



T. C. ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**HİPERTANSİF VE DİYABETİK HASTALARDA  
P DALGA DİSPERSİYONUNUN UÇ  
ORGAN HASARI BELİRTECİ  
OLARAK KULLANIMI**

UZMANLIK TEZİ

DR. İLKER YILMAZ

DANIŞMAN

Doç. Dr. Ceyhun CEYHAN

AYDIN – 2008

T. C. ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**HİPERTANSİF VE DİYABETİK HASTALARDA  
P DALGA DİSPERSİYONUNUN UÇ  
ORGAN HASARI BELİRTECİ  
OLARAK KULLANIMI**

UZMANLIK TEZİ

DR. İLKER YILMAZ

DANIŞMAN

Doç. Dr. Ceyhun CEYHAN

**AYDIN - 2008**

## **TEŞEKKÜR**

*Başta uzmanlık öğretimim boyunca, bilgi ve tecrübelerinden istifade ettiğim değerli Anabilim Dalı Başkanımız Doç. Dr. Tarkan TEKTEN 'e, anabilim dalımız öğretim üyesi ve tez danışmanım Doç. Dr. Ceyhan CEYHAN 'a, Doç. Dr. Alper ONBAŞILI 'ya teşekkürü bir borç biliyorum. Asistanlığım süresince yardımlarını esirgemeyen Kalp Damar Cerrahisi Ana Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Berent DIŞÇIĞİL ve öğretim üyeleri Doç D. M. İsmail BADAĞ, Doç. Dr. Uğur GÜRCÜN, Doç. Dr. Mehmet BOĞA, Doç. Dr. Erdem ÖZKISACIK ve beraber çalıştığım tüm kalp damar cerrahisi asistanlarına teşekkür ederim. Rotasyonum süresince ve tez çalışmam sırasında desteklerini esirgemeyen İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanı Doç. Dr. Engin GÜNEY ve öğretim üyelerine teşekkür ederim. Kardiyoloji Ana Bilim Dalı'nda birlikte çalışma fırsatı bulduğum ve pek çok şey paylaştığım tüm asistan arkadaşlarıma, asistanlık eğitimim süresince benden desteğini esirgemeyen sonografımız Sn. Öznur ŞENTÜRK ve anjiyografi teknisyenlerimiz Sn. Ümit AFYONCU ve Sn. Mete TURAN'a;*

*Her zaman yanımda olan sevgili eşime ve bugünlere gelmemi sağlayan aileme yürekten teşekkürlerimi sunuyorum.*

*Dr. İlker YILMAZ*

*AYDIN, 2008*

# İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
TABLOLAR.....	iii
ŞEKİLLER.....	iv
KISALTMALAR.....	v
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 HİPERTANSİYON.....	3
2.1.1 Tanım ve epidemiyoloji.....	3
2.1.2 Sınıflama.....	4
2.1.3 Hastanın değerlendirilmesi.....	7
2.1.4 Subklinik organ hasarının değerlendirilmesi.....	11
2.2 DİYABETES MELLİTUS.....	13
2.2.1 Epidemiyoloji.....	13
2.2.2 Sınıflama.....	14
2.2.3 Tam.....	15
2.2.4 Patogenez.....	16
2.2.5 Komplikasyonları.....	19
2.3. ELEKTROKARDİYOĞRAFI.....	20
2.3.1 Normal elektrokardiyogram.....	22
2.3.2 P dalga dispersiyonu .....	23
2.4. DİYASTOLİK DİSFONKSİYON.....	25
2.5 DİYABETİK KARDİYOMİYOPATI.....	30
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	34
4. BULGULAR.....	35
5. TARTIŞMA.....	40
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	44
7. ÖZET.....	45
8. İNGİLİZCE ÖZET.....	46
9. KAYNAKLAR.....	47

## TABLolar

	<b><u>Sayfa</u></b>
Tablo 2.1 Hipertansiyon nedenleri	<b>4</b>
Tablo 2.2 JNC – 7 ye göre Hipertansiyon evrelemesi	<b>6</b>
Tablo 2.3 ESH/ESC ye göre Hipertansiyon evrelemesi	<b>7</b>
Tablo 2.4 Ölçüm türüne göre hipertansiyon tanımı için eşik değerleri	<b>8</b>
Tablo 2.5 Hipertansif hastalarda risk faktörleri	<b>10</b>
Tablo 2.6 Hipertansiyonda laboratuvar incelemeleri	<b>11</b>
Tablo 2.7 Diabetes mellitus'un tanı kriterleri	<b>15</b>
Tablo 2. 8 Glikoz toleransının sınıflaması	<b>16</b>
Tablo 4.1 Hastaların demografik özellikleri	<b>36</b>
Tablo 4.2 EKG bulguları	<b>36</b>
Tablo 4.3 Ekokardiyografi bulguları	<b>37</b>
Tablo 4.4 Hastalığa göre ekokardiyografi bulguları	<b>38</b>
Tablo 4.5 PDD ile ilişkili olabilecek faktörler	<b>39</b>

## ŞEKİLLER

	<b><u>Sayfa</u></b>
Şekil 2.1 Bipolar Taraf Derivasyonları	<b>21</b>
Şekil 2.2 Göğüs Derivasyonları	<b>22</b>
Şekil 2.3 P Dalgasının Bileşenleri	<b>22</b>
Şekil 2.4 Normal Elektrokardiyogram	<b>23</b>
Şekil 2.5 Sol Ventrikül Diyastolik Dolum Paternleri (Pulse wave doppler )	<b>28</b>
Şekil 2.6 Mitral anulus doku doppler kaydı	<b>29</b>
Şekil 2.7 Doku Doppler Paternleri	<b>29</b>
Şekil 4.1 Guplara göre PDD ortalamaları	<b>36</b>
Şekil 4.2 Diyastolik disfonksiyon varlığına göre PDD ortalamaları	<b>38</b>
Şekil 4.3 PDD varlığına göre mikroalbüminüri seviyeleri	<b>39</b>

## KISALTMALAR

**ACE: Aniotensin Convertng Enzyme ( Anjiotensin Dönüştürücü Enzim )**

**ADA: American Diabettes Assosiation ( Amerikan Diyabet Birliği )**

**ADMA: Asimetrik Dimetilarjinin**

**AF: Atriyal Fibrilasyon**

**BNP: Brain Natriuretik Peptide**

**DDG: Doku Doppler Görüntüleme**

**DKB: Diyastolik Kan Basıncı**

**DM: Diyabetes Mellitus**

**EDZ: E Dalga Deselerasyon Zamani**

**EF: Ejeksiyon Fraksiyonu**

**EKG: Elektrokardiyografi**

**EKO: Ekokardiyografi**

**ESC: European Society of Cardiology**

**ESH: European Society of Hypertension**

**GFR: Glomerular Filtration Rate ( Glomeruler Filtrasyon Hızı )**

**HDL: High Density Lipoprotein ( Yüksek Dansiteli Lipoprotein )**

**HT: Hipertansiyon**

**IDDM: Insulin Depended Diabettes Mellitus ( İnsüline Bağımlı Diyabet )**

**IMT: Intima Media Thickness ( İntima-Media Kalınlığı )**

**IVRZ: İzovolümetrik Relaksasyon Zamani**

**JNC: Joint National Committee**

**LAV: Left Atrium Volume ( Sol Atriyum Volümü )**

**LAVI: Left Atrial Volume Index ( Sol Atriyum Volüm Endeksi )**

**LDL: Low Density Lipoprotein ( Düşük Dansiteli Lipoprotein )**

**LV: Left Ventricle ( Sol Ventrikül )**

**LVDD: Left Ventricle Diastolic Dysfunction (Sol Ventrikül Diyastolik Disfonksiyonu )**

**MAÜ: Mikroalbuminüri**

**NIDDM: Non Insulin Depended Diabetes Mellitus ( İnsüline Bağımlı Olmayan Diyabet )**

**NT- proBNP: N Terminal pro Brain Natriuretik Peptid**

**OGTT: Oral Glikoz Tolerans Testi**

**PAF: Paroksizmal Atriyal Fibrilasyon**

**PDD: P Dalga Dispersiyonu**

**PWCP: Pulmonary Wedge Capillary Pressure ( Pulmoner Kapiller Kama Basıncı )**

**PWDD: Pulsed Wave Doku Doppler ( Nabız Dalgalı Doku Doppler )**

**SKB: Sistolik Kan Basıncı**

**SolVDÇ: Sol Ventrikül Diyastol sonu Çapı**

**TG: Trigliserid**

**VKİ: Vücut Kitle İndeksi**

**WHO: World Health Organization ( Dünya Sağlık Örgütü )**



## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hipertansiyon ve diyabet günümüzde sıklığı giderek artan biçimde gözlenen, kardiyovasküler hastalıklara bağlı ölümlere neden olan en önemli hastalıklardandır. Neden oldukları ölümlerin dışında her iki hastalığın tanı, takip ve tedavisi için çok fazla kaynağa gerek duyulmaktadır. Tedavilerin temel amacı hastalığın ilerlemesini durdurmak ve oluşabilecek komplikasyonların gelişmesini önlemektir. Modern toplumlarda bu hastalıkların koroner arter hastalığı, kalp yetersizliği, periferik arter hastalığı, serebrovasküler hastalıklar, görme kaybı, böbrek yetmezliği gibi komplikasyonları çok önemli bir kaynak ve işgücü kaybına neden olmaktadır. Hastanın takibi sırasında komplikasyonların erken dönemde tanınmasıyla bunların ilerlemesinin yavaşlatılması hatta durdurulması modern tedavi yaklaşımları ve her gün bir yenisinin eklendiği ilaç tedavisiyle mümkün hale gelmiştir. Bu nedenle her iki hastalığın tanı ve tedavisi konusunda önderlik yapan ulusal ve uluslararası dernekler bu istenmeyen olayların önlenmesi veya klinik belirti oluşturmada erken aşamada yakalanması konusunda güncellenen biçimde tavsiyeler yayımlamaktadır. Takip sırasında klinisyenlere komplikasyonların tanısında ve risk sınıflamasında yardımcı olacak biyolojik belirteçler ve görüntüleme yöntemleri üzerinde çalışılmaktadır. Bu belirteçlere göre hastalar sınıflandırılmakta, risk oranları, tedavi hedefleri ve tedavi yoğunluğu değişmektedir. Olumsuz olaylar için yüksek risk taşıyan ve yoğun tedaviden daha fazla fayda görecektir olgular belirlenmeye çalışılmaktadır. Gelişmiş ülkelerde bu konuda harcanan çabaların karşılığı yavaş yavaş alınmaya başlanmıştır. Amerika Birleşik Devletlerinde 60'lı yıllardan bu yana yürütülen çalışmalar sonucunda 60–74 yaş arası insanların ortalama sistolik kan basıncında 16 mmHg düşüş gözlenmiştir.

Geçmiş yıllarda lipoprotein düzeyleri, kan şekeri seviyesi, kan basıncı düzeyleri ayak bileği/ökol kan basıncı düzeyleri oranı, elektrokardiyografide (EKG) ve ekokardiyografide (EKO) sol ventrikül hipertrofisi, kreatinin klirensi, karotis intima media kalınlığı ve mikroalbuminüri (MAÜ) gibi risk belirteçleri saptanmış ve tedavi stratejileri bunlara göre yönlendirilmiştir. Ancak, bu belirteçlerin birçoğunun uç organ hasarının gelişiminden sonra saptanabilmesi hekimleri ve araştırmacıları hasarın daha erken evrelerinde değerlendirmede yardımcı olacak belirteçlerin arayışına itmiştir. Son yıllarda kardiyak natriüretik peptidler, (NT- proBNP, BNP) , sistatin-C, asimetrik dimetilarginin (ADMA) gibi biyolojik belirteçler

üzerinde çalışılmaktadır. Olumlu sonuçlar alınmasına rağmen çoğu hala araştırma aşamasındadır ve günlük kullanıma henüz tam olarak girmemişlerdir. Bunun yanı sıra bu yöntemler hasta takibine ek maddi yük getirmekte ve her sağlık biriminde bulunmayan gelişmiş analiz cihazlarına ihtiyaç duyulmaktadır.

Kalpte bozulmuş gevşemenin bir yansıması olan sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu hipertansiyon ve diyabette kardiyak etkilenmenin ilk aşaması olarak kabul edilmektedir. Sol ventrikül hipertrofisinden çok daha önce gelişen bu antite erken evrelerde genellikle tamamen asemptomatik olup ekokardiyografi ile tanı almaktadır. Bu hastalarda belirgin sistolik işlev bozukluğu gelişebileceği gibi kasılma işlevinde kusur olmaksızın sol atriyum ve ventrikül doluş basıncı artışı ile karakterize, kalp yetersizliği semptomları ile seyreden diyastolik kalp yetersizliği gelişebilir. Her iki durumda da hastanın yaşam beklentisi kısalmaktadır. Bununla birlikte hipertansif hastalarda sol atriyum boyutu, atriyal fibrilasyon (AF) gelişiminin en önemli belirteçidir. Atriyal fibrilasyon tromboembolik olaylara ve özellikle hız kontrolü sağlanamadığında taşikardiye bağlı kardiyomiyopatiye neden olmaktadır. Önceden yapılmış çalışmalarda elektrokardiyografik olarak değerlendirilebilen P dalga değişkenliğinin ve P dalgasının maksimal uzunluğunun sol atriyum boyutlarını dolayısıyla da doluş basınçlarını, AF gelişme ihtimalini yansıttığı, aynı zamanda ekokardiyografide konvansiyonel yöntemlerle bakılan diyastolik disfonksiyon ile ilişkili olabileceği saptanmıştır. Bu çalışmada yeni ve duyarlı bir ekokardiyografik yöntem olan doku doppler ile saptanan diyastolik disfonksiyonun, artmış P dalga değişkenliği ve sol atriyum boyutundan daha duyarlı bir ölçüm olan sol atriyal volüm indeksi (LAVI) ile ilişkili olduğunu göstermeyi amaçladık. Böylece hipertansiyon ve diyabetin oluşturduğu uç organ hasarını her yerde yaygın olarak bulunan, maliyeti düşük, yorumlanması kolay olan elektrokardiyografi ile kolayca tespit edilebileceğini göstermek istedik.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 HİPERTANSİYON

#### 2.1.1 Tanım ve epidemiyoloji

Kan basıncı yüksekliği uzun yıllardır bilinmekte ve kardiovasküler risk faktörü olarak tanımlanmaktadır. Zaman içerisinde hastalığın tanı kriterleri ve sınıflaması defalarca değişmiştir. Önceleri diyastolik kan basıncı (DKB) temel alınmasına rağmen yıllar içerisinde yapılan gözlemsel gözlemler sonrasında sistolik kan basıncının (SKB) da risk artışında önemli bir rol oynadığı saptanmıştır. Bu çalışmalarda sistolik 140 mmHg, diyastolik 90 mmHg üzerindeki kan basıncı hipertansiyon olarak tanımlanmıştır (1-2). Bu değerlerin üzerinde kardiyovasküler riskte büyük bir artış olduğu görülmekle birlikte bu değerlerin altındaki kan basıncının da artmış risk taşıdığı gösterilmiştir. Normal olarak değerlendirilen 120/80 mmHg altındaki kan basıncında bile risk artışı görülmüştür. Yapılan meta analizler sonucunda sistolik 115 mmHg ve diyastolik 75 mmHg değerlerinden itibaren risk artışının bulunduğunu bildirilmiştir. Bunun dışında diyabet ve son dönem böbrek hastalığı gibi yandaş durumların risk artışının başladığı kan basıncı değerini etkilediği, aynı kan basıncına sahip hastaların yandaş hastalıkları nedeniyle farklı risk oranları taşıyabilmektedir. Bu sebeple hipertansiyon yerine hasta merkezli kan basıncı yüksekliği değerlendirilmesi daha uygundur (3).

Günümüzde hipertansiyon gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde nedeni olduğu koroner arter hastalığı, böbrek yetmezliği ve serebrovasküler hastalıklar nedeniyle dünya genelinde bir numaralı ölüm nedenidir. Dünya Sağlık Örgütüne (WHO, World Health Organization) göre dünyada her yıl 7.1 milyon insan hipertansiyonun yol açtığı ölümler sebebiyle kaybedilmektedir (4).

Hipertansiyon, değişik toplumlarda genetik yatkınlık, diyetle sodyum alımı ve yaşam tarzı farklılıkları nedeniyle farklı sıklıklarda görülmesine rağmen dünyanın her yerinde önemli bir halk sağlığı sorunudur. Hastalığın prevalansı yaşla hızla artmaktadır. Gelişmiş toplumlarda erişkinlerde % 30-40 oranında görülürken 60-69 yaş arası popülasyonda bu oran % 50 ye, 70 yaş üstünde olanlarda ise % 70 e ulaşmaktadır (5). Framingham çalışmasından elde edilen bilgilere göre 55 veya 65 yaşında normotansif olan bir insanın 85 yaşına kadar yaşadığı takdirde hipertansiyon gelişme riski % 80- 90'lara ulaşmaktadır (6).

Ülkemize ait veriler TEKHARF çalışmasından gelmektedir. Bu geniş kohorttan çalışmasından elde edilen verilere göre erişkin erkeklerin % 30 unda, kadınların % 35 inde güncel tanı kriterlerine göre hipertansiyon hastasıdır. 60 yaş üstü insanlarımızın ise % 70 inde yüksek kan basıncı bulunmaktadır. Bu oran bizi prevalansın en yüksek olduğu ülkeler arasına sokmaktadır (7).

### 2.1.2 Sınıflama

Etiyolojik olarak hipertansiyon esansiyel ve sekonder olarak ikiye ayrılmaktadır. Sekonder hipertansiyon renal, endokrin, nörolojik patolojilere ve ilaç kullanımına sekonder olarak gelişen kan basıncı yüksekliğidir. Sistolik ve diyastolik kan basıncında yükseklik görülen bu durumlar dışında sadece sistolik kan basıncının artışı hiperkinetik durumlar da bulunmaktadır (Tablo 2.1.) (8).

Tablo 2.1. Hipertansiyon nedenleri (Topol dan uyarlanmıştır)

#### I. SİSTOLİK VE DİYASTOLİK HİPERTANSİYON

1. Primer (esansiyel hipertansiyon)
2. Sekonder hipertansiyon
  - a. Renal
    - Renal parankimal hipertansiyon
    - Renovasküler hipertansiyon
    - Renin salgılayan tümörler
    - Primer sodyum retansiyonu (Liddle sendromu, Gordon sendromu)
  - b. Endokrin
    - Akromegali
    - Hipotiroidi
    - Hipertiroidi
    - Hiperkalsemi (hiperparatiroidi)
    - Cushing sendromu
    - Primer hiperaldosteronizm
    - Konjenital sürrenal hiperplazisi
    - Sürrenal medullasına bağlı hipertansiyon: Feokromositoma
    - Sürrenal dışı kromaffin tümörler
    - Karsinoid

- c. Aort koarktasyonu
- d. Gebeliğe bağlı hipertansiyon
- e. Nörolojik bozukluklara bağlı hipertansiyon

- Kafa içi basınç artışı
- Uyku apnesi
- Kuadripleji
- Ailevi disotonomi
- Kurşun zehirlenmesi
- Guillain-Barrè sendromu
- Fiziksel ve mental stres
- İnvasküler hacim artışı

f. İlaçlar

- Anabolik steroidler,
- İyatrojenik glukokortikoid fazlalığı,
- Kontraseptifler ve östrojen içeren ilaçlar
- Sempatometik ilaçlar
- Tiramin içeren yiyecekler ile peynir, şarap gibi ürünlerin alınması
- Monoaminoksidaz inhibitörü antidepresifler

## II. İZOLE SİSTOLİK HİPERTANSİYON

1. Artmış kalp debisi
  - Aort kapak yetersizliği
  - Arteriovenöz fistül
  - Hipertiroidi
  - Beriberi
2. Aort sertliğinde artış

Esansiyel hipertansiyon toplam hipertansiyon vakaların % 90–95 inde görülen, nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte etiyojisinde kan basıncını düzenleyen çok sayıda sistemin eşzamanlı bozukluğunun yer aldığı düşünülen klinik bir sendromdur (8).

Hastalığın evrenmesinde günümüzde kullanılan iki sınıflama mevcuttur. Bunlardan birincisi Amerika Birleşik Devletlerinde Sağlık Bakanlığına bağlı Ulusal Kalp, Akciğer ve Kan Enstitüsünün desteklediği Birleşik Ulusal Komitenin yayınlamış olduğu 7. raporunda (Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure – JNC 7) önerilen sınıflamadır. Bu sınıflamaya göre normal tansiyon tanımlanmış, hipertansiyon yüksek olan sistolik veya diyastolik kan basıncı değerine bakılarak iki evreye ayrılmıştır. Bunların haricinde ilk defa bu raporda tanımlanmış olan “prehipertansiyon” terimi öne çıkmıştır. (Tablo 2.2) Sistolik 120-139 mmHg ve veya diyastolik 80-89 mmHg kan basıncı olan olgular bu gruba dahil edilmiştir. Böylelikle hayat tarzı değişiklikleri ile kan basıncı düşürülerek hipertansiyon gelişimi yavaşlatılabilecek veya tamamen engellenebilecek bir hasta grubu belirlenmiştir (9).

Tablo 2.2 JNC – 7 ye göre Hipertansiyon evrenmesi

<i>Kategori</i>	<i>Sistolik Kan Basıncı, mmHg</i>		<i>Diyastolik Kan Basıncı, mmHg</i>
<b>Normal</b>	<120	ve	<80
<b>Prehipertansiyon</b>	120-139	veya	80-89
<b>Evre 1 Hipertansiyon</b>	140-159	veya	90-99
<b>Evre 2 Hipertansiyon</b>	≥160	veya	≥100

Hipertansiyon evrenmesinde kullanılan ikinci güncel sınıflama 2007 yılında yayınlanan, Avrupa Hipertansiyon Derneği (ESH: European Society of Hypertension) ve Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC: European Society of Cardiology) nin yapmış olduğu sınıflamadır (Tablo 2.3). JNC- 7 sınıflamasından farklı olarak burada “prehipertansiyon” grubuna yer verilmemiştir. Bunun yerine normal ve yüksek normal gruplarına yer verilmiştir. Framingham çalışmasının sonuçlarına göre kan basıncı normal (120–129/80–84 mmHg) ve yüksek normal (130-139/85-89 mmHg) olan gruplar arasında kesin bir mortalite/morbidite farkı bulunmakta, bu nedenle hastaların tek grupta değerlendirilmesinin yanlış olacağı öne sürülmüştür. (10–11)

Tablo 2.3 ESH/ESC ye göre Hipertansiyon evrenlenmesi

<i>Kategori</i>	<i>Sistolik Kan Basıncı, mmHg</i>		<i>Diyastolik Kan Basıncı, mmHg</i>
<b>Optimum</b>	< 120	ve	<80
<b>Normal</b>	120-129	ve/veya	80-84
<b>Yüksek normal</b>	130-139	ve/veya	85-89
<b>1. derece Hipertansiyon</b>	140-159	ve/veya	90-99
<b>2. derece Hipertansiyon</b>	160-179	ve/veya	100-109
<b>3. derece Hipertansiyon</b>	≥180	ve/veya	≥110
<b>İzole Sistolik Hipertansiyon</b>	≥140	ve	<90

Bunun yanı sıra JNC- 7 grubunda yaşam tarzı değişiklikleri önerilen “prehipertansiyon” grubuna uç organ hasarı saptanması ve diyabet veya son dönem böbrek yetmezliği bulunması durumunda ilaç tedavisi başlanabileceği öne sürülmüştür. Eşlik eden hastalıkların, organ hasarının bulunması ve toplam kardiyovasküler risk hedeflenen kan basıncı düzeyini önemli ölçüde etkilediğinden hipertansiyon terimi yerine hasta temelli kan basıncı yüksekliği eşiği belirlenmesinin daha uygun olacağı önerilmiştir (12).

### 2.1.3 Hastanın değerlendirilmesi

Hipertansif hastaların derlendirilmesi 3 temel amaca hizmet etmelidir. 1 ) Kan basıncı düzeylerinin saptanması ve ikincil kan basıncı yüksekliği yapan durumların varlığının tespiti. 2 ) Diğer risk faktörleri veya eşlik eden hastalıkların tespiti ile kardiyovasküler riskin değerlendirilmesi. 3 ) Hedef organ hasarının araştırılması.

Değerlendirmede tekrarlanan kan basıncı ölçümleri, tıbbi öykü, fizik muayene, rutin laboratuar testlerini içermelidir (12).

#### **Kan basıncı ölçümü:**

Genelde tanı her muayene ziyaretinde en az iki ölçüme ve en az 2-3 muayene ziyaretine dayanmalıdır. Kan basıncı hafif yüksek ise; ölçümler birkaç ay boyunca tekrarlanmalıdır. Kan basıncı belirgin yüksek ise, organ hasarı kanıtı varsa veya kardiyovasküler risk profili yüksek ise kısa aralıklarla (haftalar veya günler) ölçümlerin tekrarlanması gerekir. Kan basınçları poliklinik ortamında doktor veya hemşire tarafından

veya evde hastanın kendisi veya yakınları tarafından standartlara uygun cihazlarla ölçülebilir veya 24 saat süreyle otomatik cihazlarla ölçülebilir. Hipertansiyon tanısı için eşik değerlerinin ölçüm türüne göre değiştiği göz önünde tutulmalıdır (Tablo 2.4) (13).

Tablo 2.4 Ölçüm türüne göre hipertansiyon tanımı için eşik değerleri

	<i>SKB</i> <i>mmHg</i>	<i>DKB</i> <i>mmHg</i>
<b>Poliklinikte ölçüm</b>	140	90
<b>24 saatlik ölçüm</b>	125-130	80
<b>Gündüz ölçüm</b>	130-135	85
<b>Gece ölçüm</b>	120	70
<b>Evde ölçüm</b>	130-135	85

Bazı hastalarda gün içinde dışarıda ölçülen kan basıncı değerleri normal olmasına karşın klinikte ölçülen kan basıncı sürekli yüksek ölçülmektedir. Bu durum genel olarak “beyaz önlük hipertansiyonu” olarak bilinmekte ancak klinikte ambulatuvar kan basıncı ölçümünde saptanan farklılıklar aslında doktor ya da hemşire korkusu ile ilgili olmadığı gerçek beyaz önlük etkisiyle ilişkili bulunmadığı için “izole klinik hipertansiyon “ terimi tercih edilmelidir (14). Bazı çalışmalarda izole klinik hipertansiyonu olanlar normotansif kişilerden daha yüksek hedef organ hasarı ve metabolik bozukluk sıklığı ile ilişkili olarak bildirilmiştir ve bu durumun klinik olarak masum olmadığını düşündürmektedir. Bu nedenle bu hastalara yaşam tarzı değişiklikleri ve yakın izlem önerilmektedir (5).

Beyaz önlük hipertansiyonun tam tersi bir durum da tanımlanmıştır. Poliklinikte ölçülen kan basıncı 140/90 mmHg nin altında olmasına rağmen ambulatuvar ya da evde ölçülen değerler yüksek olabilir. Bu duruma “ maskelenmiş hipertansiyon “ adı verilmektedir. Bu hastalarda klinik içi ve dışında kan basıncı yüksek hastalara yakın kardiyovasküler olay risk artışı görülmüştür.

#### **Tıbbi öykü:**

Hastalar kan basıncının önceki düzeyleri, zaman içerisindeki değişimleri hakkında sorgulanmalıdır. Hipertansiyonun ikincil nedenlerini düşündürecek semptomlar araştırılmalı, ilaç veya madde kullanımı sorulmalı, hastanın yaşam tarzına ait diyetle tuz ve yağ alımı, alkol tüketimi, kilo alımı, egzersiz miktarı gibi faktörler değerlendirilmelidir. Kardiyovasküler



risk artışı getiren hastalıklar veya bunların semptomları sorgulanmalı, uygulanan tedaviler değerlendirilmelidir. Koroner arter hastalığı, kalp yetersizliği, serebrovasküler hastalık ya da periferik damar hastalığı, böbrek hastalığı, diyabetes mellitus, gut, astım gibi hastalıkların varlığında da bu hastalıkların tedavisi için kullanılan ilaçların sorgulanması gerekmektedir. Hipertansiyon, erken koroner arter hastalığı, diyabet, dislipidemi, inme, periferik arter veya böbrek hastalığı konularına dikkat ederek ayrıntılı bir aile öyküsü alınmalı (12).

### **Kardiyovasküler risk:**

Hipertansiyon çok nadir olarak tek başına görülmektedir. Hastaların büyük bir kısmında ek kardiyovasküler risk faktörleri bulunmaktadır. Bu risk faktörleri eş zamanlı olarak bulduklarında, tek başına oluşturdukları riskin kümülatif değerinden daha fazla risk oluşturmaktadırlar (16). Yüksek riskli bireylerdeki eşik değerler ile antihipertansif tedavi ve diğer tedavi hedeflerinin, düşük riskli bireylerden farklı olması gerektiği yönünde kanıtlar mevcuttur (17). Yüksek riski belirlemek genellikle kolaydır. Kardiyovasküler hastalık öyküsü olanlar, Tip 2 diyabetikler, Tip 1 diyabetikler, tek bir risk faktörü şiddetli şekilde artmış olanlar yüksek risk grubunu oluşturmaktadırlar. Değişik tahmin sistemleri kullanılarak hastaların prognozu belirlenmeye çalışılmaktadır. Tablo 5'te en sık kullanılan parametreler verilmiştir (17). Tedavi stratejileri ile ilgili kararlar (ilaç tedavisine başlama, statin tedavisi gereksinimi, kan basıncı hedefleri ve eşik değerleri belirlenmesi) baştaki risk düzeyine bağlı olarak verilmektedir (12). 2003 yılında Avrupa ülkelerinde kullanılmak üzere SCORE projesi sonucunda bir risk değerlendirme sistemi geliştirilmiştir. Bu modelde her ülkenin ulusal mortalite morbidite istatistiklerinden yararlanarak o ülke için risk tabloları hazırlanmaktadır. Bu skorlamaya göre risk grupları “düşük”, “orta”, “yüksek” ve “çok yüksek” derece olarak belirlemiştir. Unutulmamalıdır ki bu terimler ortalama riske ek olarak oluşan riski ifade etmektedirler (18).

Tablo 2.5 Hipertansif hastalarda risk faktörleri.

<b>Risk Faktörleri</b>	
Sistolik ve diyastolik KB düzeyleri	Diyabetes mellitus <ul style="list-style-type: none"><li>• Açlık plazma glikozu 126 mg/dl (tekrarlanan ölçümlerde) veya</li><li>• Yükleme sonrası plazma glikozu 198mg/dl</li></ul>
Nabız basıncı düzeyleri (ileri yaştakilerde)	
Yaş (E >55 yaş ; K >65 yaş )	
Sigara	
Dislipidemi <ul style="list-style-type: none"><li>• TG &gt;190 mg/dl veya:</li><li>• LDL-K &gt;115 mg/dl veya</li><li>• HDL-K E &lt;40 mg/dl, K &lt; 46 mg/dl</li></ul>	
Açlık plazma glikozu 102-125 mg/dl	
Anormal glikoz tolerans testi	
Abdominal obezite ( Bel çevresi E >102 cm, K >88 cm )	<i>KB = Kan basıncı</i> <i>E = Erkek</i> <i>K = Kadın</i> <i>TG = Trigliserid</i>
Ailede erken ya ta KV hastalık öyküsü (E < 55 yaş ; K < 65 yaş )	<i>LDL-K = Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol</i> <i>HDL-K = Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol</i>

## Laboratuvar

Laboratuvar incelemeleri ek risk faktörleri araştırmaya, gerekirse ikincil hipertansiyona yönelik inceleme yapmaya ve organ hasarı bulunup bulunmadığını araştırmaya yönelik olmalıdır. İncelemeler, en basitten en karmaşığa doğru yapılmalıdır. Hasta ne kadar gençse, kan basıncı ne kadar yüksekse ve hipertansiyonun gelişimi ne kadar hızlıysa tanısal incelemeler o kadar ayrıntılı olmalıdır. Avrupa Kardiyoloji Derneğinin 2007 yılında yayınlanan kılavuzunda hipertansiyon hastası için önerilen minimum incelemeler Tablo 2.6 da verilmiştir. Bunların dışında ekokardiyografi, karotis ultrasonu, 24 saatlik idrar incelenmesi, ayak bileği-önkol indeksi, fundoskopi, oral glikoz tolerans testi (açlık plazma glikozu  $\geq 100$  mg/dL ise) yapılması önerilen testler arasındadır. İkincil hipertansiyon şüphesi

varsa renin, aldosteron, kortikosteroid ve ketokolamin düzeylerinin plazmada ve/veya idrarda ölçümü, renal ve adrenal ultrason, bilgisayarlı tomografi, magnetik rezonans görüntüleme uygulanabilir (12) .

Tablo 2.6 Hipertansiyonda laboratuvar incelemeleri.

#### **Rutin testler**

Açlık plazma glikoz düzeyi
Serum lipit düzeyleri
Serum potasyum düzeyi
Serum ürik asit düzeyi
Serum kreatinin düzeyi
Kreatinin klirensi veya glomerüler filtrasyon hızı hesaplanması
Hemoglobin ve hematokrit
İdrar tahlili ( mikroalbuminüri araştırılması ve mikroskopik inceleme )
Elektrokardiyografi

#### **2.1.4 Subklinik organ hasarının değerlendirilmesi**

Hipertansif hastalarda prognozu belirleyen en önemli faktörlerden biri klinik düzeye ulaşmış ve henüz subklinik aşamadayken yakalanmış hedef organ hasarıdır. Mikroalbuminüri veya son ventrikül hipertrofisi gelişen hastalarda kardiyovasküler riskin belirgin derecede arttığı INSIGHT, Framingham ve benzeri çalışmalarda gösterilmiştir, bunun yanında bu hastaların agresif biçimde tedaviden büyük yarar gördüğü bilinmektedir (19-21).

Elektrokardiyografi hipertansif hastalarının rutin değerlendirilmesinde yer almalıdır. EKG’de sol ventrikül hipertrofisinin saptanması çoğu zaman gerçek hipertrofi ile birlikte bulunmamasına rağmen kardiyovasküler olaylar için bağımsız bir göstergedir. Bunun dışında EKG de “strain” paternin bulunması da hipertansif hasara işaret edebilir (22). Hipertansif hastalarda QT dispersiyonun prognoz ile ilişkili olduğunu gösteren kanıtlar da mevcuttur (23). Sol atriyum boyutunu yansıtan bir belirteç olan P dispersiyonu da sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu ve artmış atriyal fibrilasyon riski ile birlikte (24).

Ekokardiyografi EKG ye göre sol ventrikül hipertrofisini saptamak açısından daha duyarlıdır. Sol ventrikül kitle indeksi ile kardiyovasküler risk arasında bir ilişki söz

konusudur. Ventrikül kitlesinde artışla birlikte ventrikül duvarı-yarıçap oranının  $\geq 0.42$  olduğu konsantrik hipertrofide risk en belirgindir (12).

EKO ile ayrıca sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonları değerlendirilir. Sistolik fonksiyonlardaki bozulmanın kötü prognozla ilişkili olduğu açıktır, bunun yanı sıra diyastol fazındaki dolum bozulmasını gösteren diyastolik disfonksiyon ileride normal sistolik fonksiyonlar ve kalp yetmezliği semptomları ve bulguları ile seyreden diyastolik kalp yetmezliğin gelişebileceğinin bir işaretidir. Diyastolik disfonksiyonun atriyal fibrilasyonu artırdığı yönünde kanıtlar vardır ( 25 ). EKO sol atriyum boyutu hakkında bilgi verir. Sol atriyum boyutunun atriyal fibrilasyon gelişme riski, kardiyovasküler olay gelişimi ve ölüm riski ile ilişkilidir (26).

Hipertansiyonda büyük arterlerde yapı ve fonksiyon bozuklukları gelişmektedir. Karotis arterlerin ultrason ile incelenmesi ile intima-media kalınlığını (IMT) ölçmek mümkündür. IMT nin 0,9mm üstünde olması artmış kardiyovasküler olay sıklığı ile ilişkilidir. Rutin muayenede hedef organ hasarı saptanmayan ve ilaç tedavisi almayan hafif hipertansif bireylerde bu tür değişiklikler görülebilmekte ve bu yüzden damar ultrasonu ile daha doğru bir risk değerlendirilmesi yapılabileceğine dair kanıtlar mevcuttur (27). Benzer şekilde ayak bileği – önkol kan basıncı oranının düşük olması aterosklerozun habercisidir. Bu indeksin  $< 0,9$  olması durumunda arter hasarından bahsedilebilir. İndeksin düşük olması artmış kardiyovasküler olay sıklığı ile birlikte, bunun yanı sıra koroner arter hastalığına sahip bireylerde kötü prognoz göstergesidir (28-29).

Son yıllarda arter sertliği ve bunun bir göstergesi olan karotis-femoral nabız dalga hızı üzerinde çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Bu test komplikasyonsuz hipertansiyon hastalarında artmış kardiyovasküler mortalite ve morbidite ile ilişkili bulunmuştur ancak henüz yeterince yaygınlaşmamıştır (30) .

Hipertansiyona bağlı böbrek hasarı çeşitli bulgularla kendi gösterebilir. Klinikte son dönem böbrek yetmezliğinden, artmış üre kreatinin değerleri veya albuminüri/mikroalbuminüri ile prezente olabilir. Günümüzde böbrek fonksiyonlarının en iyi göstergesi glomerüler filtrasyon hızıdır (GFR Glomerular Filtration Rate). GFR nin 60 mml/dak altında olduğunda serum kreatinin düzeyleri normal sınırlarda olmasına rağmen böbrek yetersizliğinden söz edilebilir. Glomeruler filtrasyonun azalması yanı sıra, üriner albumin ve protein atılımının artışı ile karakterize glomerul filtrasyon bariyerinde hasar gelişebilir. Hipertansif hastalarda mikroalbuminüri kardiyovasküler olayları öngörmektedir.

Mikroalbuminüri spot idrar örneğinde çubuk testi ile bakılabilmektedir. EHS/ESC tüm hipertansif hastalarda glomerüler filtrasyon hızının belirlenmesini ve idrarda çubuk testi ile idrarda protein araştırılmasını önermektedir (12).

Hipertansif retinopati günümüzde daha az görülmesine rağmen hala önemli bir sorun oluşturmaktadır. Fundoskopi sırasında saptanan hafif dereceli retinopatinin prognoz üzerinde çok etkisi olmadığı düşünülmekte ancak genç ve hipertansiyonu yeni başlayan hastada görülmesi sekonder hipertansiyon nedenlerini düşündürmesi açısından anlamlı olabilir. Esansiyel hipertansiyonu olanlarda ileri dereceli retinopati kardiyovasküler risk artışı ile ilişkilidir. Göz hasarı direkt oftalmoskopi, retina fotoğrafları veya retinal anjografi ile araştırılabilir (31) .

## **2.2 DİYABETES MELLİTUS**

Tip 2 diyabet gerek yaygınlığı gerekse neden olduğu akut ve kronik komplikasyonlardan dolayı günümüzde hala en önemli mortalite ve morbidite nedenlerinden biridir. Tip 2 diyabetliler, tüm diyabetiklerin yaklaşık %80'ini oluşturmaktadır (32). Uzun sürebilen asemptomatik bir dönem çoğunlukla mevcuttur. Yakınmalar genellikle 45 yaş civarında başlar. İlk tanı konulduğunda kronik komplikasyonlar çoğu zaman vardır (33).

### **2.2.1 Epidemiyoloji**

Diyabet sinsi seyirli bir hastalık olduğundan prevalansının saptanması da güçlük yaratmaktadır. Hemen hemen tüm toplumlarda görülmesine karşın diyabet prevalansı ırka bağlı olarak anlamlı farklılıklar göstermektedir. Papua Yeni Gine'deki kabilelerde, Eskimolar arasında veya Çin'de % 1 olan prevalans, Avustralya yerlilerinde, Naurulularda veya Arizona'daki Pima Kızılderililerinde % 20-45'e kadar çıkabilmektedir (34). Bugün yeryüzünde diyabet prevalansı en yüksek topluluk Pima yerlileridir. Aksine, Alaska yöresi Eskimolarında prevalans oldukça düşüktür. Hastalık ilk yıllarda genellikle asemptomatik seyrettiğinden, gelişmiş ülkelerde bile diyabetiklerin bilinmeyen diyabetlilere oranı 2/1'dir. Dünya Sağlık Örgütü 'nün yaptığı çalışmalara göre 100 milyon civarındaki diyabetli sayısının

önümüzdeki on yılın sonunda 200 milyona ve 2025 yılında da 300 milyona ulaşması beklenmektedir (34,35).

Amerika'da 20–74 yaş grubunda toplumda diyabet prevalansı %6,6 bulunmuş ve bilinmeyen Diyabet olgularının oranının %50 civarında olduğu bildirilmiştir (36). Ülkemizde ise 1997–1998 yıllarında yapılan “Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması (TÜRDEP)”na göre 20–80 yaş grubunda diyabet sıklığı %7,2 olarak bulunmuştur (37). Tip 2 diyabetes mellitus genel olarak orta yaş grubunun ve yaşlıların hastalığıdır. Ancak, son yıllarda genç erişkin ve adolesan yaş gruplarında da sıklığı artmaktadır (38).

### 2.2.2 Sınıflama

WHO, 1985 yılında diyabet hastalığını insüline bağımlı diyabet (IDDM) ve insüline bağımlı olmayan diyabet (NIDDM) olarak ayırmış ve klinik bir sınıflama yapmıştır. Ancak bu sınıflamanın sınırlayıcı yönleri söz konusuydu. Çünkü diyabet heterojen bir hastalıktır; iki sınıf arasında ve kendi içlerinde etiyolojik ve fenotipik farklılıklar söz konusudur (39).

1998 yılında ADA (Amerikan Diyabet Birliği) etiyolojik bir sınıflama önermiştir (39).

**I-Tip 1 Diyabet:** ( Beta hücre yıkımı, çoğunlukla mutlak insülin eksikliği)

**A:** immünolojik

**B:** idiyopatik

**II-Tip 2 Diyabet:** insülin direnci veya insülin salgı bozukluğu neden olabilir.

**III- Diğer Spesifik Tipler**

**A:** Beta hücre fonksiyonunda genetik defekt

**B:** İnsülin etkisinde genetik defekt

**C:** Ekzokrin pankreas hastalıkları

**D:** Endokrinopati

**E:** Enfeksiyonlar

**F:** İmmün Diyabetin bilinmeyen formları

**G:** İlaç ya da kimyasallara bağlı

**H:** Diyabetle bazen birlikteliği olan genetik sendromlar

**I:** Gestasyonel Diyabet

### 2.2.3 Tanı

Amerikan Diyabet Birliği'ne göre diyabet tanısı, açlık kan şekerinin venöz plazmada ardışık en az iki ölçümde 126 mg/dl veya üzerinde olması ile konur . Ayrıca günün herhangi bir saatinde açlık ve tokluk durumuna bakılmaksızın venöz plazmada ölçülen kan şekerinin 200 mg/dl'nin üzerinde olması ve buna polidipsi, poliüri, polifaji, kilo kaybı gibi diyabet semptomlarının eşlik etmesi de tanı koymak için yeterlidir (40) (Tablo 2.7).

Tablo 2.7 Diyabetes mellitus'un tanı kriterleri

**1. Diyabete özđü semptomlara ek olarak günün herhangi bir saatinde ölçülen plazma glikoz değerinin  $\geq 200$ mg/dl olması**

**Diyabet semptomların varlığı: poliüri, polidipsi, açıklanamayan kilo kaybı**

---

**2. Açlık plazma glikoz değerinin  $\geq 126$ mg/dl olması: En az 8 saatlik tam açlık sonrası**

---

**3. Oral glikoz tolerans testi sırasında 2. saat plazma glikoz düzeyinin  $\geq 200$ mg/dl olması**

Açlık plazma glikoz düzeyi 100–125 mg/dl arasında olan hastalarda “Bozulmuş Açlık Glisemisi” söz konusu olup, bu hastalarda Oral Glikoz Tolerans Testi (OGTT) yapılarak diyabet tanısı konulur. Testin 2. saatinde kan şekerinin 200 mg/dl ve üzerinde olması diyabet tanısı koydurur (40) (Tablo 2.8).

Tablo 2.8 Glikoz Toleransının Sınıflaması (ADA 2004)

**Açlık Plazma Glikozu Normal < 100 mg/dl**

---

**Bozulmuş açlık glikozu  $\geq 100$  mg/dl ve < 126 mg/dl**

---

**Diyabet  $\geq 126$  mg/dl**

---

**OGTT sırasında 2. saat plazma glikozu**

**Normal < 140 mg/dl**

**Bozulmuş glikoz toleransi  $\geq 140$  ve < 200 mg/dl**

**Diyabet > 200 mg/dl**

### **OGTT ENDİKASYONLARI :**

Tarama testlerinde normal sınır değerlerinin üstünde kan glikoz düzeylerinin bulunması

1. Diyabet ve gestasyonel glikoz intoleransının araştırılması amacı ile
2. Obezite ve ailede diyabet öyküsü bulunan bireyler
3. Ailesinde MODY ( Maturity-Onset Diabetes of the Young ) tipi diyabet bulunan bireyler
4. İri bebek (doğum tartısı > 4 kg) doğuran kadınlarda
5. Açıklanamayan nöropati, retinopati, erken ateroskleroz, koroner damar hastalığı veya periferik damar hastalığı olanlar
6. Operasyon, stres , travma, infarktüs, diyabetojenik ilaç kullanımı veya gebelik esnasında hiperglisemi yada glikozüri saptanan vakalarda, bu olaylar geçtikten sonra
7. Sendrom X düşünülen vakalarda
8. Reaktif hipoglisemiye uyan yakınmaları olan kişiler (41)

### **2.2.4 Patogenez**

Tip 2 diyabet patogenezinde beta hücre fonksiyon bozukluğu, insülin direnci ve hepatik glikoz üretimi artışı gibi üç ana metabolik bozukluk rol oynar. Primer defekt olarak insülin direnci ve /veya insülin eksikliği ön plandadır (33, 34).

Tip 2 diyabette primer patolojinin beta hücre fonksiyon bozukluğu veya insülin direnci olmasında yaş, etnik farklılıklar, obezite ve diyabetin heterojenitesinin kısmen de olsa belirleyici olduğu ileri sürülmektedir (42). Hem insülin direnci hem de bozulmuş insülin



sekresyonu Tip 2 diyabetin patogeneğinde genetik olarak kontrol edilen faktörler olup bunlardan hangisinin öncelikli rol oynadığı henüz açık değildir. Aile öyküsü hemen hepsinde olmasına karşın hastalık henüz tek bir genetik zemine oturtulamamıştır. Yine de Tip 2 diyabetin çoğu formları genetik yüklülük ile ilişkilidir. Son yıllarda bunlara eklenen dördüncü bir görüş, primer defektin hiperinsülinemi olduğu ve insülin direncinin hiperinsülinemiye bağlı olarak oluştuğu hipotezidir. Hiperinsülineminin nonoksidatif glikoz kullanımını veya glikojen sentezini bozarak tıpkı Tip 2 diyabette olduğu gibi insülin direncine yol açabileceği ileri sürülmektedir (43).

### **Beta Hücre Fonksiyon Bozukluğu**

Açlık glikoz düzeyi 80 mg/dl'den 140 mg/dl'ye yükseldiğinde insülin düzeyi 2–2,5 kat artar. Açlık glikoz düzeyi 140 mg/dl'yi geçtiğinde ise beta hücresi daha fazla insülin salgılayamaz. Sonuçta açlık hiperglisemisi arttıkça insülin salgısı da kademeli olarak azalmaya başlar. insülin salgısındaki bu azalmaya karşılık hepatik glikoz üretimi artmaya başlar ve açlık kan glukoz seviyesinin yükselmesine katkıda bulunur. 250–300 mg/dl arasındaki açlık kan glukozu düzeyinde ise insülin salgısı ciddi olarak azalır (41).

### **Hepatik Glikoz Üretiminde Artış**

Diyabetes mellitus patogeneğinde üçüncü ana metabolik bozukluktur. Karaciğerde glikoz yapımı glikojenoliz veya glikoneogenez yoluyla oluşur. Hepatik glikoneogenezdeki artışın nedeni henüz kesin olarak bilinmemekle birlikte hiperglukagonemi ve laktat, alanin ve gliserol gibi glikoneojenik prekürsörlerin artışı söz konusudur. Sonuçta açlık hiperglisemisine neden olur. Hatta açlık hiperglisemisinin tamamının karaciğer glikoz yapımındaki artışa bağlı olduğu kabul edilmektedir. Hepatik glikoneogenez artışının diyabetiklerde primer defekt olduğunu gösteren pek az bulgu vardır. Bu faktörün sekonder olay olduğu ancak glikoz toksisitesini daha da arttırdığı düşünülmektedir (41).

## **İnsülin Direnci**

İnsülin direnci, belli bir konsantrasyondaki insüline subnormal bir biyolojik yanıt alınması veya glikoz homeostazisinde insülinin beklenen etkisinin bozulması ve insüline verilen yanıtta eksiklik olarak tanımlanabilir (44). İn vivo ortamda, plazma insülini belirli bir kan şekeri düzeyine göre bulunması gereken konsantrasyonun çok üzerinde (hiperinsülinemi) ise insülin direncinden bahsedilir. Metabolik açıdan insülin direnci, insülinin hücre düzeyindeki metabolik olaylara etkisinin azalması veya insüline karşı hücre düzeyinde normaldeki duyarlılığın azalması olarak tarif edilebilir. Klinik açıdan ise kişinin günlük metabolik işlevlerini fizyolojik olarak sürdürebilmesi için pankreastan salgılamak zorunda olduğu insülin miktarını aşan düzeyde insülin üretmek ya da kullanmak zorunda kalmasıdır. Normalde insülin karaciğerde glikoneogenezi ve glikojenolizi inhibe ederek hepatik glikoz üretimini baskılar. Ayrıca glikozu kas ve yağ dokusu gibi periferik dokulara taşıyarak burada ya glikojen depolanmasını ya da enerji üretmek üzere okside olmasını sağlar. İnsülin direncinde insülinin karaciğer, kas ve yağ dokusundaki bu etkilerine karşı direnç oluşarak hepatik glikoz supresyonu bozulur. Kas ve yağ dokusunda da insülin aracılığı ile olan glikoz kullanımını azalar. Tip 2 diyabetes mellitus üç evreye ayrılır :

**Preklinik evre:** Beta hücre fonksiyonları nispeten normal olduğundan bu evrede, periferdeki insülin direnci normale göre daha fazla insülin salınarak (hiperinsülinemi) aşılmaya çalışılmakta ve böylece bir süre normal glikoz toleransı sürdürülmektedir. Bu dönemde kan glikozu normal düzeydedir. OGTT normaldir (44).

**Bozulmuş glikoz toleransı dönemi:** Aşırı çalışan beta hücrelerinde bitkinlik ve salgı yetmezliği gelişir. OGTT patolojik olmuştur. Açlık kan glikoz normal olduğu halde OGTT'de ikinci saat değeri 140 mg/dl'nin üstüne çıkmaktadır. Bu dönemde de hiperinsülinemi devam etmekle birlikte periferik direnci aşmamaktadır. Özellikle bol karbonhidratlı yemeklerden sonra poliüri ve polidipsi gelişebilir. Bu dönemde koroner arter hastalığı için risk faktörleri olan hipertansiyon, hipertrigliseridemi, HDL-kolesterol düşüklüğü sık görülür ve bu nedenle makrovasküler komplikasyonlar gelişebilmektedir. Preklinik ve bozulmuş glikoz toleransı evrelerinin ikisine birden "kompanse periferik insülin direnci" dönemi denir. Kompense dönemde insülin direncine sebep olan non-genetik faktörler

azaltılabilirse aşikar diyabet ortaya çıkışı da geciktirilebilir. Kompanse dönemden aşikar diyabete geçişin ortalama 10-20 yıl olduğu düşünülmektedir (44).

**Aşikar diyabet:** Bu döneme geçişte üç önemli mekanizma işler. İlki ve en önemlisi beta hücre sayı ve salgı fonksiyonunda azalmadır. Bunu genetik belirlese de, hiperglisemi ve artmış yağ asitlerinin toksik etkisi de beta hücre fonksiyonlarını bozabilmektedir. İkinci mekanizma karaciğer glikoz üretiminin artmasıdır ki bu bozulmuş glikoz toleransı döneminde genelde normaldir. Üçüncü mekanizma ise periferik insülin direncinin giderek artmasıdır. Aşikâr diyabet döneminin başlangıcında insülin salgı yedeği yeterli olduğu için diyet ve oral anti diyabetik ajanlar yeterli olmaktadır. Bu dönem değişken olmakla beraber uzun yıllar sürer. Beta hücre yedeği zamanla azaldığında insülin tedavisine ihtiyaç duyulur (45).

#### **2.2.4 Komplikasyonları**

Diyabetes mellitusun komplikasyonları aşağıda akut ve kronik olarak sınıflandırılmıştır.

##### **A) Akut (metabolik) komplikasyonlar:**

- Diyabetik ketoasidoz
- Hiperosmolar non-ketotik koma
- Laktik asidoz koması
- Hipoglisemi koması

##### **B) Kronik (dejeneratif) komplikasyonlar:**

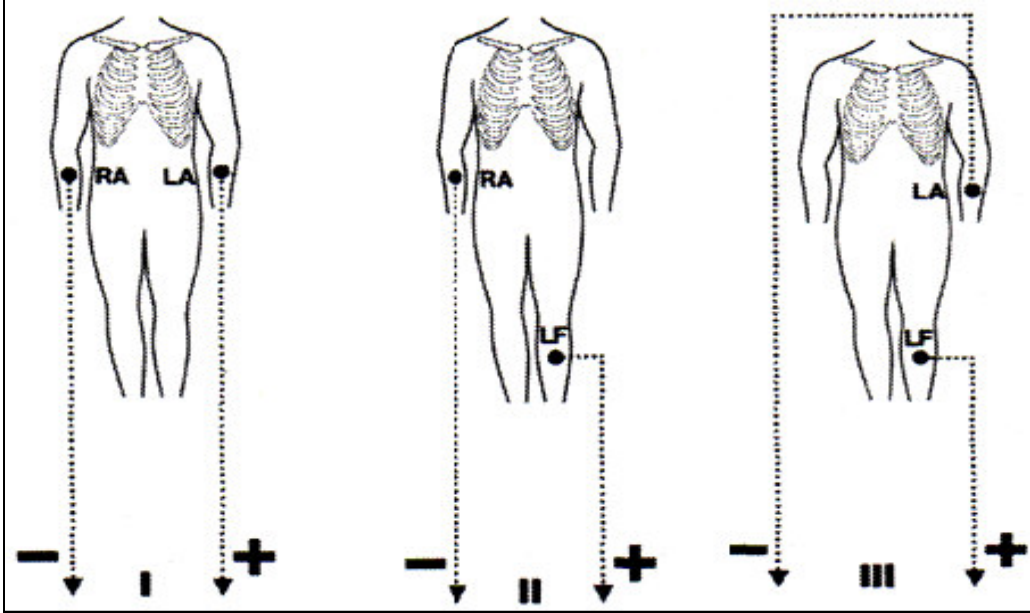
- 1) Makrovasküler komplikasyonlar:
  - Kardiyovasküler hastalıklar
  - Serebrovasküler hastalıklar
  - Periferik damar hastalığı
- 2) Mikrovasküler komplikasyonlar:
  - Diyabetik nefropati
  - Diyabetik retinopati
  - Diyabetik nöropati

### 2.3. ELEKTROKARDİYOGRAFI

Kalbin primer uyarı odağı, vena kava superiyor ile sağ atriyum kavşağı dolayındaki terminal sulkusa yerleşik, sinoatriyal (SA) düğümdür. SA düğüm ön, orta ve arka internodal yollar aracılığı ile atrioventrikül (AV) düğüme bağlanır. Atriyal septumun arka taban kesimi, koroner sinüsün ağzı ve triküspid iç küspisi arasında bulunan AV düğümü; His dalını oluşturarak ventriküllere doğru uzanır. His dalı, endokard altında ilerleyerek sağ ve sol ventriküllere giren, sağ ve sol dallara ayrılır. Sol ventrikül dalı, ön fasikül ve arka fasikül adı verilen iki iletim demetini oluşturarak yayılır. Sağ ventrikül dalı ile sol ventrikül dalının ön ve arka fasikülleri, Purkinje lifleri adı verilen karmaşık bir ağ yaparak son bulurlar. Purkinje lifleri, endokard altında ilerleyerek, miyokardı delip giren fibrillerden oluşur. SA düğüm tarafından üretilen uyarı ön, orta ve arka internodal yollar aracılığı ile önce sağ atriya, ardından atriyal septuma ve son olarak sol atriya yayılır. Böylece sol atriyumun depolarizasyonu, sağ atriyumunkinden daha sonra oluşur. Atriyum depolarizasyonunun EKG'deki karşılığı P dalgasıdır. Atriyum repolarizasyonunu yansıtan Tp dalgası, genellikle QRS içine girer ve seçilemez. Atriyum depolarizasyonunu gerçekleştirerek internodal yollar aracılığı ile AV düğüme varan uyarı, düğümün orta kesiminde yavaşlar ve düğümün alt kesiminde yeniden hızlanmaya başlayarak Purkinje liflerinde en yüksek değere ulaşır. EKG'deki PR, SA düğümden kaynaklanan uyarının ventriküllere ulaşması için geçen süreyi gösterir. Uyarı daha sonra sağ ve sol dallarla ventriküllerde yayılır. Uyarı ya da depolarizasyon, ventrikül duvarında, endokarddan epikarda doğru ilerler. Ventrikül depolarizasyonunu yansıtan EKG dalgaları QRS'si oluştururlar. QRS süresi uyarının ventriküllerde yayılma süresini yansıtır. QRS bileşimini izleyen T dalgası, ventrikül repolarizasyonunu yansıtır (46).

Elektrotların yerleştirildikleri yere göre değişmek üzere; bipolar taraf derivasyonları, gövdenin iki noktası arasındaki potansiyel farkını, unipolar taraf derivasyonları ve göğüs derivasyonları ise belirli bir noktadaki potansiyeli farklarını gösterirler. Temelde, EKG aygıtının negatif ucuna bağlı elektrodun sağ kola, pozitif ucuna bağlı elektrodun ise sol kola yerleştirilmesi ile elde edilen bipolar taraf derivasyonu; DI'dir. Bu derivasyon, iki kol arasındaki potansiyel farkını yansıtır. Elektrokardiyografin negatif ucuna bağlı elektrodun sağ kola, pozitif ucuna bağlı elektrodun ise sol bacağına yerleştirilmesi ile sağ kol ile sol bacak arasındaki potansiyel farkını veren DII oluşturulur. Aygıtın negatif ucuna bağlı elektrodun sol

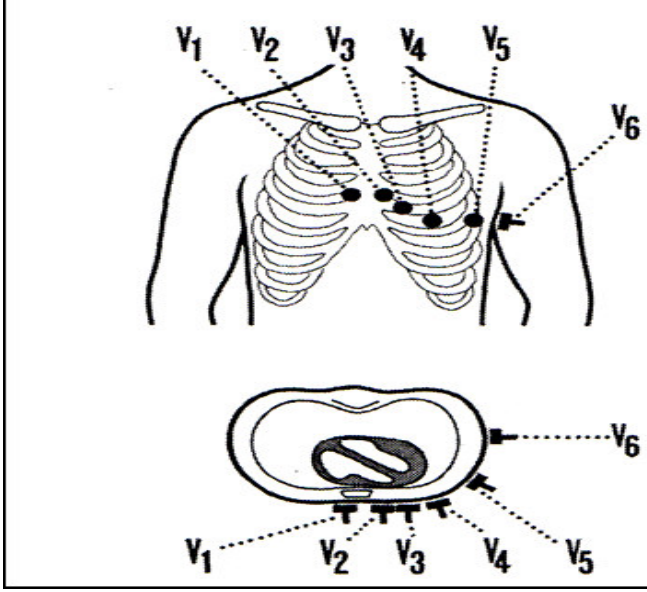
kola, pozitif ucuna bağlı elektrodun ise sol bacağı konması ile oluşan DIII, sol kol ile sol bacak arasındaki potansiyel farkını verir (46) ( Şekil 2.1 ).



Şekil 2.1 Bipolar taraf derivasyonları

Unipolar taraf derivasyonları ise aVR, aVL ve aVF olarak belirtilirler.

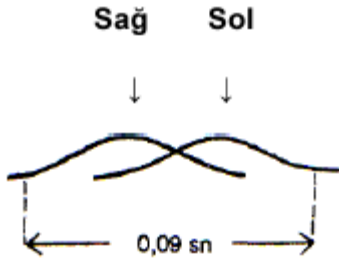
Burada "a" augmented (güçlendirilmiş) ve "V" voltaj sözcüklerinin kısaltmasıdır. Buna karşılık "R" harfi ile sağ kol, "L" harfi ile sol kol, "F" harfi ile ise sol bacağı gösterir. Pozitif uca bağlı gezici elektrod prekordiyumun üzerinde gezdirildiğinde ünipolar göğüs derivasyonları elde edilir. Araştırmacı elektrodun, sternumun hemen sağ yanına ve dördüncü kosta aralığına konması ile V1, sternumun hemen sol yanına ve dördüncü interkostal aralığa konması ile V2, sol orta klavikula çizgisi ile beşinci interkostal aralığının kesiştiği noktaya yerleştirilmesi ile V4 derivasyonları oluşur. V3 derivasyonunun yeri, V2 ile V4' ün tam ortasıdır. V4 noktasından geçen yatay çizginin, ön koltuk çizgisi ile kesişme noktası V5, orta koltuk çizgisi ile kesişme noktası ise V6' yı verir. Sol göğüs yarımındaki elektrod yerlerinin, sağ göğüs yarımındaki karşılıkları kullanılarak V3R, V4R, V5R, V6R derivasyonları elde edilir (46)( Şekil 2.2 ).



Şekil 2.2 Göğüs derivasyonları

### Atriyum Depolarizasyonu

Normalde 0,09 sn kadar süren atriyum depolarizasyonunun 0,00–0,07 sn' lik bölümünde sağ atriyum, 0,03–0,09 sn' lik bölümünde ise sol atriyumun depolarizasyonu olur. Sol atriyumun depolarizasyonu, sağ atriyumunkinden yaklaşık 0,03 sn geç başlar.



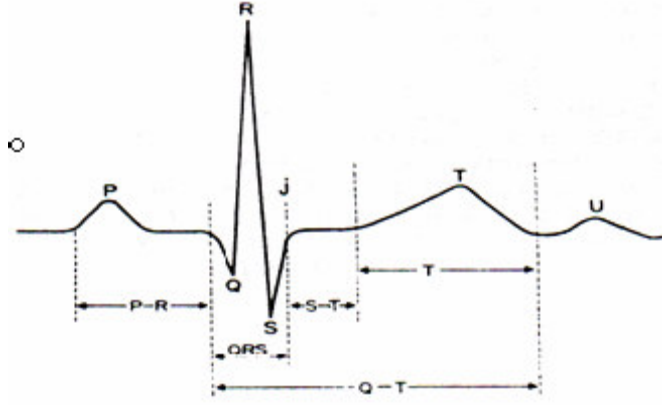
Depolarizasyonun ilk oluştuğu bölgede başlayan atriyum repolarizasyonunu yansıtan ve Tp olarak adlandırılan EKG dalgası P dalgasının tersi yöndedir. Genellikle QRS'in içine giren Tp dalgasını görmek mümkün değildir (46)

Şekil 2.3. P dalgasının bileşenleri

### . 2.3.2 Normal Elektrokardiyogram

EKG' de yer alan dalgaların süreleri ve genlikleri, EKG kâğıdı üzerindeki dikey ve yatay çizgilerin aralıklarından yararlanılarak ölçülebilir. ( iki ince dikey çizgi arası 0,04 sn, iki kalın dikey çizgi arası 0,20 ( 0,04 x 5 ) sn, iki ince yatay çizgi arası 1 mm, iki kalın yatay

çizgi arası ise 5 ( 1x5 ) mm' dir. EKG dalgalarının genlikleri, 1 milivolt 10 mm olacak şekildedir. Rutinde kullanılan EKG çekim hızı 25mm/sn' dir. EKG izoelektrik hat üzerinde sıralanan ve P, Q, R, S, T, U ile isimlendirilen dalgalardan oluşur (Şekil 2.4).



Şekil 2.4 Normal elektrokardiyogram

Atriyumların depolarizasyonunu yansıtan P dalgasının tepesi yuvarlak, sivri ya da çentikli olabilir. Tepecikler arasındaki uzaklık 0.03 sn' yi aşmadıkça çentiklenme normal bir görünümdür. Erişkinlerde P dalgasının genişliği en çok 10 msn olup, genliği 2,5 mm' den küçüktür (46). P dalgası, DI, II ve aVF' de pozitif, aVR' de negatif, aVL' de pozitif/ negatif ya da bifazik, V1' de ise genellikle bifazik ya da negatiftir (45).

### 2.3.2 P Dalga Dispersiyonu

Dilaveris ve ark. tarafından, atriyumlarda sinüs impulslarının homojen ve devamlı olmayan yayılımı hipertansif hastalarda EKG'de P dalga süreleri kullanılarak çalışılmıştır (47). Tüm derivasyonlarda P dalga süresi ölçülerek, maksimum (P maks) ve minimum (P min) süreler arasındaki fark P Dalga Dispersiyonu (PDD) olarak tanımlanmıştır. Çalışma sonucunda P maks ve PDD' nin, idiyopatik paroksizmal atriyal fibrilasyon (PAF) hikâyesi olan hastalarla, sağlıklı kontrol grubuna göre belirgin artmış olduğu gösterilmiştir. P maks değerinin >110 msn ve PDD' nin > 40 msn üzerinde olduğu değerlerin sırası ile % 88-85 duyarlılık ve % 75-83 özgüllükle idiyopatik PAF riskini saptamada kullanılabileceği sonucuna varılmıştır. Heterojen ve değişken atriyal elektriksel aktivitenin varlığı atriyal re-entry oluşumunu artırır. Bu nedenle atriyal fibrilasyon gelişme olasılığını yansıtmaktadır. Bu çalışmadan sonra pek çok araştırmacı, değişik pek çok konuda P dalga süresi ve PDD indekslerini kullanmışlardır. Örneğin; hipertrofik kardiyomyopati, kardiyoversiyonla sinüs

ritmi sağlanan hastalarda kardiyoversiyon sonrası erken ve geç dönemde, hipertansiyon, hipertiroidi gibi pek çok hastalıkta, AF riskini saptamada PDD kullanılmıştır (48, 49, 50, 51). Bunların yanı sıra PDD'nun yaştan, sol atriyum boyut ve volümünden, sistolik ve diyastolik fonksiyonlardan etkilendiğini gösteren kanıtlar mevcuttur (52, 53). Sol atriyum volümünün artması kavite içi basıncı ve atriyum duvarları üzerindeki gerimi arttırır. Buna bağlı olarak atriyal miyokardiyal fibrillerde disorganizasyon ve fibrozis oluşur. Fibrozis varlığında atriyumda heterojen alanlar oluşur ve bu direkt olarak P max da ve P dispersiyonunda artış kendini gösterir. Hipertansif hastalarda artmış sempatik aktivite ve renin-anjiotensin-aldosteron sistemi aktivitesinin miyokardiyal fibrozisi arttırarak PDD'nu arttırdıkları gösterilmiştir (54). Dağlı ve ark. yapmış oldukları çalışmada beta blokajın PDD'nu azaltabileceğini göstermişlerdir (55).

Hipertansiflerde sol ventrikül sertliğinin arttığı ve gevşemesinin bozulduğu durumlarda olasılıkla sol atriyal basınçların artmasına ve nörohumoral aktivasyonuna bağlı P dalga dispersiyonunun arttığı Doğan ve ark. tarafından 2003 yılında yayımlanan araştırmada gösterilmiştir (56). Diyabetik hastalarda da hipertansiyon olmaksızın P dalga dispersiyonun artabileceğine dair bulgular mevcuttur (57). Nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte olasılıkla kronik hipergliseminin yol açtığı miyokard hasarına bağlı gelişen bu durum diyabetik hastalardaki artmış AF riskinden sorumlu olabilir (57).



## 2.4. DİYASTOLİK DİSFONKSİYON

Transtorastik ekokardiyografi kolay uygulanabilir, teşhis ve takipte çok faydalı olan, tekrarlanabilir ve ucuz bir tetkiktir. Özellikle son yıllarda giderek yaygın kullanılan doku Doppler tekniğinin de eklenmesi ile diyastolik disfonksiyonların değerlendirilmesi daha niceleyici olarak yapılmaya başlanmıştır. Diyastolik fonksiyonları değerlendirmede konvansiyonel transmitral ve pulmoner ven nabız dalgalı Doppler ( Pulsed wave Doppler = PWD )akımlarının incelenmesi klasik metot olarak kabul edilmektedir (58).

### Mitral Akımın Doppler ile Analizi

Doluş basınçlarının ölçülmesinde en doğru sonuçların alındığı standart yöntem kalp kateterizasyonudur. Bu yöntem girişimsel olması ve her hastaya uygulanamaması, zor ve pahalı bir işlem oluşu takip amacıyla tekrarının mümkün olmayışı gibi nedenlerle pratikte kullanım alanı kısıtlı kalmıştır. EKO ise kolay uygulanabilir, tekrarlanabilir, güvenilir ve zararsız oluşu ile gerek tanı gerekse takipte kullanılabilir. Nabız dalgalı Doppler (ND Doppler) kullanılarak transmitral akım hızlarının kaydı ile sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesi ilk kez 1982 de Kitabake ve ark. tarafından uygulanmıştır (59).

ND Doppler mitral akım paternini değerlendirmek açısından en uygun pozisyon Doppler dalgalarına paralel düşmesi nedeni ile apikal 4 boşluk ve 2 boşluk görüntüleridir. Kayıt esnasında alınan örnekleme volumün mitral kapakçık uçlarına denk gelen noktadan alınması önerilmektedir (58).

Mitral akımın ND Doppler analizinde 4 dönem izlenmektedir. Bu dönemler sırasıyla; izovolümetrik relaksasyon, hızlı doluş, diyastasis ve atriyal katkı'dır (58).

#### 1. İzovolümetrik Relaksasyon Dönemi (IVRZ)

Sistolün geç ejeksiyon fazında, ventrikül içinde hızla basınç düşmesi olur. Ventrikül içi basınç aort sistolik basıncının altına indiğinde aortik kapak kapanır. Ancak bu esnada ventrikül içi basınç hala sol atriyum basıncından yüksek olduğu için mitral kapak kapalıdır. Ventrikül içi hacim sabit kalırken miyokardın relaksasyonu ile basınç azalması devam eder ve bir süre sonra ventrikül içi basınç sol atriyum basıncının altına düşüp mitral kapağın açılmasına neden olur. Aort kapağının kapalı olduğu ve mitral kapağın açılmasına kadar

devam eden bu döneme izovolümik veya izovolümetrik gevşeme fazı denir. Mitral kapağın tam açılmasına kadar süren bu dönem normal insanlarda 90–110 msn arasındadır. Diyastolik disfonksiyonda genellikle sol atriyal doluş basıncı artmadan ve E / A oranı değışmeden gözlenen ilk bozulma işareti IVRZ uzamasıdır (58).

## **2. Hızlı Doluş Dönemi**

Hızlı doluş fazı mitral kapak açılması ile başlar ve ventrikül içi basınç sol atriyum basıncına eşitlendiğinde veya bunu geçtiğinde sona erer. Mitral kapağın açılması ile birlikte sol ventriküle hızla kan doluşu olur. Bu dolum birkaç mmHg atriyoventriküler basınç farkı ile pasif olarak gerçekleşir. Ancak atriyoventriküler kan akımının hızı; atriyoventriküler basınç farkı yanında, her iki boşluğun kompliyanslarına / esneyebilirliğine ve ventrikül gevşemesine bağlıdır ve bu faktörler sol ventrikül erken diyastolik doluşunda sol atriyum basıncından çok daha önemli yere sahiptir. Her ne kadar pasif doluş fazı olarak adlandırılrsa da ventrikül gevşemesi enerji gerektiren bir süreçtir ve bu fazda ATP harcanır. Sol atriyum basıncı kanın sol ventriküle geçmesi ile azalır ancak ventrikül gevşemesi sayesinde, ventrikül basıncı da kan doluşunun başlamasının hemen sonrasında birkaç mmHg düşer, en düşük değerlerine ulaşır ve hızlı doluş devam ettirilir. Kan sol ventriküle geçtikçe ventrikül içi basınç artmaya başlar. Başlangıçta dengelenebilen basınç değeri miyokard gevşemesinin de azalması ile hızla yükselmeye başlar. Sol atriyum basıncındaki düşüş, sol ventrikül basıncındaki artış sonucunda atriyoventriküler basınç farkı ve dolayısıyla kanın sol ventriküle doluşu giderek azalır. Normalde sol ventrikül diyastolik doluşunun yaklaşık olarak %80' i bu safhada olmaktadır (58).

## **3. Diyastasis**

Hızlı doluş sonrası sol atriyum ve sol ventrikül arasındaki basıncın eşitlenmesi halinde akımın en aza indiği dönemdir ve yavaş doluş fazı olarak tarif edilir.

## **4. Atriyal Katkı**

Diyastolun sonuna doğru atriyum kasılarak içinde kalan sol kanı sol ventriküle atar. Nabız dalgalı Doppler de oluşan dalga A dalgası olarak adlandırılır. A dalgası; akım hızı, süresi ve hız-zaman integrali olarak değerlendirilir. Normalde dolumun %15–20 si bu şekilde gerçekleşmektedir. Atriyal fibrilasyon varlığında bu katkı ortadan kalkar (58).

## Mitral Akım Paternleri

Örnekleme volumünün mitral kapakçık uçlarına yerleştirilmesi ile elde edilen ND Doppler kaydında 5 farklı formda mitral kapak akımı saptanabilir (Şekil 2.5).

### 1. Normal Patern

Genç ve sağlıklı kişilerde görülen patern olup, E dalgası akım hızı (E)'nin A dalgası akım hızı (A)'na oranının (E / A) 1'den büyük olması ve EDZ'nin (E dalga Deselerasyon Zamanı)  $200 \pm 40$  msn arasında olması ile tanımlanır. Sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu (LVDD) tanısında kullanılan normal değerler 50 yaş üstü ve altı olmak üzere 2 gruba ayrılabilir. 50 yaş altı genellikle E / A oranı  $> 1$ , EDZ  $> 150$  msn ve 50 yaş üstü E / A  $> 0,8$  normal değerler olarak kabul edilir (58).

### 2. Uzamış Gevşeme Paterni (Evre 1 LVDD)

E / A  $< 1$ , gevşeme hızındaki yavaşlamadan dolayı E akım hızında azalma, atriyal katkının artmasına bağlı olarak da A akım hızında artma, EDZ ve İVRZ 'de uzama ile karakterizedir (58).

### 3. Pseudonormal Patern (Evre 2 LVDD)

Gevşemedeki uzamaya esneyebilirlikteki azalmanın da eklenmesi ile ortaya çıkan, sol ventrikülün (LV) doluş basıncının normalin üst sınırını aşmaya başladığı safhadır. Normal PW doppler mitral akım benzediğinden bu paternin normal paternden mutlaka ayırt edilmesi gerekmektedir. Doku Doppler incelenmesinde Em dalgası Am den küçük ve Em 10 sm/sn den kısa ile bu duruma tanı konabilir (58).

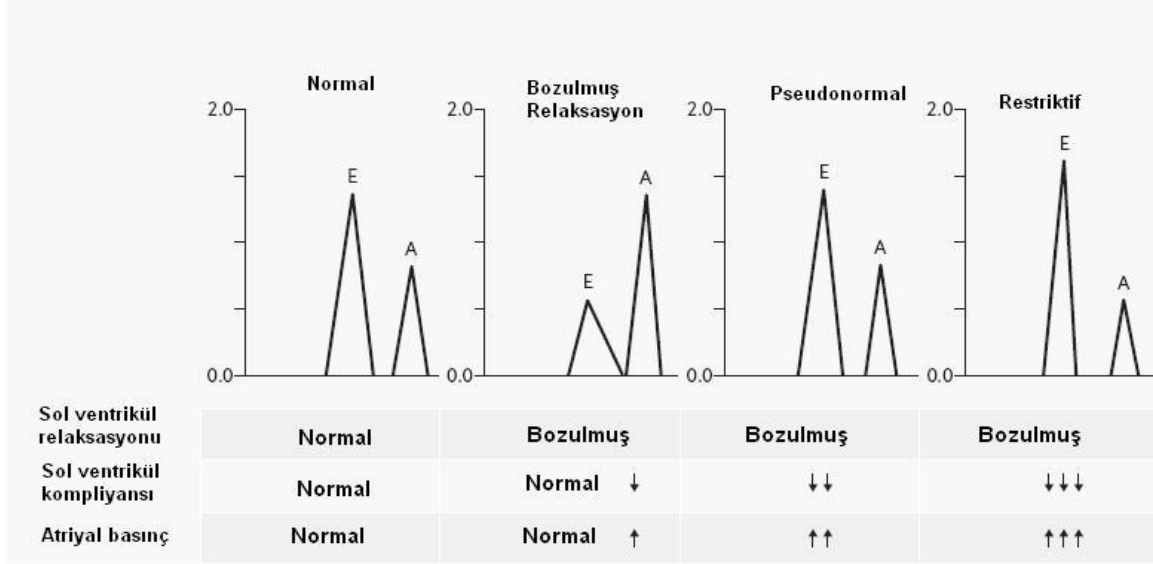
### 4. Restriktif Patern (Evre 3 LVDD)

Sol ventrikülün gevşeme ve esneme özelliğinin kayb olduğu bu safhada miyokard sertlik ve duvar kalınlığında artış ön plandadır. Ventrikül doluş basıncında artma sonucunda sol atriyum basıncında artma ortaya çıkar. Mitral kapağın açılması ile birlikte hızlı ve kısa süreli erken diyastolik doluş oluşur ve bu patern genellikle E akım hızının 1m/sn'den yüksek olması, EDZ'ında kısalma ( $<150$ msn) ile karakterizedir. Atriyal katkı sol ventrikül diyastol sonu basıncının artması nedeni ile azalmıştır ve E / A oranı  $> 2$  olarak izlenir (58).

### 5. İleri Restriktif Patern (Evre 4 LVDD)

İleri derecede düşük esneyebilirlik ile karakterizedir. LV diyastol sonu basıncı ciddi olarak artar ve LV basıncının LA basıncını aşması nedeni ile atriyal akım dalgası yok denecek kadar azalmıştır. Bu safhada atriyumdaki yüksek basıncın bir sonucu olarak ortaya çıkan

fibrozis nedeni ile atriyal sistolik yetersizlik vardır. Bu patern sol ventrikül sistolik fonksiyonlarına bağlı olmaksızın kötü prognozla ilişkilidir (58).



Şekil 2.5 Sol Ventrikül Diyastolik Dolum Paternleri (ND Doppler )

Sağlıklı insanlara hiperdinamik durumlarda görülebilen hızlı gevşeme ile seyreden restriktif paterni taklit eden normal bir varyasyonun, mutlaka restriktif paternden ayırt edilmesi gerekmektedir. Yaş, kalp hızı, PR intervali, art-ön yükte fizyolojik değişiklikler ve solunum; mitral akım ND Doppler ölçümlerinde değişiklik yapabilirler bu nedenle bu yöntem sağlıklı neticeler vermeyebilir. Doppler kayıtlarının düzgün alınması için hastanın çok derin nefes almaması gereklidir ve kayıtlar ekspiriumun sonunda alınmalıdır (58).

Yaş ilerledikçe LV duvar kalınlığının artması, gevşeme ve esneme fonksiyonlarında fizyolojik azalmaya bağlı olarak diyastolik fonksiyonlarda azalma ortaya çıkar. Bu nedenle 50 yaş üstü  $E / A > 0,8$  normal değerler olarak kabul edilir (58).

Birden fazla faktörden etkilendiği için mitral akımın ND Doppler analizi ile her zaman LV diyastol sonu basıncı ile ilgili tam ve doğru bilgileri verememektedir. Bu nedenle yeni parametreler araştırılmaktadır (58).

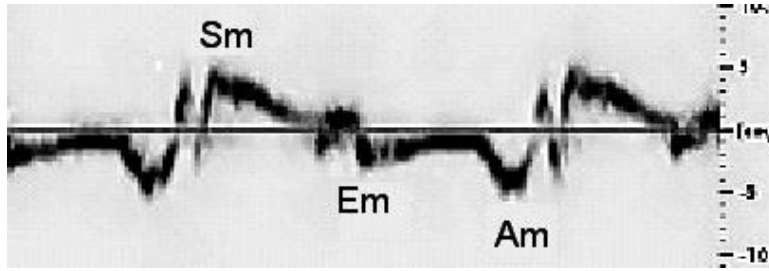
### Doku Doppler (Tissue Doppler) Görüntüleme

Doku Doppler görüntüleme (DDG) konvansiyonel pulsed doppler tekniğinin modifiye bir şeklidir. Temel prensibi örnek volümün konulduğu miyokard alanına ait olan sistolik ve diyastolik hareket hızlarının görüntülenmesidir. Diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesinde özellikle ND doku Doppler kullanılmaktadır (60). ND doku Doppler

metodu ile bir kardiyak siklus boyunca mitral anulusta oluşan sistolik (Sm), erken diyastolik (Em veya E') ve geç diyastolik (Am) dalgaları görüntülenir (Resim 2.1) (60).

ND doku Doppler'de dalga hızları bazal ve lateral segmentlerde daha fazla iken apekse doğru gidildikçe sistolik ve diyastolik dalga hızlarında azalma gözlenir (61). Diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesinde ise özellikle mitral anulusun septum ve lateral duvar ile kesiştiği miyokard bölgelerinin LV'ün global diyastolik fonksiyonlarını yansıttığı saptanmıştır (60). Bunun dışında yaş ile birlikte Em de azalma gözlenebilir ancak 10cm/sn altındaki değerlerde relaksasyon bozukluğundan söz edilebilir. E/Em oranı da diyastolik disfonksiyon tanısında kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda pulmoner kapiller kama basıncının (PWCP) bu oran ile korele olduğu saptanmıştır. Oran 9-14 arasında olduğunda PWCP nin sınırdaki yüksek olduğu söylenebilir.

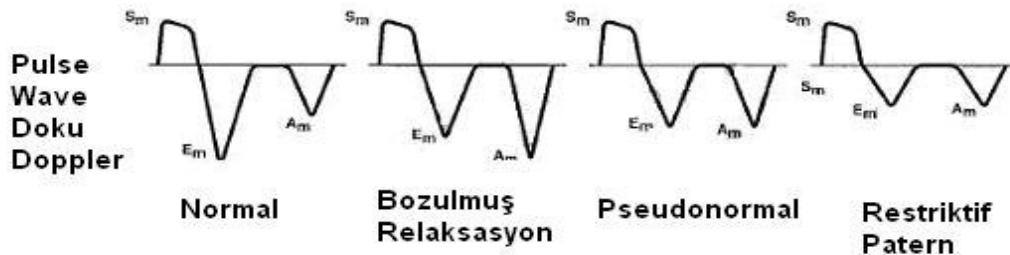
Şu anki bilgilerimize göre oran 8'in altında olduğu zaman PWCP nin normal olduğunu, 15 veya üzerindeyse yükselmiş (>15 mmHg) olduğunu söyleyebiliriz (61). Restriktif paternde ise



E / A > 2 olmasına rağmen, hem Em hem de Am hızları birlikte giderek azalır ( Şekil 2.6).

Şekil 2.6 Mitral anulus doku Doppler kaydı

Çalışmaların sonucunda ND doku Doppler incelemenin önyükten bağımsız olduğu gözlenmiştir (67). Elde edilen diyastolik hızların sadece sinüs ritmindeki hastalarda değil atriyal fibrilasyonu olan hastalarda da diyastolik disfonksiyonu saptamada faydalı olduğu saptanmıştır (64), bu nedenle ND doku Doppler yönteminin kalp hızı ve kalp ritminden bağımsız bir metot olduğu düşünülmektedir.



Şekil 2.7 Doku Doppler Paternleri

## 2.5 DİYABETİK KARDİYOMİYOPATI

Diyabet en sık olarak iskemik kardiyomiyopati ve sol ventrikül disfonksiyonu olmak üzere kardiovasküler komplikasyonlarda artış ile ilişkilidir. Aynı zamanda diyabet esas olarak hipertansiyon ve koroner arter hastalığı ile ilişkisinden ötürü kalp yetmezliği ile de bağlantılıdır (65). Ancak primer myokardial bir hasarın bulunduğu “Diyabetik kardiyomiyopati” iskemik, valvüler veya hipertansif kalp hastalığı bulunmayan diyabetik hastalarda miyokardial disfonksiyon varlığının kanıtı olarak kabul edilmiştir (66). Diyabetik kardiyomiyopati varlığı ilk olarak postmortem bulgularla Rubler ve ark. Tarafından 1972’de bildirilmiştir. Diyastolik disfonksiyon, sistolik hasarın öncüsü olan diyabetik kalp hastalığının erken bir işareti olarak tanımlanmıştır (67).

### **Diyabette Diyastolik Disfonksiyon**

Birçok çalışma diyabetli hastalarda LV diyastolik fonksiyon bozukluğu olabileceğini göstermiştir. Regan ve ark. koroner kalp hastalığı ve kalp yetmezliğine ait kanıt bulunmayan normotansif diyabetik hastalarda artmış sol ventrikül diyastol sonu basınç ve normal ejeksiyon fraksiyonu ile birlikte azalmış sol ventrikül diyastol sonu volüm olduğunu göstermişlerdir (68). Burada LV diyastol fonksiyon bozukluğu, diyabetik komplikasyonları, hipertansiyonu ve semptomatik koroner arter hastalığı olmayan hastalarda gösterilmiştir. Diyabetik komplikasyonların veya kardiyovasküler hastalığın olmadığı diyabetik hastalarda mevcut diyastolik anormalliklerin, spesifik diyabetik kardiyomiyopatinin erken fonksiyonel etkisi olduğu düşünülmüştür. Uzamış izovolümik relaksasyon süresi, hızlı diyastolik doluşta bozulma, LV doluşuna artmış atrial destek, dolayısıyla azalmış E/A oranı gibi çeşitli anormallikler karakteristik bulgular kabul edilmiştir (69).

Bazı çalışmalar, diyastolik fonksiyon anormalliklerinin normal sistolik fonksiyona sahip genç tip 1 hastalarda bile olabileceğini belirtmiştir. Diyabetik grupta anlamlı derecede mitral E dalgasında, E/A oranında azalma ve izovolümik relaksasyon hızında artma saptanmıştır. Diyabetik hastaların %69’u diyastolik parametrelerde anormallikler izlenmiştir (70).

Son döneme kadar yapılan çoğu Doppler çalışmalarında psödonormal doluş paterni varlığı saptanmamıştır.

Aslında, preload azaltıcı manevralar (Valsalva manevrası, Gliseril Trinitrat) veya doku Doppler EKO kanıtları kullanılmıyorsa psödonormal doluşun saptanması kolaylıkla gözden

kaçırılabilir. Yakın dönemde yapılan çalışmalarda asemptomatik, normotansif tip 2 diyabetiklerde psödonormal diyastolik disfonksiyon varlığı %17-28 olarak rapor edilmiştir (71).

### **Diyabetik Komplikasyonlarla İlişki**

LV diastolik disfonksiyon üzerine diyabetik komplikasyonların etkisi birçok çalışmada araştırılmıştır. İlk yapılan çalışmalarda anormallikler özellikle ciddi mikrovasküler komplikasyonları (anlamli proteinüri ve proliferatif retinopati) olan diyabetik hastalarda izlenmiştir (72)

Aynı zamanda diyabetik mikrovasküler komplikasyonların sıklığı ve ciddiyetine bağlı diyastolik fonksiyon anormalliklerinde de büyük artış gösterilmiştir (73–74)

Bu bulgularla, diyabetik mikroanjiopatinin diyabetik kalp hastalığı için zemin oluşturan bir faktör olduğu düşünülmüştür.

### **Diyabetik Retinopati**

Koroner arter hastalığı olmayan diyabetik hastalarda yapılan çalışmalar, yaş-karşılaştırmalı kontrollerle veya retinopatisi olmayan hastalarla karşılaştırıldığında orta- ciddi retinopatili hastalarda LV diyastolik disfonksiyon (daha düşük E/A değerleri) geliştiğini göstermiştir (74, 75). 2001 yılında yayımlanan bir çalışmada, anormal dolum paterni olan hastaların (E/A oranı < 1) normal diyastolik fonksiyonlu hastalarla (%20) karşılaştırıldığında daha yüksek retinopati (%49) oranına sahip olduğu sonucu çıkmıştır (76).

### **Nefropati**

Sampson ve ark, mikroalbuminüri ve proteinüri varlığına bağlı olarak Tip 1 diyabetik hastalarda E/A oranında ciddi azalma saptamışlardır. Proteinüri diyabetik hasta grubunda anlamli derecede yüksek anormal diyastolik fonksiyon (E/A < 1) oranı gözlenmiştir (77). Watschinger ve ark ve Guglielmi ve ark, kontrol ve/veya mikroalbuminürisi bulunmayan hastalarda diyastolik bozulma izlenmezken mikroalbuminürisi olan tip 1 diyabetik hastalarda LV diyastolik disfonksiyonu olduğunu göstermişlerdir (78–79).

## **Diyastolik Disfonksiyon ve Diyabet Süresi**

Spesifik komplikasyonlarla bağlantısı bulunmaksızın LV diyastolik fonksiyonunda bozulmanın diyabetin erken dönemlerinde geliştiğini gösteren kanıtlar birkaç çalışmada saptanmıştır. Aslında diyastolik fonksiyondaki anormallikler, yeni diyabet tanısı konulmuş veya kısa süredir hastalığın olduğu kişilerde bulunmuştur.

Di Bonito ve ark. bir vaka kontrol çalışmasında, E/A oranı kullanarak diyastolik disfonksiyonu belirledikleri çalışmada normotansif, mikrovasküler komplikasyonları bulunmayan ve hastalık süresi 4 yıldan hatta 1 yıldan daha az olan tip 2 diyabetik hastada diyastolik disfonksiyon saptamışlardır (80).

## **Glisemik Kontrol ve Diyastolik Disfonksiyon İlişkisi**

Celentano ve ark. normal glikoz toleransı olan, Dünya Sağlık Örgütü tarafından belirlenmiş oral glikoz tolerans testi ile tanı konulmuş bozulmuş glikoz toleransı olan ve tip 2 diyabetes mellitus bulunan hasta ile çalışmışlardır. Eşlik eden iskemi, vücut ağırlığı ve kan basıncının rolünden bağımsız olarak sadece diyabetli hastalarda değil bozulmuş glikoz intoleransı olan hastalarda da diyastolik disfonksiyonun erken işaretlerini saptamışlardır (81).

Holzmann ve ark doku Doppler görüntüleme ile gerçekleştirdikleri çalışmada; daha önce diyabetes mellitus tanısı konulmamış olan bir popülasyonda plazma glikoz konsantrasyonu, HbA<sub>1c</sub> ve LV diyastolik fonksiyonu arasında sürekli bir ilişki göstermişlerdir. Kardiyak fonksiyonun diyabet eşik değerinin hemen altında glikoz konsantrasyonu ve HbA<sub>1c</sub> değerleri ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir (82). Bu çalışmada normal sınırların üzerinde glikoz ve HbA<sub>1c</sub> değerleri bulunan hastalarda diyastolik disfonksiyon daha sık saptanmıştır.

## **Patogenezi**

Diyabetik hastaların intramyokardial koroner arterlerinde diğer organlarına benzer şekilde değişiklikler izlenmiştir. Damarlarda PAS-pozitif materyal ile endotelial proliferasyon ve subendotelial hyalin kalınlaşma olduğu belirgin konjestif kalp yetmezliği olsun olmasın bazı hastalarda tanımlanmıştır. Kapiller bazal membran kalınlaşması ve kapiller mikroanevrizmalar da diyabetiklerin kalplerinde gözlenmiştir (83–84).

Genç, normotansif tip 1 diyabetiklerde yapılan bir çalışmada diyabetik hastaların %72'sinde küçük damar hastalığı bildirilirken non-diyabetik olgularda oran sadece %12'dir (85).



Kollagen, elastin ve diğerk doku proteinlerini kapsayan ileri glikolizasyon ürünlerin (AGEs) interstisyel birikiminin olduğu kadar miyokarddaki fibrozis ve apoptozun da diyabetik hastaların kalplerinde bulunduğu biyopsi veya postmortem çalışmalarda rapor edilmiştir (86).

Diyabetik myokarda kollagen akümülyasyonunun mekanizması artmış sentezden çok bozulmuş degradasyona bağlı gibi durmaktadır. İnterstisyel anormallikler end-diyastolik sertlikteki artışı olduğu kadar artmış LV kitesini ve dolayısıyla diyastolik disfonksiyonu açıklayabilmiştir (68). Doku anormalliklerinin daha az ilerlemiş formlarında interstisyel değişiklikler zaman içinde belirgin hale gelmeye başlıyor gibi gözükmetedir ve normal sistolik fonksiyonla uyumlu korunmuş hücre morfolojisi ile bağlantılıdır. Potansiyel tanı koydurucu özellik olarak miyokardın anormal akustik yansıması, kalbin ekstrasellüler matriksinde kollagen akümülyasyonun sorumlu olduğu düşünölmüştür (74).

Diyabetik insan myokardındaki anormalliklerin oluşmasında diyabet ve hipertansiyonun birlikte bulunması major faktör olarak kabul edilmiştir. Van Hoeven ve ark otopside sağlanan kalplerde, hipertansif diyabetiklerde izole diyabetlilere ve hipertansiflere göre anlamlı olarak daha sık oranda interstisyel ve yeni oluşmuş fibrozis ve myositolitik nekroz olduğunu göstermişlerdir (87).

### **Diyabette LV Diastolik Disfonksiyonunun Klinik Önemi**

Günümüzde gelişmiş ölkelerde konjestif kalp yetmezliği ana sağlık sorunudur. Birçok epidemiyolojik araştırma toplumdaki hastaların yarısının normal ejeksiyon fraksiyonuna rağmen diyastolik disfonksiyona bağlı kalp yetmezliğine sahip olduğunu belirtmiştir (88).

Bazı epidemiyolojik ve klinik bilgiler diyabetik hastalarda diyastolik anormalliklerin artmış morbidite ve mortaliteye neden olabileceğini belirtmiştir. Framingham çalışmasından sağlanan veriler, diyabetik hastalarda koroner arter hastalığı ve hipertansiyondan farklı olarak konjestif kalp yetmezliği insidansında artış göstermiştir (89). Bu durum, myokardial infarktüs klinik çalışmalarına dâhil edilen hastalarda da gözlenmiştir. Benzer LV sistolik fonksiyon olmasına rağmen diyabetli hastalarda kalp yetmezliği belirtileri ve daha çok diüretik kullanımı ve diyabeti olmayanlara göre daha kötü prognoz mevcuttur. Bu durum için varsayılan açıklama, sol ventrikölün diyastolik disfonksiyonudur (90). Semptomatik diyastolik kalp yetmezliğinin de prognozunun kötü olduğu açıkça belirlenmiştir (91).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### Hasta Populasyonu

Çalışmaya Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji ve Endokrinoloji polikliniklerine Mayıs 2008- Ekim 2008 arası başvuran hastaların dosyaları alınmıştır. Dosyalar taranarak 18–60 yaş arası, bilinen koroner arter hastalığı veya düşündürecek belirti ve bulguları olmayan hipertansiyonu ve/veya Tip 2 diyabetes mellitus'u olan, sinüs ritminde EKG ve EKO çekilen hastalar alınmıştır. EKO'da minimal dereceden daha fazla kapak yetmezliği veya darlığı olanlar, bölgesel hareket kusuru olanlar, ejeksiyon fraksiyonu baskılanmış olanlar, aşikar böbrek fonksiyon bozukluğu olanlar, kronik obstrüktif akciğer hastalığı olanlar, kontrolsüz hipertansiyonu olanlar, EKG de dal bloğu, ST segment değişikliği olanlar, taşikardi veya bradikardisi olanlar, sistemik tutulum ile seyreden kronik hastalığı olanlar, elektrolit düzensizliği olanlar, kalp hızını ve kardiyak ileti hızını etkileyen veya antiaritmik etkisi olan ilaç kullananlar ( b-bloker, non-dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokerleri), EKG lerinde 10 derivasyondan azında P dalgası değerlendirilebilenler çalışmaya alınmamışlardır. Sol ventrikül hipertrofisi gelişmiş hastalar da çalışmadan dışlanmıştır. Hasta dosyalarından hastaların demografik bilgileri, kullandıkları ilaçlar, böbrek fonksiyon testleri, vücut kitle indeksleri, hipertansiyon ve/veya Diyabet süreleri, HbA1c değerleri kaydedilmiştir.

Kontrol grubu olarak atipik yakınmalarla polikliniğe başvuran, risk faktörü olmayan ve yapılan tektiller sonunda kardiyak patoloji saptanmayan benzer yaş aralığında hastalar seçilmiştir.

Değerlendirilen EKG ler 25mm/saniye hızında, 1mV/cm amplitüdünde çekilmiştir. EKG ler büyüteç (5 kat büyütmeli) ve 1/10 mm hassaslıkta ölçüm yapabilen, sıfırlama ayarı olan elektronik cetvel ile araştırma bilgilerini bilmeyen iki araştırma görevlisi doktor tarafından yapıldı ve aritmetik ortalamaları alındı. En az 10 derivasyon analiz edilmesi sonucunda kalp hızı, P dalgası minimal ve maksimal süreleri ölçülmüştür. İki sürenin farkı P dalga dispersiyonu (PDD) olarak kabul edilmiştir.  $PDD \geq 40$  milisaniye patolojik olarak kabul edilmiştir.

Hastaların EKO raporları ve Kardiyoloji Anabilim Dalı Ekokardiyografi laboratuvarının video kayıtları incelenerek ekokardiyografi bilgileri alınmıştır. Sol atriyum boyutları, sol ventrikül sistol sonu ve diyastol çapları, ejeksiyon fraksiyonu, nabız dalgalı Doppler mitral akım hızları, mitral anulus septal ve lateral doku Doppler hızları kaydedilmiştir.

### **Diyastolik Disfonksiyonun Tanımlanması**

Diyastolik disfonksiyon aşağıdaki ölçütlere dayandırılmıştır.

1 ) Konvansiyonel yöntem:  $E/A < 1$  (  $< 55$  yaş için ) veya  $< 0,8$  (  $> 55$  yaş için ),  $EDZ \geq 230$  ms veya  $IVRZ \geq 110$ , 2 ) Doku Doppler yöntemi: Mitral septal anulustan alınan  $Em \leq 8$  cm/sn veya lateral anulustan alınan  $Em \leq 11$  cm/sn olması veya  $E/Em$  oranının 15 katın üstünde olması.

### **Sol Atriyum Volümünün Belirlenmesi**

Sol atriyum volümü ( SoAV ) değerlendirmesinde parasternal uzun eksenenden ölçülen sol atriyum çapı ile birlikte apikal dört boşluktan ölçülen superior-inferior ve median-lateral çaplar da değerlendirmeye alınmıştır. Bu çaplar kullanılarak geliştirilen eliptik volüm ölçümü modeli Pritchett ve ark. yapmış olduğu çalışmada tanımlanmıştır (92). Buna göre SoAV (ml) =  $\pi/6 \times (\text{Çap1} \times \text{Çap2} \times \text{Çap3})$ . Sol atriyal volümün diyastolik disfonksiyon ile ilişkisi sol atriyal çaptan belirgin derecede yüksektir (93). Bunun yansısı sol atriyal volümün vücut yüzey alanına endekslenmesiyle elde edilen Sol Atriyal Volüm İndeksinin (LAVI, Left Atrial Volume Index) kardiyovasküler hastalıkları öngörmede özellikle  $32 \text{ ml/m}^2$  üstündeki değerlerle daha başarılı bulunmuştur (92).

### **İstatistiksel Analiz**

Analiz SPSS 14 istatistik programı kullanılarak yapılmıştır. Sonuçlar ortalama  $\pm$  standart deviasyon olarak verilmiştir. Student T testi ile diyastolik disfonksiyon olan veya olmayan gruplardaki P dispersiyonu süresi değerlendirilmiştir. 40 milisaniye üzerinde dispersiyonu olanların gruplara göre dağılımı ki-kare testi ile değerlendirilmiştir. PDD klinik, ekokardiyografik ve biyokimyasal verilerle ilişkisi Pearson korelasyon analizi ile belirlenmiştir. P değeri 0,05'in altına olduğunda anlamlı olarak kabul edilmiştir.

## **4. BULGULAR**

Değerlendirmeye toplam 65 hasta alındı. Kontrol grubu benzer yaş grubundan herhangi bir patoloji saptanmayan bireylerden seçildi. Hastalar izole hipertansifler, izole diyabetikler ve her iki hastalığı olanlar olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Hastaların demografik özellikleri Tablo 4.1de verilmiştir.

Tablo 4.1 Hastaların demografik özellikleri

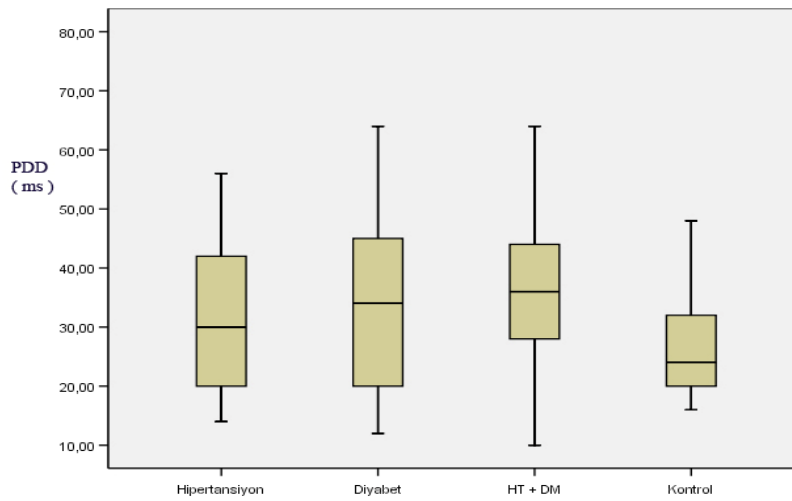
<b>Cinsiyet</b>	E %33.8 K %66.2	<b>HT süresi</b>	4.3 ± 3.2 yıl
<b>Yaş</b>	50.9 ± 5.5	<b>DM süresi</b>	5.9 ± 4.4 yıl
<b>HT</b>	% 36.9	<b>Hb A1c %</b>	7.36 ± 1.78
<b>DM</b>	% 24.6	<b>BMI</b>	28,9
<b>HT+ DM</b>	% 38.5		

Kontrol grubunun yaş ortalaması  $49.1 \pm 7.8$ , Vücut Kitle Endeksi (BMI)  $25.9 \pm 2.0$ , olarak saptanmıştır. Kontrol grubunun % 55'i kadınlardan oluşmaktaydı. Cinsiyet dışında kontrol grubu ile hasta grupları arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı, yaş ve Vücut Kitle İndeksleri benzer saptandı.

Tablo 4.2 EKG bulguları

	<b>Çalışma grubu</b>	<b>Kontrol grubu</b>	<b>p değeri</b>
<b>Kalp hızı /dk</b>	76.1 ± 10.9	76.2 ± 9.0	> 0.5
<b>P min ( ms )</b>	71 ± 11	65 ± 9	> 0.5
<b>P max ( ms )</b>	106 ± 15	91 ± 8	0.021
<b>PDD ( ms )</b>	35 ± 15	25.6 ± 8.8	0.015

EKG ler değerlendirildiğinde hastaların % 38.5 inde belirgin ( > 40 ms ) P dalga dispersiyonu saptanmıştır. Ortalama P dalga dispersiyonu 35 milisaniye olarak saptandı (Tablo 4.2). Kontrol grubunda PDD  $25.6 \pm 8.8$  ms ve istatistiksel olarak düşük saptandı. Hastalık grupları açısından değerlendirildiğinde hipertansif grupta ortalama P dalga dispersiyonu süresi  $31.3 \pm 2.4$  ms, diyabetiklerde  $34.7 \pm 3.9$  ms, her iki hastalığı olanlarda  $39.3 \pm 3.7$  ms olarak saptandı (Şekil 4.1)



Şekil 4.1 Gruplara göre PDD ortalamaları

Hasta gruplarında 25 hastada (% 38.5) PDD  $\geq$ 40 ms saptanırken, kontrol grubunda sadece 2 hastada (% 10) saptanmıştır.

Ekokardiyografiler değerlendirdiğinde ortalama ventrikül çaplarının olağan sınırlar içerisinde olduğunu, hastalarda sistolik fonksiyon bozukluğu bulunmadığını görmekteyiz. Ortalama mitral E / mitral A oranı 0.99 olarak saptanmıştır (Tablo 4.3) . Ortalama sol atriyum (LA) çapı  $34.3 \pm 3.0$  mm olarak saptanmıştır. Sol atriyal volüm (LAV)  $28.03 \pm 6.46$  ml , sol atriyal volüm indeksi ( LAVI) ise  $15.05 \pm 3.39$  ml/m<sup>2</sup> olarak saptanmıştır.

Tablo 4.3 Ekokardiyografi bulguları			
	Hasta populasyonu	Kontrol grubu	p değeri
SolVDC (mm)	$48.4 \pm 3.05$	$47.25 \pm 1.02$	$> 0,5$
EF ( % )	$67.1 \pm 2.9$	$68.1 \pm 1.8$	0,083
Atrium çapı (mm)	$34.3 \pm 3.0$	$33.45 \pm 2.5$	0,219
E/A	$0.99 \pm 0.04$	$1.25 \pm 0.18$	0,007
EDZ (ms)	$211 \pm 31$	$190 \pm 15$	0,005
IVRZ (ms)	$95 \pm 18$	$82.5 \pm 12$	0,005
Doku doppler mitral E (cm/sn)	$10.1 \pm 2.3$	$14.06 \pm 2.2$	$< 0,001$
Doku doppler mitral A (cm/sn)	$12.1 \pm 2.4$	$13.04 \pm 1.3$	0,036
Doku doppler lateral E (cm/sn)	$14.5 \pm 3.5$	$16.7 \pm 2.2$	0,002
Doku doppler lateral A (cm/sn)	$15.8 \pm 2.8$	$15.43 \pm 1.2$	0,355

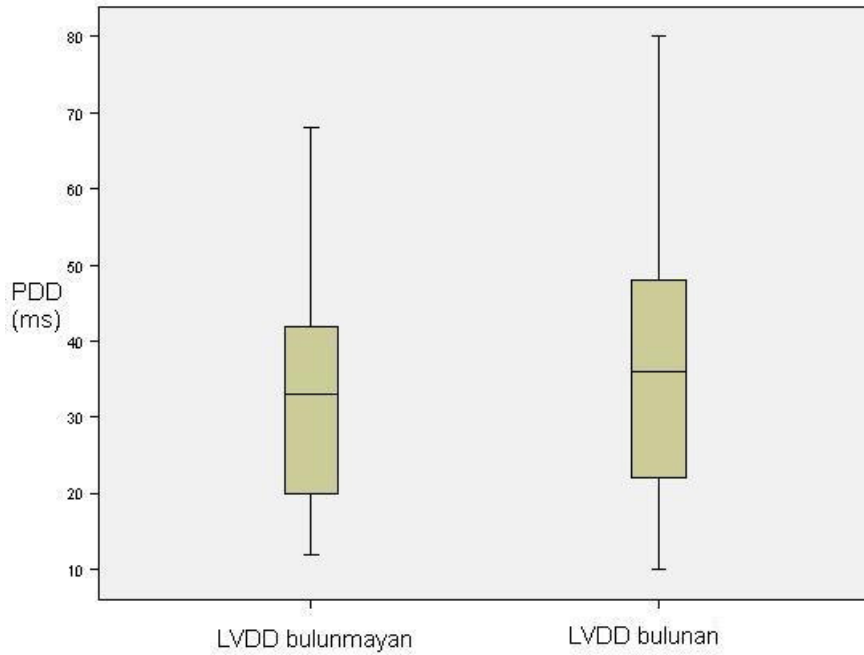
Hastaların % 47.7 sine diyastolik disfonksiyon saptandı (n = 31). 5 hastada Evre 2 “pseudonormal patern” diyastolik disfonksiyon saptandı. Gruplar hastalığa göre incelendiğinde sadece diyabeti bulunan hastalarda hipertansif hastalardakine benzer oranlarda diyastolik disfonksiyon varlığı dikkati çekmektedir. Hipertansif grupta % 41.6 hastada diyastolik disfonksiyon saptanırken (Evre 1 artı Evre 2) izole diyabetiklerde bu oran % 43.7, her iki hastalığı olanlarda ise bu oran % 56 olarak saptandı ve gruplar arasında herhangi istatistiksel bir fark bulunmadı. Diyabetik ve/veya hipertansif hastaların bulunduğu her üç grupta ortalama sol atriyum çapları, sol atriyum volümü, sol atriyal volüm indeksi, E/A oranları ve doku doppleri ile ölçülen mitral anulus hızları benzer saptandı.(Tablo 4.4). Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında sol atriyum çapı , sol atriyal volüm ve sol atriyal endekste herhangi bir fark saptanamazken, E/A oranında , doku Doppler Em ve lateral anulus E dalgalarında anlamlı farklar bulunmadı. Hipertansiyonu ve/veya diyabeti bulunanlarda E/A oranı ve doku Doppler hızları belirgin derecede düşük saptandı.

**Tablo 4.4 Hastalığa göre ekokardiyografi bulguları**

Hastalık	LA çapı	LAV	LAVI	E/A	Em	El
<b>HT</b>	34.7 ± 2.5	29.5 ± 6.1	16 ± 3.5	1.01 ± 0.2	10.2 ± 2.7	15.1 ± 4.1
<b>DM</b>	34.3 ± 3.4	26.5 ± 7.0	14.4 ± 3.5	1.0 ± 0.2	10.2 ± 2.3	14.5 ± 3.0
<b>HT + DM</b>	33.9 ± 3.4	26.9 ± 6.1	14.4 ± 3.0	0.95 ± 0.2	9.9 ± 2.0	14.0 ± 3.2
<b>Kontrol grubu</b>	33.4 ± 2.5	25.5 ± 4.4	14.0 ± 1.8	1.2 ± 0.1 *	14.06 ± 2.0*	16.7 ± 2.2*

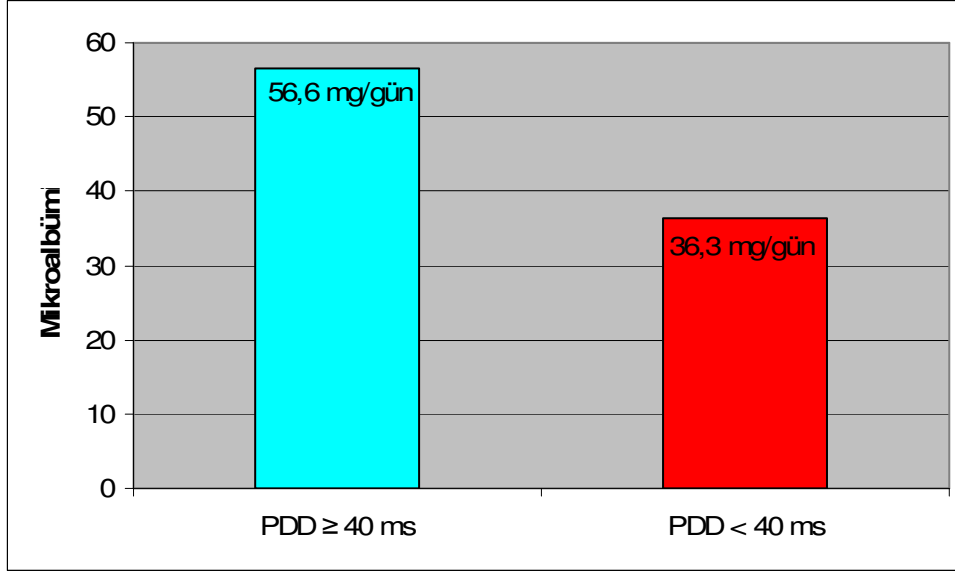
\* p < 0,05

Sol ventrikül diyastolik disfonksiyon varlığı ve PDD arasındaki ilişkiye bakıldığında LVDD olan grupta PDD ortalama  $37.3 \pm 17.6$  ms bulunurken LVDD saptanmayan grupta bu süre  $33.3 \pm 14.1$  ms bulundu (p = 0.326) (Şekil 4.2). Doku Doppler verileri ele alındığında doku Doppler mitral E ve PDD varlığı arasında anlamlı bir ilişki bulundu. PDD > 40 ms üzerinde olanlarda doku doppler mitral E hızı belirgin derecede düşük saptandı (p= 0.024). ND Doppler mitral E hızı da düşük bulundu(p=0.016).



**Şekil 4.2 Diyastolik disfonksiyon varlığına göre PDD ortalamaları**

Hastalarda mikroalbuminüri (MAÜ) seviyesi ve P dispersiyonu varlığı arasında anlamlı bir ilişki saptandı (Şekil 4.3 ). PDD  $\geq 40$  ms olanlarda MAÜ ortalaması 56.6 mg/gün bulunurken, P dispersiyonu < 40 ms olanlarda mikroalbuminüri miktarı 36.3 mg/gün olarak saptandı (p = 0.017).



Şekil 4.3 PDD varlığına göre mikroalbüminüri seviyeleri

Vücut Kitle Endeksi (BMI: Body Mass Index) ve PDD arasında istatistiksel olarak biraz zayıf da olsa korelasyon saptandı ( $p = 0.007$ ,  $r = 0.33$ ). Tablo 4.3 te P Dalga Dispersiyonu ile ilişkisi araştırılan faktörler verilmiştir.

Tablo 4.5 PDD varlığı ile ilişkili faktörler

Değişken	<i>p</i> değeri
Vücut Kitle İndeksi	<u>0.049</u>
Sol Atriyum Volüm Endeksi	0.969
HT süresi	0.383
Yaş	0.741
Kilo	<u>0.035</u>
Mikroalbüminüri düzeyi	<u>0.017</u>
ND Doppler Mitral E	<u>0.016</u>
Doku Doppler Mitral E Dalgası	<u>0.024</u>

## 5. TARTIŞMA

Bu çalışmada günlük pratikte sıkça hekimlerin karşısına gelen, erken evrede bulunan, klinik komplikasyon gelişmemiş hipertansif ve/veya diyabetik hastalarda PDD'nun sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu ile ilişkili olup olmadığı çalışıldı. Saptadığımız bulgulara göre PDD sol atriyum boyutu, sol atriyum volümü, sol atriyal volüm endeksi gibi ekokardiyografik bulgularda bir fark saptanmamasına rağmen hipertansif ve diyabetik hastalarda belirgin derecede uzundur.

Hipertansif ve diyabetik hastalarda subklinik uç organ hasarının erken dönemde tespiti ileriki dönemde oluşabilecek mortalite ve morbiditenin önlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır (9,12). Hipertansiyonun kalbe olan ilk etkisi sayılabilecek ventrikül relaksasyonun bozulmasının belirtisi olan ve ekokardiyografide saptanan diyastolik disfonksiyon, yapılan gözlemsel çalışmalar sonucunda kalp yetmezliğinin sistolik fonksiyonlar bozulmadan ve klinik bulgular oluşmadan ortaya çıkan bir bulgusu olarak düşünülmüştür (94). Diyastolik disfonksiyon tansının kalp yetmezliği hastasının erken tanısı, takibi, tedavisi ve prognozunun belirlenmesinde önemi aşikârdır (95).

### **P Dalga Dispersiyonu ve sol atriyum boyutları**

Diyastolik disfonksiyon ile birlikte sol atriyal genişleme hipertansif hastalarda görülebilmektedir. Atriyal aritmi geliştirme riski sol atriyum boyutları ile yakından ilişkilidir. Atriyal fibrilasyon gelişmesi durumunda kompliyansı azalmış ventriküle olan atriyal katkı ortadan kalkmakta, diyastolik disfonksiyon daha da kötüleşmekte ve hastanın klinik durumu olumsuz yönde etkilenmektedir (96).

P dalga dispersiyonu sol atriyum genişlemesi ve elektriksel heterojenitenin ucuz ve invaziv olmayan bir belirteçidir. Bugüne kadar yapılmış olan çalışmalarda P dalga dispersiyonunun sol atriyum boyutları genişlemiş sol ventrikül hipertrofisi gelişmiş, koroner arter hastalığı olan, dilate kardiyomyopatisi olan hastalarda artmış bulunmuştur (52,53,97). Sol atriyum boyutlarındaki artış, artmış atriyal duvar gerimi ve artmış atriyal fibrozis atriyal dokuda elektriksel heterojenite yaratarak sinus nodundan çıkan impulsun yayılımını etkilemektedir. Bu durum elektrokardiyografide artmış P dalga dispersiyonu yaratmaktadır (47). Hipertansif hastalarda kontrol grubuna veya diğer gruplara göre sol atriyum boyutlarında, volümünde veya sol atriyal volüm endeksinde herhangi bir artış saptanmamıştır. Bunun nedeni bizce hipertansiyon süresinin çok uzun olmaması ve hipertansiyonun kontrol



altında olması ile açıklanabilir. Artmış PDD varlığında sol atriyum boyut ve hacminde bir değişim olmamasını elektrofizyolojik değişikliklerinin ekokardiyografik değişikliklerden daha önce oluşması ile açıklanabilir. Miyokardın diyastolik fonksiyonlarındaki azalma yaşa da bağlı oluşabilir. Bu yaşa bağlı değişiklikler genellikle 6. dekada başlar. Sol ventrikül elastikiyetinin azalmasıyla basınç değişimi daha uzun sürmekte ve atriyum katkısı artmaktadır. Bu hastalarda mitral E dalgasında azalma, mitral A dalga hızında artma ve IVRZ de uzama gözlenir (98, 99,100). Bu nedenle çalışmaya 60 yaş üzeri alınmamıştır, kontrol grubu da benzer yaş grubundaki hastalardan oluşturulmuştur.

### **P Dalga Dispersiyonu ve diyabet**

Diyabetik hastalarda da patofizyolojik mekanizma tam olarak ortaya konamasa da olasılıkla uzamış hipergliseminin yol açtığı yapısal anormallikler ve atriyum miyokardında artan fibrozis nedeniyle atriyal fibrilasyon riskinde artış görülmektedir. Çalışmalarda diyabetik hastalarda diyabetik olmayanlara göre 2.1 kata varan risk artışı gösterilmiştir (101). Atriyal fibrozis ve elektriksel heterojenite yaratması dışında diyabet, sol ventrikül miyokardında enerji metabolizmasını bozması (102), küçük damarlarda oluşturduğu aterosklerotik değişiklikler, kollajen ve elastin gibi yapısal elementlerin ileri glikolizasyona bağlı fonksiyon kaybı ve ileri glikolizasyon ürünlerinin intersisyumda birikmesine bağlı relaksasyon bozukluğuna neden olmaktadır (85-86). Komplike hale gelmemiş olan Tip I ve Tip II diyabeti olan hastalarda kesin olmamakla birlikte PDD'nun artabileceği yönünde yayınlar literatürde mevcuttu (57).

Çalışmamızda hipertansif hastalarda olduğu gibi yalnızca diyabetik olan hastalarda da PDD artmış olarak bulunmuştur. Her üç grupta da kontrol grubuna göre anlamlı artışlar saptanmıştır. En fazla artış hipertansiyon ve diyabeti birlikte olan hastalarda gözlenmiştir (Şekil 4.1). Hipertansiyon grubu, diyabet grubu ve hipertansiyon artı diyabet grubunda bulunan hastaların PDD değerleri arasında anlamlı fark yoktur.

### **P Dalga Dispersiyonu ve diyastolik disfonksiyon**

Sol ventrikül diyastolik disfonksiyonun artmış PDD ile ilişkili olabileceği daha önce de bazı araştırmacılar tarafından öne sürülmüştür. Doğan ve ark. yapmış oldukları çalışmada hipertansif hastalarda PDD'nun mitral A dalga hızı, E/A oranı, EDZ ve IVRZ ile ilişkili olduğunu göstermiştir (56). Çalışmada LVDD bulunan grupta PDD anlamlı olarak daha uzun

bulunmuştur. Dolayısıyla PDD diyastolik fonksiyonların bir göstergesi olarak karşımıza çıkmıştır. Dağlı ve ark yapmış oldukları çalışmada da hipertansif hastalarda artmış EDZ, IVRZ ve azalmış E/A oranının artmış PDD ile ilişkili olduğunu saptamışlardır (24).

Yazıcı ve ark. hipertansiyon veya koroner arter hastalığı olmayan diyabetik hastalarda yaptıkları çalışmada, PDD diyabetik grupta daha uzun saptanmış, bunun yanı sıra hastalarda diastolik fonksiyonlarda bozulma saptanmış ancak iki parametrenin ilişkisi gösterilememiştir (57). İki çalışmanın ortak yönü doku doppler tekniğinin kullanılmamasıdır. Çalışmamızda konvansiyonel yöntemle gösterilmese de PDD ile en anlamlı ilişki doku doppler mitral E dalga hızı göstermiştir. Bu sonuca göre olasılıkla diyastolik doku hızlarının diyastolik akımlardan daha önce etkilendiğini söyleyebiliriz.

Çalışmamızda PDD'nun diyastolik disfonksiyon ile ilişkisine bakıldığında tanımlanan kriterlere göre LVDD tanısı alan hastalarda ortalama PDD daha uzun saptanmasına rağmen bu fark istatistiksel anlama ulaşmamıştır. Ancak patolojik boyutlarda PDD varlığı pulse wave mitral E ve doku doppler mitral E de azalma ile ilişkili bulunmuştur. Bunların dışında Vücut Kitle İndeksi ve hastaların ağırlığı ile ilişkili bulunmuştur. Yaş ile PDD arasında herhangi bir ilişki bulunmamıştır. Daha önceden yapılan çalışmalarda yaş ile PDD'nun artabileceği gösterilmiştir. Turhan ve ark yapmış oldukları çalışmada 45 yaş altı ve 65 yaş üstü hastalar kıyaslandıklarında yaş ile birlikte PDD de artış gösterilmiştir. Aynı çalışmada sol atriyum çapı, EDZ, IVRZ ve mitral E dalgası ile PDD arasında ilişki saptanmıştır (99).

### **Diyastolik disfonksiyon ve diyabet**

Çalışmamızda diyabetik hastalarda belirlenen kriterlere göre yüksek oranda diyastolik disfonksiyon saptanmış olup bu sonuç Yazıcı ve ark yapmış oldukları çalışmayla benzerlik göstermektedir. 2007 de yayımlanan çalışmalarında hipertansiyonu ve koroner arter hastalığı olmayan diyabetik hastalarda EDZ ve IVRZ de artış, E/A oranında azalma saptamışlardır (57). Çalışmamızda da iskemi bulgusu olmayan, hipertansiyonu bulunmayan diyabetik hastalarda diastolik fonksiyon belirteçlerinde, özellikle de doku Doppler Em dalgasında belirgin azalma saptanmıştır. Benzer sonuçlar daha önce Boyer ve ark tarafından da bildirilmiştir (103). Diyabetik hastalarda glisemik kontrolün diyastolik disfonksiyon ile ilişkili olduğunu belirleyen çalışmalar mevcuttur (104). Ancak çalışmamızda Hb A1c düzeyi ve diyastolik fonksiyon parametreleri arasında bir ilişki saptanmamıştır Hipertansif hastalarda gördüğümüz değişikliklerin izole diyabetik hastalarda görülmesi dikkat çekicidir. Diyabetin

kalp yetersizliği için bağımsız risk faktörü olduğu Framingham çalışmasından beri bilinmektedir. Çalışmada diyabetik erkeklerde 2.4 kat, kadınlarda 5 kat daha fazla kalp yetmezliği gelişmiştir. Bu sonuçlar hastalarda hipertansiyon ve koroner arter hastalığı varlığından bağımsızdır (105). Diyabette de kalp yetmezliğine benzer biçimde entotelial disfonksiyon, artmış oksidatif stres ve özellikle renin-anjiotensin-aldosteron sistemini içeren nöröhumoral aktivasyon gözlenmekte, mikroanjiopati ve miyokardiyal fibrozis oluşmaktadır (106). Bu hastalarda oluşan yüksek Anjiotensin II seviyeleri periferik vasküler rezistansı arttırmakta, vazospazma neden olmakta, miyokardiyal fibrozisi, yeniden biçimlenmeyi ve aritmojeniteyi arttırmaktadır. Aldosteron da kendi başına kardiyak ve vasküler fibrozisi arttırmakta, ventriküler yeniden biçimlenmeye yol açmakta ve vasküler kompliyansı azaltmaktadır (107). Diyabetik hastalarda ACE (Anjiotensin Dönüştürücü Enzim) inhibitörleri ile yapılan kardiyovasküler riski azaltmaya yönelik çalışmalardaki fayda olasılıkla bu mekanizmaların blokajından kaynaklanmaktadır. HOPE çalışmasında diyabetik hastalarda ramipril ile yeni başlangıçlı kalp yetmezliğinde önemli bir azalma sağlanmıştır (108). Komplikasyon oluşmamış, kardiyovasküler risk faktörü taşımayan Tip I DM hastalarında bile diyastolik disfonksiyon saptanmıştır (109). Kontrol altında olan Tip II DM olan hastalarda da benzer bulgular saptanmıştır. Konvansiyonel yöntemlerle bakıldığında koroner arter hastalığı olmayan hastalarda %30 lara varan diyastolik disfonksiyon oranları bulunmuştur. Bunlara doku Doppler ve flow propagation teknikleri eklendiğinde bu oran % 40-60 lara ulaşmıştır. Diyastolik disfonksiyon diyabetik hastalarda sistolik fonksiyonlar bozulmadan ve klinik belirtiler oluşmadan diyabetik kardiyomiyopatinin ilk aşaması olarak görülebilir (110).

### **P Dalga Dispersiyonu ve mikroalbüminüri**

Çalışmada saptadığımız diğer ilginç bulgu ise PDD'nun mikroalbüminüri ile ilişkisidir.  $PDD \geq 40$  ms olan hastaların 24 saatlik idrarda bakılan mikroalbüminüri seviyeleri anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Mikroalbüminürinin kardiyovasküler risk ile ilişkisi kesin olarak gösterilmiş durumdadır. Hem diyabetik hem de hipertansif hastalarda mikroalbüminüri varlığı 2 ila 4 kat arası kardiyovasküler risk artışını getirmektedir (108). Günümüzde mikroalbüminüri diyabetik ve hipertansif hastalarda endotel disfonksiyonunun, mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyon gelişiminin belirteci olarak kabul edilmekte, her iki hasta grubunun risk değerlendirme aşamasında kullanılmaktadır (111). Çalışmamızda diyastolik fonksiyon parametreleri ile mikroalbüminüri arasında direkt bir ilişki

saptanamamasına rağmen patolojik PDD saptanan grupta mikroalbüminüri ortalaması belirgin derecede yüksek saptanmıştır. Bilgilerimize göre literatürde P dalga dispersiyonunu ve mikroalbüminüri arasında benzer bir ilişki saptanmamıştır. Daha önceden yapılan çalışmalarda bu konuda sınırlı bilgiler mevcuttur. Ceyhan ve ark. yapmış oldukları çalışmada hipertansif hastalarda mikroalbüminüri varlığında EDZ uzaması ve E/A oranının azaldığını saptamışlardır (112). Çalışmamıza dahil edilen hastaların hastalık süreleri ve hastalığın kontrol oranları değerlendirildiğinde aşikar komplikasyon görülme oranının düşük olması beklenilebilir. Hipertansiyon veya diyabet sürelerinin genellikle 4-5 yıl civarında ve hastalıklarının kontrol altında olması hastalarda istatistiksel anlam oluşturacak ekokardiyografik değişikliklerin henüz oluşmamasının nedeni olabilir.

### **Çalışmanın Kısıtlılıkları**

Çalışmanın kısıtlamaları arasında öncelikle PDD manuel olarak ölçülmesini gösterebiliriz. Her ne kadar manuel ölçüm bilimsel olarak kabul edilmiş ve bu yöntemle birçok çalışma yapılmış olsa da son yıllarda dijital EKG kaydı ile birlikte yüksek çözünürlüklü monitörde yapılan ölçümün çok daha doğru ve standardize edilmiş sonuçlar verdiği kabul edilmektedir (47,50,113). Sadece 5 hastada Evre 2 diyastolik disfonksiyon saptanmasından dolayı istatistiksel analiz yapmak zorlaşmıştır. Daha uzun hastalık süresi olan ve daha komplike hastalarda ilişki daha belirgin olabilir. Prospektif yapılacak, dijital olarak P dispersiyonun ölçüldüğü ve daha fazla hastanın alındığı yeni çalışmalara gereksinim vardır.

## **6. SONUÇ VE ÖNERİLER**

P dalga dispersiyonu hem hipertansif hem de diyabetik hastalarda uç organ hasarı ile ilgilidir. P dalga dispersiyonun hipertansiflerde, koroner arter hastalığı olanlarda, koroner by-pass cerrahisi yapılanlarda AF gelişme riski göstergesidir. P dispersiyonunun günümüzde geçerli diyastolik disfonksiyon tanımıyla olan ilişki istatistiksel olarak anlamlı hale gelmemesine rağmen sol ventrikül diyastolik fonksiyonların en geçerli ve güncel belirteci olan doku Doppler mitral Em dalga hızı ve bunun yanı sıra pulse wave E dalga hızıyla anlamlı ilişki göstermektedir. Hastalık süresi daha uzun olan ve sol ventrikül hipertrofisi gelişmiş hastalarda bu ilişkinin daha belirgin olabileceğinin düşünmekteyiz. Çalışmamızda çarpıcı bir başka sonuç da P dalga dispersiyonu saptadığımız hastalarda uç organ hasarı bulgusu olan mikroalbüminüri varlığıdır.. Bu ilişkinin aydınlatılması amacıyla özellikle mikroalbüminürisi olan hipertansif ve diyabetik hastalar üzerinde yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

## 7. ÖZET

### HİPERTANSİF VE DİYABETİK HASTALARDA P DALGA DİSPERSİYONUNUN UÇ ORGAN HASARI BELİRTECİ OLARAK KULLANIMI

#### Amaç ve Hipotez:

Yüksek kan basıncı ve hiperglisemi sol atriyum miyokardında morfolojik değişikliklere neden olmaktadır. Bununla birlikte gelişen diyastolik disfonksiyon nedeniyle sol atriyumda hemodinamik değişiklikler meydana gelmektedir. Bunlara bağlı olarak sol atriyum dokusunda elektriksel iletide değişiklik ve düzensizlik oluşmaktadır. Bu olay elektrokardiyogramda artmış P dalga dispersiyonu (PDD) şeklinde görülmektedir. Diyastolik disfonksiyon hipertansif ve diyabetik hastalarda kardiyak hasarın, hipertansif ve diyabetik kardiyomiopatinin öncü bulgusu olarak düşünülmektedir. Bu çalışmanın amacı hipertansif ve/veya diyabetik hastalarda PDD'nun kardiyak uç organ hasar belirteci olarak kullanımını araştırmaktır.

#### Yöntem:

Çalışmaya koroner arter hastalığı veya başka kronik hastalığı olmayan, esansiyel hipertansiyon ve/veya tip 2 diyabet nedeniyle tedavi gören 65 hasta (ortalama yaş 50.9±5.5) alındı. Sağlıklı 20 bireyden (ortalama yaş 49.1±7.8) kontrol grubu oluşturuldu. Sistolik ve diyastolik ekokardiyografi parametreleri, PDD ve mikroalbuminüri (MAÜ) düzeyleri değerlendirildi. PDD  $\geq$  40 ms patolojik olarak değerlendirildi

#### Bulgular:

Hasta grubuna PDD ortalaması hipertansiflerde 31.3±2.4 ms, diyabetiklerde 34.7±3.9 ms, her iki hastalığı olanlarda 39.3±3.7 ms olarak saptanmıştır. Kontrol grubunda ortalama PDD 25.6±8.8 ms olarak saptandı. Hasta grubunda PDD anlamlı derecede uzun saptandı (p= 0.015). Her üç hasta grubunda da PDD diyastolik fonksiyon belirteçleri olan doku Doppler mitral E ve mitral E dalga hızlarıyla ilişkili bulunmuştur. PDD  $\geq$  40 ms olanlarda MAÜ düzeyi belirgin derecede yüksektir.

#### Sonuç:

Hipertansif ve/veya diyabetik hastalarda PDD diyastolik fonksiyonlar ve MAÜ düzeyi ile ilişkilidir. Bu sonuç PDD nin bu hastalarda uç organ hasarının ucuz ve girişimsel olmayan bir belirteci olarak kullanılabilceği hipotezini desteklemektedir.

Anahtar kelimeler: P dalga dispersiyonu, diyastolik disfonksiyon, diyabet, hipertansiyon

## **8. SUMMARY**

### **Usefulness of P wave dispersion as marker of target organ damage in hypertensive and diabetic patients**

#### **Background:**

High blood pressure, chronic hyperglycemia and diastolic dysfunction may cause morphological and hemodynamic changes in the left atrium, consequently instability and heterogeneity in atrial conduction. This is seen as an increase in P wave dispersion (PWD) on the electrocardiogram. Diastolic dysfunction is regarded as an initial stage of a diabetic and hypertensive cardiomyopathy. The aim of this study is to examine whether PWD can be used as a non-invasive marker of target organ damage in hypertensive and diabetic population.

#### **Material and methods:**

Sixty-five diabetic and/or hypertensive patients who had no coronary artery disease (mean age  $50.9 \pm 5.5$ ) and 20 healthy individuals (mean age  $49.1 \pm 7.8$ ) were enrolled in the study. Systolic and diastolic functions of all cases were evaluated by echocardiography, PWD from 12-lead surface ECG was calculated and microalbuminuria levels were assessed. PWD cutoff value was 40 msec.

#### **Results:**

Mean PWD was  $31.3 \pm 2.4$  msec in hypertensive patients,  $34.7 \pm 3.9$  msec in diabetic patients and  $39.3 \pm 3.7$  msec in patients with both. In the control group mean PWD was  $25.6 \pm 8.8$  msec. PWD was significantly higher in the study group ( $p = 0.015$ ). Tissue Doppler mitral E, pulse wave Doppler mitral E velocities were significantly lower and microalbuminuria levels were significantly higher in patients with  $\text{PWD} \geq 40$  msec.

#### **Conclusion:**

PWD was found to be correlated with diastolic functions in hypertensive and diabetic patients. Thus, the results support the hypothesis that PWD can be used as a non-invasive marker of target organ damage in the hypertensive and diabetic population.

**Key words:** P wave dispersion, diastolic dysfunction, diabetes mellitus, hypertension

## 9. KAYNAKLAR

- 1-Report of the Joint National Committee on Detection ,Evaluation and treatment of high blood presure : a coopertive study. JAMA 1977;237:255-261.
- 2- The 1980 report of the Joint National Committee on Detection ,Evaluation and Treatment of high blood presure. Arch Intern Med 1980;140:1280-1285
- 3- Lewington S, et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: A meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. The Lancet 2002;360:1903–13.
- 4- World Health Report 2002: Reducing risks, promoting healthy life. Geneva, Switzerland : World Health Organization. 2002.
- 5- Burt VL, Whelton P, Roccella EJ, Brown C, Cutler JA, Higgins M, et al. Prevalence of hypertension in the US adult population. Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1991. Hypertension 1995;25:305-13. )
- 6- Vasan RS, Beiser A, Seshadri S, Larson MG, Kannel WB, D'Agostino RB, et al. Residual lifetime risk for developing hypertension in middleaged women and men: The Framingham Heart Study. JAMA 2002;287:1003-10.
- 7- Türk Kardiyoloji Derneği Ulusal Hipertansiyon Tedavi ve Takip Kılavuzu ; TKD arşivi 2000
- 8- Eric J. Topol: Hypertansion:Context, pathophysiology and manegement.Textbook of cardiovascular medicine. Lippincott Williams and Wilkins 2nd ed. 2002.91-122
- 9- Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection and Treatment of High Blood Pressure (JNC VII ). JAMA. 2003;289:2560-2572
- 10- Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Evans JC, O'Donnell CJ, Kannel WB, et al. Impact of highnormal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. N Engl J Med 2001;345:1291-7.
- 11- Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Kannel WB, Levy D. Assessment of frequency of progression to hypertension in nonhypertensive participants in the Framingham Heart Study: A cohort study. Lancet 2001;358:1682-6.

- 12- Guidelines Committee. 2007 European Society of Hypertension- European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *Journal of Hypertension* 2007, 25: 1105-1187
- 13- O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Imai Y, Mallion JM, Mancia G, Mengden T, Myers M, Padfield P. European Society of Hypertension Recommendations for Conventional, Ambulatory and Home Blood Pressure Measurement. *J Hypertens* 2003;21:821-848 GL
- 14 - Pickering TG, Coats A, Mallion JM, Mancia G, Verdecchia P. Blood pressure monitoring. Task force V: White-coat hypertension. *Blood Pres Monit* 1999;4:333-41.
- 15- Mancia G, Facchetti R, Bombeli M, Grassi G, Sega R. Long-term risk of mortality associated with selective and combined elevation in office, home and ambulatory blood pressure. *Hypertension* 2006;47:846-853
- 16- Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Joint effects of systolic blood pressure and serum cholesterol on cardiovascular disease in Asia Pacific region. *Circulation* 2005; 112: 3384-3390
- 17- Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension- European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21:1011-1053
- 18- Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, De Bacquer D, Ducimetiere P, Jousilahti P, Keil U, Njolstad I, Oganov RG, Thomsen T, Tunstall-Pedoe H, Tverdal A, Wedel H, Whincup P, Wilhelmsen L, Graham IM. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project *Eur Heart J* 2003; 23 987-103
- 19- Jensen JS, Feldt-Rasmussen B, Strandgaard S, Schroll M, Borch-Johnsen K. Arterial Hypertension microalbuminuria risk of ischemic heart disease. *Hypertension* 2000;35:898-903.
- 20- De Leeuw PW, Ruilope LM, Palmer CR, Brown MJ, Castaigne A, Mancia G, Rosenthal T, Wagener G. Clinical significance of renal function in hypertensive patients at high risk: results from the INSIGHT trial. *Arch Intern Med* 2004;164:2459-2464.
- 21- Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990;322:1561-1566.



- 22- Levy D, Salomon M, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. Prognostic implications of baseline electrocardiographic features and their serial changes in subjects with left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1994;90:1786–1793
- 23- Chapman N, Mayet J, Ozkor M, Foale R, Thom S, Poulter N (2001) QT intervals and QT dispersion as measures of left ventricular hypertension in an unselected hypertensive population. *Am J Hypertens* 14:455–462
- 24- N. Dagli I. Karaca M. Yavuzkir M. Balin N. Arslan. Are maximum P wave duration and P wave dispersion a marker of target organ damage in the hypertensive population? *Clin Res Cardiol* 97:98–104 (2008)
- 25- Aurigemma GP, Gottdiener JS, Shemanski L, Gardin J, Kitzman D. Predictive value of systolic and diastolic function for incident congestive heart failure in the elderly: The Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1042–1048. OS.
- 26- Kizer JR, Bella JN, Palmieri V, Liu JE, Best LG, Lee ET, Roman MJ, Devereux RB. Left atrial diameter as an independent predictor of first clinical cardiovascular events in middle-aged and elderly adults: the Strong Heart Study (SHS). *Am Heart J* 2006;151:412–418. OS.
- 27- Cuspidi C, Ambrosioni E, Mancia G, Pessina AC, Trimarco B, Zanchetti A. Role of echocardiography and carotid ultrasonography in stratifying risk in patients with essential hypertension: the Assessment of Prognostic Risk Observational Survey. *J Hypertens* 2002;20:1307–1314. OS
- 28- Feringa HH, Bax JJ, van Waning VH, Boersma E, Elhendy A, Schouten O, Tangelder MJ, van Sambeek MH, van den Meiracker AH, Poldermans D. The long-term prognostic value of the resting and postexercise ankle-brachial index. *Arch Intern Med* 2006;166:529–535. OS.
- 29- Burek KA, Sutton-Tyrrell K, Brooks MM, Naydeck B, Keller N, Sellers MA, Roubin G, Jandova R, Rihal CS. Prognostic importance of lower extremity arterial disease in patients undergoing coronary revascularization in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *J Am Coll Cardiol* 1999;34:716–721. OS.
- 30- Willum-Hansen T, Staessen JA, Torp-Pedersen C, Rasmussen S, Thijs L, Ibsen H, Jeppesen J. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. *Circulation* 2006; 113:664–670. OS.

- 31- Wong TY, Klein R, Sharrett AR, Couper DJ, Klein BE, Liao DP, Hubbard LD, Mosley TH. ARIC Investigators. Atherosclerosis Risk in Communities Study. Retinal microvascular abnormalities and incident stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Lancet* 2001;358:1134–1140. OS.
- 32- Laakso M. Tip 2 diyabetin epidemiyolojisi ve tanısı. In: Goldstein BJ, Müler-Wieland D. (eds), *Textbook of Type 2 Diabetes*. New York, Martin Dunitz Group 2003. Çeviri Ed: Akman AC. 1.Baskı. AND Yayıncılık, Düzey Matbaası İstanbul 2004;1-12.
- 33- Koloğlu S. Diabetes Mellitus. Koloğlu S. (ed), *Endokrinoloji Temel ve Klinik*. Birinci Baskı. Ankara, Medical Network & Nobel 1996;368-85.
- 34- King H, Rewers M. WHO Ad Hoc Diabetes Reporting Group: Global estimates for prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in adults. *Diabetes Care* 1993;16:157-77.
- 35- King H, Aubert RF, Herman WH. Global burden of diabetes. 1995-2025. *Diabetes Care* 1998;21:1414-31.
- 36- Haris MI, Flegal KM, Cowie CC, Eberhardt MS, Golstein DE, Little RR, Wiedmeyer H-M, Byrd-Holt DD. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance in U.S. Adults. The Third National Health and Nutrition Examination Survey. 1988-1994. *Diabetes Care* 1998;21:518-24
- 37- Satman I, Yılmaz MT, Baştar I, Şengül A, Sargın M, Salman F, Salman S, Karşıdağ K, Dinççağ N, Yıllar G, Tütüncü Y and TURDEP Group. Diabetes Epidemiology Study in Turkey: First step data result. *Diabetes* 1998;47( supply1) A:384,1480
- 38- Neufeld ND, Raffel LJ, landon C, Ida Chen Y-D, Vadhem CM. Early presentation of type 2 diabetes in Mexican-American youth. *Diabetes Care* 1998;21:80-86
- 39- Alberti KGMM, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional Report of a WHO Consultation. *Diabet Med* 1998;15:539-53.
- 40- Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2004 ;27 (Suppl 1) S5-10
- 41- Yenigün M. Her Yönüyle Diabetes Mellitus. 2. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi 2001;51-61, 63-7, 69-81, 215-17, 237-43

- 42- Groop LC, Widen E, Ferrannini E. İnsulin resistance and insulin deficiency in pathogenesis of type 2 diabetes: errors of metabolism or of methods. *Diabetologia* 1993;36:1326-31
- 43- De Fronzo RA, Bonadonna RC, Ferrannini E. Pathogenesis of NIDDM. In: Alberti KGMM, Zimmet P, De Fronzo RA, Keen H (eds), *International Textbook of Diabetes Mellitus*. Second edition. Chichester, John Wiley & Sons Ltd. 1997;81:635-89.
- 44- Reaven GM. Banting Lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-607.
- 45- İsselbacher DL, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB et al. *Harrisons Principles of internal medicine*. 17th Edition, Mc graw Hill inc. Volume 2-2006
- 46- Uçak D. Kalbin uyarı iletim yolları. *Elektrokardiyografi* (Ed. Uçak D), 7. baskı, Nobel Tıp Kitabevi, (İstanbul, 2005).
- 47- Dilaveris PE ve ark. Simple electrocardiographic markers for the prediction of paroxysmal idiopathic atrial fibrillation. *Am Heart J* 1998; 135:733–738
- 48- Köse S ve ark. Detection of patients with hypertrophic cardiomyopathy at risk for paroxysmal atrial fibrillation during sinus rhythm by P-wave dispersion. *Clin Cardiol* 2003; 26:431-434.
- 49- Boriani G ve ark. P wave dispersion and short-term vs. late atrial fibrillation recurrences after cardioversion. *Int J Cardiol*. 2005; 101:355-361.
- 50- Dilaveris PE ve ark. Detection of hypertensive patients at risk for paroxysmal atrial fibrillation during sinus rhythm by computer-assisted P wave analysis. *J Hypertens* 1999; 17:1463-1470
- 51- Aras D ve ark. Simple electrocardiographic markers for the prediction of paroxysmal atrial fibrillation in hyperthyroidism. *Int J Cardiol* 2005; 99:59-64.
- 52- Tufek T, Akkaya V, Atilgan D, Demirel E, Ozcan M, Guven O et al (2001) Effect of left atrial size and function on P-wave dispersion: a study in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Clin Cardiol* 24:676–680
- 53- Senen K, Turhan H, Riza Erbay A, Basar N, Saatci Yasar A, Sahin O et al (2004) P-wave duration and P-wave dispersion in patients with dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 6: 567–569
- 54- Cheema AN, Ahmed MW, Kadish AH, Goldberger JJ (1995) Effects of

autonomic stimulation and blockade on signal-averaged P wave duration. J Am Coll Cardiol 26:497–502

55- Dagli N, Karaca I (2006) Hipertansif olgularda nebivolol tedavisinin P dispersiyonu üzerine etkisi. Firat Medical Journal 11:154–159

56- Dogan A, Ozaydin M, Nazlı C, Ergene O. Impaired LV relaxation affect P wave dispersion A.N.E. July 2003 Vol 8 No.3 189- 193

57- Yazici M, Ozdemir K, Altunkeser B. The Effect of Diabetes Mellitus on the P-Wave Dispersion. Circ J 2007; 71: 880 – 883)

58- Ewy GA, Appleton CP, DeMaria AN, et al. ACC/AHA guidelines for the clinical application of echocardiography. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures. J Am Coll Cardiol 1990;16:1505–28.

59- Kitabake A;Inoue M,Asao M,Tanouchi J,Masuyanma T,Abe H,Morita h, Seanda S,Transmitral blood flow reflecting diastolic behaviour of the Left ventricle in the health and disease study by pulsed doppler technique.Jpn.Circ. J: 1982;46;92.

60- Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, Zoghbi WA, Quinones A. Doppler Tissue Imaging: a non-invasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. J Am Coll Cardiol 1997;30:1527– 33.

61- Bruch C, Grude M, Muller J, Breithardt G, Wichter T.Usefulness of tissue Doppler imaging for estimation of left ventricular filling pressures in patients with systolic and diastolic heart failure. Am J Cardiol. 2005 Apr 1;95(7):892-5.

62- Garcia MJ, Thomas JD, Klein AL. New Doppler echocardiographic applications for the study of diastolic function. J Am Coll Cardiol 1998;32:865–75.

63- Sohn DW, Kim HC, Kim HS, Oh BH, Lee MM, Park YB, Choi YS, Seo JD, Lee YW. Assessment of mitral annulus velocity by Doppler tissue imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function. J Am Coll Cardiol. 1997 Aug;30(2):474-80.

64- Sohn DW, Song JM, Zo JH, et al. Mitral annulus velocity in the evaluation of left ventricular diastolic function in atrial fibrillation. J Am Soc Echocardiogr 1999;12:927– 31.

65- Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL, et al. Diabetes and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. Circulation, 1999, 100, 1134-46.

- 66- Regan TJ, Weisse AB. Diabetic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*, 1992, 19, 1165-6.
- 67- Rubler S, Dlugash J, Yuceoglu YZ, Kumral T, Branwood AW, Grishman A. New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. *AmJ Cardiol*, 1972, 30, 595-602.
- 68- Regan TJ, Lyons MM, Ahmed SS, et al. Evidence for cardiomyopathy in familial diabetes mellitus. *J Clin Invest*, 1977, 60, 884-99.
- 69- Raev DC. Which LV function is impaired earlier in the evolution of diabetic cardiomyopathy? An echocardiographic study of young type I diabetic patients. *Diabetes Care*, 1994, 17, 633-9.
- 70- Paillole C, Dahan M, Paycha F, Solal AC, Passa P, Gourgon R. Prevalence and significance of LV filling abnormalities determined by Doppler echocardiography in young type I (insulin-dependent) diabetic patients. *AmJ Cardiol*, 1989, 64, 1010-6.
- 71- Zabalgoitia M, Ismaeil MF, Anderson L, Maklady FA. Prevalence of diastolic dysfunction in normotensive, asymptomatic patients with well-controlled type 2 diabetes mellitus. *AmJ Cardiol*, 2001, 87, 320-3.
- 72- Sanderson JE, Brown DJ, Rivellese A, Kohner E. Diabetic cardiomyopathy? An echocardiographic study of young diabetics. *BMJ*, 1978, 1, 404-7
- 73- Raev DC. LV function and specific diabetic complications in other target organs in young insulin-dependent diabetics: an echocardiographic study. *Heart Vessels*, 1994, 9, 121-8.
- 74- Perez JE, McGill JB, Santiago JV, et al. Abnormal myocardial acoustic properties in diabetic patients and their correlation with the severity of disease. *J Am Coll Cardiol*, 1992, 19, 1154-62.
- 75- Ragonese P, Ferrazza A, Paolini A, Reale F. LV diastolic filling in Type I diabetes mellitus: a pulsed Doppler echocardiographic study. *Eur J Med*, 1992, 1, 69-74.
- 76- Annonu AK, Fattah AA, Mokhtar MS, Ghareeb S, Elhendy A. LV systolic and diastolic functional abnormalities in asymptomatic patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Am Soc Echocardiogr*, 2001, 14, 885-91.
- 77- Sampson M, Chambers J, Sprigings C, Drury P. Abnormal diastolic function in patients with Type I diabetes and early nephropathy. *Br Heart J*, 1990, 64, 266-71.
- 78- Watschinger B, Brunner C, Wagner A, et al. LV diastolic impairment in type 1 diabetic patients with microalbuminuria. *Nephron*, 1993, 63, 145-51.

- 79- Guglielmi MD, Pierdomenico SD, Salvatore L, et al. Impaired LV diastolic function and vascular postischemic vasodilation associated with microalbuminuria in IDDM patients. *Diabetes Care*, 1995, 18, 353-60.
- 80- Di Bonito P, Cuomo S, Moio N, et al. Diastolic dysfunction in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus of short duration. *Diabet Med*, 1996, 13, 321-4.
- 81- Celentano A, Vaccaro O, Tammaro P, et al. Early abnormalities of cardiac function in non-insulin-dependent diabetes mellitus and impaired glucose tolerance. *AmJ Cardiol*, 1995, 76, 1173-6.
- 82- Holzmann M, Olsson A, Johansson J, Jensen-Urstad M. LV diastolic function is related to glucose in a middle-aged population. *J Intern Med*, 2002, 251, 415-20.
- 83- Ledet T. Histological and histochemical changes in the coronary arteries of old diabetic patients. *Diabetologia*, 1968, 4, 268-72.
- 84- Fisher VW, Barner HB, Leskiw L. Capillary basal laminar thickness in diabetic human myocardium. *Diabetes*, 1979, 28, 713-9.
- 85- Zoneraich S, Silverman G, Zoneraich O. Primary myocardial disease, diabetes mellitus, and small vessel disease. *Am Heart J*, 1980, 100, 754-5.
- 86- Das AK, Das JP, Chandrasekar S. Specific heart muscle disease in diabetes mellitus--a functional structural correlation. *Int J Cardiol*, 1987, 17, 299-302.
- 87- Van Hoesven KV, Factor SM. A comparison of the pathological spectrum of hypertensive, diabetic, and hypertensive-diabetic heart disease. *Circulation*, 1990, 82, 848-55.
- 88- Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, Evans JC, Reiss CK, Levy D. Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced LV ejection fraction: prevalence and mortality in a population-based cohort. *J Am Coll Cardiol*, 1999, 33, 1948-55.
- 89- Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study. *AmJ Cardiol*, 1974, 34, 29-34.
- 90- Stone PH, Muller JE, Hartwell T, et al. The effect of diabetes mellitus on prognosis and serial LV function after acute myocardial infarction: contribution of both coronary disease and diastolic LV dysfunction to the adverse prognosis. The MILIS Study Group. *J Am Coll Cardiol*, 1989, 14, 49-57.

- 91- Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC Jr, Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA*, 2003, 289, 194-202.
- 92- Pritchett AM, Jacobsen SJ, Mahoney DW, et al: Left atrial volume as an index of left atrial size: A population-based study. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(6):1036–1043
- 93- Tsang TSM, Barnes ME, Bailey KR, et al: Left atrial volume as a morpho-physiologic expression of left ventricular diastolic dysfunction and relation to cardiovascular risk burden. *Am J Cardiol* 2002;90(12):1284– 1289.
- 94- Dougherty AH, Naccarelli GV, Gray EL, Hicks CH, Goldstein RA. Congestive heart failure with normal systolic function. *Am J Cardiol* 1984;54:778-82.
- 95- Vitarelli A, Gheorghiuade M. Diastolic heart failure: Standard Doppler approach and beyond. *Am J Cardiol* 1998; 81(12A):115G-121G.
- 96- Vasan RS, Levy D. The role of hypertension in the pathogenesis of heart failure. A clinical mechanistic overview. *Arch Intern Med* 1996;156:1789-96.
- 97- Remzi Yilmaz, MDT, Recep Demirbag, MD P-wave dispersion in patients with stable coronary artery disease and its relationship with severity of the disease. *Journal of Electrocardiology* 38 280 (2005) 279–284.
- 98- Gerstenblith G, Frederiksen J, Yin FC, et al: Echocardiographic assessment of a normal adult aging population. *Circulation* 56:273, 1977
- 99- Hasan Turhan, Ertan Yetkin, Onur Sahin. Comparison of P-Wave Duration and Dispersion in Patients Aged >65 Years With Those Aged <45 Years. *Journal of Electrocardiology* Vol. 36 No. 4 2003 s 321-326
- 100- Fleg JL, Shapiro EP, O'Connor F, et al: Left ventricular diastolic filling performance in older male athletes. *JAMA* 273:1371, 1995
- 101- Movahed MR, Hashemzadeh M, Jamal MM. Diabetes mellitus is a strong, independent risk for atrial fibrillation and flutter in addition to other cardiovascular disease. *Int J Cardiol* 2005; 105: 315 – 318.
- 102 - Diamant M, Lamb HJ, Groeneveld Y et al. (2003) Diastolic dysfunction is associated with altered myocardial metabolism in asymptomatic normotensive patients with well-controlled type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 42:328–335

- 103- Maurizio Galderisi, MD Diastolic Dysfunction and Diabetic Cardiomyopathy Evaluation by Doppler Echocardiography. Review. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1548 –51
- 104- Shishehbor MH, Hoogwerf BJ, Schoenhagen P, et al. Relation of hemoglobin A1C to left ventricular relaxation in patients with type 1 diabetes mellitus and without overt heart disease. *Am J Cardiol* 2003;91:1514 –7.
- 105- Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study. *Am J Cardiol* 1974;34:29 –34.
- 106- Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA* 2002;287: 2570–2581.
- 107- Gregg C. Fonarow. An Approach to Heart Failure and Diabetes Mellitus. *Am J Cardiol* 2005;96[suppl]:47E–52E
- 108- Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G, for the Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000;342: 145–153.
- 109- Carugo S, Giannattasio C, Calchera I, Paleari F, Gorgoglione MG, Grappiolo A, Gamba P, Rovaris G, Failla M, Mancina G. Progression of functional and structural cardiac alterations in young normotensive uncomplicated patients with type 1 diabetes mellitus. *J Hypertens*. 2001;19:1675–1680.
- 110- Sihem Boudina,; E. Dale Abel .Diabetic Cardiomyopathy Revisited. *Circulation*. 2007;115:3213-3223
- 111- D.P. Naidoo. The link between microalbuminuria, endothelial dysfunction and cardiovascular disease in diabetes. *Cardiovascular Journal Of South Africa* Vol 13, No. 4, July/August 2002.194-199
- 112- Ceyhan C. Akar H. Tekten T. OnbaşılıA. Microalbuminuria Is Associated with Reduced Cardiac Cyclic Variations of Integrated Backscatter Signal In Severe Hypertension. *ECHOCARDIOGRAPHY : A Jnl of CV Ultrasound & Allied Tech*. Vol. 21 No 6 2004 p495-501
- 113- Aytemir K, Ozer N,Atalar E, Sade E, Aksoyek S,Ovunc K,Oto A, Ozmen F, Kes S (2000) P wave dispersion on 12-lead electrocardiography in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 23: 1109–1112