

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

**AKUT ALLERJİK REAKSİYONUN DİYASTOLİK KALP
FONKSİYONLARI ÜZERİNE ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Oğuz Kaan KAYA**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. M. Necati DAĞLI**

**ELAZIĞ
2011**

DEKANLIK ONAYI

Prof.Dr. İrfan ORHAN

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof.Dr. Iğın KARACA

Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Doç. Dr. M. Necati Dağlı _____

Danışman

Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri

Prof. Dr. Iğın KARACA _____

Doç. Dr. Mehmet AKBULUT _____

Doç. Dr. M. Necati DAĞLI _____

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr. M. Necati DAĞLI'ya, eğitimimde büyük emekleri olan değerli hocalarım; başta Prof. Dr. İ. Nadi ARSLAN olmak üzere Prof. Dr. Iğın KARACA, Doç. Dr. Mehmet AKBULUT, Doç. Dr. Yılmaz ÖZBAY, Doç. Dr. Mustafa YAVUZKIR'a teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalıştığım ve birçok güzelliği birlikte paylaştığım asistan arkadaşlarıma, kardiyoji servis, ekokardiyografi ve katater laboratuvarında birlikte çalıştığım hemşire, teknisyen, sekreter ve personel arkadaşlara en içten teşekkürlerimi bir borç bilirim. Tezimin hazırlanmasında emekleri olan Acil Tıp AD.'dan Yrd. Doç. Dr. Mustafa YILDIZ, Biyokimya AD.'dan Prof. Dr. Bilal Üstündağ'a ve Acil Tıp AD.'da çalışan asistan arkadaşlarıma, hemşire ve personel arkadaşlara teşekkürlerimi sunarım.

Emek ve sevgileri ile bugünlere gelmeme vesile olan, destekleri ile her zaman yanımda olduklarını hissettiğim ve olacaklarını bildiğim sevgili annem, babam ve kardeşlerime, değerli eşime ve biricik kızım Almina Buse KAYA'ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Diyastolik kalp yetmezliği korunmuş sistolik fonksiyonlara rağmen kalp yetmezliği semptomlarının görülmesidir. Prognozu sistolik disfonksiyondan daha iyi olmasına rağmen bilinen bir mortalite ve morbidite nedenidir. Allerjik reaksiyonlarda ortaya çıkan aktif sitokinler gerek direk toksik etki ile gerekse koroner spazm yaparak kalbin diyastolik fonksiyonlarını bozabileceği düşüncesindeyiz. Çalışmamızda akut allerjinin kalbin diyastolik fonksiyonları üzerine etkilerini araştırmayı amaçladık.

Çalışmaya; Mayıs 2010 – Aralık 2010 tarihlerinde Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Servisine döküntü, kaşıntı nedeniyle başvuran ve klinik ve laboratuvar bulgularına dayanılarak allerji tanısı alan, rastgele seçilmiş 50 hasta allerji grubu olarak alındı. Kontrol grubu olarak klinik ve laboratuvar verilerine dayanılarak allerji dışlanmış 30 sağlıklı gönüllü birey olmak üzere toplam 80 hasta rastgele yöntem ile seçildi. Hastaların rutin biyokimyasal parametreleri ve allerji tanısı koymak için serotonin, histamin seviyelerine bakıldı. Ekokardiyografi ile E, A oranları, DT, İVRT, mitral lateral anulus doku doppler hızları, renkli M mod akım ilerleme hızları değerlendirildi.

Bazal sistolik fonksiyonlar, boşluk çapları ve duvar kalınlıkları ile biyokimyasal parametreler karşılaştırıldığında iki grup arasında fark yoktu. Ancak allerji grubunda 0. gün ile 5. gün bakılan ekokardiyografi değerleri arasında renkli M mod akım ilerleme hızları, E oranları, E/A oranları ile mitral lateral anulus doku doppler hızları arasında anlamlı fark vardı (Vp 0. gün- 45.10 ± 11.03 cm/sn, Vp 5. gün- 51.38 ± 6.86 cm/sn, E 0. gün- 3.31 ± 0.88 m/sn, E 5. gün- 3.12 ± 0.88 m/sn, E/A 0. gün- 1.76 ± 0.56 , E/A 5. gün- 1.55 ± 0.49 , Sm 0. gün- 0.04 ± 0.02 m/sn, Sm 5. gün- 0.05 ± 0.01 m/sn, Em 0. gün- 0.11 ± 0.46 m/sn, Em 5. gün- 0.10 ± 0.03 m/sn, $p < 0.05$).

Akut allerjik reaksiyon sonrası diyastolik parametrelerin bozulduğunu gördük. Akut allerjik reaksiyon, diyastolik kalp yetmezliği gelişimine yol açarak mortalite ve morbidite nedeni olabilmektedir. Çalışmamız öncü bir çalışma olup ileride yapılacak çalışmalara ışık tutacağı kanısındayız.

Anahtar kelimeler: Diyastolik kalp yetmezliği, serotonin, histamin, akut allerji

ABSTRACT

THE EFFECT OF ACUTE ALLERGIC REACTIONS ON DIASTOLIC HEART FUNCTIONS

Diastolic heart failure is observing heart failure symptoms, despite preserved systolic functions. Although its prognosis is better than systolic dysfunction, it is a known cause of mortality and morbidity. We think that active cytokines occurring in allergic reactions cause impairment of cardiac diastolic functions with both direct toxic effect and coronary spasm. We aimed to investigate the effects of acute allergy on cardiac diastolic functions.

Randomly selected 50 patients who admitted to Department of Emergency Medicine, Faculty of Medicine at Firat University between May 2010 and December 2010, were complaining for rash, itching and diagnosed as allergy based on clinical and laboratory findings were included in our study as an allergy group. 30 healthy volunteers with excluded allergy based on clinical and laboratory data included in the study as a control group, and total 80 patients were randomly selected.

Patients' routine biochemical parameters, serotonin and histamine levels were measured for a diagnosis of allergy. E and A ratios, DT, IVRT, lateral mitral annulus tissue Doppler velocities, color M-mode flow progression velocities were evaluated with Echocardiography.

When basal systolic functions, diameters of cavities, wall thicknesses and biochemical parameters were compared, there was no difference between two groups. There were a significant difference between color M mode flow progression velocities, E ratios, E/A ratios and mitral lateral annulus tissue Doppler velocities measured with ecocardiography at 0-day and 5 th day in allergy group (Vp 0-day- 45.10 ± 11.03 cm/sec, Vp 5-day- 51.38 ± 6.86 cm/sec, E 0-day- 3.31 ± 0.88 m/sec, E 5-day- 3.12 ± 0.88 m/sec, E/A 0-day- 1.76 ± 0.56 , E/A 5-day- 1.55 ± 0.49 , Sm 0-day- 0.04 ± 0.02 m/sec, Sm 5-day- 0.05 ± 0.01 m/sec, Em 0-day- 0.11 ± 0.46 m/sec, Em 5-day- 0.10 ± 0.03 m/sec, $p < 0.05$).

We have seen deterioration of diastolic parameters after acute allergic reaction. Acute allergic reaction leading to development of diastolic heart failure

may be cause of mortality and morbidity. Our study is a pioneering study and will shed light to future studies.

Keywords: Diastolic heart failure, seratonin, histamine, acute allergy

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vii
TABLO LİSTESİ	x
ŞEKİL LİSTESİ	xi
KISALTMALAR LİSTESİ	xii
1. GİRİŞ	1
1.1. Allerji ve Atopi	1
1.1.1. IgE'nin Yapısı	3
1.1.2. Tip 1 Eadr' de Rol Alan Hücreler	4
1.1.2.1. Mast Hücresi ve Bazofil Lökositler	4
1.1.2.1.1. Serin Proteazlar	4
1.1.2.1.1.1. Katepsin G	5
1.1.2.1.1.2. Triptaz	5
1.1.2.1.1.3. Kimaz	7
1.1.2.2. Eozinofiller	8
1.1.2.3. Monosit / Makrofaj	8
1.1.2.4. Lenfositler	9
1.1.2.5. Nötrofiller	9
1.1.2.6. Adezyon Molekülleri	9
1.1.3. Mediatörler	10
1.1.3.1. Histamin	10
1.1.3.2. Eikozanoitler	10
1.1.3.3. Siklooksijenaz ürünleri	10

1.1.3.4. Lipoksijenaz ürünleri	11
1.1.3.5. Platelet aktive edici faktör (PAF)	11
1.1.3.6. Nitrik oksit (NO)	11
1.1.3.7. Serotonin	11
1.1.4. Erken aşırı duyarlılık reaksiyonu (EADR)	12
1.1.4.1. Geç Faz Allerjik Reaksiyonlar	13
1.1.5. Atopik hastalıklar	13
1.1.5.1. Tanı	13
1.1.5.2. Bronşial Astım	14
1.1.5.2.1. Tedavi	15
1.1.5.2.1.1. Spesifik Tedavi	15
1.1.5.2.1.2. Semptomatik Tedaviler	15
1.1.5.3. Atopik Dermatit	15
1.1.5.3.1. Tedavi	15
1.1.5.4. Allerjik Rinit	15
1.1.5.4.1. Tedavi	16
1.1.5.5. Ürtiker	16
1.1.5.5.1. Tedavi	17
1.2. Diyastolik Disfonksiyon	17
1.2.1. Diyastolün Evreleri	19
1.2.1.1. İzovolemik relaksasyon evresi (IVRT)	19
1.2.1.2. Hızlı dolum evresi	19
1.2.1.3. Yavaş dolum evresi (Diyastasis)	20
1.2.1.4. Atriyal kontraksiyon evresi	21
1.2.2. Diyastolik Fonksiyonların Fizyolojisi	21
1.2.3. Diyastolik Fonksiyonları Etkileyen Başlıca Durumlar	23
1.2.4. Diyastolik Disfonksiyon Evreleri	24
1.2.4.1. Normal Doluş Örneği	24

1.2.4.2. Evre 1 Diyastolik Disfonksiyon (Gecikmiş Gevşeme)	25
1.2.4.3. Evre 2 Diyastolik Disfonksiyon (Yalancı Normalleşme)	25
1.2.4.4. Evre 3-4 Diyastolik Disfonksiyon (Restriktif Doluş)	27
1.2.5. Tanı	28
1.2.5.1. Diyastolik Fonksiyon Değerlendirilmesinde Kullanılan Ekokardiyografik Teknikler	28
1.2.5.1.1 Mitral Akım Parametreleri	28
1.2.5.1.2. Pulmoner Ven Hızları:	29
1.2.5.1.3. Renkli M-Mod Akım İlerleme Hızı	30
1.2.5.1.4. Mitral Anulus Doku Doppler Hızları	31
1.2.5.2. Sol Ventrikül Diyastolik Disfonksiyonu ve BNP	32
1.2.7. Diyastolik Disfonksiyonun Tedavisi	33
1.3. Allerjik Miyokardial Enfarktüs (Kounis Sendromu)	33
2. GEREÇ VE YÖNTEM	36
2.1. Hasta Grubu	36
2.2. Çalışmaya Alınma Kriterleri ve Grupların Oluşturulması	36
2.3. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri	37
2.4. Kan Ölçümleri	37
2.5. Elektrokardiyografi	37
2.6. Ekokardiyografi	38
2.7. İstatistiksel Değerlendirme	39
3. BULGULAR	40
4. TARTIŞMA	44
5. KAYNAKLAR	47
6. ÖZGEÇMİŞ	59

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Tanımlayıcı İstatistikler	40
Tablo 2. Bazal Ölçümlere Göre Gruplar Arası Karşılaştırmalar	41
Tablo 3. 0. Gün Ölçümlerine Göre Gruplar Arası Karşılaştırmalar	42
Tablo 4. Grup 1 Ölçümlerine Göre Grup İçi Karşılaştırmalar	42

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Wiggers'in kalp döngüsü	18
Şekil 2. Konvansiyonel Doppler ile yazdırılan mitral diyastolik akım ve eşzamanlı EKG	20
Şekil 3. Doku doppler ile yazdırılan miyokardiyal velasitelerin şematizasyonu ve eş zamanlı EKG trasesi	20
Şekil 4. Mitral akım hızı örneği	29
Şekil 5. Pulmoner ven akım hızları	30
Şekil 6. Renkli M-mod akım ilerleme hızı örneği	31
Şekil 7. Normal mitral anuler doku Doppler görüntüsü	32
Şekil 8. Hasta grubuna 0. gün ve 5. gün bakılan ekokardiyografik değerlerin karşılaştırılması (E, E/A, Sm, Em- 0.gün, E2, E/A2, Sm2, Em2- 5. gün)	43
Şekil 9. Hasta grubuna 0. gün ve 5. gün bakılan ekokardiyografik renkli M mod akım ilerleme hızlarının (Vp) karşılaştırılması (Vp- 0.gün, Vp2- 5.gün)	43

KISALTMALAR LİSTESİ

A	: Geç diyastolik doluş hızı
ALT	: Alanin transaminaz
Am	: Geç diyastolik miyokard doku velositesi
AR	: Pulmoner geri akım
AST	: Aspartat transaminaz
BAL	: Bronkoalveolar lavaj
BHR	: Bronş hiperreaktivitesi
BNP	: Brain natriüretik peptid
CGRP	: Calsitonin Gene-Related Peptide
CW	: Continue wave
DD	: Diyastolik disfoksyon
DPPI	: Dipeptil peptidaz I
DT	: Yavaşlama zamanı
E	: Erken diyastolik doluş hızı
EADR	: Erken aşırı duyarlılık reaksiyonu
ECP	: Eozinofilik katyonik protein
Em	: Erken diyastolik miyokard doku velositesi
ERK	: Ekstracellüler-regulated kinases
ETE	: Eikozatetraenoik asit
ICAM	: Hücre içi adezyon molekülleri
IVRT	: İzovolemik gevşeme zamanı
İVS	: İnterventriküler septum
KOAH	: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
LAD	: Sol anterior inen arter
MBP	: Major basik protein
MC	: Mast Cell
MCT	: Mast Cell Triptaz
MCTC	: Mast Cell tryptase/chymase
PAB	: Pulmoner arter basıncı
PAR2	: Proteaz aktive edici reseptör-2

Pro MMP3	: Pro-matriks metaloproteinaz-3
PV	: Pulmoner ven akım hızı
PVd	: Diyastolik pulmoner ven akım hızı
PVs	: Sistolik pulmoner ven akım hızı
PW	: Pulse wave
Sm	: Sistolik dalga
TM	: Transmembran triptazı/triptaz γ
TPG	: Triküspit pik gradyent
VAD	: Ventrikül arka duvarı
Vp	: Akım ilerleme hızı

1. GİRİŞ

Allerji; vücudumuzun bağışıklık sisteminin çevremizde bulunan ve zararlı olmayan bazı maddelere karşı aşırı ve anormal bir reaksiyon vermesidir. Allerjik reaksiyonların başlangıcında mast hücrelerinden çeşitli medyatörlerin salınımı sonucu çeşitli etkileşimler ortaya çıkmaktadır (1). Bu medyatörler başta solunum sistemi, dolaşım sistemi, sindirim sistemi olmak üzere diğer sistemler üzerinde de çeşitli etkilere neden olur.

Kalp, tüm vücut organ ve dokularının ihtiyaç duyduğu kanı, normal doluş basınçları altında pompalayarak dağılımını sağlayabilme görevini sistol ve diyastolden oluşan bir döngü içinde yerine getirir. Sistolik evre kalbin kasılabilirlik ve ileri atım gücüyle, diyastolik evre ise kalbin relaksasyon kapasitesiyle ilişkilidir. Diyastolün değişik tanımları yapılmakla beraber, klinik olarak genellikle aort kapakçıklarının kapanmasından mitral kapakçıkların kapanmasına kadar olan dönem diyastol olarak tanımlanmaktadır. Sol ventrikülün normal sistolik fonksiyonu ise kalbin istirahatta ve egzersizde olması gereken normal diyastol sonu volümünü diyastolik basıncı arttırmadan sağlayabilmesi olarak tanımlanır. Sol ventrikül diyastol sonu basıncının 12 mmHg'nin üzerine çıkması diyastolik disfonksiyonun başladığının göstergesidir. Bundan sonra kalp yeterli volümü sağlayabilmek için daha yüksek basınçlara ihtiyaç duyacaktır. Bu da atriyumda ve geriye doğru pulmoner vasküler yatakta basıç artmasına ve buna bağlı semptomlara sebep olacaktır (2).

Biz bu çalışmayla akut allerji sırasında mast hücrelerinden salınan bu medyatörlerin kalbin diyastolik fonksiyonları üzerine etkisi olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

1.1. Allerji ve Atopi

Allerji; vücudumuzun bağışıklık sisteminin çevremizde bulunan ve zararlı olmayan bazı maddelere karşı aşırı ve anormal bir reaksiyon vermesidir. Allerji terimi Yunanca'da "ALLOS" (=Diğer) ve "ERGON" (=Çalışma) kelimelerinden türetilmiş olup ilk kez 1906 yılında orijinal durumundan farklı olarak ortaya çıkan immun deviasyonu veya bireye ait değişmiş reaktiviteyi tanımlamak için

kullanılmıştır. Von Pirquet toksinlere, bakterilere ve diğer enfeksiyon ajanlarına bağlı reaksiyonları, polene bağlı saman nezlesini ve yiyeceklerle olan ürtikeri de içeren tüm formları değişmiş alerjik yanıt olarak ele almıştır (1). Coca ve Cooke spesifik antijenlere maruz kalan bazı hastalarda hızla gelişen semptomlar ile deri testi pozitifliğinin birlikte olduğu bir grup hastalığı tanımlamak için Yunanca “ATOPOS” (=Müstesna) kelimesinden gelen “ATOPI” terimini ilk kez 1923 yılında kullanmıştır (3, 4). Çevresel allerjenlere karşı aşırı miktarda IgE sentez edilmesi demektir. Atopide genetik faktörlerin rolü büyüktür. 11. kromozomun kısa kolundaki bazı genlerin atopiden sorumlu olduğu gösterilmiştir (1, 5, 6). Ayrıca IgE yapımından ve alerjik inflamasyondan sorumlu sitokinlerin sentezini kodlayan genlerin 5. kromozomun uzun kolunda bulunduğu gösterilmiştir. Atopinin ortaya çıkmasında insan lökosit antijenleri de önemlidir. Örneğin; HLA-DR1, DRB3, DRB5, DQ2 ve DRB1 ev tozu akarı antijenlerini T lenfositlere sunarak spesifik immün yanıtın oluşmasında rol oynarlar (5, 7).

Allerjik (aşırı duyarlılık) reaksiyonları 1964 yılında Coombs ve Gell tarafından 4 gruba ayrılmıştır (8). Bunlar;

Tip 1: Erken aşırı duyarlılık reaksiyonu (EADR),

Tip 2: Sitotoksik veya sitolitik reaksiyonlar,

Tip 3: Arthus reaksiyonu, antijen-antikor kompleksi,

Tip 4: Gecikmiş aşırı duyarlılık reaksiyonu'dur.

En son Shearer ve ark. (9) tarafından modifiye edilen ve kullanılan şekli ise;

Tip 1: Mast hücresi aracılığı ile olan:

a) IgE'ye bağımlı (anaflaktik)

b) IgE'den bağımsız (anaflaktoid),

Tip 2: Antikor aracılığı ile olan (IgE dışındaki Ig'ler):

a) Opsanizan

b) Kompleman lizis

c) Antikor bağımlı sitotoksitite

d) Stimulatör

e) Blokan antikorlar,

Tip 3: İmmün kompleks,

Tip 4: Hücre aracılığı ile olan aşırı duyarlılık reaksiyonu'dur.

Astım, rinit, sinüzit, hipersensitivite pnömonisi, ekstrinsik allerjik alveolit, konjunktivit, ürtiker, egzema, atopik dermatit, anafiaksi ve anjioödem, migren baş ağnsı ve bir kısım gastrointestinal bozuklukların patogeneğinde IgE sınıfından antikolar rol oynamaktadır. Bunlar WHO tarafından Tip 1 aşın duyarlılık reaksiyonu sonucu gelişen hastalıklar olarak sınıflandırılmıştır (10).

1.1.1. IgE'nin Yapısı

Erken aşın duyarlılık reaksiyonunda (EADR) rol alan antikor IgE olup iki hafif zincir ve iki ağır zincirden oluşan monomer yapıdadır. Reaginik antikor, deri duyarlaştıran antikor, homositotropik antikor isimleri ile de bilinen IgE'ye özelliğini veren ağır zincir epsilondur. Molekül ağırlığı 190.000 dalton olup sedimantasyon katsayısı 8S'dir. %12 karbon hidrat içerir ve ısıya duyarlıdır. IgE'nin yarılanma ömrü serumda iki-üç gün, deride ise 7-10 gündür. IgE serumda en az bulunan bir antikordur. Antijenik stimulus sonucunda çok miktarda yapılmaktadır. Spesifik IgE non spesifik IgE'den daha etkin olarak reseptöre bağlanmaktadır. Fötüse presentadan geçemez ve 11. gebelik haftasından sonra fötüs kendi IgE'sini yapmaya başlar. IgE altı yaşında erişkin düzeyine, on yaşında ise maksimum düzeye ulaşır ve sonra azalır. Kanda ve salgılarda serbest veya mast hücresi ve bazofil lökositte bağlı olarak bulunur. Mast hücresi ve bazofil lökosit yüzeyindeki IgE'ye yüksek afinitesi olan FceR1 reseptörü ile etkileşimi sonucunda histamin, eikozanoitler ve sitokinler salgılanır. FceR2 reseptörleri ise makrofaj, eozinofil, platelet, T ve B lenfositleri, langerhans hücreleri, foliküler dendritik hücreler ve NK hücre yüzeyinde bulunur. Bu reseptör IgE'ye düşük afinitelidir ve IgE antikoruna bağlı sitotoksiteden sorumludur. FceR2 reseptörünün birçok fonksiyonu olup aktive B lenfositinin gelişimi ve değişimi için gereklidir. Bununla birlikte IL4 için kofaktör görevi görür. IgE yapan plazma hücreleri en çok GİS, solunum sistemi ve çevresindeki lenf nodüllerinde bulunur. Ayrıca tonsil, adenoid, bronşial ve mezenterik lenf nodüllerinin germinal merkezlerinde IgE yapan hücreler vardır. IgE yapımı HLA bağımlı değildir, fakat T hücre kontrolü vardır. T helper IgE yapımını artırmakta, T suppresor ise azaltmaktadır. İn vitro olarak IgE sentezinin IL4 ve IL13 ile arttığı, γ interferon ile de azaldığı gösterilmiştir. IgE'nin sentezi için IL5, IL6' ya da ihtiyaç vardır.

Allerjik rinit, atopik dermatit, allerjik bronkopulmoner aspergillozis, kronik akral dermatit, Wiskott-Aldrich sendromu, gıda allerjileri, paraziter enfeksiyonlar, hiperlgE sendromu ve büllöz pemfigoidde serum IgE düzeyi artar (5, 11-13).

1.1.2. Tip 1 Eadr' de Rol Alan Hücreler

1.1.2.1. Mast Hücreleri ve Bazofil Lökositler

Allerjik hastalıklarda EADR' nun oluşmasında rol oynayan efektör hücrelerdir. Anilin boyaları ile metakromatik boyanan histaminden zengin granülleri vardır. Bazofil lökosit ve mast hücreleri yapı ve fonksiyon açısından birbirine benzemekle birlikte lokalizasyonları, köken aldıkları hücreler, mediatör içerikleri, uyaranlara verdikleri yanıtlar ve morfolojileri gibi değişik özellikleri vardır. Mast hücreleri dolaşımda bulunmaz, fakat bütün dokularda bulunmaktadır. Bazofil lökositler kanda bulunurlar. Fakat inflamatuvar bir uyarı sonucunda diğer granülositler gibi inflamasyon bölgesine göç ederler. Astımlı hastaların havayolunda mast hücrelerinin sayılarının arttığı (14, 15) ve mast hücreleri sayısında kortikosteroid tedavisi ile azalma olduğu saptanmıştır.

Allerjen organizmaya girince mast hücrelerine Fc fragmanı ile tutunan IgE'nin Fab kısmına köprü yapacak şekilde bağlanması sonucunda hücre içine kalsiyum girer ve mast hücrelerinin granülleri boşalır. Stoplazmik granüllerde histamin, triptaz, heparin, nötrofiller ve eozinofiller için kemotaktik faktörler, PAF, proteoglikanlar, proteazlar, karboksipeptidaz, asid hidrolaz depo edilir. Mast hücrelerinin degranülasyonu ile yeni sentezlenen mediatörler olan bradikinin, prostoglandinler, lökotrienler ve ilave kemotaktik faktörler salgılanır ki bunun geç cevaba neden olduğu düşünülmektedir. Fare ve insan mast hücrelerinin farklılaşmasında ve sekresyonunda rol alan IL-4, IL-5, IL-6 ve TNF α , IgE izotipi ile ilişkili olan IL-4, eozinofil kemotaksisini sağlayan IL-5, lökosit adezyonu ve kemotaksisini sağlayanlar ise IL-4, IL-5, TNF α 'dır (16, 17).

1.1.2.1.1. Serin Proteazlar

Mast hücrelerindeki tüm proteazların 1/3' ünü serin proteazlar oluşturur. Bunlar yapılarında reaktif serin yan zinciri bulunmasıyla karakterize enzim sınıfı olup (18), "yük düzenleme sistemi" veya "katalitik üçlü" olarak adlandırılan aspartik asit, histidin ve serin (Asp-His-Ser) rezidülerinin bulunmasıyla ayırt edilen

endopeptitlerdir ve proteinlerdeki internal peptit bağlarını hidrolizasyonla koparırlar (19). Bu proteazlar granüllerdeki düşük pH nedeniyle pozitif yüklüdürler ve negatif yüklü proteoglikan zincirleriyle sıkı bir kompleks oluştururlar. Bu etkileşim, elektrostatik itmeyi azaltarak granüller içindeki proteazların sıkıca paketlenmelerine olanak verir. Degranülasyon sonrasında bu enzimler nötr pH'lı bir ortama salınırlar. Çoğu MC (Mast Cell) proteazları bu bölgelerde proteoglikanlarla yaptıkları makromoleküler kompleksler halinde kalırlar. Bazı durumlarda ekzositozla dışarıya verilen proteaz/ proteoglikan komplekslerinin aşırı büyüklüğü, proteazların dokulardaki difüzyonunu fiziksel olarak engeller (18). Yaşam için önemli fonksiyonlara sahip olan serin proteazlar, türe ve MC tiplerine göre farklı yapı ve substrat spesifitesine sahiptirler (19). Bunların tanımlanması ve sınıflandırılmaları, molekül ağırlıkları ve aktiviteleri göz önünde bulundurularak yapılır Bunların en önemlileri kimaz ve triptazlardır.

1.1.2.1.1.1. Katepsin G

Bu serin proteaz triptik ve kimotriptik özelliklere sahip olup nötrofillerde bulunmaktadır. İnsanlarda ise MCTC'de bulunurken, MCT (Mast Cell Triptaz)'de ise olmadığı belirlenmiştir (20). MCTC (Mast Cell tryptase/chymase) için bildirilen fonksiyonlar gibi katepsin G'nin de enfeksiyonlara karşı konağın doğal savunma sisteminde önemli rol oynadığı düşünülmektedir (18).

1.1.2.1.1.2. Triptaz

Bunlar seçici olarak mast hücreleri ve bazofillerde bulunan tripsin benzeri substrat spesifik özelliğe sahip serin proteaz ailesidir (18, 20, 21). Bunlardan β II-triptaz mast hücre granüllerinde depolanırken, α -protriptazlar sağlıklı bireylerde ve akut seyirli olmayan sistemik mastositoz durumunda mast hücrelerinden salgılanan kandaki en önemli inaktif proenzim özelliğindeki triptaz formudur (18).

İnsan β triptazının aktif olan tetramer formunun enzimatik yolla heparin ile stabilize edildiği, heparinden ayrıldıktan sonra irreverzibl olarak inaktif monomerlere ayrıştığı bildirilmiştir (20).

β Triptaz, mast hücresi (MC) granüllerinde en çok depolanan mediyatördür. Kronik yangılarda, doku yenilenmesinde ve çeşitli biyolojik süreçlerde önemli rol

oyunur. ERK (extracellular-regulated kinases)'i aktive ederek hücrelerde DNA sentezini ve proliferasyonu arttırmak yoluyla insan akciğerinde (21, 22), köpek trakeasının düz kas hücre kültüründe ve kemiricilerin akciğerindeki fibroblastlar (23) üzerinde mitojenik etki gösterir. Aktif mast hücrelerinden triptazın salınımı, komşu mast hücrelerinde de salgılamayı arttırarak allerji sırasında tepkinin genişlemesine hizmet eder (24). Bu durum epitel hücrelerinden IL-8 ve hücre içi adezyon molekülleri (ICAM)'nin salınması ile ilgilidir (25). Bu iki madde allerji bölgesine lökositlerin göç etmesine neden olur. Benzer durum fare MC triptazlarından mMCP-6 varlığında da gözlenmiştir (22). Bu durumda triptaz, bağdokusunda fibrin birikimine neden olan prokoagülant proteinlerin aktivasyonunu engelleyerek ve ürokinazları aktive ederek lökositlerin allerji bölgesine göçünü kolaylaştırır (26). In vivo ve in vitro koşullarda fare MC triptazının fibrinojeni yıkımlamak yoluyla antikoagülant etki gösterdiği de bildirilmektedir (25). Bu etkisinin, aşırı duyarlılığın bulunduğu bölgelerde dokular içine sızan plazmanın pıhtılaşmasını önlemek yanında (19), doku ve damar yenilenmesinde de rol oynadığı (25) ifade edilmektedir. Ancak insandaki antikoagülant aktivitenin triptazın intrinsik aktivitesinden çok, heparin ile oluşturduğu kompleks sayesinde meydana geldiği vurgulanmaktadır (24). Triptaz, pro-matriks metaloproteinaz-3 (proMMP-3)'ün ve prokollagenazların potansiyel aktivatörü olarak bağdoku metabolizmasında önemli aktivitelere sahiptir (18, 24, 27). Ratta hipoksi durumunda mast hücre kollegenazlarının akciğer damarlarında yıkımlanmaya neden olduğu ve yeni damarların şekillenmesine aracılık ettiği bildirilirken (28), mast hücre kökenli metalloproteinazların ise aterosklerotik plakların destabilizasyonunda önemli rol oynadıkları ifade edilmektedir (29). Triptaz, kininogenlerden bradikinin oluşmasına, bradikinin ise kallikreinin aktivasyonuna neden olur. Kallikrein fibrinojeni yıkımlayarak ve hücre yüzey integrinlerinin arasındaki bağları kopararak damar geçirgenliğinde artışa yol açar (24, 25, 27). Damar geçirgenliğinin artışındaki diğer bir mekanizma da mast hücrelerinin direkt aktivasyonu sonucu deri ve akciğer mast hücrelerinden histaminin salgılanmasıdır. Ancak burada da triptaz histamin salınımında bir uyarıma neden olmaktadır (25). Çünkü triptaz ve histamin mast hücre granüllerinde bir arada bulunur ve degranülasyon sonrasında beraber salgılanır (20, 27).

β triptaz özellikle proteaz aktive edici reseptör-2 (PAR-2) içeren keratinositler, fibroblastlar, enterositler, endotel hücreleri, düz kas hücreleri, spermium ve bazı tümör hücrelerinin fonksiyonlarının düzenlenmesinde rol oynar (30). PAR-2, proteoliz ile aktive olan G protein sinyal iletim reseptörlerinin bir ailesidir (31). PAR-2'nin aktivasyonu hücre içi Ca^{+2} depolarından Ca^{+2} 'un mobilizasyonuna neden olur ve insan akciğerinde fibroblast proliferasyonunu uyararak astım, kronik obstruktif akciğer hastalıkları (KOAH) ve pulmoner fibrozis gibi fibro-proliferatif hastalıkların gelişiminde önemli rol oynar (32). Özellikle astım hastalığının patogeneğinde akciğer ve trakeada bulunan düz kas hücrelerinin kasılmasında triptazlar çeşitli yollarla etki ederler.

Transmembran triptazı/Triptaz γ (TMT), insan ve fare akciğer mast hücrelerinin salgı granüllerinde depolanan membran-bağımlı serin proteazdır. Fare TMT, insan TMT'nin %74 identığıdır. MC degranülasyon için uyarıldığında TMT plazma membranının dış yüzeyine ulaşarak ekstrasellüler matrikste ve MC ile temas kuran hücrelerin yüzeyinde bulunan protein ve peptitlerle etkileşime girer. Bu nedenle TMT, aktive olan mast hücrelerinin dışında fonksiyon görür. TMT'nin akciğerlerde aşırı duyarlılığı uyardığı bildirilmektedir (18).

1.1.2.1.1.3. Kimaz

Kimazların ilk olarak 1959'da MC'de lokalize olduğu belirlenmiştir. Bunlar kimotripsin benzeri substrat spesifitesine sahiptirler (18). Kimazlar inaktif prekürsörler olarak sentezlenirler, ancak MC granüllerinde negatif yüklü heparin ve kondroitin sülfata bağlanarak aktif enzimler olarak depolanırlar (33). Mast hücre kimazının heparin proteoglikanı ile olan ilişkisi enzimin hem katalitik aktivitesini güçlendirir, hem de degranülasyon sonrasında enzimleri inhibe olmaktan koruyarak yaşam sürelerini uzatır (34). Kimazın aktivasyonu, DPPI (Dipeptil Peptidaz I) tarafından gerçekleştirilir. Son yıllarda aktivasyon sonrasında heparinin, kimazın DPPI'dan ayrılmasına önderlik ettiği iddia edilmektedir (18).

Kimazlar α ve β olarak iki gruba ayrılır. Memeli MC'de α -kimazlar yaygın olarak bulunur. Son yıllardaki çalışmalar α ve β kimaz arasında angiotensin-I (ang-I)'in angiotensin-II (ang-II)'ye dönüşümünde, substrat spesifitesi bakımından farklılıklar olduğunu göstermiştir. α -kimazların ang I'den ang II'yi oluşturdukları

gösterilmiş olmasına karşılık β kimazların ang II'yi hem oluşturdukları hem de yıkımladıkları belirlenmiştir (18). Ang I'in güçlü aktivatörü olan kimazın deri içi enjeksiyonu, eozinofil ve nötrofil granülositler gibi yangı hücrelerinin birikimiyle karakterize dermatit şekillenmesine (18), epidermis-dermis bağlantısının yıkılmasıyla deride kabarcık oluşumuna (20) neden olur. Aynı zamanda farede ang II oluşumunu arttırarak ve kollagen I sentezini aktive ederek kalp dokusunun yeniden yapılanmasında rol oynadığı gösterilmiştir. Kimazın bu gibi durumlarda iplik oluşumunu başlatan prokollegenaz ve prostromelizini aktive etme özelliği de sözkonusudur (20). Ang II güçlü bir vazokonstriktör olması yanında proinflamatorik özelliğiyle yangısal cevapta da önemli rol oynar (18). İn vitro olarak insan kimazının triptazdan farklı olarak histaminden bağımsız şekilde damar geçirgenliğini arttırdığı (25), rMCP-I'in ise trombini yıkımlayarak damar dışı koagülasyonu düzenlediğini göstermiştir.

1.1.2.2. Eozinofiller

Eozinofiller de EADR' de rol almaktadır. Allerjik hastalıklarda doku ve serumda eozinofili görülmektedir (15, 35-39). Eozinofiller majör basık protein, eozinofilik katyonik protein, eozinofilik peroksidaz ve eozinofil kaynaklı nörotoksin eozinofil protein-X içerir (40). Eozinofillerden lökotrienler de salgınır. Eozinofiller paraziter enfeksiyonda parazitin ölmesini sağlarken, allerjik reaksiyonlarda düzenleme görevi görürler. Eozinofil katyonik protein memeli hücreleri için sitotoksik olup bazofil ve mast hücrelerinden histamin salgılanmasını engeller. Eozinofiller ayrıca PAF ve lökotrienleri inaktive eder. Eozinofil üretimi ve farklılaşmasını IL-3, IL-5, GM-CSF tarafından sağlanır. Kortikosteroidler sayılarında azalma yapar (16, 17, 35, 40-42).

1.1.2.3. Monosit / Makrofaj

Makrofajların hücre yüzeyindeki IgE atopik hastalarda artmıştır. Prostonoidler, lökotrienler ve PAF'ı salgılar. Dokudaki makrofaj aktivasyonu, T hücrelerinden elde edilen lenfokinler tarafından yapılır. Makrofajlarda T lenfosit antijenleri bulunabilir ve lenfosit stimulan faktör IL-1 salgılanır, immün cevapta makrofajlar gerekli olup, anti inflamatuvar etkili olan steroidlere duyarlıdır (16, 17).

1.1.2.4. Lenfositler

IgE, B lenfositlerden üretilir. Lenfositler salgıladıkları lenfokinlerle immün modülatör görevi yapar. T lenfosit aktivasyonunun artmasında reseptör artımının rolü vardır. Kortikosteroidler lenfosit sayısında azalma yapar (16, 17, 43).

1.1.2.5. Nötrofiller

Allerjik inflamasyonda bulunurlar (37, 44, 45). Eozinofiller gibi, teorik olarak havayolu için sitotoksik aktiviteye sahip enzimleri (myeloperoksidaz) vardır (16, 17, 46, 47).

1.1.2.6. Adezyon Molekülleri

Hücrelerin birbirine ve matrikse bağlanmasını sağlayan moleküllerdir. Adezyon molekülleri doku bütünlüğünü sağlar. Ayrıca inflamatuvar yanıtta da önemli rolleri vardır. Lökositlerin damar dışına çıkarak inflamasyon alanına gelmesine yardımcı olurlar. İnflamasyonda rol oynayan adezyon molekülleri integrin, immünglobulin ailesi ve selektinler olarak üç ana grupta incelenmektedir. İntegrinler hemen tüm hücrelerde bulunan hücre-hücre, hücre-matriks bağlanmasını sağlayan lökosit transmiğrasyonu, trombosit agregasyonu, doku onarımı ve tümör invazyonunda önemli olan glikoprotein yapısında bir moleküldür. İmmünglobulin ailesi yapısal olarak immünglobulinlere benzerler, intersellüler adezyon molekülü-1, 2 (ICAM-1, 2) ve vasküler hücre adezyon molekülleridir. Selektinler ise endotel hücresi ve lökositlerin yüzeyinde bulunur. İnflamasyon bölgesinde lökositlerin vasküler endotele yapışmasında önemli rol oynarlar. Eozinofillerde bulunan (İntegrin) LFA-1, endotel hücre yüzeyinde bulunan (İmmünglobulin ailesi) ICAM-1 ve ICAM-2'ye bağlanarak; VLA-4 ise endotel yüzeyinde bulunan VCAM-1'e bağlanarak eozinofillerin inflamasyon sahasında tutulmasını sağlarlar. Astımlılarda sICAM-1, akut bronşitlilerde ise sVCAM-1 düzeyi yüksek olarak saptanmıştır (17, 48).

1.1.3. Mediatörler

1.1.3.1. Histamin

Tip1 EADR'da en önemli mediatörlerden biridir. Mast hücrelerinin ve bazofil lökositin granüllerinde depo edilmektedir. Pek çok dokuda da az miktarda bulunmakladır. Plazma düzeyi düşük olup etkisi lokaldır. Histamin değişik biyolojik etkisini hücre yüzeyinde bulunan reseptörlerine (H1, H2) bağlanarak yapmaktadır. Histamin salındıktan kısa bir süre sonra bronkokonstriksiyon, kapiller geçirgenliğinde ve mukus sekresyonunda artma meydana gelir. Ayrıca nötrofil ve eozinofil için pozitif kemotaktik etki ve beraberinde hava yolu afferent sinir aktivasyonunu oluşturur. Histamin deri içine enjekte edildiğinde eritem, ödem plağı ve kaşıntıdan oluşan üçlü cevap oluşturur (17).

1.1.3.2. Eikozanoitler

Araşidonik asit bir eikozatetraenoik asittir (*ETE*). Membran fosfolipidlerinden fosfolipaz-A2 enzimi ile ayrılır. Araşidonik asit; siklooksijenaz, lipoksijenaz ve sitokrom p450 yolları ile dokulara göre spesifik son ürünlere dönüşmektedir. Kısa yarı ömürleri olup güçlü biyolojik etkileri vardır. Etkilerinin çeşitliliği çok sayıda farklı reseptörlerinin dağılımına ve sayısına bağlıdır. Son zamanlarda lökotrien reseptör antagonistleri de astım tedavisinde kullanılmaya başlanılmıştır (17, 49).

1.1.3.3. Siklooksijenaz ürünleri

Bronş ve trakea düz kasında PGF_{2a}, PGD₂ bronkokonstriksiyon yapar. PGD₂; IgE'ye bağımlı allerjik reaksiyondan sonra insan akciğerlerinden salgılanır. PGD₂ siklooksijenaz yol ile mast hücrelerinde allerjenle uyarma sonrası yapılır. Allerjik astmalılarda allerjene maruz kalma sonrasında bronkoalveolar lavaj (BAL)'da bulunur. Siklooksijenaz inhibitörü olan indometazin, havayolundaki histamin duyarlılığında azalma yapmaktadır. PGD₂, metakolin ve histaminin havayolundaki etkilerini artırabilir. PGE₁, PGE₂ ve PGI₂ ile bronkodilatasyon meydana gelmektedir. PGE/PGF_{2a} oranı solunum sistemi fonksiyonlarının düzenlenmesinde önemlidir. Endoperoksit PG'ler ve TXA₂ invitro olarak bronşial

düz kası kasmaktadır. PGD2 ve PGI2 kapiller geçirgenlik artışında diğer mediatörlere sinerjistik etki gösterir (17).

1.1.3.4. Lipoksijenaz ürünleri

Başlıca lipoksijenaz ürünü lökotrienler olup bunlar; LTA4, LTB4, LTC4, LTD4, LTE4, LTF4' tür. Anaflaksinin yavaş etkili maddesi (SRS-A) diye tanımlanan maddenin lökotrienler olduğu gösterilmiştir (LTC4/D4/E4). LTC4 ve LTD4 bronkokonstriktör etkiye sahiptir. Ayrıca vasküler geçirgenlik artışına, plasma eksudasyonuna ve mukus sekresyonuna neden olurlar. Bronş ve mikrovasküler yataktaki etkileri histaminden çok güçlüdür. LTB4, polimorfonükleer lökosit, monosit ve eosinofiller için kemotaktik etkiye sahiptir. Lipoksijenaz ve siklooksijenaz birçok hücrede inflamatuvar olayda rol alırlar ve her ikisi de (PG ve LT'ler) allerjenle karşılaşmayı takiben beraber salgılanır. LT'ler astmatik hastaların BAL'da bulunurlar. Eozinofiller, insan mast hücreleri ve monositler LT salgılayabilirler (17, 50).

1.1.3.5. Platelet aktive edici faktör (PAF)

Araşidonik asid ile üretilir ve birçok inflamatuvar hücrede vardır. Bronkokonstriktör olup mikrovasküler permeabiliteyi ve mukus sekresyonunu artırır. Eozinofil için kemotaktiktir. Normal insanlarda bronş hiperreaktivitesi (BHR)'ni artırır. PAF bronkokonstriksiyona kısmen histamin salgılanmasıyla da neden olur. Bu olay siklooksijenaz ya da kolinerjik yolla ilişkili değildir (17).

1.1.3.6. Nitrik oksit (NO)

Nitrik oksit sentetaz enzimi aracılığı ile L-Argininden sentezlenir. Akciğerlerde bazal değerlerde bulunan NO; bronş düz kas tonüsünün regülasyonunda ve özellikle kolinerjik uyan ile kasılan hava yolu düz kasının gevşemesinde önemli rol oynar. Sağlıklı kişilerde ekspirasyon havasında düşük konsantrasyonda NO bulunur. İnhalasyonla verilen NO'in bronkokonstriksiyonu azalttığı ve astımlı hastalarda ekspirasyon havasında düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (17).

1.1.3.7. Serotonin

Serotonin (5-hidroksitriptamin), esansiyel bir amino asit olan L-triptofandan sentezlenen bir indol amindir. Kardiyovasküler sistem, santral sinir sistemi ve gastrointestinal sistemde birçok fonksiyondan sorumlu olan nörotransmitterdir. İnsan

vücutunda %95'den fazlası bağırsaklardaki enterokromaffin hücrelerden, diğer kısmı beyindeki raphe nükleusu ve nöroendotelial hücrelerden sentezlenmektedir (51).

Trombositler, serotoninin bağırsak ve akciğerden alınmasını sağlayan serotonin taşıyıcısına sahiptir. Bu taşıyıcı protein; kalp, kan damarları, trombosit, beyin, adrenal bez ve böbrekte yer almaktadır. Serotonin taşıyıcısının dokulardaki fonksiyonunun; kardiyak ve düz kas kontraktilitesi, trombosit kümelenmesi, hücresel mitogenez ve nöronal aktivitenin düzenlenmesinden sorumlu olduğu düşünülmektedir (52). Trombositler, serotonin sentezleyememekte sadece depolamaktadır ve endotel hasarı sonucu oluşan trombotik olayda ortama serotonin salgılanmaktadır. Serotonin trombosit üzerindeki reseptörleri etkileyerek trombosit agregasyonunu artırmaktadır (53). Trombosit dens granülleri ADP, serotonin ve kalsiyum iyonları içerir. Serotonin taşıyıcıların inhibisyonu; trombosit içi 5-hidroksitriptamin miktarını ve trombüs oluşumunu azaltır, kanamaya eğilimi artırır (54). Kalp dokusunda da kardiyomiyositler serotonin için lokal kaynak oluşturur. 5-hidroksitriptamin, reseptörleri aracılığıyla kardiyomiyositler üzerinde pozitif kronotropik, pozitif inotropik etki ve miyositler için mitojen etki yapar (52). Serotoninin kan damarları üzerine etkisi, endotel hücre tabakasının durumuna göre vazodilatör veya vazokonstriktör olabilir. Diğer vazokonstriktörlerin etkisini artırmaktadır. 5-hidroksitriptamin, kan damarları üzerine vazokonstriksiyon etkisi yanında damar düz kas hücresi ve endotel hücresi için mitojendir (55). Serotonin, hücre içi enzim olan monoaminoksidaz yoluyla 5-hidroksiindolasetik asite metabolize olur.

1.1.4. Erken aşırı duyarlılık reaksiyonu (EADR)

Daha önceden duyarlanılmış olan allerjenle tekrar karşılaşılması sonucu meydana gelir. Allerjenin organizmaya girmesi ağız, deri ve solunum yolu ile olmaktadır. Allerjik bünyeli kişilerde antijen sunan hücreler antijeni MCH classII molekülü aracılığı ile CD4 T-hücresine sunar. Daha sonra T-lenfositlerinde proliferasyon başlar. Çoğalan hücreler (Th2) fenotipindedir. Bu hücrelerden IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 salgılanır. IL-4 ve IL-13 B-lenfositlerinden antijen spesifik IgE sentezlenmesini sağlar. Hangi nedenlerin CD4 hücrelerin Th1 yada Th2 olarak

farklılaşmasında rol oynadığı bilinmemektedir. Senlezlenen IgE antikoruna dolaşıma geçerek Fc kısmı ile mast hücresi ya da bazofil lökositte tutunur. Böylece organizma duyarlı hale gelir. Spesifik allerjen organizmaya tekrar girince IgE molekülüne Fab kısmı ile köprü yapacak şekilde bağlanır ve mast hücresinin degranülasyonuna neden olur. Önceden hazır bulunan (primer) ve erken fazdan sorumlu olan mediatörler histamin, serotonin, bradikinin, serin proteaz, aril sülfataz, heparin, nötrofil kemotaktik faktör, eozinofil kemotaktik faktör ve triptazdır. Yeni sentezlenenler (sekonder) ise prostaglandinler (PGD₂), lökotrienler (LTC₄, LTD₄, LTE₄) ve platelet aktive edici faktörlerdir. Ayrıca sadece mast hücrelerinden sentezlenen tümör nekroze edici faktör (TNF α), interleükinler (IL-1, IL-4, IL-5, IL-6 ve IL-3 (GM-CSF)) de sahnir. Eozinofilden salınan majör basık protein (MBP), eozinofil katyonik protein (ECP), eozinofil nörotoksin inflamasyon ve sitotoksisiteyi arttırarak allerjik reaksiyona katılır. Bu reaksiyon antijenin tutunmasından hemen sonra (örneğin bir-iki dakika sonra) başlar ve 30-60 dakika sonra biter. Bu reaksiyona *erken faz reaksiyon* denir. Mediyatör salgılayan hücreler erken faz allerjik reaksiyonlar dışında uzun süren inflamatuvar doku değişikliklerine yol açarak geç faz allerjik reaksiyonlarda da rol oynarlar.

1.1.4.1. Geç Faz Allerjik Reaksiyonlar

Allerjene maruz kaldıktan 6-12 saat sonra başlar ve 24-48 saat sürer. Makroskobik olarak eritem, endurasyon, yanma ve kaşıntı, histopatolojik olarak ödem ve inflamasyon vardır. Nötrofil, bazofil, eozinofil, lenfosit ve mononükleer hücre infiltrasyonu görülür. Histamin ve kemotaktik faktörler ikinci kez artarlar. Bu fazdan sorumlu diğer mediatörler PAF, PGD₂, PGI₂, PGE₂, PGF₂, lökotrienler, sitokinler ve TNF'a dir. Bronşial hiperreaktivite astmatik reaksiyonla ilişkili ve hava yolundaki inflamasyonla koreledir (5, 56). Geç faz reaksiyon ciltte antihistaminiklerle, akciğerde kromolinle, her iki dokuda da kortikosteroidlerle inhibe edilebilir.

1.1.5. Atopik hastalıklar

1.1.5.1. Tanı

Öncelikle şunun iyi bilinmesi gerekir; erken teşhis hastalığın tedavisi ve ilerlemesinin durdurulması için çok önemlidir. Böylece oluşabilecek krizlerin de

önüne geçilmiş olur. Allerjik hastalıklar için zor bir tanı yöntemi yoktur. Öncelikle iyi bir anamnez ve fizik muayene yapılması şarttır. Hastalığın belirli dönemlerde ve tekrar görülmesi, ailede de böyle bir allerjinin var olması, allerjenle temas sonucu ortaya çıkması, hastalığın tanısını kolaylaştıracaktır. Ayrıca allerji durumunda üretilen antikor E tipidir. Bu koruyucu maddenin kandaki miktarına bakılarak allerji tanısı konabilir. Bunun dışında allerjinin türüne göre bazı tetkikler yapılabilir. Bu tetkikler arasında kandaki serotonin, histamin, triptaz oranına bakılarak allerji tanısı koyulabilir.

Kandaki Ig E'nin üst sınırı 100 kU/L'dir. Total IgE < 10 kU/L ise allerji görülme ihtimali düşüktür. Spesifik Ig E bakılması bir yöntemdir, spesifitesi yüksektir, çok sayıda allerjene karşı tek örnek ile tarama yapılabilir. Ancak pahalı olması nedeniyle tanıda kullanımı önerilmez. Histaminin kandaki normal sınırları 0.01-1 ng/ml dir. 1ng/ml üzerindeki değerlerde allerjik reaksiyon geliştiğini destekler. Serotoninin 80 mikrogram/l'nin üzerinde olması durumunda da allerjik reaksiyon geliştiği düşünülebilir. Sonuçta vücudun yabancı bir maddeye karşı verdiği tepkime söz konusu olduğu için yapılan kan sayımında lökosit miktarının da arttığı görülür. Tabi bütün bu tetkikler non spesifik olması nedeniyle klinik bulgular ve fizik muayene ile birleştirilerek allerji tanısı koyulabilir (57).

1.1.5.2. Bronşial Astım

Bronşial astma solunum yollarında değişik uyaranlara bağlı parsiyel ve reversibl obstrüksiyonun yol açtığı öksürük, dispne, wheezing, balgam çıkarma ve bazende siyanoz ve seyreden periyodik ve paroksizmal bir sendrom olarak tanımlanabilir (58). Astma çocukluk çağının en sık görülen kronik hastalıklarındandır. Wheezing ile beraber pediatriste başvurma nedenleri arasında ilk sıralarda yer alır (59, 60).

Araştırmalar sonunda bugün inflamatuvar mediatörlerin bronş hiperreaktivitesinde rol oynadıkları ve artık astmanın kronik inflamatuvar bir hastalık olduğu kabul edilmektedir (61, 62).

Tip I aşırı duyarlık reaksiyonlarında mast hücrelerinden salınan kimyasal mediatörler solunum yolu obstrüksiyonuna neden olan bronkospazm, kapiller geçirgenlik artışı, mukozal ödem ve sekresyon artışından sorumludur (63).

1.1.5.2.1. Tedavi

1.1.5.2.1.1. Spesifik Tedavi

- a) Kromolin sodyum
- b) Kortikosteroidler
- c) Ketotifen

1.1.5.2.1.2. Semptomatik Tedaviler

- a) Beta adrenerjik agonistler
- b) Antikolinergikler
- c) Antihistaminikler
- d) Kalsiyum Kanal Blokerleri
- e) Metilksantinler

1.1.5.3. Atopik Dermatit

Atopik dermatit ilk kez Besnier ve Brocy tarafından açıklanan, atopik zeminli kişilerde bilhassa çocukluk çağında gözlenen eritem, ödem, yaygın kaşıntı, deskuamasyon ve kabuklanma ile karakterize kronik kutanöz inflamatuvar bir hastalıktır. Atopik dermatitin spesifik deri belirtileri diagnostik histolojik özellikleri ve karakteristik laboratuvar bulguları yoktur. Atopik dermatitli hastaların pruritisinde kronik fluktuasyon gösteren seyir söz konusudur.

1.1.5.3.1. Tedavi

Tedavinin temel amacı allerjenlerin eliminasyonudur. Bunun dışında akut dönemde mevcut inflamasyon, deri kuruluğu ve kaşıntının giderilmesi amacına yöneliktir. Mast hücrelerini stabilize ederek histamin salınımını azaltan ketotifen ve oral kromolin sodyum proflaktik tedavide kullanılabilir.

1.1.5.4. Allerjik Rinit

Rinit; günde en az yarım saat veya bir saat kadar süren nazal akıntı, konjesyon ve hapşırık periyodları ile karakterize olan nazal membranın inflamasyonudur. Allerjik rinit ise nazal mukozada IgE aracılığı ile ortaya çıkan inflamatuvar bir bozukluktur. Solunum yollarının en sık görülen kronik

hastalıklarındandır. Rinit nedeni ile hekime gelen hastaların yaklaşık %50'si allerjik rinittir (64-67).

Allerjik rinitli hastalar inhalan allerjenlerle temastan hemen sonra uzun süreli IgE antikor cevabı gösterirler. Nazal mukoza ve sekresyonlardaki mast hücreleri ve bazofillerin sayılarında artış vardır. Hastanın duyarlı olduğu antijen ile tekrar karşılaştığında duyarlı mast hücresi yüzeyindeki iki molekül IgE ile antijenin köprü yapması mast hücre degranülasyonuna ve kimyasal mediatörlerin salınımına yol açar bunun sonucunda vazodilatasyon, mukoza ödemi, mukus sekresyon ve kaşıntı reseptörlerinin uyarılması ile hapşırma eşiğinde düşmeye neden olurlar.

Allerjik rinit ya yılboyu sürer (perennial) yada mevsimseldir. Perennial rinitte hayvan tüyleri, ev tozu, ev tozu akarları ve küfler allerji nedeni olabilir. Mevsimsel allerjik rinitte ise genellikle çiçek açmayan bitkilere ait olan ve rüzgâr ile saçılan polenler etkindir (66).

1.1.5.4.1. Tedavi

Tedavide öncelikle allerjenlerin eliminasyonu önemli rol oynar. Farmakolojik tedavide antihistaminikler, adrenerjik ilaçlar, antikolinergik ilaçlar, disodyum kromogilikat, glukokortikosteroidler kullanılmaktadır. Çevre koşullarının düzenlenmesi ve farmakolojik tedaviye rağmen semptomlar kontrol altına alınamayan vakalarda immunoterapi uygulanabilir (68).

1.1.5.5. Ürtiker

Ürtiker çok yaygın bir hastalık olup, toplumun %15-%25'i yaşamları süresince en az 1 kez ürtiker ve/veya anjiyoödem atağı geçirmektedir. Bu olguların %50'sinde ürtiker ile anjiyoödem birlikteliği, %40'ında sadece ürtiker, %10'unda ise sadece anjiyoödem bulunmaktadır (69). Klinik olarak, vücudun çeşitli yerlerinde, değişik şekil ve boyutlarda, pembe kırmızı renkte, yanma batma ve kaşıntılarla seyreden kabartılarla karakterizedir. Lezyonlar maküler eritem şeklinde veya papül şeklinde olabilir, lokalize veya generalize dağılım gösterebilirler. Anjiyoödem, ürtiker oluşturan patojenetik olayın derin dermis, subkutis veya mukozada oluşmuş şeklidir. Derin dermis ve subkutiste dermise kıyasla daha az mast hücresi ve serbest sinir uçları bulunduğundan anjiyoödem kliniğinde kaşıntı yok veya yok denecek kadar az olup ağrı ve yanma hissi daha belirgindir.

1.1.5.5.1.Tedavi

Farmakolojik tedavinin birinci basamağını antihistaminikler ve ketotifen oluşturmaktadır. Antihistaminiklerden ilk seçenek, H1 reseptör blokaj etkilerinin yanında nonsedatif olmaları, uzun süreli etkili olmaları ve yüksek dozlarda antiinflamatuvar etkileri nedeniyle 2. ve 3. kuşak (yeni kuşak) antihistaminiklerdir.

Birinci kuşak (klasik) antihistaminikler sedatif etkili olup, bunlardan ürtiker tedavisinde önerilenler, hidrosizin (2x25 mg/gün), difenhidramin (2x25 mg/gün) ve doksepin (25-50 mg/gün) dir.

Tedaviye yeni bir kuşak antihistaminikle başlanmalı, yanıt alınmazsa aynı kuşaktan başka antihistaminikler denenmelidir. Gece kaşıntısının belirgin olduğu olgularda ve/veya tetikleyici faktör olarak psikojenik faktörlerin bulunduğu olgularda, tedaviye gece dozu şeklinde bir klasik antihistaminik eklenmelidir. Yanıt alınmıyorsa mast hücre stabilizatörlerinden ketotifen (2x1-2 mg/gün) tek başına ya da yeni kuşak bir antihistaminikle birlikte denenebilir. Yine yanıt alınmıyorsa yeni antihistaminik dozu 2-3 kat artırılır.

Antihistaminiklere yeterli cevap vermeyen şiddetli ve yaygın olgularda veya özel bir nedenle kısa sürede hızlı tedavi gerektiren durumlarda antihistaminiklere ek olarak sistemik kortikosteroidler düşük dozda (prednisolon 0.5-1 mg/kg/gün), kısa süreli (7-14 gün) giderek azaltılacak şekilde verilebilmektedir.

Bir tedavi alternatifini olarak ta lökotrien reseptör antagonistlerinden montelukastın (10 mg /gün) diğer tedavilere dirençli olgularda tek başına veya yeni kuşak antihistaminiklerle kombine edilerek verilebilir (70-72).

1.2. Diyastolik Disfonksiyon

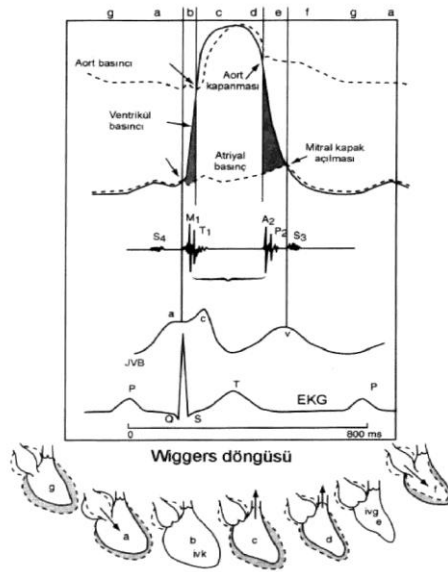
Kalp, tüm vücut organ ve dokularının ihtiyaç duyduğu kanı, normal doluş basınçları altında pompalayarak dağılımını sağlayabilme görevini sistol ve diyastolden oluşan bir döngü içinde yerine getirir. Sistolik evre kalbin kasılabilirlik ve ileri atım gücüyle, diyastolik evre ise kalbin relaksasyon kapasitesiyle ilişkilidir.

Diyastolik fonksiyonların önemi ilk kez 1923 yılında Yendell Handerson tarafından belirtilmiştir. Henderson “Kalbin gevşeme hızı neredeyse kalbin kasılması kadar önemlidir, eğer yaşlı bir insanın kalbinin relaksasyonu yavaşsa fiziksel

egzersiz kapasitesi de bu oranda kısıtlanır” diyerek diyastolik fonksiyonların önemine yıllar önce işaret etmiştir (73).

Hem sistol hem de diyastol kendi içinde herbiri enerji gerektiren ve farklı görevleri olan evrelerden oluşmuştur. Bu evreler ilk olarak Wiggers tarafından bulunmuştur. Wiggers bu evreleri şekil 1’de olduğu gibi şematize etmiştir (74).

Diyastolün değişik tanımları yapılmakla beraber, klinik olarak genellikle aort kapakçıklarının kapanmasından mitral kapakçıkların kapanmasına kadar olan dönem diyastol olarak tanımlanmaktadır. Sol ventrikülün normal sistolik fonksiyonu ise kalbin istirahatta ve egzersizde olması gereken normal diyastol sonu volümünü diyastolik basıncı arttırmadan sağlayabilmesi olarak tanımlanır. Sol ventrikül diyastol sonu basıncının 12 mmHg’nin üzerine çıkması diyastolik disfonksiyonun başladığının göstergesidir. Bundan sonra kalp yeterli volümü sağlayabilmek için daha yüksek basınçlara ihtiyaç duyacaktır. Bu da atriyumda ve geriye doğru pulmoner vasküler yatakta basıç artmasına ve buna bağlı semptomlara sebep olacaktır (2).



Şekil 1. Wiggers’in kalp döngüsü

Uzun yıllar doktorlar kalbin hep sistolik fonksiyonları üzerinde durmuş ve diyastolü ihmal etmişlerdir. Günümüzde diyastolün en az sistol kadar önemli olduğu anlaşılmıştır. Kalp yetmezliği vakalarının 1/3’ünde dominant olarak sistolik disfonksiyon varken 1/3’ünde dominant olarak diyastolik disfonksiyon vardır, geriye

kalan 1/3'ünde ise hem sistolik hem de diyastolik disfonksiyon bir aradadır (2). Bu oranlara dikkat edilecek olursa diyastolik disfonksiyonun hiç de ihmal edilmemesi gereken bir sorun olduğu net bir şekilde anlaşılır. Doppler ekokardiyografinin geliştirilmesi ve klinik uygulamalarda yer almasından sonra diyastolik fonsiyonlar değerlendirilebilir hale gelmiştir.

1.2.1. Diyastolün Evreleri

Diyastolik parametreler en güvenilir olarak kalp katerizasyonu ile tespit edilebilse de klinikte Doppler ekokardiyografi ile değerlendirilir. Diyastol başlıca dört dönem altında incelenir. Diyastolün evreleri:

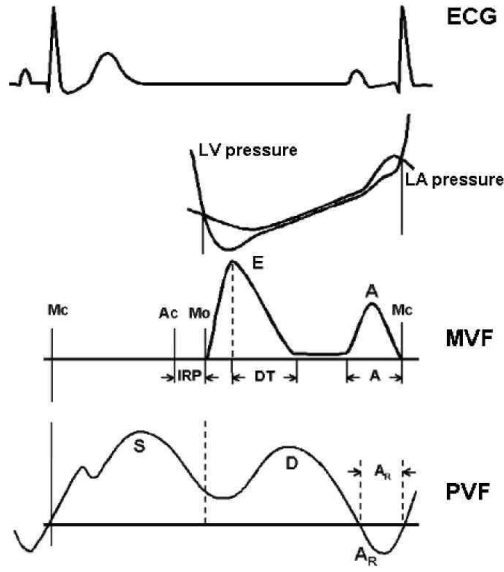
- 1- İzovolemik relaksasyon evresi (IVRT)
- 2- Hızlı dolum evresi
- 3- Yavaş dolum evresi (Diastasis)
- 4- Atriyal kontraksiyon evresi

1.2.1.1. İzovolemik relaksasyon evresi (IVRT)

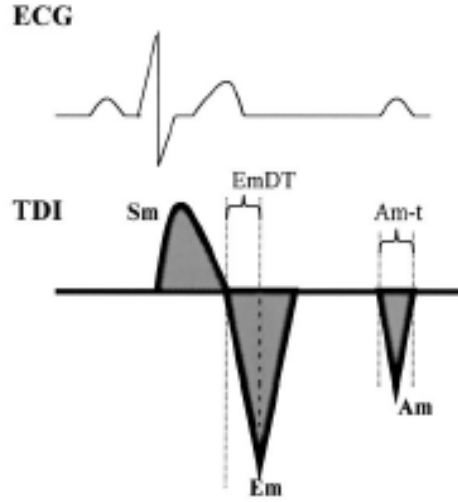
Semilüner kapakların kapanmasıyla atriyoventriküler kapakların açılması arasındaki süre izovolemik relaksasyon olarak tanımlanır. Diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesinde çok kıymetli bir ölçüttür (75). Bu dönemde ventrikül volümü değişmeksizin ventrikül içi basınçta hızlı bir azalma ile karakterizedir. Sol atriyum basıncı yükselmiş olan hastalarda IVRT, LA-LV basınç ilişkisine bağlı olarak kısalır (76).

1.2.1.2. Hızlı dolum evresi

Atriyoventriküler kapakların açılmasıyla bir önceki ventrikül sistolü boyunca atriumlara dolan kan, ventrikülün gevşemesi ile beraber hızlı bir şekilde ventriküle dolmaya başlar. Böylece transmitral Doppler kayıtlarındaki E dalgası oluşur. Ventriküler diyastolik doluşun % 80' e yakın çok büyük bir kısmı bu dönemde olur (77).



Şekil 2. Konvansiyonel Doppler ile yazdırılan mitral diyastolik akım ve eşzamanlı EKG, Pulmoner ven akımı traseleri, sol ventrikül ve atriyum içi basınç traseleri (LV: sol ventrikül, Ac: aort kapağı kapanışı, Mo: mitral kapak açılışı, Mc: mitral kapak kapanışı, IRP: izovolemik relaksasyon dönemi, DT: deselerasyon süresi, MVF: mitral valv akımı, PVF: pulmoner ven akımı)



Şekil 3. Doku doppler ile yazdırılan miyokardiyal velasitelerin şematizasyonu ve eş zamanlı EKG trasesi (EKG: elektrokardiyografi, TDI: Doku Doppler, Sm: miyokardiyal sistolik hareket, Em: miyokardiyal E dalgası, Am: miyokardiyal A dalgası, EmDT: miyokardiyal E dalgasının deselerasyon süresi)

1.2.1.3. Yavaş dolun evresi (Diyastasis)

Hızlı dolun fazını, diyastasis olarak adlandırılan yavaş dolun evresi izler. Atriyal ve ventriküler basınçların eşitlenmesi ile başlayıp, atriyumların kontraksiyonuna kadar olan evredir. Bu dönem kalp hızına bağımlıdır. Kalp hızının

artması ile diyastol kısaldığı için bu evre kaybolabilir. Diyastolik doluşun %5'ini oluşturur (77).

1.2.1.4. Atriyal kontraksiyon evresi

Atriyum sistolünün başlangıcı, EKG'deki P dalgasının başlangıcından hemen sonra başlar. Böylece atriyum kasılarak içinde kalan kanı ventriküle aktarır. Diyastolik doluşun yaklaşık %15'ini oluşturur. Doppler kayıtlarında A dalgası olarak kendini gösterir. Son yıllarda LV diyastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde mitral akım hızı modellerinin kullanılmasına büyük ilgi vardır (78).

1.2.2. Diyastolik Fonksiyonların Fizyolojisi

İzovolemik relaksasyon evresi dışında olan ve diyastolik doluşun gerçekleştiği son üç evreye oksotonik relaksasyon da denmektedir. Ventrikülün relaksasyon özelliğine "lusitropi" denmektedir. Relaksasyonu hızlandırarak diyastolik doluşun kolaylaştırılmasına "pozitif lusitropik etki", relaksasyonun bozularak doluşun güçleştirilmesine ise "negatif lusitropik etki" olarak tanımlanır (79). Relaksasyon olayı enerji gerektiren aktif bir olaydır. Relaksasyon etkinliğini belirleyen en önemli faktör kalsiyumun sitozolden uzaklaştırılmasıdır. Bu olay başlıca SERCA-2a denen ATP bağımlı bir enzim aracılığıyla gradiente karşı, enerji gerektiren bir olayla kalsiyumun sarkoplazmik retikulumuna alınmasıyla sağlanmaktadır. Relaksasyonu etkileyen diğer faktörler miyokardın viskoelastik özellikleri, troponin I'nın fosforilasyonu ve sistolik yüküdür. Ventrikülün viskoelastik özelliğinin bozulmasıyla relaksasyon olayının da bozulacağı açıktır. Troponin I'nın fosforillenmesi beta adrenerjik stimulusda olduğu gibi kontraktıl elemanlarının kalsiyuma olan afinitesini azaltarak kalsiyumun bu elemanlardan, dolayısıyla sitozolden uzaklaştırılmasını kolaylaştırmakta ve relaksasyonu hızlandırmaktadır. Sistolik basınç yükünün artması ile diyastolik relaksasyon olayı birbiriyle bağlantılı olaylardır. Belli bir mertebeye kadar sistolik yüklenme diyastolü kolaylaştırırken belli bir sınır aşıldıktan sonra, muhtemelen herbir çapraz köprüye düşen mekanik stresin artması nedeni ile relaksasyon yavaşlamaktadır (80).

Relaksasyon sırasında ventrikül içi basınç hızla eksponansiyel olarak azalmaktadır. Bu basıncın azalma hızı ne kadar fazla ise relaksasyon o kadar hızlı demektir. Bu da vakum etkisiyle hızlı doluş dönemindeki doluş miktarını

belirlemede önemlidir. İzovolumetrik relaksasyon hızı “birim zamanda birim basınç değişikliği” olarak tanımlanabilen $-dp/dt$ kavramı ile ifade edilmektedir. $-dp/dt$ 'nin maksimum olduğu nokta, yani basınçtaki azalma hızının maksimum olduğu nokta ($-dp/dt_{max}$) yaklaşık olarak aort kapağının kapandığı noktadır. $-dp/dt$ değeri mikro manometrelerle ölçülebilmektedir ancak aort kapağının kapanma zamanı bu değeri önemli ölçüde etkilediğinden, izovolumik relaksasyon hızının değerlendirilmesinde iyi bir parametre değildir (81).

Relaksasyon sırasındaki basınç değişimi, dolayısıyla ventrikülün relaksasyon hızı $P_v = P_o \cdot e^{-t/\tau}$ ile formulize edilmiştir. Buradaki P_v herhangi bir andaki ventrikül basıncını, P_o aort kapağının kapandığı andaki basıncı ($-dP/dt_{max}$), t relaksasyonun başlamasından sonra geçen zamanı, τ ise izovolumik relaksasyonun zaman sabitini ifade etmektedir. Bu formüle göre relaksasyon hızı $-dP/dt$ 'den başka τ zaman sabitinde bir fonksiyondur. τ zaman sabiti insanlarda normalde 30-40 msn kadardır. Relaksasyon olayının yaklaşık olarak τ sabitinin 3 katı bir sürede tamamlandığı düşünülürse, normal bir ventrikülden relaksasyon süresi yaklaşık olarak 90-120 msn kadar olmaktadır ve bu değer erken diyastolik doluş hızının pik yaptığı zamanlardan kısa bir süre sonrasında denk gelmektedir. τ sabiti ne kadar kısa ise relaksasyon o kadar hızlı olur, bu değer kalp hızına göre değişiklik göstermektedir. Kalp hızı arttıkça bu değer giderek kısalmakta ve relaksasyon o kadar hızlı olmaktadır.

Mitral kapağın açılmasıyla oluşan hızlı doluş evresindeki doluşun etkinliğini belirleyen iki ana faktör sol atriyum basıncı ve sol ventrikül basıncının azalma hızıdır. Bu iki faktör etkisiyle sol atriyum ve sol ventrikül arasında oluşan gradient hızlı doluşa neden olmaktadır. Hızlı doluş evresinden sonra oluşan diastasis evresi sol ventrikülün pasif doluşunu yansıtmaktadır. Basınç-volüm eğrisinin eğimi, sol ventrikülün viskoelastik özellikleri, ventrikül büyüklüğü, şekli ve duvar kalınlığı, sağ ve sol ventrikülün basınç-volüm etkileşimi (interventriküler etkileşim), intratorasik basınç ve perikardın sınırlayıcı etkisi tarafından belirlenmektedir. Basınç volüm eğrisinin herhangi bir noktasından teğet geçen doğrunun eğimi ($\Delta P/\Delta V$ değeri), ventrikülün doluşa karşı gösterdiği direnci yansıtmaktadır. $\Delta P/\Delta V$ değerine “boşluk stiffness”i denmekte ve sol ventrikül birim volüm değişikliğinde ventrikül içi basıncın ne kadar arttığını ifade etmektedir. Stiffness'in bir bakıma tersi denilecek $\Delta V/\Delta P$ değerine ise “boşluk kompliansı veya boşluk distansibilitesi” denmektedir.

Komplians kavramı ventrikülün basıncı fazla arttırmadan ne kadar volüm alabileceğini ifade etmektedir. Kompliansı fazla olan ventrikül, aynı derecedeki basınç artışıyla daha fazla volüm alabilir. Basınç-volüm eğrisi sağa kaydıka aynı volümde daha az basınç değışikliği olmakta yani komplians artmaktadır.

Basınç-volüm eğrisi aort yetmezliği gibi volüm yükü oluşturan durumlarda sağa kayarken (boşluk kompliansı artıp boşluk stiffness'i azalırken), aort darlığı veya hipertansiyon gibi sol ventrikül hipertrofisine neden olan durumlarda sola kaymaktadır (boşluk kompliansı azalır, boşluk stifnesi artar). Yaşlanma da yaşa bağlı miyosit kaybı, fibrosis, reaktif hipertrofi gibi nedenlerle boşluk kompliansını azaltmaktadır. Relaksasyon kavramı ventrikül doluşunun erken dönemlerini ifade ederken, komplians ve stiffness doluşun pasif olarak gerçekteştiği dönemi ifade etmektedir. Diyastolik disfonksiyon yapan hastalıklar bu parametrelerden birini veya her ikisini etkileyebilmektedir (2).

1.2.3. Diyastolik Fonksiyonları Etkileyen Başlıca Durumlar

Diyastolik disfonksiyon çoğunlukla sistolik fonksiyonlar normal iken izlenmektedir. Klinikte genellikle sistolik fonksiyonlar üzerinde durulmaktadır. Halbu ki diyastolik disfonksiyon ve bunun ileri safhasında ortaya çıkan diyastolik kalp yetmezliği buz dağının görünmeyen tarafını oluşturmaktadır. Diyastolik disfonksiyon yaşla birlikte artış göstermektedir. Yaşlı hasta popülasyonunda kalp yetersizliği olan hastaların yıllık ölüm hızı % 19 iken, diyastolik disfonksiyona bağlı kalp yetersizliği olan yaşlılarda bu oran % 8'dir (82). Bu oranlar bize diyastolik kalp yetmezliğinin daha selim seyirli olduğunu gösterse de diyastolik kalp yetmezliğinin tahmin edilenden daha kötü bir klinik durum olduğu düşünölmektedir (83).

Sol ventrikül diyastolik disfonksiyonunun başlıca nedenleri hipertansif kalp hastalığı, sol ventrikül hipertrofisi, akut veya kronik koroner arter hastalığı, yaşlanma, infiltratif kardiyomiyopatiler (amiloidoz, hemokromatoz gibi), tiroid hastalıkları, miyokard iskemisi ve perikard hastalığıdır.

Diyastolik disfonksiyonun en sık nedeni yaşlanmadır, çünkü yaşlanma sistemik arteriyel basıncın artmasına ve kardiyovasküler sistemin elastikiyetinin azalmasına neden olmaktadır, böylece miyokardiyal hipertrofi ve relaksasyon uzaması meydana gelir (84).

1.2.4. Diyastolik Disfonksiyon Evreleri

Diyastolik değişkenlerin ölçümünün asıl amacı, hastanın şikayetleri ve prognoz ile ilişkili tahminde bulunan doluş basıncını tahmin etmektir. Bazı durumlarda sadece mitral akım parametreleri yeterli olurken bazı durumlarda ise daha fazla ekokardiyografik parametre gerekecektir. Transmitral PW Doppler akım örnekleri temel alınarak DD evrelere ayrılmıştır. Bu evrelemede asıl olan E/A oranıdır.

1.2.4.1. Normal Doluş Örneği

Gençlerde sol ventrikül içeri kapanma gücü etkindir, miyokard gevşemesi çabuk olur ve izovolümik gevşeme sırasında sol ventrikül basıncı hızlı düşer. Bunun sonucunda oluşan vakum etkisiyle doluşun büyük kısmı erken diyastoldedir. Sonuçta E/A genellikle >1.5 , $DT < 220$ msn ve $IVRT < 90$ msn olur.

Normal doluş örneğinde, valsalva manevrası ile DT uzayarak E ve A hızları azalır, böylece E/A oranı sabit kalır. Normal miyokard gevşemesi sırasında mitral anulus diyastolik hızları mitral akım diyastolik doluşunu andırır: erken diyastolik hız (E_m), geç diyastolik hızdan (A_m) fazladır. $E_m > 10$ cm/sn olması beklenir. Lateral anulustan elde edilen E_m hızı, artan transmitral gradiyent ile yükselir ve böylece E/ E_m oranı sağlıklı bireylerde istirahat ve egzersiz sırasında sabit kalır (genellikle < 8). Mitral akım ilerleme hızı ise > 50 cm/sn olur. Pulmoner akım hızlarına gelince; PVs, PVd'den daha büyüktür.

Miyokard gevşemesi ve genişleyebilmesi yaşla değişir, böylece diyastolik doluş örnekleri değişik yaş gruplarında farklı izlenir. Diyastolik parametreler değerlendirilirken yaşın etkisi hesaba katılmalıdır. Yaşlanma süreci sonunda oluşan fibrozis ile myokard gevşemesi ve elastik recoil giderek azalır. Bunun sonucunda, sol ventrikülde daha yavaş basınç azalması ve doluşla sonuçlanır (85). IVRT daha uzun olurken E hızı azalır. Erken diyastolde daha az doluş olması, sol ventrikül ve sol atriyum arasındaki basınç eşitlenmesini geciktirir ve bu durum DT uzaması ile sonuçlanır. Sol ventrikül erken doluşu azaldığından sol atriyum katkısı daha önemli hale gelir. Bu durum ise A hızının artmasıyla sonuçlanır. 65 yaş civarında E ve A eşitlenirken 70 yaş üzerinde E/A genellikle < 1 olur. Diğer parametrelere uygun olarak E_m hızı da yaşlanmayla azalır (85). Yaşlanmayla olan bütün bu değişiklikler

evre 1 diyastolik disfonksiyona benzerdir. Bu nedenlerle, diyastolik disfonksiyon değerlendirilirken yaşlanmanın ekokardiyografik parametreler üzerine etkisi hesaba katılmalıdır (85).

1.2.4.2. Evre 1 Diyastolik Disfonksiyon (Gecikmiş Gevşeme)

Bütün kardiyak hastalıklarda nerdeyse diyastolik doluşta izlenen ilk anormallik yavaş ve uzamış gevşemedir; bunun sonucunda vakum etkisi azalır. Azalmış transmitral basınç farkının diyastolün ortasına kadar devam etmesiyle erken doluşun yavaşlaması (DT) uzar. Bunlara uygun olarak IVRT uzar, E hızı azalır, kompensasyon amaçlı A hızı artar, E/A oranı azalır ve DT uzar (85). PVd azalır ve bunun tersine PVs artar. AR normal kalabilir veya artabilir. Em hızı genelde <7cm/sn (septumda) olurken mitral akım ilerleme hızı (Vp) <50 cm/sn olur. Bir grup hastada E/Em <8 olarak kalırken bir grupta ise E/A oranının <1 olmasıyla birlikte E/Em >15 olur. E/Em oranı atriyal fibrilasyon, hipertrofik kardiyomyopati ve sinüs taşikardisinin de dahil olduğu çeşitli durumlarda doluş basıncını tahmin etmede kullanılabilir (86-88). E/Em <8 olması pulmoner kama basıncının <15 mmHg olması için %90 öngörücüdür (88). E/Em oranı 8-15 arasında olanlarda diğer ekokardiyografik parametreler de doluş basıncını değerlendirmede kullanılmalıdır. Bu oranın hesaplanmasında EF>%50 olan hastalarda, lateralde alınan oranın septalden alınan orana göre daha üstün olduğu rapor edilmesine rağmen her iki anulustan elde edilen değerlerin ortalamasının alınması önerilmiştir (85).

1.2.4.3. Evre 2 Diyastolik Disfonksiyon (Yalancı Normalleşme)

Bu evrede, hem gevşeme hem de kompliyans bozulmuştur. İlerleyici DD hem sol ventrikülün gevşeme bozukluğu, hem de sol atriyal basınç artışı ile birlikte. Bu eş zamanlı iki olay transmitral E hızı üzerinde zıt etkilere sahiptir. Bu durum E hızını her iki olay için de daha zayıf öngördürücü kılmaktadır. Ventrikülde kompliyans azaldıkça ve sertlik arttıkça, normal kalp debisini devam ettirebilmek için E dalgasının artışı ile sonlanan sol atriyal basınç artışı gerçekleşir. Eş zamanlı olarak ventrikülde diyastolik basınç da arttığından transmitral basınçlar arasında eşitlenme daha erken olacaktır. E/A oranının 0.75 ile 1.5 ve DT'nin 160 ile 220 ms arasında seyrettiği normal örneği taklit eden bir evreye geçilir. Bu durum yalancı normalleşme olarak adlandırılır. Bu evre, tek başına transmitral PW Doppler doluş örnekleri

kullanarak normalden ayırt edilemez. Yalancı normal örnek, normal örnekten aşağıdaki yöntemlerle ayrılabilir:

Klinik bilgi bütünlemesi: E/A>1.5 olup DT'nin 160 ms olması, çarpıntı amaçlı tetkik edilen genç bireyde muhtemelen oldukça normal olabilecekken, nefes darlığı, koroner arter hastalığı olanlarda, hipertansif bireylerde ve ileri yaşlılarda yalancı normal olması beklenir.

Sol atriyum çapı: DD'a sol atriyal genişlemenin eşlik etmesi beklenir. Ortalama pulmoner kama basıncı ile ilişkisi olduğu gösterildiğinden, DD için göreceli duyarlı bir markırdır (89). Özgüllüğü, eşlik edebilecek atriyal fibrilasyon ve kapak hastalıkları gibi sol atriyal genişleme yapan sebeplerden dolayı azalabilir.

İki boyutlu ekokardiyografi: Yalancı normalleşmede iki boyutlu ekokardiyografi ile sol ventrikül hipertrofisi gibi yapısal kalp hastalıkları da izlenir.

Ön yükü azaltan durumlar: Ön yükü azaltan manevra ve ilaçlarla (valsalva manevrası, oturma, nitrat inhalasyonu) altta yatan bozulmuş gevşeme ortaya çıkarılır. E/A oranı tersine döner (E/A<1) veya E/A oranı >%50 azalır. Normalde ise hem E hem de A hızı düşeceğinden, bu oran değişmez.

Pulmoner akım hızları: Artan ventrikül sertlik ve/veya diyastolik basınç nedeniyle AR hızı ve süresi artar. Öyle ki, >35 cm/sn olması artan doluş basıncı ile birlikte olduğu ileri sürülmüştür. Ancak, ileri diyastolik disfonksiyonda sol atriyumun da diyastolik özelliği bozulacağından AR hızı azalabilir. Bu sebeple, transmitral A dalgası ile AR arasındaki fark diyastolik fonksiyon evrelemesinde daha doğru parametre olacaktır (AR>A+30 msn) (90, 91). PVd, DD ilerledikçe E hızındaki değişikliğe bağlı olarak artarken PVs giderek azalır. PVs/PVd oranı 1'den küçüktür.

Renkli M-Mod Akım İlerleme Hızı: Renkli M-mod ile mitral akım ilerlemesinde yavaşlama görülür. Vp<40 cm/sn bozulmuş gevşemeyi belirtir.

Yukarıda bahsedilen ekokardiyografik ayırıcı tanı tetkiklerinin bazılarının güvenilirliği, belirgin sistolik disfonksiyon varlığında açıktır, ama aksine sistolik fonksiyon korunduğu zaman azalır (92). Sistolik fonksiyonun korunduğu durumlarda özellikle E/E' oranı ve AR-A dalga farkı en güçlü parametrelerdir (93).

1.2.4.4. Evre 3-4 Diyastolik Disfonksiyon (Restriktif Doluş)

Restriktif doluş veya restriktif fizyoloji olarak da adlandırılır. Aşırı azalmış sol ventrikül kompliyansı ve belirgin artmış sol atriyum basıncı sonucunda meydana gelir. Bu durum ise mitral kapağın erken açılmasına, IVRT'nin kısalmasına ve başlangıç transmitral gradiyentin artmasına (E dalgası yükselir) yol açar (Süper normal doluş). Non-kompliyant bir sol ventrikülde erken hızlı doluş nedeni ile sol ventrikül ve sol atriyum basınçları da erken eşitlenir ve DT kısalımış olur. Artan sol atriyal basıncın yanı sıra, sol ventrikül basıncının da artmasından dolayı A hızı ve süresi kısalır. Eğer sol ventrikül basıncı aşırı artarsa mid-diyastolde veya atriyal kısalma sırasında diyastolik mitral yetmezlik izlenebilir. Bunlardan dolayı restriktif fizyoloji artmış E hızı, azalmış A hızı ($\ll E$), kısalımış DT (<160 msn) ve IVRT (<70 msn) ile birlikte dir. E/A oranı tipik olarak >2 olur. PVs artan sol atriyal basınç ve azalan sol atriyal genişleyebilme sebebiyle azalır. PVd sol ventrikülde ani artan basınç nedeniyle orta veya geç diyastolde kesilir. PVs/PVd oranı 1'den küçüktür. AR ise artan sol atriyal basınç sebebiyle artar ve süresi uzar. Mitral akım ilerleme hızı (V_p) <30 cm/sn olur. Mitral anulus Em hızı <7 cm/sn'dir (genellikle de <5 cm/sn). E/Em oranı genellikle >15 olur.

Evrelerin tersine dönebilirliği için valsalva manevrası (toraks içi basınç artar ve ön yük azalır.) kullanılır (94). Valsalva manevrası ile restriktif örnek evre 2 diyastolik disfonksiyon örneğine dönüşebilir. Bu durumda evre 3 diyastolik disfonksiyondan bahsedilir. Ancak geri dönüş yoksa evre 4 diyastolik disfonksiyondan bahsedilir. Evre 4 diyastolik disfonksiyon diğer evrelere göre daha kötü prognoza sahiptir (95). Ek olarak, gerekli tedavi sonrasında da geri dönüş olmaması kötü prognoza işaret eder (96).

Evre 1'den evre 2 veya evre 3 doluş örneğine ilerleyiş çift yönlü yola benzer; hastalar ileri evrelere dekompanse olabilir veya uygun tedavi ile tekrar evre'1 e dönebilirler.

Yeni tekniklerin (V_p ve E_m) uygulamaya girmesi DD araştırmalarında invaziv olmayan yöntemlerin uygulanabilirliğini arttırmaktadır. Ön yüke daha az bağımlı olduklarından, miyokard fonksiyonlarında erken anormallikleri veya yeni tedavilerin diyastolik fonksiyona etkilerini araştırmakta kullanılabilir. DD tanısında

geleneksel mitral akım parametrelerini ve beraberinde pulmoner ven, anuler doku Doppler ve renkli M-Mod akım ilerleme hızı tekniklerini de içeren sistematik yaklaşım gereklidir. Doku Doppler tekniği, DD değerlendirilmesinde rutin klinik pratiğe aktarılmalıdır. Bunların yanı sıra sol ventrikül hipertrofisi ve genişlemiş sol atriyum saptanması DD'ü destekleyecektir. Yukarıda bahsedilen bütün parametreler istirahat sırasında elde edilmektedir. Tek başına istirahat bilgilerinin kullanılması, aktivite ile belirginleşen hastalığın başlangıç evrelerinde Doppler yaklaşımının kısıtlamasını oluşturmaktadır. Bu durumlar için egzersize BNP yanıtı, efor sırasında eko parametrelerinin değerlendirilmesi (E, A, E/Em) ve doku karakterizasyonu (strain, strain rate vb) DD değerlendirilmesinde yeni gelişmelerdir ve tanısal amaçlı yardımcı olabilirler (85).

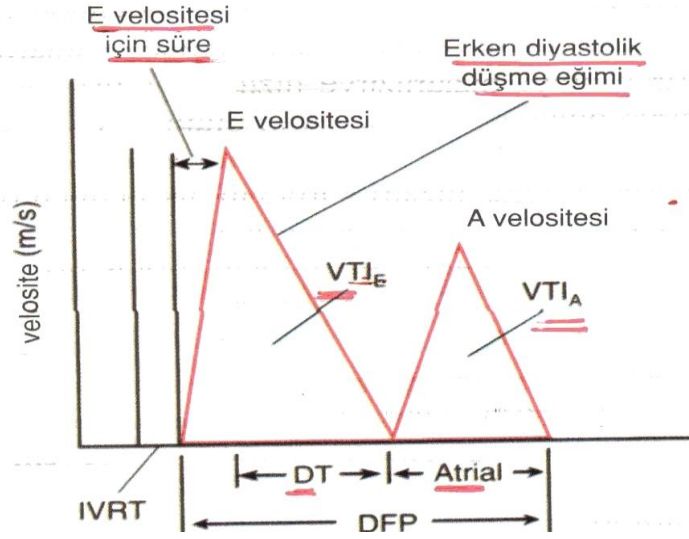
1.2.5. Tanı

1.2.5.1. Diyastolik Fonksiyon Değerlendirilmesinde Kullanılan

Ekokardiyografik Teknikler

1.2.5.1.1 Mitral Akım Parametreleri

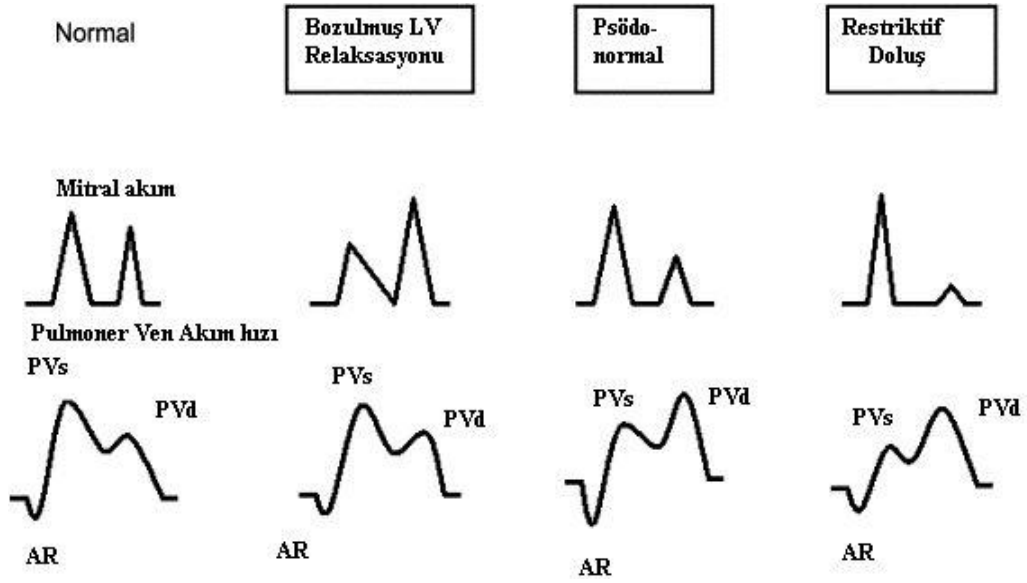
Doppler ekokardiyografinin klinik pratiğe girmesi invaziv olmayan basit bir yaklaşım sağlamıştır. Diyastolik disfonksiyonun (DD) değerlendirilmesi geleneksel olarak transmitral akım parametrelerinin ölçülmesi ile yapılır. Bunlar transmitral erken diyastolik doluş hızı (E), transmitral geç diyastolik doluş hızı (A), erken doluşun yavaşlama zamanı (DT) ve IVRT olarak sayılabilir (97). E ve A hızları şekil 6'da gösterilmiştir. Transmitral hızlar başlıca iki faktör tarafından belirlenir; Kan akımı ve anlık transmitral basınç farkı. Transmitral basınç farkı ise iki faktörün etkileşimi ile şekillenir; aktif gevşeme (çekici kuvvet) ve sol atriyal basınç (itici kuvvet). DD değerlendirilmesindeki faydalarına rağmen, mitral akım hızları doluş şartlarına, yaşa, solunuma, PR aralığına ve kalp hızına bağlı değişebilir (98-101). Mitral akım önünde tıkanıklık, ciddi mitral yetmezliği ve sinüs ritminin olmadığı durumlarda kullanımları sınırlıdır (102).



Şekil 4. Mitral akım hızı örneği

1.2.5.1.2. Pulmoner Ven Hızları

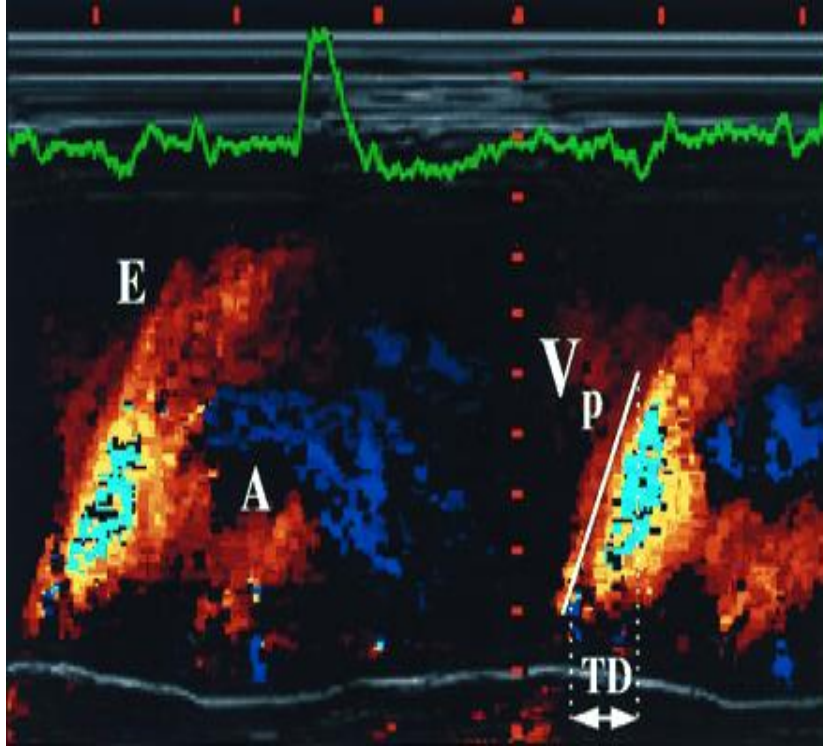
Pulse Wave (PW) Doppler ile elde edilen PV hızları bazı sınırlamalarla birlikte DD ile ilgili ek bilgiler sağlar. Normal şartlarda ventrikül sistolü sırasında sol atriyum gevşemesi ve anulusun apekse hareketiyle, sol atriyal basınç azalacaktır (x ve x' inişleri). Bu, ventrikül sistolü sırasında sol atriya doğru pulmoner venlerden ileri akım olmasına yol açacaktır (PVs). Bazı kaynaklar PVs'yi atriyal gevşemede ve sol ventrikül sistolünde olmak üzere iki aşamada ele almaktadır (103). Mitral kapaklar açılınca atriya doğru ikinci defa ileri akım meydana gelir (Pvd) ve bu transmitral erken doluş ile eş zamanlıdır. Atriyal kasılma olunca ise pulmoner venlerde küçük bir geri akım izlenir (AR) (104). Transtorasik pencereden görüntüleme kalitesinin kötü olması dezavantajdır. Şekil 7'de diyastolik fonksiyon bozukluğunun mitral akım hızı ile birlikte pulmoner ven akım hızları üzerindeki etkisi görülmektedir.



Şekil 5. Pulmoner ven akım hızları

1.2.5.1.3. Renkli M-Mod Akım İlerleme Hızı

Akım ilerleme hızı (V_p), diyastolde mitral kapaktan kalbin apikaline ilerleyen kan akımının hızıdır. Erken doluş sırasında sol ventrikül gevşerken, mitral akımın sol ventrikül boşluğunda ilerlemesini sağlayan basınç gradyentleri serisi oluşur. Erken diyastol süresince mitral kapaktan sol ventrikül boşluğuna doğru olan akım için renkli M-mod ile çizilen meyil çizgisi V_p 'yi verir. (Apikal dört boşluk penceresinde sol ventrikül akımına paralel olacak şekilde M-mod ile ölçülebilir.). sol ventrikül doluş şartlarından göreceli olarak bağımsızdır (105). Ancak, bu tekniğin konsantrik hipertrofi, küçük hiperdinamik ventrikül ve sol ventrikül aşırı genişlemesi durumunda lateral duvara doğru eksantrik kan akımı olduğu hallerde kullanımı sınırlıdır (102). Renkli M-mod'a ait akım ilerleme hızı örneği şekil 8'de gösterilmiştir.

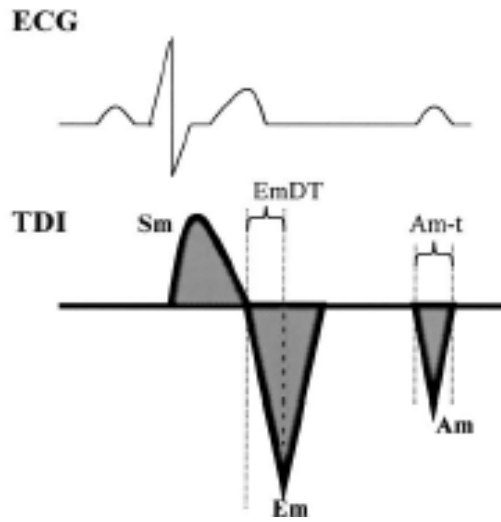


Şekil 6. Renkli M-mod akım ilerleme hızı örneği

1.2.5.1.4. Mitral Anulus Doku Doppler Hızları

Sol ventrikülde miyokardial liflerin karmaşık dizilimi sirkumferansiyal ve uzunlamasına iki büyük vektör oluşturur. Kalbin uzun ekseninde kasılma (kısılma) ve gevşemesi (uzama) uzunlamasına hareketi oluşturur. Uzunlamasına hareket sonucunda mitral anulus, sistol ve diyastolde sırasıyla kalbin apeksine doğru yaklaşır ve uzaklaşır. Uzunlamasına mitral anulus hareketi 2 boyutlu ve M-mod tekniklerle değerlendirilebilir. Göreceli olarak daha yeni olan ve miyokard hızlarını ölçebilen bir görüntüleme tekniği olan doku doppler ile de değerlendirme yapılabilir. Doku Dopplerde PW teknolojisi kullanılır ve daha düşük şiddetli olan kan akımına bağlı yansımalar filtrelenir. Klinik pratikte kolay uygulanabilir ve tekrar edilebilir olması avantajdır. Örnek hacim (2-5mm) mitral anulus köşesine yerleştirilerek uzunlamasına gevşeme hızı (Em) ölçülebilir (106). Mitral akım E dalgası ile eş zamanlı oluşur. Ön, arka, lateral ve septal anulusların her birinden kolaylıkla ölçüm alınabilir. Yine de, günlük klinik pratikte septal ve lateral anulus ölçümleri yeterlidir. Dahası, normal sistolik fonksiyonu olanlarla lateral anulustan ölçülen Em hızınının, kapiller kama basıncını septal anulustan daha iyi tahmin ettireceği bildirilmiştir (102). Septal anulustan ölçülen Em hızınının ise ön yükten ve sağ ventrikül diyastolik

fonksiyonundan etkilenebileceği gösterilmiştir. Bu nedenlerle eğer tek bir anulus ölçümü alınacaksa, lateral anulustan E' hızı ölçülmesi tercih edilmelidir (107). Mitral anulus Em hızı ön yük değişikliklerine daha az hassastır ve yalancı normalleşme durumunda bile düşük kalır (108, 109). Ultrason kursorü uzunlamasına hareketle olabildiğince paralel olmalıdır ($<30^\circ$) ve bu durum özellikle lateral anulusta sıkıntı oluşturmaktadır. Ölçülen anulus hızı bölgesel bilgi verir; elde edilen bilgi tüm ventriküle uygulanmaz. Örneğin: akut myokard infarktüsü durumunda etkilenen duvarın hızının düşük ölçülebilecek olması bu tekniğin bir dezavantajıdır (85, 102). Böyle bir sorunu aşmak için birçok anuler bölgeden ölçülen ortalama Em hızı elde edilmesi önerilmektedir (110). Mitral akımına benzer şekilde yaşla değişiklik izleneceğinden, yaşa göre referans değerler düzenlenmelidir (90, 111-113). Mitral anulustan elde edilen doku Doppler görüntüsü Şekil 9'da gösterilmiştir.



Şekil 7. Normal mitral anuler doku Doppler görüntüsü

1.2.5.2. Sol Ventrikül Diyastolik Disfonksiyonu ve BNP

Aort darlığı, hipertrofik kardiyomiyopati, hipertansiyon, restriktif kardiyomiyopati gibi LV diyastolik disfonksiyonu (LVDD) oluşturan hastalıklarda BNP artabilmektedir (114, 115). Ancak bu artış sistolik disfonksiyona göre daha azdır. “Brain“ natriüretik peptid düzeyleri diyastolik disfonksiyonun şiddeti ile ilişkili olarak artmaktadır. Lubien ve ark. (116) restriktif doluş paterni gösteren hastalarda BNP düzeylerini (428 pg/ml), gevşeme bozukluğu olanlara göre (230 pg/ml) daha yüksek bulmuştur. İzole diyastolik disfonksiyonda BNP'nin tanı koymadaki değeri sistolik disfonksiyondaki gibidir. Klinik olarak anlamlı LVDD'nin

dışlanmasında 57 pg/ml'den düşük BNP düzeyleri %100'lük negatif prediktif değere sahiptir. Klinik olarak KY bulunan ve normal LV fonksiyonu bulunan hastalarda LVDD'nin en güçlü prediktörünün BNP olduğu saptanmıştır. "Brain" natriüretik peptid tek başına sistolik ve diyastolik disfonksiyonu ayırt edememekle birlikte, ekokardiyografi ile sistolik fonksiyonların normal bulunduğu durumlarda düşük BNP düzeyleri klinik olarak LVDD olasılığını dışlar.

1.2.7. Diyastolik Disfonksiyonun Tedavisi

Genel olarak tedavi altta yatan hastalığı düzeltmeye yönelik olmalıdır. Bu noktada özellikle hipertansiyon ve iskeminin düzeltilmesi önem taşımaktadır. Miyokard iskemisini düzeltmek için yapılan angioplasti ve bypass operasyonlarından sonra diyastolikfonksiyonların düzeldiği gösterilmiştir. Benzer şekilde aort darlığı nedeniyle aort kapak replasmanı yapılan hastalarda da belirgin diyastolik düzelme olmaktadır. Diyastolik kalp yetmezliği olan hastaların farmakolojik tedavisinde; diüretikler, ACE-i, kalsiyum kanal blokerleri ve b blokerler kullanılabilir. Bu noktada kalp hızının yavaşlatılarak ventrikül dolumu için yeterli zaman sağlanması (b bloker, kalsiyum kanal blokeri gibi), diüretik kullanımı ile pulmoner konjesyonun ve semptomatik rahatlamanın sağlanması, ACE-i kullanımıyla hipertrofinin geriletmeye çalışılması tedavi esaslarını oluşturmaktadır (117). Bütün bunlara rağmen diyastolik yetmezliğin tedavisi sorun olmaya devam etmekte ve bu konuda büyük randomize çok merkezli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Diyastolik disfonksiyonun patofizyolojisinin daha iyi anlaşılmasıyla birlikte ileride daha etkin tedavi biçimleri ortaya çıkacaktır (118).

1.3. Allerjik Miyokardial Enfarktüs (Kounis Sendromu)

Alerji veya anaflasi/anaflaktik reaksiyon gibi hipersensivite durumlarında mast hücre aktivasyonuna bağlı akut kardiovasküler olaylar bildirilmiştir. 1991'de Kounis ve Zarvas tarafından "allerjik angina sendromu" olarak allejik reaksiyonu takiben göğüs ağrısı olan bir vaka bildirilmiştir (119). 1995 'de Constantinides olağan allerjik reaksiyonların bile plak rüptürüne sebep olabileceğini bildirmiş (120). 1998 'de Braunwald tarafından allerjik reaksiyonlarda histamin ve lökotrienlerin koroner damar düz kasları üzerine etki edebileceğine işaret edilmiştir (121).

Kounis sendromu tip 1 ve tip 2 olarak iki alt grupta incelenir. Tip 1 hastalar normal koroner arterlere sahiptir ve iskemik kalp hastalığı yönünden risk faktörleri taşımazlar. Bu hastalarda iki farklı klinik seyir söz konusudur. Bir kısmında koroner vazospazm ve anjina olur ama beraberinde kardiyak enzim ve troponin yükselmesi gözlenmez. Diğerlerinde ise, seyir daha ciddi olup, enzim yüksekliği ile birlikte miyokard infarktüsüne doğru ilerleme görülebilir. Tip 2 Kounis sendromunda ise altta yatan koroner kalp hastalığı vardır. Allerjik reaksiyon, miyokard infarktüsü ile sonuçlanacak plak erozyonu ve rüptür olaylarını kolaylaştırmaktadır (122).

Kounis sendromu düşünülen hastaların tedavi ve izleminde allerji uzmanı ile işbirliği yapılması önemlidir. Tanı konulmuş bir allerjik hastalığı ve koroner hastalığı olan hastalar sadece kardiyoloji uzmanı değil, aynı zamanda allerji uzmanı tarafından da takip edilmelidir. Bu durum özellikle gıda allerjisi ya da arı venom allerjisi olup, anafilaksi riski yüksek olan hastalarda önemlidir. Günlük pratikte kardiyovasküler hastalıklarla uğraşan hekimlerin, Kounis sendromu hakkında bilgilerinin olması, tanı ve tedavide yeni yaklaşımların kazanımı açısından önemli olacaktır.

Allerjik ataklarda ve akut koroner sendromda inflamatuvar medyatörlerden histamin, nötral proteaz, araşidonik asit ürünleri, trombosit aktive edici faktör ve daha birçok sitokinler ve kemokinlerin kan veya idrarda arttığı gösterilmiş. Bu medyatörlerin salınımı koroner arter spazmı ve aterom plağının rüptüre olması ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir (123).

Kogias ve ark.'nın (124) 48 yaşında ilaç salınımlı stent uygulaması sonrası düzenli olarak günlük 75 mg klopidoğrel ve 325 mg aspirin alan bir hastanın renal kolik ağrısı sonrası intravenöz 50 ml non-anyonik kontrast madde verilerek çekilen ürografi 10 dakika sonrası allerjik reaksiyon gelişmiş, allerjik bulgulara göğüs ağrısı eşlik etmesi nedeniyle çekilen EKG'sinde Anterior MI ile uyumlu olduğu gözlenmiş. Bu vaka sunumunda allerjik reaksiyon esnasında salınan medyatörlerin akut koroner sendromla ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Mytas ve ark. (125) daha önce kardiyak hastalığı olmayan 58 yaşında bir erkek hastanın bal arısı sokması sonrası şiddetli göğüs ağrısı olması üzerine yaptıkları tek kişilik bir vaka sunumu var. Hasta arı sokması hemen sonrası allerjik semptomlarının yanı sıra şiddetli göğüs ağrısı olması üzerine hastaneye başvuruyor. Çekilen EKG'sinde Anterolateral MI ile uyumlu olduğu görülüyor ve acilen katater

laboratuvarına alınıyor. Yapılan koroner anjiyografisinde sol anterior inen arterde (LAD) trombotik lezyon tespit ediliyor. Bu vaka anafilaksi sonrası mast hücre aktivasyonu ve salınan medyatörlerin yol açtığı akut koroner sendrom vakasıdır.

Alioğlu ve ark. (126) tarafından 20 astım hastası ve 20 kontrol grubu olmak üzere toplam 40 hasta üzerinde yapmış oldukları bir çalışmada, hasta grubunun yapılan ekokardiyografi sonrası kontrol grubuna göre sol ventrikül sistolik fonksiyonlarının bozulduğunu ancak diyastolik fonksiyonlarının benzer olduğu ortaya koyulmuştur.

Bobrov ve ark. (127) 16'sı hafif derecede bronşiyal astımlı, 39'u orta derecede şiddetli bronşiyal astımlı ve 19'u şiddetli derecede bronşiyal astımlı toplam 74 hasta ve 36 kontrol grubundan oluşan bir çalışmada, hasta grubu ile kontrol grubu sol ventrikül diyastolik fonksiyonları açısından karşılaştırıldığında bronşiyal astımın derecesi kötüye gittikçe sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarının da korele olarak bozulduğu ortaya koyulmuştur (127).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Hasta Grubu

Çalışmaya; Mayıs 2010 – Aralık 2010 tarihlerinde Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Servisine döküntü, kaşıntı nedeniyle başvuran ve klinik ve laboratuvar bulgularına dayanılarak allerji tanısı alan, dışlanma kriterleri göz önüne alınarak rastgele seçilmiş 50 hasta allerji grubu olarak alındı. Kontrol grubu olarak klinik ve laboratuvar verilerine dayanılarak allerji dışlanmış ve dışlanma kriterleri göz önüne alınarak Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Polikliniğine başvuran 30 sağlıklı gönüllü birey olmak üzere toplam 80 hasta rastgele yöntem ile seçildi.

2.2. Çalışmaya Alınma Kriterleri ve Grupların Oluşturulması

Çalışmaya alınan hastaların öyküleri alınıp, rutin fizik muayeneleri yapıldı. Hastaların tam kan sayımları, rutin biyokimyasal tetkikleri, BNP, serotonin, histamin, troponin-I düzeyleri, elektrokardiyografi ve ekokardiyografi kayıtlarını yapıldı.

Allerji gurubunda acil servise döküntü, kaşıntı şikayeti ile başvuran, klinik ve laboratuvar bulguları ile deneyimli acil uzmanı tarafından ürtiker (allerji) tanısı alan 50 birey çalışmaya dahil edildi. Sağlıklı gönüllülerde (kontrol grubu) ise çalışmaya alınma kriteri klinik ve laboratuvar bulguları sonucu allerji olmadığı tespit edilen, atipik göğüs ağrısı ile kardiyoloji polikliniğine başvuran benzer demografik özelliklere sahip 30 sağlıklı birey dahil edildi.

Çalışmaya alınma kriterleri; fizik muayene ve laboratuvar bulguları ile deneyimli acil uzmanı tarafından allerji tanısı alan aynı zamanda ekokardiyografik olarak sol ventrikül sistolik fonksiyonları normal olan ve 18 yaşından büyük 50 yaşından küçük hastalar, kontrol grubu olarak ise ventrikül fonksiyonları normal, kronik herhangi bir hastalığı olmayan gönüllü sağlıklı bireyler alındı. Çalışmaya alınacak hastalarda cinsiyet ayrımı yapılmadı.

Tüm hastalara çalışmaya katılmadan önce çalışma hakkında bilgi verildi ve hastaların onayı alındıktan sonra çalışmaya dahil edildi.

2.3. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

Çalışmaya alındığı sırada akut koroner sendrom (akut myokard infarktüsü v.s) varlığı, kalp yetmezliği varlığı, diabetes mellitus (tip 1, 2) varlığı, hipertansiyon, ciddi kalp kapak hastalığı olması, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) varlığı, kronik karaciğer hastalığı varlığı, kronik böbrek yetmezliği varlığı, 18 yaşından küçük ve 50 yaşından büyük olması, gebeler, atriyal fibrilasyonu veya ciddi aritmisi olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

2.4. Kan Ölçümleri

Tüm hastalardan acil servise başvuru sırasında ve 5. gün sol antekubital venden intraket yardımıyla 12 cc kan örneği alındı. Alınan kan örnekleri aynı gün Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya laboratuvarında OLUMPUS 2700 marka otoanalizör ile incelendi. Örneklerden rutin biyokimyasal parametreler (glukoz, Üre, kreatinin, Na, K),CK-MB düzeyi, troponin-I düzeyi, tam kan sayımı (Hemoglobin, hemotokrit, platelet, lökosit) analizleri yapılarak sonuçlar her hasta için ayrı ayrı kaydedildi. BNP, serotonin, histamin düzeyleri için ise iki ayrı biyokimya ve tam kan tüpüne alınan 5'er cc venöz kan tüpte 10 dakika bekletilip pıhtılaştıktan sonra 5000 devirde 3 dakika santrifüj edildi. Santrifüj sonrası elde edilen serum, iki ayrı ependorfa alınarak çalışılacağı güne kadar -20 °C derecede saklandı. Tüm örnekler toplandıktan sonra Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Merkez Laboratuvarında çözülerek; BNP immulite 2000 cihazı ile çalışılarak pg/ml cinsinden ölçülerek kaydedildi. Serotonin için aynı örnekler Hewlett Packard 1100 series HPLC cihazı ile eureka lab division kiti kullanılarak fluorimetrik olarak çalışıldı ve sonuçlar mikro gram/l cinsinden kaydedildi. Histamin için ise tam kan tüpünden alınarak saklanan plazma Biotek El 800 marka cihaz ile ELİSA yöntemi ile çalışılarak ng/ml cinsinden kaydedildi.

2.5. Elektrokardiyografi

Elektrokardiyografi (EKG) çekimleri her derivasyon için en az 3 QRS kompleksi içerecek şekilde, 25mm/sn hızında standart 12 derivasyonda 3 kanal eş zamanlı Nihon Kohden (Tokyo-Japan) marka Elektrokardiyografi (EKG) cihazları

ile yapıldı. EKG analizleri, akut koroner sendrom, sol ventrikül hipertrofisi, AV blok ve bradikardi açısından değerlendirildi.

2.6. Ekokardiyografi

Olguların tümüne kardiyoloji kliniğinde aynı kardiyolog tarafından Vivid 7 Dimension/Vivid 7 Pro marka, Horten-Norveç üretimi, 3 mHz yetişkin probe ile sol yan supin pozisyonunda transtorasik ekokardiyografi yapıldı. Parasternal uzun aks, kısa aks, apikal dört boşluk ve iki boşluk görüntüleri alınarak M-mode, B-mode, pulse wave doppler (pw-doppler) ve continue wave doppler (cw-doppler) yöntemi ile sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonları değerlendirildi. Arka duvar kalınlığı, interventriküler septum kalınlığı, sol ventrikül sistol sonu çapı, sol ventrikül diyastol sonu çapı ölçüldü. Apikal 4 boşluk görüntüden continue wave doppler (cw-doppler) ile triküspit kapakta ölçülen fonksiyonel akım gradiyentine 10-15 mmHg eklenerek pulmoner arter basıncı (PAB) kaydedildi. Ejeksiyon fraksiyonu apikal dört boşluk ve apikal iki boşluk görüntülerinden faydalanılıp simpson metodu ile ölçülerek kaydedildi. Renkli M-Mod yöntemi ile akım ilerleme hızı (Vp), doku Doppler yöntemi ile mitral kapak lateral anulustan mitral anulus doku Doppler hızları (Sm, Em, Am) kaydedildi. Kapak hasarları var ise derecelendirilerek kaydedildi.

E, A, DT, İVRT Ölçümü:

Transmitral pulsed-wave (PW) doppler akım hızları apikal dört boşluk ya da apikal uzun aks pencerelerden elde edilir ve sol ventrikül doluş hemodinamiğini tanımlayan birçok parametrenin ölçümü yapılabilmektedir. Apikal dört boşluk görüntüsünde pulsed-wave (PW) doppler kursoru mitral kapak bölgesinde örnekleme volümün annulusa veya 0.5 cm altında sol atriyum içine veya annulus çigisinin 0.5 cm veya 1 cm üzerine yerleştirilmesi ile elde edilebilir. Annulus çizgisinden sol ventrikül içine doğru gidildikçe E dalga hızında artma olur. Çalışmayı standart hale getirmek için bu noktalardan biri seçilebilirse de kaliteli ve yüksek hızda E dalgası kaydı gerekli olduğundan mitral annulusun 1 cm üstündeki mitral yaprak uçlarına denk gelen noktanın tercihi idealdir. İlk dalga E dalgası, ikinci dalga da A dalgası olacak şekilde kaydedilir. E dalgasının yarılanma zamanı (DT) ise E dalgasının tepesinden E dalgasının inen kolunun bazali ile buluştuğu noktaya kadar geçen

zaman aralıdır. İzovolemik relaksasyon zamanı (İVRT) aortik kapağın kapanmasından mitral kapağın açılmasına kadar geçen zamandır. PW doppler kullanılarak ön mitral yaprak ile sol ventrikül çıkış yolu arasında bir bölgeye yerleştirilerek hesaplanabilir.

Vp, Sm, Em, Am Ölçümü:

Apikal dört boşluktan renkli doppler M mod kursor mitral anulusun ortasına yerleştirilerek renkli doppler M mod yayılım velositesi kayıt edilir. Doppler akımının eğimi anulustan (skalanın altı) apekse (skalanın üstü) doğru hareket ettikçe sol ventrikül akım ilerleme hızını (Vp) yansıtır. Myokardiyal doku doppler sinyalleri pulsed-wave doppler kullanılarak apikal dört boşluktan küçük bir örnek hacim (2-3 mm uzunlukta) bazal ventrikül duvarında mitral anulustan 1 cm uzaklıkta bazal lateral duvarın üzerine yerleştirilerek kayıt edilir. Elde edilen ilk pozitif dalga Sm dalgası, sonraki ilk negatif dalga Em dalgası, ikinci negatif dalga ise Am dalgası olarak değerlendirilir.

2.7. İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmanın istatistiksel analizi için SPSS (statistical package for social sciences for Windows 18.0) programı kullanıldı. Veriler değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma) yanı sıra niceliksel veriler için normal dağılım ve homojenlik göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında ise Wilcoxon işaret testi kullanıldı. Niteliksel veriler değerlendirilirken Ki-Kare analizi (2x2 tablo düzeninde düzeltilmiş Yates düzeltilmiş ki-kare testi uygulanmıştır.) kullanıldı. Sonuçlar %95 güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

3. BULGULAR

Çalışmaya; Mayıs 2010 – Aralık 2010 tarihlerinde Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Servisine döküntü, kaşıntı nedeniyle başvuran ve klinik ve laboratuvar bulgularına dayanılarak allerji tanısı alan, dışlanma kriterleri göz önüne alınarak rastgele seçilmiş 50 hasta [yaş ortalaması $30,20 \pm 8,590$ yıl; %48' i (n=24) erkek; %52' si (n=26) kadın] allerji grubu olarak alındı. Kontrol grubu olarak klinik ve laboratuvar verilerine dayanılarak allerji dışlanmış ve dışlanma kriterleri göz önüne alınarak Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Polikliniğine başvuran 30 sağlıklı gönüllü birey [yaş ortalaması $30,90 \pm 8,821$ yıl; %50'si (n=15) erkek; %50' si (n=15) kadın] olmak üzere toplam 80 hasta rastgele yöntem ile seçildi. Gruplar karşılaştırıldığında cinsiyet, heredite ve yaş açısından istatistiksel anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 1).

Tablo 1. Tanımlayıcı İstatistikler

Değişken		Grup0	Grup1	p
Cinsiyet				
(n, %)	Kadın	15 (%50)	26 (%52)	0.99*
	Erkek	15 (%50)	24 (%48)	
Heredite				
(n, %)	Var	12 (%40)	22 (%44)	0.907*
	Yok	18 (%60)	28 (%56)	
Yaş (ort±s.s)		$30,90 \pm 8,821$	$30,20 \pm 8,590$	0.792**

*: Yates Düzeltilmiş Ki-Kare Testi, **: Mann-Whitney U Testi

Grup0- Kontrol grubu, Grup1- Hasta grubu

Gruplar arasında laboratuvar verilerine göre; hematokrit, üre, kreatinin, CKMB, kalsiyum, AST, ALT, BNP düzeyleri arasında istatistiki olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0.05$) (Tablo 2). Hasta grubunda lökosit, sodyum, potasyum serotonin ve histamin düzeyleri anlamlı düzeyde yüksekti ($p<0.05$).

Tablo 2. Bazal Ölçümlere Göre Gruplar Arası Karşılaştırmalar

Değişkenler	Grup0	Grup1	p
Lökosit (K/uL)	6940 ± 1670	9859 ± 3790	0.001*
Hematokrit (%)	44.71 ± 4.27	42.57 ± 5.09	0.07*
Hemoglobin (g/dl)	15.28 ± 1.61	14.31 ± 1.82	0.03*
ÜRE (mg/dl)	26.63 ± 6.04	28.02 ± 7.24	0.55*
Kreatinin (mg/dl)	1.00 ± 0.16	0.89 ± 0.27	0.11*
CKMB (U/L)	15.20 ± 4.07	15.48 ± 4.76	0.83*
Sodyum (mmol/l)	139.90 ± 2.45	137.38 ± 2.73	0.001*
Potasyum (meq/l)	4.33 ± 0.33	3.96 ± 0.37	0.001*
Kalsiyum (mmol/l)	9.98 ± 0.46	9.76 ± 0.56	0.16*
AST (U/L)	20.80 ± 7.17	19.98 ± 6.81	0.55*
ALT (U/L)	22.67 ± 12.08	20.64 ± 16.58	0.84*
Serotonin (mikrog/l)	92.43 ± 17.76	67.85 ± 26.12	0.001*
Histamin (ng/ml)	0.54 ± 0.21	1.58 ± 0.76	0.001*
BNP (mikrog/l)	33.37 ± 10.55	45.49 ± 26.28	0.85*

*: Mann-Whitney U test

Grup0- Kontrol grubu, Grup1- Hasta grubu

Kontrol grubu ile hasta grubuna 0. gün yapılan ekokardiyografik inceleme sonuçlarını karşılaştırıldığında mitral akım ilerleme hızı (Vp) ve E hızında anlamlı fark saptandı ($p<0.05$). Diğer ekokardiyografi parametreleri arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 2).

Hasta grubunda akut allerji sırasında (0. gün) ve allerji tedavisi sonrası (5. gün) bakılan ekokardiyografi parametreleri karşılaştırıldığında mitral akım ilerleme hızı (Vp), E hızında, E/A oranında, sistolik dalgada (Sm), erken diyastolik hızda (Em), triküspit pik gradyentte (TPG) anlamlı fark bulunmuştur ($p<0.05$) (Tablo 3).

Hasta grubunda akut allerji sırasında (0. gün) ve allerji tedavisi sonrası (5. gün) alınan kan örnekleri arasında lökosit, hemoglobin, hematokrit, sodyum, potasyum, üre, kreatinin ve CKMB düzeyleri arasında anlamlı fark saptandı ($p<0.005$) (Tablo 4). Diğer kan parametreleri arasında anlamlı fark bulunmadı.

Tablo 3. 0. Gün Ölçümlerine Göre Gruplar Arası Karşılaştırmalar

Değişkenler	Grup0	Grup1	p
IVRT (msn)	78.13 ± 14.11	73.74 ± 16.35	0.19*
DT (msn)	215.90 ± 33.69	211.26 ± 34.74	0.58*
Vp (cm/sn)	54.93 ± 7.57	45.10 ± 11.03	0.001*
E (m/sn)	2.81 ± 0.71	3.31 ± 0.88	0.001*
A (m/sn)	1.8517 ± 0.87	2.16 ± 1.18	0.26*
E/A	1.7080 ± 0.59	1.76 ± 0.56	0.65*
Sm (m/sn)	0.540 ± 0.22	0.04 ± 0.02	0.25*
Em (m/sn)	0.115 ± 0.05	0.11 ± 0.46	0.76*
Am (m/sn)	0.0557 ± 0.03	0.7 ± 0.10	0.65*
E/Em	0.299 ± 1.48	3.56 ± 3.31	0.37*
EF	61.40 ± 3.51	61.42 ± 3.04	0.75*
IVS (mm)	8.77 ± 0.72	8.80 ± 0.99	0.80*
VAD (mm)	7.53 ± 0.62	7.52 ± 0.73	0.69*
TPG (mmHg)	18.1 ± 4.66	20.10 ± 4.91	0.08*
Sistol (mm)	25.97 ± 2.89	25.90 ± 2.03	0.84*
Diyastol (mm)	43.3 ± 2.69	44.30 ± 3.05	0.16*

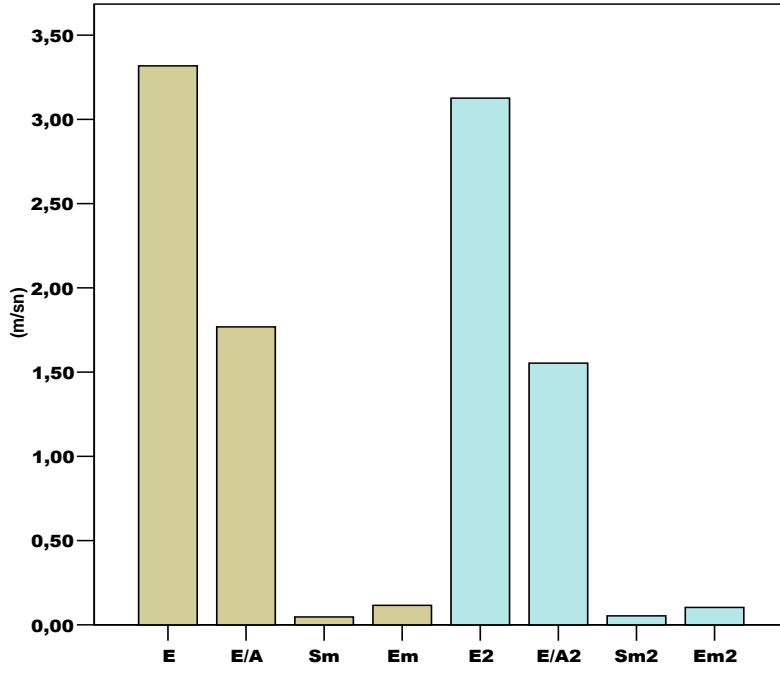
*: Mann-Whitney U test

Grup 0- Kontrol grubu, Grup1- Hasta grubu

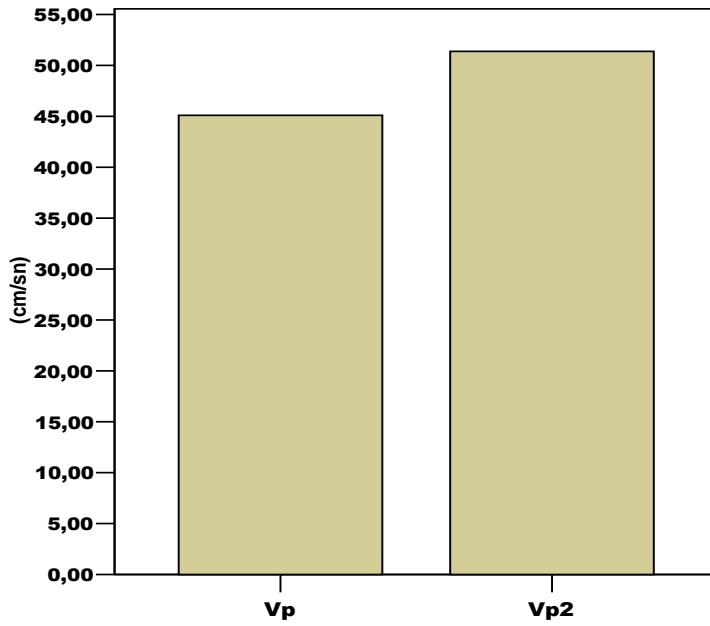
Tablo 4. Grup 1 Ölçümlerine Göre Grup İçi Karşılaştırmalar

Değişkenler	0. Gün	5. Gün	p
IVRT (msn)	73.74 ± 16.35	72.94 ± 10.77	0.93*
DT (msn)	211.26 ± 34.74	208.90 ± 23.041	0.79*
Vp (cm/sn)	45.10 ± 11.03	51.38 ± 6.86	0.001*
E (m/sn)	3.31 ± 0.88	3.12 ± 0.88	0.03*
A (m/sn)	2.16 ± 1.18	2.20 ± 0.98	0.79*
E/A	1.76 ± 0.56	1.55 ± 0.49	0.02*
Sm (m/sn)	0.04 ± 0.02	0.05 ± 0.01	0.005*
Em (m/sn)	0.11 ± 0.46	0.10 ± 0.03	0.02*
Am (m/sn)	0.7 ± 0.10	0.05 ± 0.01	0.38*
E/Em	3.567 ± 3.31	3.561 ± 1.90	0.069*
EF	61.42 ± 3.04	61.54 ± 2.87	0.38*
IVS (mm)	9.10 ± 0.99	9.14 ± 0.92	0.07*
VAD (mm)	7.86 ± 0.73	7.92 ± 0.66	0.082*
TPG (mmHg)	20.10 ± 4.91	15.52 ± 4.69	0.001*
Sistol (mm)	25.90 ± 2.03	25.64 ± 1.46	0.08*
Diyastol (mm)	44.30 ± 3.05	44.28 ± 2.92	0.92*

*: Wilcoxon Testi



Şekil 8. Hasta grubuna 0. gün ve 5. gün bakılan ekokardiyografik değerlerin karşılaştırılması (E, E/A, Sm, Em- 0.gün, E2, E/A2, Sm2, Em2- 5. gün)



Şekil 9. Hasta grubuna 0. gün ve 5. gün bakılan ekokardiyografik renkli M mod akım ilerleme hızlarının (Vp) karşılaştırılması (Vp- 0.gün, Vp2- 5.gün)

4. TARTIŞMA

Kardiyovasküler hastalıkların insidansı ve prevalansı yıllar içinde artış göstermiş ve günümüzde tüm toplumlar için en önde gelen mortalite ve morbidite nedeni olmuştur. Kardiyovasküler hastalıkların tanısı, takibi ve tedavisi ilerleyen teknoloji ile daha kolay hale gelmiştir. Tanı ve tedavide önemli mesafeler kat edilmesine rağmen bu yeterli olmamaktadır. Çoğu kalp hastalığının tedavisi küratif değildir. Modern tıbbın eğilimleri ile paralel olarak kardiyolojide de yeni bakış açısı hastalıkları ortaya çıkmadan engellemek yani bir başka ifade ile koruyucu hekimlik yapmaktır. Bu durum kardiyologları kalp hastalıklarının risk faktörleri ile ilgilenmeye itmiştir. Diyabet, hipertansiyon, dislipidemi, sigara, aile öyküsü gibi klasik risk faktörleri yanında son dönemde allerjinin de kalp fonksiyonları üzerine etkili olup olmadığı ile ilgili birçok çalışma yapılmaktadır.

1991’de Kounis ve Zarvas “allerjik angina sendromu” olarak allerjik reaksiyonu takiben göğüs ağrısı olan bir vaka bildirmişler (119). 1995 ‘de Constantinides olağan allerjik reaksiyonların bile plak rüptürüne sebep olabileceğini bildirmiş (120). 1998 ‘de Braunwald allerjik reaksiyonlarda histamin ve lökotrienlerin koroner damar düz kasları üzerine etki edebileceğine işaret etmiş (121). Allerjik ataklarda ve akut koroner sendromda inflamatuvar medyatörlerden histamin, nötral proteaz, araziidonik asit ürünleri, trombosit aktive edici faktör ve daha birçok sitokinler ve kemokinlerin kan veya idrarda arttığı gösterilmiş. Bu medyatörlerin salınımı koroner arter spazmı ve aterom plağının rüptüre olması ile bağlantılı olduğu gösterilmiş (123-125). Gerek allerjik reaksiyon sonrası oluşan medyatörlerin direk etkisi gerekse koroner spazm yaparak kalbin diyastolik fonksiyonlarını olumsuz etkileyebilmektedir. Bizim çalışmamızda kontrol grubu ile allerji grubu arasında ekokardiyografik olarak mitral akım ilerleme hızı (Vp) ile erken diyastolik doluş hızı (E) arasında anlamlı fark vardı (Vp kontrol grubu- 54.93 ± 7.57 cm/sn, Vp allerji grubu- 45.10 ± 11.03 cm/sn, E kontrol grubu- 2.81 ± 0.71 m/sn, E allerji grubu- 3.31 ± 0.88 m/sn, $p < 0.05$) (Tablo5). Ayrıca allerjik diyastolik disfonksiyonu olan hastaların erken dönem takiplerinde diyastolik fonksiyonlarda belirgin düzelme olduğunu izledik (Vp 0. gün- 45.10 ± 11.03 cm/sn, Vp 5. gün- 51.38 ± 6.86 cm/sn, E 0. gün- 3.31 ± 0.88 m/sn, E 5. gün- 3.12 ± 0.88 m/sn, E/A 0.

gün- 1.76 ± 0.56 , E/A 5. gün- 1.55 ± 0.49 , Sm 0. gün- 0.04 ± 0.02 m/sn, Sm 5. gün- 0.05 ± 0.01 m/sn, Em 0. gün- 0.11 ± 0.46 m/sn, Em 5. gün- 0.10 ± 0.03 m/sn, $p < 0.05$) (Tablo6).

Allerjik reaksiyonu olan hastalarda yapılan çalışmalarla sistolik kalp fonksiyonlarının koroner spazm, plak rüptürü ve sitokinler aracılığı ile bozulduğu daha önceden iddia edilmişti (124-127). Dolayısıyla benzer mekanizmaların, benzer yollar aracılığı ile diyastolik kalp fonksiyonlarını da bozması olasıdır. Bizim çalışmamız bu konuda yapılmış ilk çalışma olup, bu teoriyi desteklemiştir.

Kalp dokusunda kardiyomiyositler serotonin için lokal kaynak oluşturur. 5-hidroksitriptamin, reseptörleri aracılığıyla kardiyomiyositler üzerinde pozitif kronotropik, pozitif inotropik etki ve miyositler için mitojen etki yapar (52). Serotoninin kan damarları üzerine etkisi, endotel hücre tabakasının durumuna göre vazodilatör veya vazokonstriktör olabilir. Diğer vazokonstriktörlerin etkisini artırmaktadır. 5-hidroksitriptamin, kan damarları üzerine vazokonstriksiyon etkisi yanında damar düz kas hücresi ve endotel hücresi için mitojendir (55). Bu etkileriyle allerjik reaksiyon sırasında oluşan medyatörlerden biri olan serotonin kalbin sistolik ve diyastolik fonksiyonları üzerine etki etmektedir.

Histamin, H1 reseptör aktivasyonu ile koroner spazma, aritmilere, H2 reseptör aktivasyonu ile de taşikardiye, vazodilatasyona, miyokard kasılmasında artmaya neden olmaktadır. Bu etkileriyle dolaylı yoldan ya da direkt olarak kalbin sistolik fonksiyonları üzerinde etkili olduğu düşünülmektedir. Serotonin ve histaminin yanı sıra allerjik reaksiyon sırasında salgılanan birçok medyatör de benzer etki mekanizmaları ile kardiyovasküler sistem üzerinde etkili olmaktadır (128-130).

Çalışmanın sınırlılıkları olarak; hasta sayısının sınırlı olması, allerji sonrası uzun dönem takibin olmaması, hastaların allerji tedavisine olan uyumsuzluğu, hastaların allerjene olan maruziyetinin devam etmesidir.

Sonuç olarak allerji; vücudumuzun bağışıklık sisteminin çevremizde bulunan ve zararlı olmayan bazı maddelere karşı sitokinler aracılığıyla aşırı ve anormal bir reaksiyon vermesidir. Allerji çok sık karşılaştığımız bir klinik tablodur. Allerji sırasında oluşan medyatörlerin kalp fonksiyonlarını ne derecede etkilediği net olarak ortaya konulamamıştır. Diyastolik kalp yetmezliğinin mortalitesi her ne kadar

sistolik kalp yetmezliği kadar yüksek olmasa da halen önemli mortalite ve morbidite nedeni olup insanların hayat kalitesini önemli ölçüde etkilemektedir. Dolayısı ile allerjik reaksiyonların neden olduğu mortalite ve morbiditede diyastolik kalp yetmezliğinin de rol oynabileceğini çalışmamız göstermiş oldu.

Çalışmamız bu konuda öncü çalışmalardan biri olup ileride yapılacak çalışmalara ışık tutacağı kanısındayız.

5. KAYNAKLAR

1. Patterson R, Gramer LC, Greenberger PA, Zeiss. Principles of immunologic management of allergic diseases due to extrinsic antigens. Allergic Diseases, Diagnosis and Management. 4. Edition, Philadelphia: J.B. Lippincott Company, 1993;255-274.
2. Candan İ, Oral D. Kardiyoloji. Ankara: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi ANTİP AŞ Yayınları, 2002: 524-534.
3. Middleton E, Reed CE, Ellis EF. Epidemiology and naturel history of asthma rhinitis and atopic dematitis (eczama). Washington DC (ed). Allergy: Principles and practise Third Edition. St. Louis. Toronto: The CV Mosby Company, 1988: 821-929.
4. Stites DP, Stobo JD, Wells JV. Immediate Hypersensitivity, Basic and Clinical Immunology. Sixth Edition. Connecticut, Appleton and Lange, 1987: 197-227.
5. Holgate ST, Church MK. Asthma-Pathophysiology. Allergy, London, Newyork: Gower Medical Publishing, 1993:13.1-13.2.
6. Roitt IM, Brosstoff J, Male DK. Immunolgy. London, Newyork: Gower Medical Publishing, 1985: 19-211.
7. Gerbase-Delima M, Gallo CA, Daher S, Sole D. HLA antigens in asthmatic children. Pediatr Allergy Immunol 1997; 9: 150-152.
8. Lakin JD, Strecker RA. The Immune Response and Classfication of Hipersensitivity Reactions. Patterson R (ed). Allergic Diseases Diagnosis and Management, Third Edition. Philadelphia: J.B. Lippincott Company, 1985; 23-25.
9. Reed CE, Ellis EF, Shearer WT, Huston DP. The Immune System: an overview. Allergy Principles and Practice, 4 th ed. Blackwell Scientific Publications, 1975: 4-12.
10. Thompson PJ, Stewart Ga, Holgate ST, Church MK. Allergy. London, Newyork: Gower Medical Publishing 1993; 1-14.
11. Lee BW, Geha RS, Leung DYM. Ige response and regulation in allergic diseases. The Pediatric Clinics of North America 1988; 35: 953-961.

12. Lindberg RE and Arrogove C. Levels of IgE in serum from normal children and allergic children as measured by on enzyme immuno assey. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 78: 614-618.
13. Vercelli D, Geha RS. The IgE system. *Annals of Allergy* 1989; 63: 4-8.
14. Murlas CG and Roum JH. Sequence of pathologic changes in the ainvay mucosa of guinea pigs during ozone-induced bronchial hyperreactivity. *Respir Dis* 1985; 131: 314-320.
15. Djukanovic R, Wilson JW, Britten KM, WiIson SJ. Quantitation of mast cells and eosinophils in the bronchial mucosa of symptomatic asthmatics and healthy control subjects using immunohistochemistry. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 863-871.
16. Bradley BL, Azzawi M, Jacopson M, Assoufi B. Eosinophils, T-Iymphocytes, mast cells, neutrophils, and macrophages in bronchial biopsy specimens from atopik subjects with asthma: comparison with biopsy specimens from atopic subjects without asthma and normal control subjects and relationship to bronchial hyperresponsiveness. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 88: 661-674.
17. Robert JA, Holgate ST, Tinkelman DG, Naspitz CK. *Asthma. Basic Mechanisms: Childhood Asthma Pathophysiology and Treatment. Second Edition, revised and expanded.* Dekker Company, 1993; 1-28.
18. Chugunova E. *Biological Function of Mast Cell Chymase.* Doctoral thesis, Uppsala: Swedish University of Agricultural Sciences, 2004.
19. Schechter NM, Brass LF, Lavker RM, Jensen PJ. Reaction of mast cell proteases tryptase and chymase with protease activated receptors (PARs) on keratinocytes and fibroblasts. *J Cell Physiol* 1998, 176: 365-373.
20. Wolters PJ, Laig-Webster M, Caughey GH. Dipeptyl peptidase I cleaves matrix-associated proteins and is expressed mainly by mast cells in normal dog airways. *Am J Resp Cell Mol* 2000, 22: 183-190.
21. Brown JK, Jones JA, Rooney LA, Caughey GH. Mast cell tryptase activates extracellularregulated kinases (p44/p42) in airway smooth-muscle cells. *Am J Res Cell Mol* 2001; 24: 146-154.

22. Stenton GR, Befus AD. Role of intestinal mast cell in modulating gastrointestinal pathophysiology. *Ann Allerg Asthma Im* 1998; 81: 1-15.
23. Irani AA, Schechter NM, Craig SS, DeBlois G, Schwartz LB. Two types of human mast cells that have distinct neutral protease compositions. *Proc Natl Acad Sci* 1986; 88: 4464-4468.
24. Payne V, Kam CA. Mast cell tryptase: a review of its physiology and clinical significance. *Anaesthesia* 2004; 59: 695-703.
25. Rossi GL, Olivieri D. Does the mast cell still have a key role in asthma? *Chest* 1997; 112: 523-529.
26. Schwartz LB. Tryptase, a mediator of human mast cells. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 86: 594-598.
27. Weidinger S, Mayerhofer A, Frungieri MB, Meineke V, Ring J, Kohn FM. Mast cell-sperm interaction: evidence for tryptase and proteinase-activated receptors in the regulation of sperm motility. *Human Reprod* 2000; 318: 2519-2524.
28. Schechter NM, Brass LF, Lavker RM, Jensen PJ. Reaction of mast cell proteases tryptase and chymase with protease activated receptors (PARs) on keratinocytes and fibroblasts. *J Cell Physiol* 1998; 176: 365-373.
29. Johnson JL, Jackson CL, Angelini GD, George SJ. Activation of matrix-degrading metalloproteinases by mast cell proteases in atherosclerotic plaques. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998, 18: 1707-1715.
30. Weidinger S, Mayerhofer A, Frungieri MB, Meineke V, Ring J, Kohn FM. Mast cell-sperm interaction: evidence for tryptase and proteinase-activated receptors in the regulation of sperm motility. *Human Reprod* 2000; 318: 2519-2524.
31. Schechter NM, Brass LF, Lavker RM, Jensen PJ. Reaction of mast cell proteases tryptase and chymase with protease activated receptors (PARs) on keratinocytes and fibroblasts. *J Cell Physiol* 1998; 176: 365-373.
32. Brown JK, Tyler CL, Jones CA, Ruoss SJ, Hartmann T, Caughey GH. Tryptase, the dominant secretory granular protein in human mast cells, is a potent mitogen for cultured dog tracheal smooth muscle cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1995, 13: 227-236.

33. Sali A, Matsumoto R, McNeil HP, Karplus M, Stevens RL. Three-dimensional models of four mouse mast cell chymases. Identification of proteoglycan binding regions and protease-specific antigenic epitopes. *J Biol Chem* 1993; 268:9023-9034.
34. Pejler G, Berg L. Regulation of rat mast cell protease 1 activity. Protease inhibition is prevented by heparin proteoglycan. *Eur J Biochem* 1995; 233: 192-199.
35. Barry R, Horn BR, Robin ED, Theodore J. Total Eosinophil Count in the Management of Bronchial asthma. *N Eng U Med* 1975; 292: 1152-1155.
36. Beasley R, Roche WR, Roberts JA and Holgate ST. Cellular events in the bronchi in mild asthma and after bronchial provocation. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 806-817.
37. Pin I, Gibson PG, Kolendowicz R, Gabardo AG. Use of induced sputum cell counts to investigate airway inflammation in asthma. *Thorax* 1992; 47: 25-29.
38. Reed CE: The importance of eosinophils in the immunology of asthma and allergic disease. *Annals of Allergy* 1994;72: 376-380.
39. Taylor J, Luksza AR. Peripheral blood eosinophil counts and bronchial responsiveness. *Thorax* 1987; 42: 452-456.
40. Carlson M, Hakansson L, Peterson C, Stalenheim G. Secretion of granule proteins from eosinophils and neutrophils is increased in asthma. *Allergy Clin Immunol* 1991; 87: 27-33.
41. Linna O. Spirometry, bronchodilator test or symptom scoring for the assessment of childhood asthma. *Acta Paediatr* 1996; 85: 564-9.
42. Rajakulasingam K, Anderson DF, Holgate ST. Allergic rhinitis, nonallergic rhinitis and ocular allergy. Kaplan AP (ed). *Allergy, Second Edition*, WB Saunders Company, 1997: 316-324.
43. Bruijnzeel PLB, Hamelink ML, Prins K, Remmert G. Blood lymphocyte subpopulations in extrinsic and intrinsic asthmatics. *Annals of Allergy* 1987; 58: 179-182.

44. Fabbri LM, Boshetto P, Zocca E, Milani G. Bronchoalveolar neutrophilia during late asthmatic reactions induced by toluene diisocyanate. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 36-42.
45. Nicolai T. Epidemiology of pollution-induced airway disease: urban/rural differences in East and West Germany. *Allergy* 1997; 52: 26-29.
46. Carlsen K-H, Halvorsen M, Ledrup CK. Inflammation markers and symptom activity in children with bronchial asthma. Influence of atopy and eczema. *Pediatr Allergy Immunol* 1997; 8: 112-120.
47. Carlson M, Hakansson L, Peterson C, Stalenheim G. Secretion of granule proteins from eosinophils and neutrophils is increased in asthma. *Allergy Clin Immunol* 1991; 87: 27-33.
48. Bener A, Al-Jawadi TQ, Ozkaragöz F and Anderson JAD. Prevalence of and wheeze in two different climatic areas of Saudi Arabia. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 1993; 35: 9-15.
49. Süssa S, Dennis R, Ernst P, Sheehy O. Effectiveness of the leukotriene receptor antagonist Zafirlukast for mild-to-moderate asthma. *Annals of Internal Medicine*; 126: 177-183.
50. Hay DWP, Trophy TJ and Udem DJ. Cysteinyl leukotrienes in asthma: old mediators up to new tricks. *TIPS* 1995; 16: 304-309.
51. Cooper JR, Bloom FE, Roth RH. Serotonin (5-hydroxytryptamine), histamine and adenosine. In *The Biochemical Basis of Neuropharmacology*. New York: Oxford University Press, 2003; 271–320.
52. Wei Ni, Stephanie W Watts. 5-Hydroxytryptamine in the cardiovascular system: focus on the serotonin transporter (Sert). *Clinical and Experimental Pharmacology And Physiology* 2006; 33: 575–583.
53. Vanhoutte PM. Platelet-derived serotonin, the endothelium, and cardiovascular disease. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991; 17: 1–12.
54. Maurer-Spurej E. Serotonin reuptake inhibitors and cardiovascular disease: a platelet connection. *Cell Mol Life Sci* 2005; 62: 159–170.

55. McDuffie JE, Motley ED, Limbird LE, Maleque MA. 5-Hydroxytryptamine stimulates phosphorylation of p44/p42 mitogen-activated protein kinase activation in bovine aortic endothelial cell cultures. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000; 35: 398-402.
56. Hulbert M, Mclean T, Hogg JC. The effect of acute airway inflammation on bronchial reactivity in guinea pigs. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132:7-11.
57. Guttman AA, Bush RK. Allergens and other factors important in atopic disease. Patterson R (ed). *Allergic disease diagnosis and management*. Philadelphia: J.B. Lippincott Company, 1993: 93-158.
58. Karaman Ö. Bronşial astma ve tedavisi. *İlaç ve Tedavi Dergisi* 1993; 6: 199-206.
59. Middleton E, Reed CE, Ellis EF. Astma in infancy and childhood. St. Louis Washington DC (ed). *Allergy: principles and practice Third Edition*. Toronto: The CV Mosby Company, 1988: 1037-1062.
60. Saraçlar Y, Arslan Z. Bronşial astma ve ayırıcı tanısı. *Katkı Pediatri Dergisi* 1989; 10: 573-582.
61. Mısırlıgil Z, Saraçlar Y, Adalıoğlu G, Tuncer A. Bronşial astma etyopatogenezi. *Temel Alerji. IV. Ulusal Alerji Kongresi ve Temel Alerji Kursu*. Adana, 1991; 91-103.
62. Lenfant C, Pierson W. Guidelines for diagnosis and management of asthma. *Pediatr Asthma Allergy Immunol* 1991; 5: 57-72.
63. Holgate ST, Clifford R, Tinkelman DG, Falliers CJ, Naspita CK. Role of inflammatory mediators in the regulation of airway caliber in asthma Childhood asthma. *Pathophysiology and Treatment*. Newyork-Basel: Marcel Dekar, 1987: 101-134.
64. Tomaç N, Allerjik rinit. *Katkı Pediatri Dergisi* 1986; 7: 52-56.
65. Druce HM, Kaliner MA, Allergic Rhinitis. *JAMA* 1988; 3: 259-260.
66. Zibald B, Rink E, Epidemiology of seasonal and perennial rhinitis: clinical presentation and medical history. *Thorax* 1991; 46: 895-901.

67. Güler N, Yalçın I, Allerjik rinit, temel allerji: IV. Ulusal Allerji Kongresi ve Temel Allerji Kursu. Adana, 1990: 68-80.
68. Fer S. Allergic Rhinitis. recent advences. *Pediatr Clin North Am* 1988; 35: 1053.
69. Kaplan AP. Urticaria and angioderma. *Allergy*. 2. Baskı. Philedelphia: W.B.Sounders Company, 1997: 573-602.
70. Kaplan AP. Chronic urticaria: pathogenesis and treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 465-74.
71. Nettis E, Colanardi MC, Paradiso MT, Ferrannini A. Desloratadine in combination with montelukast in the treatment of chronic urticaria: a randomized, double-blind, placebocontrolled study. *Clin Exp Allergy* 2004; 34: 1-7.
72. Black AK. Treatment of refractory chronic urticaria. *Clin Exp Dermatol* 2000; 25: 160-161.
73. Roeland JRTC, Pozzoli M. Non-invasive asesment of left ventricular diastolic (Dys) function and filling pressure. 2nd Virtual Congress of Cardiology Argentina, 2001.
74. Nishimura RA, Abel MD, Hatle LK. Assesment of diastolic function of the heart: background and current applications of doppler echocardiography. 2.clinical studies. *Mayo Clin Proc* 1989; 64: 181-204.
75. Chen W, Gibson D. Relation of isovolumic relaxation to left ventricular wall movement in man. *Br Heart J* 1979; 42: 51-56.
76. Appleton CP, Hatle LK, Popp RL. Relation of transmitral flow velocity patterns to left ventricular diastolic function: new insights from a combined hemodynamic and Doppler echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12: 426-440.
77. Enar R. Semiyoloji ve kardiovasküler hastalıklar. *Temel Kardiyoloji*. Ankara: Nobel Tıp Kitabevi, 2007: 21.
78. Rakowski H, Apleton C, Chan KL. Canadian consensus recomendations for the measurement and reporting of diastolic dysfunction by echocardiographi. *J Am Soc Echocardiogr* 1996; 9: 736-760.

79. Litwin SE, Grossman W. Diastolic dysfunction as a cause of heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 49-55.
80. Schwartz K, Mercadier JJ. Molecular and cellular biology of heart failure. *Current Opinion in Cardiology* 1996; 11: 227-244.
81. Lenihan DJ, Gerson MC, Hoit BD. Mechanisms, diagnosis and treatment of diastolic heart failure. *Am Heart J* 1995; 130:153-166.
82. Coh JN, Johnson G. Heart failure with normal ejection fraction. The V-HeFT study. *Circulation* 1990; 81: 48-53.
83. Francesca B, Suzab W, Margaret R. Systolic and diastolic heart failure in the community. *JAMA* 2006; 296: 2209-2216.
84. Klein AL, Burstow DJ, Tajik AJ. Effects of age on left ventricular dimensions and filling dynamics in 117 normal persons. *Mayo Clin Proc* 1994; 69: 212-224.
85. Mottram PM, Marwick TH. Assessment of diastolic function: what the general cardiologist needs to know. *Hearth* 2005; 91: 681-695.
86. Nagueh SF, Mikati I, Kopelen HA, Middleton KJ, Quinones MA, Zoghbi WA. Doppler estimation of left ventricular filling pressure in sinus tachycardia. A new application of tissue doppler imaging. *Circulation* 1998; 98: 1644-1650.
87. Sohn DW, Song JM, Zo JH, Chai IH, Kim HS, Chun HG, Kim HC. Mitral annulus velocity in the evaluation of left ventricular diastolic function in atrial fibrillation. *J Am Soc Echocardiogr* 1999; 12: 927-931.
88. Nagueh SF, Lakkis NM, Middleton KJ, Spencer WH, Zoghbi WA, Quinones MA. Doppler estimation of left ventricular filling pressures in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1999; 99: 254-261.
89. Douglas PS. The left atrium: a biomarker of chronic diastolic dysfunction and cardiovascular disease risk. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1206-1207.
90. Rakowski H, Appleton C, Chan KL, Dumesnil JG, Honos G, Jue J, et al. Canadian consensus recommendations for the measurement and reporting of diastolic dysfunction by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1996; 9: 736-760.

91. Rossvoll O, Hatle LK. Pulmonary venous flow velocities recorded by transthoracic Doppler ultrasound: relation to left ventricular diastolic pressures. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 1687-1696.
92. Nagueh SF. The search for non invasive load independent indices of left ventricular relaxation. *Clin Sci* 2003; 105: 499-506.
93. Poerner TC, Goebel B, Unglaub P, Sueselbeck T, Strotmann JM, Pflieger S, et al. Detection of a pseudonormal mitral inflow pattern: an echocardiographic and tissue Doppler study. *Echocardiography* 2003; 20: 345-356.
94. Hurrell DG, Nishimura RA, Ilstrup DM, Appleton CP. Utility of preload alteration in assessment of left ventricular filling pressure by Doppler echocardiography: a simultaneous catheterization and Doppler echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 459-467.
95. Xie GY, Berk MR, Smith MD, Gurley JC, De Maria AN. Prognostic value of Doppler transmitral flow patterns in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 132-139.
96. Pinamonti B, Zecchin M, Di Lenarda A, Gregori D, Sinagra G, Camerini F. Persistence of restrictive left ventricular filling pattern in dilated cardiomyopathy: an ominous prognostic sign. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 604-612.
97. Appleton CP, Firstenberg MS, Garcia MJ, Thomas JD. The echo-doppler evaluation of left ventricular diastolic function. A current perspective. *Cardiol Clin* 2000; 18: 513-546.
98. Bryg RJ, Williams GA, Labovitz AJ. Effect of aging on left ventricular diastolic filling in normal subjects. *Am J Cardiol* 1987; 59: 971-974.
99. Garcia MJ, Thomas JD, Klein AL. New doppler echocardiographic applications for the study of diastolic function. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 865-875.
100. Klein AL, Burstow DJ, Tajik AJ, Zachariah PK, Bailey KR, Seward JB. Effects of age on left ventricular dimensions and filling dynamics in 117 normal persons. *Mayo Clin Proc* 1994; 69: 212-24.

101. Galderisi M, Benjamin EJ, Evans JC, D'Agostino RB, Fuller DL, Lehman B, Levy D. Impact of heart rate and PR interval on doppler indexes of left ventricular diastolic filling in an elderly cohort (The framingham heart study). *Am J Cardiol* 1993; 72: 1183-1187.
102. Quinones MA. Assessment of diastolic function. *Prog Cardiovasc Dis* 2005; 47: 340-355.
103. Henein MY, Gibson DG. Long axis function in disease. *Heart* 1999; 81: 229-31.
104. Keren G, Sonnenblick EH, Lejemtel TH. Mitral annulus motion. Relation to pulmonary venous and transmitral flows in normal subjects and in patients with dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1988; 78: 621-629.
105. Garcia MJ, Smedira NG, Greenberg NL, Main M, Firstenberg MS, Odabashian J, Thomas JD. Color m-mode doppler flow propagation velocity is a preload insensitive index of left ventricular relaxation: animal and human validation. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 201-208.
106. Yılmaz R, Baykan M, Erdal C. Pulsed wave tissue doppler echocardiography *Anadolu Kardiyol Derg* 2003; 3: 54-59.
107. Firstenberg MS, Greenberg NL, Main ML, Drinko JK, Odabashian JA, Thomas JD, Garcia MJ. Determinants of diastolic myocardial tissue doppler velocities: influences of relaxation and preload. *J Appl Physiol* 2001; 90: 299-307.
108. Sohn DW, Chai IH, Lee DJ, Kim HC, Kim HS, Oh BH, et al. Assessment of mitral annulus velocity by doppler tissue imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 474-480.
109. Farias CA, Rodriguez L, Garcia MJ, Sun JP, Klein AL, Thomas JD. Assessment of diastolic function by tissue doppler echocardiography: comparison with standard transmitral and pulmonary venous flow. *J Am Soc Echocardiogr* 1999; 12: 609-617.
110. Mottram PM, Marwick TH. Assessment of diastolic function: what the general cardiologist needs to know. *Hearth* 2005; 91: 681-695.

111. De Boeck BW, Cramer MJ, Oh JK, Van der Aa RP, Jaarsma W. Spectral pulsed tissue doppler imaging in diastole: a tool to increase our insight in and assessment of diastolic relaxation of the left ventricle. *Am Heart J* 2003; 146: 411-419.
112. Mantero A, Gentile F, Azzollini M, Barbier P, Beretta L, Casazza F. Effect of sample volume location on doppler-derived transmitral in flow velocity values in 288 normal subjects 20 to 80 years old: an echocardiographic, two-dimensional color Doppler cooperative study. *J Am Soc Echocardiogr* 1998; 11: 280-288.
113. De Marchi SF, Bodenmüller M, Lai DL, Seiler C. Pulmonary venous flow velocity patterns in 404 individuals without cardiovascular disease. *Heart* 2001; 85: 23-29.
114. Mizuno Y, Yoshimura M, Harada E. Plasma levels of A- and B-type natriuretic peptides in patients with hypertrophic cardiomyopathy or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2000; 86: 1036-40.
115. Qi W, Mathisen P, Kjekshus J. Natriuretic peptides in patients with aortic stenosis. *Am Heart J* 2001; 142: 725-32.
116. Lubien E, DeMaria A, Krishnaswamy P. Utility of B-natriuretic peptide in detecting diastolic dysfunction: comparison with Doppler velocity recordings. *Circulation* 2002; 105: 595-601.
117. Masuyama T, Kodama K, Nakatani S. Effects of changes in coronary stenosis on left ventricular diastolic filling assessed with pulsed wave doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1988; 11: 744-751.
118. Howard Leong MD, Stuart Hutchison MD. Diastolic dysfunction. *Cardiology Rounds* 2000; 5: 1-7.
119. Zosin P, Miclea F, Munteanu M. Allergic Myocardial Infarction. *Rom Med Review* 1965; 19: 26-28.
120. Braunwald E. Unstable Angina. An etiologic approach to management. *Circulation* 1998; 98: 2219-2222.
121. Kounis NG, Grapsas GM, Goudevenos JA. Unstable angina, allergic angina and allergic myocardial infarction. *Circulation* 1999; 100: 156-158.

122. National household survey on drug abuse: main findings. Department of health and human services, substance abuse and mental health services administration, Rockville, MD 2000.
123. Kounis syndrome (allergic angina and allergic myocardial infarction): a natural paradigm? *International Journal of Cardiology* 2006; 110: 7-14.
124. John SK, Emmanouil XP, Constantinos GT, George H, George NK, Andreas M, et al. Kounis syndrome: A manifestation of drug-eluting stent thrombosis associated with allergic reaction to contrast material. *International Journal of Cardiology* 2008; 6: 182-189.
125. Dimitrios ZM, Pavlos NS, Michael NZ, Georgios ZT, Stefanos GF, George NH, et al. Acute anterior myocardial infarction after multiple bee stings. A case of Kounis syndrome. *International Journal of Cardiology* 2009; 8: 166-186.
126. Alioğlu B, Ertuğrul T, Unal M. Cardiopulmonary responses of asthmatic children to exercise: analysis of systolic and diastolic cardiac function. *Pediatr Pulmonol* 2007; 42: 283-289.
127. Bobrov LL, Obrezan AG, Sereda VP. Left ventricular diastolic function in patients with bronchial asthma. *Klin Med* 2003; 81: 35-40.
128. Haupt MT, Fujii TK, Carlson RW. Anaphylactic reactions. Grenvik A, Ayres SM, Holbrook PR, Shomaker WC (eds). *Textbook of Critical Care*. 4th Edition, Philadelphia: WB Saunders Comp, 2000: 246-258.
129. Hollingsworth HM, Giansiracusa DF, Upchurch KS. Anaphylaxis. Rippe JM, Irwin RS, Alpert JS, Fink MP (eds). *Intensive Care Medicine* 2nd Edition, Little, Boston: Brown and Company, 1991: 1771-1783.
130. Bongard FS, Sue DY. *Current Critical Care Diagnosis and Treatment*. 1th Edition, Appleton and Lange, Connecticut, 1994: 29-31.

6. ÖZGEÇMİŞ

1982 yılında Elazığ'da doğdum. İlköğretimimi Elazığ'da, ortaöğretimimi ise Konya'da tamamladım. 2000 yılında girdiğim Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesinden 2006 yılında mezun oldum. Kasım 2006 tarihinden itibaren Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji kliniğinde ihtisasa devam etmekteyim.