değişimlerinin Karşılaştırılması

	Spironolakton (N:21)		**Kontrol (N:22)**			
	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	P	P*
S $_{mas}$, cm/sn	8,0 ±2,1	8,9±1,7	8,5 ±1,4	9,0 ±1,2	,125	0,119
E $_{mas}$, cm/sn	6,4 ±2,1	7,5 ±2,8	6,7 ±1,5	6,7 ±1,9	,890	0,059
A $_{mas}$, cm/sn	9,2 ±2,2	10,2 ±2,2	10,2 ±2,3	10,7 ±2,2	,401	0,100
E/E $_{mas}$, cm/sn	14,4 ±5	10,7 ±4,2	11,9 ±3,6	12,0 ±4,9	,935	<0,001
S $_{mal}$, cm /sn	8,4 ±1,7	9,4 ±1,9	9,6 ±2,3	9,2 ±1,4	,329	0,012
E $_{mal}$, cm/sn	8,0 ±2,8	9,4 ±2,7	10 ±3,3	10 ±3,1	,250	0,045
A $_{mal}$, cm/sn	9,9 ±1,8	10,7 ±2,4	11 ±2,1	11 ±3,0	,949	0,115
E/E $_{mal}$, cm/sn	12,1 ±6	8,0 ±2,2	7,9 ±2,6	8,4 ±3,6	,349	0,006
S $_{sep}$, cm/sn	6,8 ±1,3	7,7 ±1,7	6,9 ±1,3	6,9 ±1,2	1,000	0,005
E $_{sep}$, cm/sn	6,0 ±1,6	7,4 ±2,0	6,8 ±1,8	7,2 ±1,8	,450	0,004
A $_{sep}$, cm/sn	9,0 ±2,4	9,2 ±2,4	8,7 ±1,6	8,9 ±2,0	,712	0,685
S $_{lat}$, cm/sn	7,0 ±2,0	7,4 ±1,6	7,1 ±2,1	7,1 ±1,3	,923	0,353
E $_{lat}$, cm/sn	6,4 ±1,7	8,8 ±2,9	8,4 ±2,3	9,1 ±3,2	,291	0,001
A $_{lat}$, cm/sn	7,7 ±2,6	8,4 ±1,9	9,2 ±2,9	8,6 ±3,1	,287	0,167
S $_{ant}$, cm/sn	6,5 ±1,8	6,8 ±2,0	7,5 ±1,9	7,4 ±2,2	,863	0,474
E $_{ant}$, cm/sn	5,6 ±1,5	6,7 ±1,7	6,8 ±2,0	7,4 ±1,7	,277	0,008
A $_{ant}$, cm/sn	7,5 ±2,3	7,6 ±2,2	8,0 ±1,9	7,4 ±1,4	,143	0,933
S $_{inf}$, cm/sn	6,6 ±1,1	7,3 ±1,9	6,8 ±2,3	6,9 ±1,4	,861	0,143
E $_{inf}$, cm/sn	6,0 ±2,1	6,6 ±2,2	6,2 ±1,9	7,0 ±3,2	,210	0,409
A $_{inf}$, cm/sn	8,9 ±3,1	9,9 ±2,3	9,4 ±1,9	9,1 ±2,3	,599	0,132

P* : Spironolakton grubunda tedavi öncesine göre tedavi sonrası P değeri.
P : Kontrol grubunda tedavi öncesine göre tedavi sonrası P değeri.
S : Sistolik dalga, **E**: E dalgası, **A**: A dalgası , **mas**: Mitral anuler septum, **mal**: Mitral anuler lateral, **sep**: Septum, **lat**: Lateral, **ant**: Anterior, **inf**: İnferior.

Kontrol grubunun hipertansif altgrubunda doku doppler parametrelerinin hiçbirinde anlamlı bir değişim izlenmedi.

Hipertansif alt grupta spironolakton alanlarda doku doppler parametrelerinden S_{mal} (p = 0.012), E_{mal} (p = 0.045), S_{sep} (p = 0.005), E_{sep} (p = 0.004), E_{lat} (p = 0.001), E_{ant} (p = 0.008) da tedavi öncesine göre tedavi bitiminde istatiksel olarak anlamlı artış saptandı.

E/E_{mas} ($P<0.001$), E/E_{mal} (p = 0.006) da ise anlamlı derecede azalma saptandı.

Diğer doku doppler parametrelerinde hipertansif alt grupta spironolakton alanlarda anlamlı bir değişim izlenmedi.

4.9.Güvenirlik ve Yan Etkiler

Hiçbir hastamızda spironolaktonu bırakacak düzeyde jinekomasti gelişmedi. Sadece bir erkek hastamız tedaviye başladıktan 15 gün sonra sebebini tam söyleyemediği ve tarif edemediği bir sindirim problemi dolayısıyle ilacı kullanmaktan çekindi ve çalışmadan çıkarıldı.

Gruplar arasında spironolakton kullanımından dolayı rahatsızlık belirten başka bir hastamız olmadı.

Her iki grupta da hiperpotasemi belirti ve bulgularına rastlanmadı.

5.TARTIŞMA

PubMed tabanlı yaptığımız araştırmada, sadece diyastolik disfonksiyonu olup sistolik fonksiyonları korunmuş, kalp yetmezliği tablosu ön planda olmayan kişilerde diyastolik disfonksiyon tedavisine yönelik ve ekokardiyografik olarak bu hasta gurubunun takibine ilişkin çok az çalışma bulduk.

Izawa ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, son 10±4 ay içinde semptomatik bir kalp yetmezliği yaşamamış NYHA class I-II fonksiyonel kapasitede olan 25 dilate kardiyomiyopati hastası çalışmaya alınmıştır. [22] (Tablo–21)

Miyokardiyal kollajen birikim belirteci olarak kabul edilen tip I kollajen karboksiterminal propeptit serum konsantrasyonuna, tipI kollajen karboksiterminal telopeptit serum konsantrasyon oranının (PIP/CITP) 35 in altında ve üstünde oluşuna göre hastalar iki guruba ayrılmıştır (Grup A; PIP/CITP ≤35, n = 12) (Grup B; PIP/CITP >35, n=13).

TABLO–21. Izawa ve arkadaşlarının yaptığı "Mineralocorticoid Receptor Antagonism Ameliorates Left Ventricular Diastolic Dysfunction and Myocardial Fibrosis in Mildly Symptomatic Patients With Idiopathic Dilated Cardiomyopathy" çalışmasının başlangıç ve tedavi sonrası değerlerin karşılaştırılması. [22]

	Grup A (N = 12)			**Grup B (N=13)**		
	T. Öncesi	**T.Sonrası**	**P**	**T. Öncesi**	**T.Sonrası**	**P**
Cinsiyet, erkek/kadın	9/3			10/3		
Yaş	47±11			50±9		
NYHA fonksiyonel sınıf I/II	9/3	11/1	AD	8/5	11/2	AD
Duvar kalınlığı, mm	7±2	7±2	AD	7±1	7±2	AD
LV Diyastol sonu çap, mm	62±9	56 ±5	<0.05	63±10	60±7	<0.05
LVEF, %	33±5	34±7	AD	33±8	36±8	AD
LV diyastol sonu hacim, mL	184±29	168±12	<0.05	195±20	180±17	<0.05
LV Diyastol sonu basınç, mm Hg	19±3	17±2	<0.05	22±2	19±2	<0.05
Diysatol sonu basınç/hacim, mmHg/ml	0.102±0.01	0.100±0.01	AD	0.116±0.01	0.107±0.01	<0.05
LV dP/dt_{max}, mm Hg/sn	1140±34	1272 ±37	<0.05	1031 ±24	1108 ±23	<0.05
τ, ms	42±6	39 ±4	<0.05	46±6	41 ±6	<0.05
E/A	0.83±0.1	0.89±0.1	AD	0.78±0.1	0.81 ±0.1	<0.05

Grup A = PIP/CITP≤35 **Grup B** = PIP/CITP >35
PIP: Tip I kollajen karboksiterminal propeptit. **CITP:** TipI kollajen karboksiterminal telopeptit
LV: Sol ventrikül, **τ**: Tau, **dp/dt_{max}** : +dp/dt Basınç zaman eğrisinin üst noktası (Bakınız Grafik–1),
LVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu.

Her iki gruba da spironolakton 25 mg /gün olarak başlanmış, tedaviden önce ve 12 aylık tedavi sonrası hastaların fonksiyonel kapasitelerine, kan basınçlarına, biyopsi yoluyla tip I ve III mRNA larına ve ekokardiyografik parametrelerine bakılmıştır.

Ekokardiyografik olarak transmitral E dalga hızına, A dalga hızına, E/A oranına, doku doppler parametrelerine ve kardiyak kateterizasyonla sol ventrikül içi basınç hacim eğrisine bakılmıştır. Sonuçlar Tablo–21 de verilmiştir.

Bu sonuçlara göre LV diyastol sonu çapta, LV diyastol sonu hacimde, LV diyastol sonu basınçta, +dP/dt, τ da istatiksel olarak anlamlı değişmeler görülmüş ve bunlar diyastolik fonksiyonda iyileşme olarak kabul edilmiştir. Fakat doku doppler parametrelerinde, E/A oranında anlamlı bir değişim saptanmamıştır. [22]

Bu çalışma ekokardiyografik parametrelere bakılması açısından bizim çalışmamızla benzerlik taşımaktadır. Fakat çalışmamızda biz sol ventrikül basınç hacim eğrisine bakmadık ve sol ventrikül invaziv basınç ölçümü yapmadık. Ancak ekokardiyogafik olarak daha fazla parametreye baktık. Bu çalışmadan farklı olarak biz E/A oranında anlamlı değişim kaydettik. Bu çalışmaya göre bizim hasta sayımız fazla idi. Bizim çalışmamızdaki spironolakton dozu bu çalışmadakinin iki katı olarak 50 mg /gündü.

Hasta sayımızın daha fazla oluşu ve spironolakton dozunun fazla oluşu bu sonuçların bizimle farklı çıkmasına katkıda bulunmuş olabilir. Hasta populasyonu açısından en önemli fark bu çalışmadaki hastaların dilate kardiyomiyopatili hastalardan oluşması ve EF lerinin 45 in altında olmasıdır.

Sato ve arkadaşlarının hipertansif hastalarda yaptığı çalışmada, ACE inhibitörleri ile beraber kullanılan spironolaktonun hipertansif hastalarda sol ventrikül kitlesine ve diyastolik fonksiyonlara etkisi araştırılmıştır. [43]

Bu çalışmada anjiyotensin konverting enzim inhibisyonunun tek başına aldosteron reseptörlerini inhibe edememesi dolayısıyla beraberinde spironolakton kullanılarak istenilen etkiyi elde etmek amaçlanmıştır. Bu çalışmaya toplam 20 esansiyel hipertansiyonlu hasta dâhil edilmiştir. 10 hastaya trandolapril veya enalapril tek başına verilmiş, diğer 10 hastaya ACE inhibitörüne ek olarak 25 mg/gün spironolakton verilmiştir. Çalışma boyunca spironolakton sabit dozda verilmiş fakat ACE inhibitörü tansiyon cevabına göre artırılmıştır. Hastalar her ay klinik takibe alınmış ve 60 hafta sonunda çalışma sonlandırılmıştır. Ekokardiyografik olarak hastalar çalışma başında, 24. haftada, 48. haftada ve 60. haftada kontrol edilmiştir.

Ekokardiyografik parametre olarak sol ventrikül kitle indeksi, sol ventrikül septal kalınlık, E dalga hızına, A dalga hızına, E/A oranlarına bakılmıştır. Aynı parametreler çalışma başında ve sonunda her iki grupta da kaydedilip karşılaştırılmıştır.

Ayrıca her iki grup hastada çalışma başında ve sonunda serum prokollajen tip III amino-terminal peptid bakılmıştır.

Sonuçta her iki grupta da kan basıncı benzer bulunmuştur. Serum prokollajen tip III amino terminal peptid, ACE inhibitörü ile spironolakton kullanılan grupta, sadece ACE inhibitörü kullanan guruba göre belirgin olarak daha düşük bulunmuştur. Bu azalma kan basıncından bağımsız, fakat sol ventrikül kitle indeks azalmasıyla korele bulunmuştur.

Her iki grupta da sol ventrikül kitle endeksi istatiksel olarak belirgin olarak gerilemiş fakat spironolakton grubunda daha fazla azalma görülmüştür.

Her iki grupta da E ve A dalga hızlarında istatiksel anlamlılığa ulaşmış bir değişim izlenmemiştir. Fakat E/A oranlarında istatiksel olarak anlamlı değişme görülmüştür. Bu değişim her iki grupta da artma yönünde olmuştur. Sonuçlar Tablo–22 de görülmektedir. [43]

Bizim çalışmamızda bu çalışmadan farklı olarak spironolakton alan grupta E/A oranında belirgin olarak azalma, E dalga hızında artma olmuştur. Bu çalışmada hasta sayısı bizim çalışmamızdan daha azdır.

Tablo–22. Sato ve Arkadaşlarının yaptığı "Relative Long-Term Effects of Spironolactone in Conjunction with an Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor on Left Ventricular Mass and Diastolic Function in Patients with Essential Hypertension" çalışmasının Ekokardiyografik verileri. [43]

	ACE inhibitörü N:10		**ACE inb+ Spironolakton N:10**		**P**	**P***
	T.Öncesi	T.sonrası	T.Öncesi	T.sonrası		
LV Kitle indeksi g/m²	145±44	125±26	142±40	108±21	<0.05	<0.05
E/A oranı	0.87±0.2	1.0±0.2	0.88±0,2	1.01±0.2	<0.05	<0.05
E hızı, m/sn	0.61±0.2	0.71±0.2	0.62±0.2	0.71±0.1	>0.05	>0.05
A hızı, m/sn	0.72±0.1	0.72±0.2	0.70±0.2	0.70±0.2	>0.05	>0.05

P*: ACE inhibitörü +Spironolakton gurubunun tedavi öncesine göre tedavi sonrası karşılaştırmasının P değeri
P : ACE inhibitörü gurubunun tedavi öncesine göre tedavi sonrası karşılaştırmasının P değeri

Cittadini ve arkadaşlarının ratlarda yaptığı bir çalışmada[44] canrenon, ramipril, ikisinin kombinasyonu ve plasebo nun Mİ sonrası etkileri karşılaştırılmıştır. Ratların hepsine ketamin aneztezisi altında torakotomi yapılmış, sol anteriyor arter proksimalden bağlanmıştır. Kontrol gurubuna alınacak ratlarda da aynı işlem yapılmış fakat LAD bağlanmadan kapatılmıştır. Anterior Mİ grubunda ratların %35 i ölmüştür. Bu şekilde hayatta kalan 87 rat 1 ay sonra randomize edilerek çalışmaya başlanmıştır.

Ratlar Mİ geçirtilmeyen ve plasebo alan, Mİ geçiren plasebo verilen, Mİ geçiren ve canrenon verilen, Mİ geçiren canrenon ve ramipril verilen, Mİ geçirmiş ve ramipril verilen grup olmak üzere toplam 5 gruba ayrılmıştır.

Bütün gruplarda çalışma başında ve 4 hafta sonra ekokardiyografi ve 4 hafta sonunda sol ventrikül kateterizasyonu yapılmıştır.

Sonuçta sol ventrikül diyastolik çapta, plasebo Mİ gurubuna kıyasla canrenon grubunda sistolik ve diyastolik çaplarda, sol ventrikül sistolik ve diyastolik basınçlarda istatiksel olarak belirgin azalma görülmüştür. Canrenon ve ramipril alan gruplarda bu azalma daha belirgin olmuştur. Yani ramipril ile beraber kullanıldığında kanrenon sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarda belirgin bir iyileşme yapmaktadır. Fakat tek başına da sistolik ve diyastolik fonksiyonlarda iyileşmeye katkıda bulunduğu düşünülmektedir.

Bu çalışmada izole diyastolik disfonksiyonda kanrenonun nasıl etki yaptığı gösterilmemiştir. Detaylı ekokardiyografi yapılmamıştır. [44] Bu çalışmada yöntem ve amaç açısından aldosteron blokajının kardiyak fonksiyonlara etkisinin araştırılması ele alındığı için bizim çalışmamıza kısmen benzemektedir. Fakat ekokardiyografik verilerde önemli bir diyastolik iyileşme elde edilememiş olması ve Mİ geçirmiş ratlarda yapılmış olması bizim çalışmamızla en önemli farkları oluşturmaktadır. Sistolik ve diyastolik iyileşme invaziv yöntemle tesbit edilmiş, ekokardiyografik olarak sadece sol ventrikül çapları değerlendirmeye alınmıştır.

Alecrin ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışma olan menopoz sonrası hipertansif diyastolik disfonksiyonu olan kadınlarda östrojen tedavisinin etkilerini araştıran "Acute and chronic effects of oestradiol on left ventricular diastolic function in hypertensive postmenopausal women with left ventricular diastolic dysfunction" çalışması diyastolik disfonksiyon tedavisinin araştırıldığı ve bizim metod olarak benzerlikler gördüğümüz bir çalışmadır. [45]

Bu çalışmada 17 si östradiol 17 si plaseboya randomize edilmiş 34 hasta çalışmaya alınmıştır. Çalışma başında ve 12 ay sonunda hastalara ekokardiyografi yapılmıştır. PW doppler ile transmitral E dalga hızına, A dalga hızına, E/A oranına, IVRT, IVCT ye ve ET ye, pulmoner ven sistolik dalga, diysatolik D dalga ve geri akım A dalga hızına bakılmıştır.

Bu çalışmada doku doppler parametrelerine bakılmamıştır. 12 Ay sonunda elde edilen kontrol değerlerinde E dalga hızında, A dalga hızında plasebo ile karşılaştırıldığında östrojen tedavisiyle anlamlı değişim saptanmamıştır.

Fakat E/A oranında 0,8 den 1 e çıkarak, östrojen replasman grubunda plaseboya göre anlamlı bir artış saptanmıştır (P=0.04). EDTde (Tedaviden önce 260 msn, tedaviden sonra

238 msn p=0.01) ve IVRT de (Tedaviden önceki ortalama değeri 127 msn, tedaviden sonraki ortalama değeri 106 msn dir. P=0.01) kısalma saptanmıştır. Bu çalışmada da dikkati çeken nokta E/A oranında artış olmasıdır. Ayrıca sistolik fonksiyonlarda da iyileşme tesbit edilmiştir. [45] (Tablo–23)

Tablo–23. Alecrin ve Arkadaşlarının yaptığı "Acute and chronic effects of oestradiol on left ventricular diastolic function in hypertensive postmenopausal women with left ventricular diastolic dysfunction"çalışmasının sonuçları görülmektedir. [45]

	Östradiol (N= 17)		**Plasebo (N=17)**			
	T. Önce	T. Sonra	T. Önce	T. Sonra	**P**	**P***
E dalga hızı, cm/s	66±19	74±22	63±11	61 ±16	>0.05	>0.05
A dalga hızı, cm/s	81±21	75 ±23	79±14	73±13	<0.01	<0.01
E/A oranı	0.8±0.2	1.0±0.2	0.8±0.1	0.8±0.2	>0.05	0.04
EDT, msn	260 ±42	238±20	254 ±22	274 ±42	<0.05	0.01
IVRT, msn	127±23	106±16	121 415	121 ±16	>0.05	0.01

EDT: E deselerasyon zamanı, **IVRT**: İzovolümik relaksasyon zamanı

Bizim çalışmamızda da spironolakton ile E/A oranında istatiksel olarak anlamlı değişme görülmüştür. Ayrıca bizim çalışmamızda ET spironolakton kullanımıyla belirgin olarak azalmıştır (p = 0.007). Fakat IVRT de anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır.

Bu çalışmada ön planda evre 1 diyastolik disfonksiyonu olan kişiler bulunmaktadır, bu kişilerde bizim çalışmamızdan farklı olarak İVRT de kısalma ve E/A oranında artma ve EDT de kısalma tesbit edilmiştir.

Mottram ve arkadaşlarının yaptığı "Effect of Aldosterone Antagonism on Myocardial Dysfunction in Hypertensive Patients With Diastolic Heart Failure" çalışması da örnek bir çalışma niteliğindedir. [46] (Tablo–24)

Bu çalışmaya EF si 0.50 üzerinde olan toplam 30 hipertansif hasta alınmıştır. Bu hastaları alırken bizim çalışmamıza benzer şekilde anjina, miyokard infarktüsü geçirmemiş olanlar ve hiperkalemisi olmayanlar alınmıştır. Bizim çalışmamızdan farklı olarak ACE inhibtörü almakta olan hastalar çalışmadan dışlanmıştır. Sonuçta 30 hastada plasebo ile spironolaktonun etkisi araştırılmıştır. Hastalar 25 mg spironolakton ve plaseboya randomize edilmiş, 6 ay tedaviye devam edilmiş ve ekokardiyografik olarak bazı parametreler değerlendirilmiştir. Bu çalışmada sol ventrikül diyastolik çapa, septal kalınlığa, posterior duvar kalınlığına, sol ventrikül kitle indeksine, relatif duvar kalınlığına, sol atriyal alana, transmitral E ve A velositesine, E/A oranına, E deselerasyon zamanına (EDT), pulmoner ven geri akım A dalga hızına, doku doppler parametreleri olarak septal ve lateral sistolik dalga, E ve A dalga hızlarına bakılmıştır. Bunlar içinde 6 ay sonrasında sol atriyal alanda (p=0.09),

PV A velositesinde (p=0.005), EDT de (p=0.022) ve lateral Aa velositesinde (p=0.009) değişiklikler izlenmiştir. [46] (Tablo–24).

Tablo–24. Mottram ve Arkadaşlarının yaptığı "Effect of Aldosterone Antagonism on Myocardial Dysfunction in Hypertensive Patients With Diastolic Heart Failure" çalışmasında çalışma başında ve sonunda ekokardiyografik parametrelerdeki değişim görülmektedir. [46]

	Spironolakton (N:15)		**Plasebo (N:15)**			
	T.önce	T. sonra	T. önce	T. sonra	P	P*
LVEDD, cm	5.00±0.47	4.89±0.50	4.70±0.41	4.64±0.63	AD	AD
Sept.Diastol, cm	0.89±0.13	0.85±0.19	1.02±0.15	0.91±0.14	AD	AD
Post.Duv.Dias,cm	0.95±15	0.84±0.14	0.96±11	0.95±0.14	AD	0.042
LV kitlesi/boy, g/m	95.9±26.9	82.7±22.6	93.5±15.6	84.6±21.2	AD	AD
Rölatif duvar kalınlığı	0.37±0.05	0.35±0.07	0.43±0.07	0.41±0.09	AD	AD
LAA (sol atriyal alan)	21.9±3.9	19.5±3.6	22.5±4.0	22.5±4.1	0.045	AD
Transmitral E velosite, cm/s	63±13	59±11	61±17	62±15	AD	AD
Transmitral A velosite, cm/s	81±16	75±15	74±16	76±20	AD	0.018
E/A oranı	0.79±0.12	0.81±0.17	0.83±0.10	0.88±0.24	AD	AD
EDT, ms	278±23	254±23	264±10	242±33	AD	0.022
PV A geri akım hızı, cm/s	31.5±5.8	29.2±5.0	32.5±7.0	31.9±4.0	AD	0.005
S_{sep} hızı, cm/s	6.1±1.4	6.5±1.5	6.9±2.0	6.2±1.2	AD	AD
E_{sep} hızı, cm/s	6.3±1.5	6.4±1.2	6.7±1.3	6.2±1.0	AD	AD
A_{sep} hızı, cm/s	8.9±1.6	8.4±1.4	9.6±2.2	9.1±1.8	AD	AD
S_{lat} hızı, cm/s	7.4±1.3	7.2±1.4	7.4±2.2	7.0±1.3	AD	AD
E_{lat} hızı, cm/s	7.9±1.5	7.9±1.2	7.1±1.7	6.9±1.1	0.023	AD
A_{lat} hızı, cm/s	10.4±1.8	9.4±1.4	10.4±1.8	9.3±1.4	AD	0.009

P 6 ay sonunda plasebo ve spironolakton grup sonuçlarının karşılaştırmasının P değeri.

P* Spironolakton grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası karşılaştırmanın P değeri **LAA**: Sol atriyal alan

LVEDD: Sol ventrikül sistol sunu çap, **EDT**: E deselerasyon zamanı, **PV**: Pulmoner ven, **sep**: Septum, **lat**: Lateral

Bizim çalışmamız hipertansiyon ayırımı yapmaksızın ve spironolakton dozunun bu çalışmada kullanılanın iki katı kullanılarak (50 mg/gün) yapılmış bir çalışmadır. Mottram ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya diyastolik kalp yetmezliği olan hastalar alınmaya çalışılmış bunun için kişilerin anamnezleri yeterli kabul edilmiştir. Biz diyastolik kalp yetmezliği olsun olmasın diyastolik disfonksiyonu olan hastaları çalışmamıza alıp bu hastalarda ekokardiyografik değişimi araştırdık. Bu çalışmada tranmitral E/TDİ E_a oranı hesaplanmamış ve karşılaştırılmamıştır. Transmitral E hızında ve doku doppler E hızlarında anlamlı bir değişim izlenmemiştir. Bizim çalışmamızda doku doppler parametrelerinde istatiksel olarak anlamlı değişimler izlenmiş, E/E_a oranlarında da daha önceki çalışmalarla ortaya konulmuş olan diyastolik disfonksiyondaki iyileşmeye paralel anlamlı değişimler izlenmiştir.

4E çalışmasında 202 hipertansif sol ventrikül hipertrofili hasta çalışmaya alınmıştır. [27] Eplerenon, eplerenon la beraber enalalpril ve sadece enalaprilin kullanıldığı 3 grup yapılmıştır. Bu çalışma çift kör randomize bir çalışmadır. Hastalar 9 ay takip edilmiş, ekokardiyografi yapılmamış, fakat MRİ ile sol ventrikül kitle indeksi tedavi öncesi ve sonrası değerlendirmeye alınmıştır. 9 Ay sonunda eplerenon tek başına enalapril kadar sol ventrikül kitlesinde gerileme yapmış, aynı şekilde enalaprile benzer antihipertansif etki yapmıştır. Ancak enalaprille kombine kullanımda, daha etkin antihipertansif etkinlik ve sol ventrikül kitle indeksini azaltıcı etki elde edilmiştir. [27]

Bu çalışma aldosteron reseptör blokajının sol ventrikül kitlesinde gerileme yaptığını göstermektedir. Dolaylı olarak diyastolik fonksiyonlarda gerileme yaptığı söylenebilir, fakat bizim çalışmamızla önemli bir benzerlik taşımamaktadır. Bu çalışma eplerenonla ilgili olarak yapılmış önemli bir çalışma olduğu için değerlendirmeye aldık.

Masson ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışma olan "Eplerenone, a Selective Aldosterone Blocker, Improves Diastolic Function in Aged Rats With Small-to-Moderate Myocardial Infarction" çalışmasında LAD bağlanarak MI geçirtilmiş ratlarla Mİ geçirtilmeyen fakat opere edilen ratlar çalışmaya alınmıştır. [9] Mİ geçirenlerin bir kısmına (N:9) eplerenon (120 mg/gün) verilmiş, bir kısmı MI geçirdiği halde ilaçsız takip edilmiş(N:9), bir kısmı MI geçirtilmeden sahte operasyon yapılıp takip edilmiştir (N:9). Tüm grupların 3 ay sonra kontrolleri yapılmıştır. (Tablo –25)

Tablo–25. Masson ve arkadaşlarının yaptığı "Eplerenone, a Selective Aldosterone Blocker, Improves Diastolic Function in Aged Rats With Small-to-Moderate Myocardial Infarction" çalışmasının sonuçları. [9]

	3 aylık Tedavi sonunda			
	Kontrol (N:9)	Mİ (N:9)	Mİ+Eplerenon (N:9)	P
Transmitral E hızı m/sn	0.73	0,63	0.77	<0.05
Transmitral EDT msn	42 msn	61 msn	46 msn	<0.05
IVRT msn	23	28	20	<0.05
LV –dp/dt	7413±720	4956±475	6811±730	<0.05

P: tedavi sonrası Mİ ve Mİ-Eplerenon gurubu değerlerinin karşılaştırılmasına ilişkin P değeri

Bu çalışmanın sonunda eplerenon ile transmitral E hızında ve IVRT de belirgin artma, EDT ve –dp/dt de belirgin azalma saptanmıştır. Aynı çalışmada sol ventrikülde Mİ sonrası kollajen birikimi eplerenon alan grupta belirgin olarak daha az bulunmuştur. [9] Biz çalışmamızda, eplerenon benzeri aldosteron anagonisti bir ilaç olan spironolakton kullandık.

Bu çalışmadan farklı olarak biz diyastolik disfonksiyon ile ilgili tüm ekokardiyografik parametrelere baktık. Fakat invaziv ölçüm yapmadık. Bu çalışmadan farklı olarak bizim çalışmamıza katılan hastaların Mİ geçirme öyküleri yoktu.

Roongsritong ve arkadaşlarının yaşlılarda diystolik fonksiyonlarda spironolaktonun iyileştirici etkisini göstermek için yaptıkları çalışmada, 60–85 yaş arasındaki 30 yaşlı hasta ele alınmıştır. 25 mg/gün dozunda spironolakton kullanılmış, hastalar 4 ay sonrasında tekrar değerlendirilmiştir. Ekoakrdiyografik parametrelere, BNP seviyelerine ve karboksiterminal prokollajen tip 1 plazma seviyelerine (PICP) bakılmıştır. 4 Ay sonundaki sonuçların tedavi öncesiyle karşılaştırması yapıldığında BNP seviyelerinde ve PICP seviyelerinde anlamlı bir değişim saptanmamıştır. Fakat ekokardiyografik parametre olarak E/A oranında artma yönünde ve EDT de azalma yönünde değişim izlenmiştir. [28]

Diyastolik disfonksiyonda ekokardiyografik parametrelerde değişimin araştırılmasına ilişkin yapılmış yukardaki çalışmalara genel olarak baktığımızda (Tablo–26);

Birinci planda diyastolik disfonksiyonlu hastaları ele alan, 50 mg spironolakton ile yapılmış tek çalışma bizim çalışmamızdır.

Yukarda geçen çalışmalardaki hasta sayıları açısından en fazla hasta sayısına sahip çalışma bizim çalışmamız olmuştur. Bu da çalışmamızın istatiksel gücünü artırmıştır.

Çalışma süresine baktığımızda Masson S. ve arkadaşlarının yaptığı ve Roongsritong ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalardan bizim çalışmamızın süresi daha uzundur. Bizim çalışmamız Mottram P. ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile aynı, diğer 4 çalışmadan daha kısa sürmüştür.

Çalışmamızın diyastolik disfonksiyonu takip etmede kullanılan yöntem ve parametreler olarak, diğer çalışmalardan farklarına baktığımızda; Bizim çalışmamızda invaziv basınç kaydı yapılmamıştır. Fakat ekokardiyografik olarak daha geniş parametreye bakılmıştır.

Bir tek Mottram P. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada doku doppler parametrelerine bakılmış veya bir tek bu çalışmada doku doppler parametre değişimi saptanmıştır. Bu çalışmada sadece lateral duvardan yapılan doku doppler parametrelerinden A dalga hızında anlamlı bir değişim saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise doku doppler ölçümlerinde toplam 7 parametrede anlamlı değişim saptanmıştır. Hipertansif alt grupta 8 parametrede anlamlı değişim saptanmıştır. Bu değişimlerin P değerlerine baktığımızda genel gruptaki değişimlerin P değerlerine göre hipertansif alt grupta daha küçük P değerleri saptanmıştır. Bu da bize

Tablo–26. Diyastolik fonksiyonlar üzerinde ilaç etkisinin karşılaştırıldığı çalışmaların özellikleri ve sonuçları

Araştırmacı	N	Süre	Amacı	(P <0.05)	(p>0.05)
Hideo Izawa ve ark.	25	12 ay	DKMP de Spironolakton etkisi.	E/A ↑ τ ↓ LVEDV ↓.	NYHA DK LVEF .
Atsuhisa SATO ve Ark	20	12 ay	Hipertansif kişilerde ACE inb.+ Spironolakton un etkisi	E/A ↑ LV Kitle İndeksi↓ .	E A .
I.N. Alecrin ve Ark.	34	12 ay	Östrojenin Menopoz sonrası kadınlarda diyastolik fonksiyonlara etkisi	E/A↑ EDT↓ IVRT↓ .	E A .
Mottram P. Ve Ark.	30	6 ay	Hipertansif DDF hastalarında Spironolakton un etkisi.	A ↓,EDT↓, LVPW↓, PV A ↓, A_{lat} ↓.	LVEDD LVS, LV kitlesi, Rölatif DK, LAA, E, E/A, S_{sep},S_{sep},A_{sep}, S_{lat}, E_{lat}.
Serge MASSON ve Ard.	27	3 ay	Ratlarda Mİ sonrası Eplerenonun diyastolik fonksiyonlara etkisi.	E hızı↑, EDT↑, IVRT↑, LV-dp/dt↓	A, E/A, LVSB, LVDB, LV+dp/dt.
Roongsritong C. ve arkadaşları	30	4 ay	25 mg spironolaktonun Yaşlılarda diyastolik fonksiyonlarda iyileştirici etkisi	E/A↑, EDT↓	A, BNP,
Bizim çalışmamız	64	6 ay	Diyastolik disfonksiyonlu kişilerde spironolaktonun ekokardiyografik parametrelere etkisi.	E↓, E/A ↓, EDT↑, ValE/A↑, ET↓, MitExc↓, E/E_{mas}↓, S_{mal}↑, E_{mal}↑, E/E_{mal}↓, S_{sep}↑,E_{sep}↑,A_{inf}↑ TExc↓.	A, İVRT, IVCT, LAA, PVS, PVD,PVA, MFPV.

E: Tranmitral E dalga hızı, **A:** Transmitral A dalga hızı, **τ**: Tau, LVEDV: Sol Ventrikül Diyastol Sonu Hacim **EDT**: E dalga deselerasyon zamanı, **NYHA**: Fonksiyonel kapasite sınıfla$_{mas}$ı, **DK**: Duvar kalınlığı, **IVRT**: İzovolümik relaksasyon zamanı, **IVCT**: İzovolümik kontraksiyon zamanı, **LVPW**: Sol ventrikül posterior duvar diyastolik kalınlığı, **PV A**: Pulmoner ven A geri akım hızı, **LVEDD**: Sol ventrikül diyastol sonu çapı, **LVsep**: Sol ventrikül diyastolik septum kalınlığı, **LV**: sol ventirkül, **LVSP**: Sol ventirkül sistolik basınç, **LVDP**: Sol ventirkül diyastolik basınç, **LAA**: Sol atriyal alan, **LV –dp/dt**: Sol ventirkül basınç/zaman eğrisinde alt nokta, LV basınç **LV+dp/dt**: Sol ventirkül basınç/zaman eğrisinde en alt nokta (Grafik 1), **BNP**: Brain natriüretik peptit **ValE/A**: Valsalva anında alınan **E /A**, **ET**: Ejeksiyon süresi, **MitExc**: Mitral excursion, $\mathbf{S_{lat}}$: Lateral duvar doku doppler sistolik dalga hızı, $\mathbf{E_{lat}}$: Lateral duvar doku doppler E dalga hızı, $\mathbf{S_{mal}}$: Mitral Anuler doku doppler sistolik dalga hızı, $\mathbf{E_{mal}}$: Mitral anuler lateral duvar doku doppler E dalga hızı, $\mathbf{S_{sep}}$: Septal doku doppler Sistolik dalga hızı, $\mathbf{E_{sep}}$: Doku doppler septal E dalga hızı, $\mathbf{A_{inf}}$: İnferior duvar Doku doppler A dalga hızı,

spironolaktonun ekokardiyografik parametreler içinde en çok doku doppler parametrelerinde anlamlı değişimler yaptığını düşündürmektedir.

Masson S. ve arkadaşlarının yaptığı çalışma bilindiği gibi ratlarda yapılmış bir çalışmadır. Diğer 5 çalışmadan 4 ünde çalışmadaki hastaların yaş ortalamaları bizim çalışmamızdaki hastaların yaş ortalamasıyla benzerdir. Geri kalan Roongsritong ve arkadaşlarının çalışması yaşlılarda yapılmış bir çalışmadır ve yaş ortalaması bizim hasta grubumuzun yaş ortalamasından fazladır.

Bu 6 çalışmadan 5 inde aldosteron blokajının etkisi araştırılmıştır. Diğer çalışmada östrojenin menopoz sonrası kadınlarda diyastolik fonksiyonlara etkisi araştırılmıştır. Aldosteron antagonisti olarak 4 çalışmada spironolakton kullanılmış, kullanım dozu 25mg/gün ü geçmemiştir. Masson ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada aldosteron antagonisti olarak Eplerenon kullanılmış ve çalışma bilindiği gibi Mİ geçirtilmiş ratlarda yapılmıştır.

Bizden önce yapılmış yukarda verilen çalışmalarda ejeksiyon süresi ya değerlendirilmemiş ya da tedavi sonrasında anlamlı bir değişim izlenmemiştir. Biz sistolik parametrelerde ejeksiyon süresi dışında anlamlı bir değişim saptamadık. Ejeksiyon süresinde Spironolakton grubunda 295 msn den 277 msn yeye oldukça belirgin gerileme saptadık($p = 0.007$), kontrol grubunda anlamlı bir değişim saptamadık. Bu sonuç spironolakton un diyastolik disfonksiyonu olan hastalarda sistolik fonksiyonlara, ejeksiyonu kolaylaştırarak yardımcı olduğunu düşündürmektedir. Olasılıkla bunun spironolaktonun kardiyak fibrozisi geriletmesine ve preloadı azalttığı gibi, afterloadı da azaltmasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Diyastolik disfonksiyonun ilaçla tedavisine yönelik yapılmış çalışmalarda pulmoner arter velositesi ve akselerasyon zamanına bakılmamıştır. Bizim çalışmamızda pulmoner arter akselerasyon zamanına bakıldı fakat anlamlı bir değişim saptanmadı.

Pulmoner arter akım hızında kontrol gurubunda spironolakton gurubuna göre istatiksel olarak anlamlı bir artış saptadık. Pulmoner arter akım akselerasyon zamanında herhangi bir değişim olmaksızın pulmoner arter akım hızında ortaya çıkan bu değişimi tek gözlemcinin değerlendirme değişkenliği dışında başka bir sebeple izah edemedik. Aynı şekilde valsalva ile alınan A dalga hızında ve S_{mas} da spironolakton gurubunda anlamlı bir değişim izlenmezken, kontrol grubunda valsalva A hızında azalma($p < 0.001$), S_{mas} da ise anlamlı derecede artma saptadık($p = 0.017$). Fakat valsalva E/A da kontrol grubunda anlamlı bir değişim izlenmezken, spironolakton grubunda valasalva E/A da anlamlı bir değişim kaydedilmiştir.

Valsalva A da bu beklenmedik değişim Valsalva E/A ya yansımamıştır. Aynı şekilde S_{mas} da ki beklenmedik değişim, E /E_{mas} daki değişimi etkilememektedir. Bu da bize bu sonuçların diyastolik disfonksiyonun iyileşmesine ters bir sonuç olmadığını düşünüdürmektedir. Böylece pulmoner arter akım hızında, valsalva A hızında ve S_{mas} daki bu tersine değişimleri tek gözlemcinin değerlendirme değişkenliğine bağlamaktayız.

Pub med tabanlı yapılan araştırmamızda sağ ventrikülün diyastolik fonksiyonlarının spironolakton ile tedavisi üzerine yapılmış bir çalışmaya rastlamadık. Çalışmamızda sağ ventrikülün sistolik ve diyastolik fonsiyonları değerlendirildi. Sağ ventrikül sistolik ve diyastolik çapı ve sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu hesaplandı. Tedavi öncesi ve sonrasında ölçülen tüm değerler kayda alındı, ayrıca transtriküspit doluş PW doppler ile kayda alındı. Doku doppler ve renkli dopplerle M mod görüntüsü kayda alındı, ventrikül içine kanın yayılma hızına ve triküspit excursiona bakıldı.

Triküspit E dalgasına ve A dalgasına, triküspit E dalgası deselerasyon zamanına, triküspit A dalga hızına ve PAB a bakıldı. Bu değerler içinde triküspit anuler excursionu tedaviye başlamadan önce ortalama olarak 3,48 cm, tedavi sonunda 2,79 cm olarak saptadık ($p = 0.001$). Kontrol grubunda ise tedaviden önceki ortalama değeri 2,91 cm iken, tedaviden sonraki ortalama değeri 3,09 cm olarak bulundu ($p = 0.235$). Yani mitral excursion gibi triküspit excursionda da azalma tesbit edildi. Triküspit excursiondaki bu değişimin daha anlamlı olduğu görüldü ($p = 0.001$).

Bunun dışında sağ ventrikül e ait diğer parametrelerde önemli bir değişim izlenmedi.

Çalışmamızda biz sol atriyal alanda anlamlı bir değişim saptamadık. Bizim dışımızda sol atriyal alana bir tek Mottram P. ve arkadaşlarının çalışmasında bakılmış o çalışmada da anlamlı bir değişim saptanmamıştır. Evre 2 ve üzeri hastalarda sol atriyal basıncın arttığını bilmekteyiz, tedavi olan hastalarda sol atriyal basınçta azalma, sol atriyal alanda azalmayı beraberinde getirmesi gerekirdi. Bu azalmayı tesbit edememiş olmamız beklemediğimiz bir sonuçtur.

Transmitral diyastolik doluşa ait kayıtlar bilindiği gibi diyastolik disfonksiyon değerlendirilmesinde en yaygın kullanılan parametrelerdir. Bizden önce ilaçlarla diyastolik fonksiyonlarda değişimin araştırıldığı yukarda verilen çalışmaların hepsinde, bu parametrelere bakılmıştır. Sato ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, Alecrin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, Roongsritong ve arkdaşlarının ve Izawa ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tedavi ile E/A oranında artma saptanmıştır. Bizim çalışmamızda E/A oranında azalma saptanmıştır. Diğer çalışmalardan farklı olarak E/A oranında azalma saptanması Evre 2 diyastolik

disfonksiyonun Evre 1 e gerilemesiyle uyumlu bulunmuştur. Elde ettiğimiz bu sonuç diyastolik disfonksiyonun iyileşmesine paralel bir sonuçtur. E dalga hızı Masson ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada eplerenon tedavisiyle artmıştır. Diğer çalışmalarda E dalga hızında anlamlı bir değişim kaydedilmemiş, A dalga hızında ise sadece Mottram P. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada değişim saptanmıştır. Bu çalışmada A dalga hızı anlamlı derecede azalmıştır. Bizim çalışmamızda sadece E dalga hızında azalma yönünde anlamlı değişim olmuştur. Yine yukarda bahsedilen çalışmalardan farklı olarak, bizim çalışmamızda E dalga deselerasyon zamanında uzama (Tedaviden önceki ortalama değeri 206±50 msn, tedaviden sonraki ortalama değeri 237±44 msn idi, p = 0.006.), valsalva ile alınan E/A oranında artma (Tedaviden önceki ortalama değeri 0.68 iken tedaviden sonraki ortalama değeri 0.78 idi, p = 0.007) saptanmıştır. Hipertansif alt grupta EDT de daha belirgin bir değişim tesbit edilmiştir(Spironolakton kullanan genel grupta p = 0,006 iken hipertansif alt grupta p = 0.002 idi).

Yukarda bahsedilen çalışmalar içinde E akselerasyon zamanına bakılmış bir çalışma veya anlamlı bir değişim saptanan bir çalışma bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda spironolakton grubunda tedavi öncesine göre anlamlı bir uzama saptanırken (p = 0.045), kontrol grubunda anlamlı derecede kısalma saptanmıştır(p = 0.019).

Bizim çalışmamızda IVRT de uzama (Tedaviden önceki ortalama değeri 99 msn tedaviden sonraki ortalama değeri 104 msn idi, p = 0.294) görülmüş, fakat isatistiksel olarak anlamlı bir farka ulaşamamıştır. Ayrıca E/A oranında bahsettiğimiz çalışmalardan farklı olarak anlamlı derecede azalma görülmüştür(Tedaviden önceki ortalama değeri 1.0, tedaviden sonraki ortalama değeri 0.86 idi, p = 0.001).

Tüm bu değerlerin diğer çalışmalardan farklı olarak tersine değişmesi, yani E/A da azalma, E hızında azalma, EDT de uzama, IVRT de uzama olması, Evre 2 diyastolik disfonksiyonunun Evre 1 e gerilemesi ile uyumludur.

Biz çalışmamızda Pulmoner ven kaydında anlamlı bir değişim saptamadık. Bu çalışmalardan bir tek Mottram P. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada pulmoner ven A dalgasında tedavi öncesine göre anlamlı bir azalma tesbit edilmiştir.

Pulmoner ven A geri akım dalga hızı, bilindiği gibi evre 4 diyastolik disfonksiyonda, yani atriyum fibrozu geliştikten sonra, azalır, onun dışında diyastolik disfonksiyon ilerledikçe geri akım A dalga hızı artmaktadır (Şekil–4) . Bu anlamda Mottram ve arkadaşlarının çalışmasında spironolakton ile pulmoner ven A geri akım dalga hızının azalması diyastolik fonksiyonda iyileşme olarak yorumlanmalıdır. Fakat bu parametrenin sistolik ve diyastolik

dalga boylarında anlamlı bir değişim ile destek bulmaması beklenmedik bir sonuçtur.

Bizim çalışmamızda E/E_{mas} oranında spironolakton grubunda tedavi sonrasında belirgin azalma saptandı(13,3 den 10,8 e) ve bu sonuç istatiksel olarak anlamlıydı($p = 0.004$) hipertansif subgrup analizinde bu fark daha da belirgin olmuştur (14,4 den 10,7 ye azalmıştır $p < 0.001$).

Ayrıca E/E_{mal} oranında azalma tesbit ettik(10,8 den 7,7 cm e azalmıştır. $p = 0.002$) bu oranlara ek olarak S_{mal} da 8,5 cm/sn den 9,45 cm/sn yeye ($p = 0.017$), E_{mal} dalga velositesinde 8,7den, 10,0 cm/sn yeye ($p = 0.017$), artma saptadık.

Septumdan alınan kayıtlarda sistolik dalga velositesinde 6,9 cm/sn den 7,5 cm/sn yeye ($p = 0.023$), yine septumdan alınan kayıtta E dalga velositesinde 6,7 den 7,6 cm/sn yeye ($p = 0.022$), ve İnferior duvar A dalga hızında (8,7±3,0 dan 10,1±2,6 cm/sn yeye $p = 0.012$) yükselme tesbit ettik. Bu değişikliklerin hepsinin diyastolik disfonksiyonda iyileşme lehine olduğunu gözlemledik.

Hipertansif alt grupta genel grubun sonuçlarıyla kıyasladığımızda E/E_{mas} daki değişim ve E/E_{mal} daki değişim, daha belirgin olmuştur.

Hipertansif alt grupta septal sistolik dalgadaki artış genel gruplardaki değişime göre daha anlamlı olmuştur (Spironolakton kullanan genel grupta Ssep artışının p değeri = 0.023, hipertansif spironolakton grubunda $p = 0.005$).

Ayrıca yine septumdan alınan kayıtlarda E_{sep} deki artış hipertansif alt grupta daha belirgin olmuştur (Genel grupta spironolakton kullananlardaki E_{sep} artışının P değeri 0,022, hipertansif spironolakton grubunda ki değer $p = 0.004$).

Genel grupların ikisinde de (Spironolakton ve Kontrol grubunda) Lateral duvar E dalga hızı, tedavi öncesine göre, tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı derecede azalmıştır (Spironolakton grubunda $p = 0.041$, kontrol grubunda $p = 0.029$) her iki gruptada değişim anlamlı olduğu için bu değişimde spironolakton etkisinin olduğunu söylemek mümkün olmamıştır. Fakat hipertansif alt gruplardan sadece spironolakton grubunda istatiksel olarak anlamlı değişim izlenmiştir($p = 0.001$) bu değişim genel gruplardaki değişimlerden daha belirgin bir P değeri ortaya çıkarmış ve diyastolik disfonksiyonun iyileşmesiyle uyumlu bulunmuştur.

Diyastolik disfonksiyonu belirlemede ve derecelemede ventrikül içinde kanın yayılma hızı olarak tanımlanan FPV, vivid 3 cihazımızda mitslop olarak isimlendirilmektedir. Bu hızın boyu da cm olarak mitexc olarak adlandırılmaktadır. Bu iki değeri tedavi başında ve sonunda, her iki grupta da karşılaştırdık. FPV de her iki gruptada anlamlı bir değişim saptamadık. Fakat

mitral excursionda spironolakton gurubunda tedavi sonunda tedavi öncesine göre belirgin azalma olduğunu gördük. Bu ölçüm mitral kapaktan ventrikül apeksine kadar kanın yayılma uzunluğuna denk gelmektedir. Eğer eğim artarsa bu uzunluk da artmaktadır ve kanın kısa sürede ventrikül içinde yayıldığını gösterir. Bu değer kontrol grubunda 3,7 cm den tedavi sonunda artarak 4,0 cm e çıkmış(p = 0.089)iken, Spironolakton grubunda tedaviden önce 4,3 cm den tedavi sonrasında azalarak 3,8 cm inmiş olarak saptandı(p = 0.032). Bu değişimi diyastolik disfonksiyonun iyileşmesi olarak yorumladık. (Şekil –10)

6.ÇALIŞMAMIZIN SINIRLILIKLARI

Bizim çalışmamızda spironolakton 50mg/gün dozda tek grup olarak kullanılmıştır. Farklı dozlarda kullanılıp, hangi dozlarda daha etkin bir fayda sağlandığı, hangi dozların altında tedavi edici etkisinin yetersiz kaldığının saptanması ve ekokardiyografik olarak hangi dozlardan sonra etkisinin pik seviyelere ulaştığını değerlendirmek için spironolaktonun farklı dozlarının kullanıldığı çoklu grup çalışması yapılması daha iyi olacaktır.

Çalışmamız bir ilaç etkisi çalışmasıdır. Çalışmamızın çift kör plasebo kontrollü çalışma olmasını tercih ederdik.

Kısmen tarafgirliği azaltmak için, ilk bakılan ekokardiyografik parametreleri ayrı bir klasörde sakladık, tedavi sonrasında ekokardiyografik değerlendirmeyi başka bir kâğıda kaydettik. Yine de tek gözlemcinin değerlendirme değişkenliğini (intraobserver variabilite) dışlayamadığımızı düşünmekteyiz. Örneğin Pulmoner arter sistolik akım velositesinde, tedavi öncesine göre tedavi bitiminde, kontrol grubunda istatiksel olarak anlamlı bir azalma kaydettik. Bu azalma her ne kadar normal değerler içinde de olsa, spironolakton grubunda benzer bir değişim kaydetmemiş olmamız ve bunu başkaca bir sebeple izah edememii olmamız bunun tek gözlemcinin değerlendirme değişkenliğine bağlı olduğunu düşündürmektedir.

Aynı şekilde Valsalva A da ve S_{mas} da Spironolakton grubunda herhangi bir anlamlı değişim saptanmazken, kontrol grubunda anlamlı değişimler saptamış olmamız da yine tek gözlemcinin değerlendirme değişkenliğini düşündürmektedir.

7.SONUÇ

Spironolakton diyastolik disfonksiyon tedavisinde etkin bir ilaç olarak görünmektedir. Biz bu ilacın klinik olarak kişilerin fonksiyonel kapasitelerinde iyileşmeyle birarada olduğunu gözlemledik.

Bizim bu çalışmada elde ettiğimiz deneyimlerimize göre; diyastolik disfonksiyonun iyileşmesini ekokardiyografik olarak, E/E_{mas}, E/E_{mal} üzerinden, mitral excursion üzerinden, E/A oranı, EDT üzerinden güvenilir olarak takip etmek mümkündür.

Diyastolik kalp yetmezliği olmaksızın diyastolik disfonksiyonu olan kişilerin tedavisine yönelmek ve bu kişilerin muhtemel ilerde kalp yetmezliği tablosuna girmelerini engellemek için bazı arayışlar gerekmektedir. Bizim yaptığımız bu çalışmayla diyastolik disfonskiyonu olan kişilerin tedavilerinin mümkün olabileceği ve bu tedaviye önem verilmesi gerekliliği göz önüne çıkmıştır.

Çalışmamızda daha geniş çaplı çalışmalar için umut verici bulgular elde elde edilmiştir. Yukarda belirttiğimiz gibi, geniş hasta sayılarına ulaşan çok merkezli çalışmalarla diyastolik fonksiyonları iyileştiren, mortaliteye ve morbiditeye en fazla olumlu etki yapan ilaçlar gösterilmelidir.

8.ÖZET

Hastaneye kalp yetmezliği sebebiyle gelen hastaların %33–50 sinde sistolik fonksiyonlar normaldir. Öncelikle hipertansif yaşlı kadınlar da görülür. Patolojik temelinde diyastolik fonksiyon bozukluğu önde gelmektedir. [1, 3, 10]

Bu çalışmayla diyastolik disfonksiyonda spironolakton tedavisiyle ekokardiyografik parametrelerde ortaya çıkan iyileşmeyi göstermeyi amaçladık.

Çalışmaya sistolik fonksiyonları normal olup diyastolik fonksiyon bozukluğu olan, iskemik kalp hastalığı olmayan, miyokard infarktüsü geçirmemiş 64 hasta alındı. Hastaların 33 ü spironolaktona, 31 i kontrol grubuna randomize edildi. Hastalara detaylı ekokardiyografi uygulandı. 6 Aylık tedavi sonunda spironolakton grubunda ve kontrol grubunda sonuçlar karşılaştırıldı.

Bizim çalışmamızda spironolakton ile diyastolik disfonksiyonu olan kişilerde E/A da, E dalga boyunda, E/Mitral anuler septal E ve E/Mitral anuler lateral E oranlarında istatistiksel olarak anlamlı($p<0.05$) azalma saptandı. E dalga deselerasyon zamanında, Mitral anuler sistolik dalga ve E dalga hızında, Septum Sistolik ve E dalga hızında, İnferior duvar A dalga hızında istatiksel olarak anlamlı ($p<0.05$) uzama saptandı.

Kontrol grubunda hastaların %35,5 inde (N:11), spironolakton grubunda hastaların %72,7sinde (N:24) ekokardiyografik olarak iyileşme saptandı($p = 0.003$). Spironolakton ile tedavi edilen hastaların tedavi süresinde herhangi bir yan etki veya komplikasyon görülmedi.

Diyastolik fonksiyonlar üzerinde ilaç etkisinin karşılaştırıldığı sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalardaki hastaların çoğu evre 1 diyastolik disfonksiyona sahiptir. Bu sebeple bizim bulgularımızın tersine E/A da ve E dalga hızında artma yönünde bulgular saptanmıştır.

Bizim elde ettiğimiz bulgular evre 2 diyastolik disfonksiyondan evre 1'e gerileme ile uyumludur.

Sonuç olarak diyastolik disfonksiyon tedavisi için spironolakton etkin ve güvenilir bir ilaçtır. Bu konuda daha fazla hasta sayılarıyla yapılacak çalışmalar daha kesin sonuçlar elde edilmesine olanak sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: Diyastolik disfonksiyon, Spironolakton, Ekokardiyografi.

9. SUMMARY

30%-%50 of Patients that arriving to emergency room have normal sistolic left ventricular function. The disorder is often seen in hipertensive old women. Common etiology of the disorder is diastolic dysfunction.[1,3,10]

The aim of this study was to demonstrate improvement of echocardiographic measurements with spironolactone treatment in diastolic dysfunction.

64 patients admitted with preserved systolic function and diastolic dysfunction without ischemic cardiac dissease and have been myocardial infarction. 33 patients randomized to spironolactone, 31 patients to control group. A comprehensive echocardiographic examination was performed in this patients. Results of spironolactone and control groups have compare end of six month treatment.

In our study, there was a statistically significant decrease after treatment with spironolactone in E/A ratio, E wave velocity, E/Mitral annular septal E wave velocity and E/Mitral anular lateral E wave ratio($p<0.05$). There was a statistically significant increase after treatment with spironolactone in E wave deceleration time, septal systolic and E wave velocity, inferior wall A wave velocity ($p<0.005$).

Echocardiographic improvement was determined in 35% of control goup (N: 11), 72% of spironolactone group. No adverse effects or complications occurred during treatment of the study patients with spironolactone.

There are a limited number study that drug effects are compered to the diastolic functions. Most of patients hade grade 1 diastolic dysfunction in these studies. Therefore, Researchers of these studies have determined that increasing E/A ratio and E wave velocity in which opposite of results of our study.

Our results are compatible to regression of diastolic disfuncion grade 1 from grade 2

Conclusion, spironolactone is effective and reliable drug for treatment of diastolic dysfunction. Future studies that including more patients will provide for taking a more definite results above this matter.

Key words **:** Diastolic Dysfunction, Spironolactone, Echocardiography.

10.KAYNAKLAR

1- Gutierrez C, Blanchard DG. “Diastolic Heart Failure: Challenges of Diagnosis and Treatment” .American Family Physician 2004;69:2609–16.

2- Galderisi M. “Diastolic dysfunction and diastolic heart failure: diagnostic, prognostic and therapeutic aspects”. Cardiovascular Ultrasound 2005, 3:9 doi:10.1186/1476–7120–3-9.

3- Tezel T. ve Arkadaşlarının “Kardiyoloji derlemeleri 1. Diyastolik fonksiyonların belirlenmesi” adlı kitabı. A.Ajans LTD Şti. Arset Matbaacılık tarafından İstanbul ekim 2000 tarihli baskısı.

4- Gibson DG, Francis Darrel P. Clınıcal Asessment Of Left Ventrıcular Dıastolıc Functıon. Heart 2003;89:231–238.

5- Ruiters A, Swart J, Lips DJ, Lencer N, Doevendans P. “Diagnosing diastolic heart failure”. The European Journal of Heart Failure 4 (2002) 419–430.

6- Aurigemma GP, Gaasch WH, Clinical practice. Diastolic Heart Failure. N Engl J Med 2004;351:1097-105. Copyright © 2004 Massachusetts Medical Society.

7- Petrie MC, Hogg K, Caruana L, McMurray J J V. Poor concordance of commonly used echocardiographic measures of left ventricular diastolic function in patients with suspected heart failure but preserved systolic function: is there a reliable echocardiographic measure of diastolic dysfunction? 2004;90;511–517 Heart doi: 10.1136/ hrt. 2003.011403.

8- Zile MR, Brutsaert DL, New Concepts in Diastolic Dysfunction and Diastolic Heart Failure: Part I Diagnosis, Prognosis, and Measurements of Diastolic Function. Circulation. 2002;105:1387–1393.)

9- Masson S, Staszewsky L, Annoni G, Carlo İ,Arosio B, Bai A, Calabresı C, Martınolı E, Salıo M, Fıordalıso F, Scanzıanı E, Rudolph AE, Latını R. Eplerenone, a Selective Aldosterone Blocker, Improves Diastolic Function in Aged Rats With Small-to-Moderate Myocardial Infarction. Journal of Cardiac Failure Vol. 10 No. 5 2004.

10- Haney S, Sur D, Xu Z. Diastolic Heart Failure: A Review and Primary Care Perspective. J Am Board Fam Pract 2005;18:189 –98.

11- Kass DA, Bronzwaer JGF, Paulus WJ. What Mechanisms Underlie Diastolic Dysfunction in Heart Failure? Circ Res. 2004;94:1533-1542.

12- By Shannan K. Hamlin, Villars PS, Kanusky JT, Shaw AD. Role Of Dıastole In Left Ventrıcular Functıon, Dıagnosıs And Treatment. (American Journal of Critical Care.2004;13:453–468.

13- Bountioukos M, Schinkel AFL, Bax JJ, Lampropoulos S, Poldermans D. The impact of Hypertension on systolic and diastolic left ventricular function. A tissue Doppler echocardiographic study. Am Heart J 2006;151:1323.e721323.e12.

14- Tschöpe C, Bock CT, M. Kasner, Noutsias M, Westermann D,Schwimmbeck P, Pauschinger M, Poller WKühl U, Kandolf R, Schultheiss H. High Prevalence of Cardiac Parvovirus B19 Infection in Patients With Isolated Left Ventricular Diastolic Dysfunction. Circulation. 2005;111:879-886.

15- le Jemtel TH, Talreja A. Management of Diastolic Heart Failure. Rev Cardiovasc Med. 2004;5(suppl 4):S37–S44.

16- Bertram P, , Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaıgne A, Perez A, Alensky J, Netwıttes A. Forther RALES Investıgators.. The Effect Of Spıronolactone On Morbıdıty And Mortalıty In Patıents Wıth Severe Heart Faılure. N Engl J Med 1999:341:709-17.

17- Lösel R, Schultz A, Boldyreff B, Wehling M. Rapid effects of aldosterone on vascular cells: clinical implications. 2004 Elsevier Inc. Steroids 69 (2004) 575–578.

18- Delpon E, Caballero R, Gomez R, Nunez L, Tamargo J. Angiotensin II, angiotensin IIantagonists and spironolactoneand their modulation of cardiac repolarization. Elsevier. Sciencedirect. TRENDS in Pharmacological Sciences Vol.26 No.3 March 2005.

19- Biase M, Troccoli R, Brunetti ND. Non-Antiarrhythmic drugs for the prevention of cardiac arrhythmias. (Ital Heart J 2005; 6 (3): 175–179).

20- Zile MR, Brutsaert DL, New Concepts in Diastolic Dysfunction and Diastolic Heart Failure: Part II Causal Mechanisms and Treatment. Circulation. 2002;105:1503-1508.

21- Kuster GM, Kotlyar E, Rude MK, Siwik DA, Liao R, Colucci WS, Sam F. Mineralocorticoid Receptor Inhibition Ameliorates the Transition to Myocardial Failure and Decreases Oxidative Stress and Inflammation in Mice With Chronic Pressure Overload. Circulation 2005;111;420-427 DOI: 10.1161/01. CIR. 0000153800.09920.40

22- Izawa H, Murohara T, Kohzo Nagata, Isobe S, Asano H, Amano T, Ichihara S, Kato T, Ohshima S, Murase Y, Iino S, Obata K, Noda A, Okumura K, Yokota M. Mineralocorticoid Receptor Antagonism Ameliorates Left Ventricular Diastolic Dysfunction and Myocardial Fibrosis in Mildly Symptomatic Patients With Idiopathic Dilated Cardiomyopathy: A Pilot Study. Circulation 2005;112;2940-2945.

23- Messerli FH. Cardiovascular drug therapy second edition Kwan Eun Kim, M.D.. W.B. Saunders Company a Division of Harcourt Brace & Company. 1988 Philadelphia.

24- Andrew P. Diastolic Heart Failure Demystified. CHEST 2003; 124:744–753).

25- Roongsritong C. Spironolactone Improves Diastolic Function in the Elderly. Clin. Cardiol. 28, 484–487 (2005).

26- Davis KL, Nappi JM. The Cardiovascular Effects of Eplerenone, a Selective Aldosterone-Receptor Antagonist. Clin Ther.2003;25:2647–2668) Copyright © 2003 Excerpta Medica, Inc.

27- Pitt B, Reichek N, Roland Willenbrock, Zannad F, Phillips RA, Roniker B, Kleiman J, Krause S, Burns D, Williams GH. Effects of Eplerenone, Enalapril, and Eplerenone/Enalapril in Patients With Essential Hypertension and Left Ventricular Hypertrophy The 4E–Left Ventricular Hypertrophy Study. Circulation. 2003;108: 1831-1838.

28- Pitt B. Effect of aldosterone blockade in patients with systolic left ventricular dysfunction: implications of the RALES and EPHESUS studies. Molecular and Cellular Endocrinology 217 (2004) 53–58.

29- Baicu CF, Zile MR, Aurigemma GP, Gaasch WH. Left Ventricular Systolic Performance, Function, and Contractility in Patients With Diastolic Heart Failure. Circulation. 2005; 111: 2306–2312.

30- Vasan RS, Levy D. Defining Diastolic Heart Failure A Call for Standardized Diagnostic Criteria. Circulation. 2000;101:2118–2121.

31- Langer SFJ, Habazettl H, Kuebler WM, Prıes AR. Estimation of the Left Ventricular Relaxation Time Constant τ Requires Consideration of the Pressure Asymptote. Physiol. Res. 54: 601–610, 2005

32- Grossman W, Baım DS. Cardıac catheterization, Angiography, and Intervention. 5. edition. Williams &: Wilkins.

33- Redfield MM, Rodeheffer RJ, Steven J. Jacobsen, Mahoney DW, Bailey KR, Burnett JC. Plasma Brain Natriuretic Peptide to Detect Preclinical Ventricular Systolic or Diastolic Dysfunction. A Community-Based Study. Circulation. 2004;109:3176–3181.

34- ACC/AHA Practice Guidelines—Full Text. ACC/AHA/ASE 2003 Guideline Update for the Clinical Application of Echocardiography. American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. 2003.

35- Oh JK, Hatle L, Tajik AJ, Little WC. Diastolic Heart Failure Can Be Diagnosed by Comprehensive Two-Dimensional and Doppler Echocardiography. J Am Coll Cardiol 2006;47:500–6.

36- European Study Group on Diastolic Heart Failure. How to diagnose diastolic heart failure. European Heart Journal (1998) 19, 990–1003. Article No. hj981057.

37- Mottram PM, Marwick TH. Assessment Of Diastolic Function: What The General Cardiologist Needs To Know. Heart 2005;91:681–695. doi:10. 1136/ hrt.2003.029413.

38- Ommen SR, Nishimura RA. A clinical approach to the assessment of left ventricular diastolic function by Dopplerechocardiography: update 2003. Heart 2003;89;18-23doi:10.1136/heart.89.supp–3.III18.

39- Niu H, Hua W, Zhang S, Sun X,Wang F, Chen K, Wang H, Chen X. Assessment of cardiac function and synchronicity in subjects with isolated bundle branch block using doppler imaging. Chinese Medical Journal 2006; 119(10):795–800

40- Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, Miller FA, Oh JK, Redfield MM, Tajik AJ. Clinical Utility of Doppler Echocardiography and Tissue Doppler Imaging in the Estimation of Left Ventricular Filling Pressures A Comparative Simultaneous Doppler-Catheterization Study. Circulation. 2000;102:1788–1794.

41- Dokainish H, Zoghbi WA, Lakkis NM, Al-Bakshy F, Dhir M, Quinones MA, Nagueh SF. Optimal Noninvasive Assessment of Left Ventricular Filling Pressures A Comparison of Tissue Doppler Echocardiography and B-Type Natriuretic Peptide in Patients With Pulmonary Artery Catheters. Circulation. 2004;109:2432-2439.

42- Skaluba SJ, Litwin SE. Mechanisms of Exercise Intolerance Insights From Tissue Doppler Imaging. Circulation. 2004;109:972–977.

43- Atsuhisa Saho, Hayashi M, Saruta T. Relative Long-Term Effects of Spironolactone in Conjunction with an Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor on Left Ventricular Mass and Diastolic Function in Patients with Essential Hypertension. Hypertens Res 2002; 25: 837–842

44- Cittadini A, Monti MG, Isgaard J, Casaburi C, Stromer H, Gianni A, Serpico R, Saldamarco L,Vanasia M, Sacca L. Aldosterone receptor blockade improves left ventricular remodeling and increases ventricular fibrillation threshold in experimental heart failure" Cardiovascular Research 58 (2003) 555–564

45- Alecrin IN, Aldrigh JM, Caldas MA, Gebara OCE, Lopes NHM, Ramires JAF. Acute and chronic effects of oestradiol on left ventricular diastolic function in hypertensive

postmenopausal women with left ventricular diastolic dysfunction. Heart 2004;90:777–781. doi: 10.1136/hrt.2003.016493.

46- Mottram PM, Haluksa B, Leano R, Cowley D, Stowasser M, Marwick TH. Effect of Aldosterone Antagonism on Myocardial Dysfunction in Hypertensive Patients With Diastolic Heart Failure. Circulation. 2004;110:558–565.