

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
KARTAL KOŞUYOLU YÜKSEK İHTİSAS EĞİTİM VE
ARAŞTIRMA HASTANESİ
KARDİYOLOJİ KLİNİĞİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Cihangir KAYMAZ

PULMONER HİPERTANSİYON
DEĞERLENDİRMESİNDE İLERİ ÖRÜNTÜLEME
TEKNİKLERİ: 2 BOYUTLU SPECKLE
EKOKARDİYOGRAFİ, STRAİN VE STRAİN RATE

KARDİYOLOJİ UZMANLIK TEZİ

Dr. Tahir BEZGİN

İSTANBUL

2010

0

TEŞEKKÜR

Başta birlikte çalışma fırsatı bulduğum, deneyimlerini benimle paylaşan klinik şefim, tez danışmanım, ağabeyim çok değerli hocam Doç.Dr. Cihangir Kaymaz olmak üzere hastanemizin tüm şeflerine, amaç birliği içinde beraber çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma ve diğer tüm hastane çalışanlarına,

Bir kısmı aramızdan ayrılan kliniğimizin Pulmoner Hipertansiyon hastalarına

Bugünlere gelmemde çok büyük emekleri olan sevgili kardeşlerime, anne ve babama,

Biricik eşim, can yoldaşım ve en büyük yardımcım Dr. Çiğdem Hazal Halıgür Bezgin'e

En içten teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Tahir Bezgin

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	5
SUMMARY	6
GENEL BİLGİLER	8
PULMONER HİPERTANSİYON	8
Giriş	8
Sınıflandırma.....	9
Patofizyoloji.....	11
Klinik Profil.....	14
Klinik Tetkikler.....	15
Hastalık Progresyonunun Klinik Göstergeleri.....	16
Kapsamlı Prognostik Değerlendirme	17
Sağ Kalp Kateterizasyonu ve Vazoreaktivite testi	18
Farmakolojik ve Cerrahi Tedavi Stratejileri.....	18
Pulmoner Hipertansiyonun Teşhisi.....	19
Pulmoner Hipertansiyonda Sağ Ventrikül	20
SAĞ VENTRİKÜL FONKSİYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ	21
EKOKARDİYOĞRAFI	21
İki Boyutlu Ekokardiyografi.....	22
M-Mod Ekokardiyografi.....	23
Doppler Ekokardiyografi.....	24
Doku Doppler Görüntüleme.....	24
Gerçek Zamanlı 3 Boyutlu Ekokardiyografi (RT3DE)	25
Magnetik Rezonans Görüntüleme.....	25
STRAIN VE STRAIN RATE	26
Myokard deformasyonu.....	26
ÇALIŞMA	35
GİRİŞ ve AMAÇ	35
MATERYAL ve METOD	36
İstatistiksel İnceleme.....	39

BULGULAR	39
Genel Ortalamalar, Karşılaştırmalar ve Grafikleri.....	39
Korelasyonlar ve Grafikleri.....	43
TARTIŞMA	46
Çalışmanın Kısıtlılıkları.....	47
SONUÇ	47
REFERANSLAR	48



KISALTMALAR

BNP: beyin natriüretik peptit

CO: karbon monoksit

2 DSE:2 boyutlu speckle ekokardiyografi

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

6 DYM: 6 dakika yürüme mesafesi

FPS: saniyede kare sayısı

KKY: konjestif kalp yetersizliği

KO: kardiyak output

LV: sol ventrikül

6MWD:6 minute walk distance

PABs: sistolik pulmoner arter basıncı

PAH: pulmoner arteriyel hipertansiyon

PH: pulmoner hipertansiyon

PCWP: pulmoner kapiller wedge basınç

RHC: sağ kalp katerizasyonu

ROI: ilgi alanı

S: strain

SR: strain rate

TD: doku Doppler

TDİ: doku Doppler görüntüleme

RV: sağ ventrikül

STE: speckle tracking ekokardiyografi

TAPSE: trikuspid annular plane sistolik excursion

ÖZET

Pulmoner hipertansiyonun değerlendirilmesinde ileri ekokardiyografik teknikler: 2D speckle ekokardiyografi, strain ve strain rate görüntüleme

Amaç: Pulmoner hipertansiyonda(PH) sağ ventrikül (RV) fonksiyonunun değerlendirilmesi prognostik etkilerinden dolayı önemlidir. Konvansiyonel ekokardiyografi kronik PH’da kötü seyri öngörmede RV fonksiyonunu değerlendirmede kullanılmaktadır. Ancak, RV’ nin kompleks anatomisinden kaynaklanan bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Kronik PH’lı ve RV işlevleri bozulmuş hastalarda iki boyutlu strain (speckle tracking) ekokardiyografi (2 DSE) ile RV deformasyonunun diğer ekokardiyografik, klinik, hemodinamik ve prognostik parametrelerle ilişkileri araştırılmıştır.

Metod: Çalışmaya sağ kalp kateterizasyonunun 48 saati içinde ekokardiyografisi yapılan 35 kronik PH hastası (K: 17, E: 18, yaş: $43,2 \pm 15,9$), kontrol grubuna ise 33 sağlıklı gönüllü (K: 16, E: 17, yaş: $43,6 \pm 13,1$) alındı. Standart ekokardiyografi ve 2DSE incelemelerinin yanı sıra, plasma brain natriüretic peptide (BNP) seviyesi, 6 dakika yürüme mesafesi (6 DYM) ve NYHA fonksiyonel sınıfı da incelendi. Sağ ventrikül fonksiyonu için seçilen ekokardiyografik parametreler sırasıyla şunlardı; trikuspid annular plane sistolik excursion (TAPSE), triküspit lateral annülüs doku Doppler hızı (St), sağ ventrikül myokardiyal performans indeks (MPI), triküspit yetersizliğinden (TY) hesaplanan pulmoner arteriyel sistolik basıncı (PABs), vena kava inferiordaki solunumsal varyasyon (VC_{Irv}). İki boyutlu speckle tracking yöntemi ile RV global strain ve RV serbest duvarının ve interventriküler septumun pik sistolik longitudinal strain ve strain rate’i bazal, mid ve apikal segmentlerinden ölçüldü.

Bulgular: Tüm PH’lı hastalarda RV longitudinal pik strain ve strain rate değerleri normal kontrol grubundakilere göre anlamlı olarak düşüktü. Hasta ve kontrol olgularında sırasıyla global RV straini (%) $-12,7 \pm 4,8$ ve $-21,4 \pm 6,2$; RV serbest duvar bazal, mid, apikal segmetlerinin straini (%) $-15,4 \pm 9,1$ ve $-23,7 \pm 9,4$, $-14,3 \pm 8,9$ ve $-24,6 \pm 8,9$, ve $-13,4 \pm 9,3$ ve $-22,2 \pm 11,4$; interventriküler septumun bazal, mid, apikal segmetlerinin straini (%) $-11,2 \pm 6,5$ ve $-16,1 \pm 8$, $-11,2 \pm 7,7$ ve $-18,1 \pm 6,1$, ve $-10,7 \pm 9,6$ ve $-18,5 \pm 1$ bulundu ($p < 0,05$).

Hasta ve kontrol olgularındaki strain rate (1/s) sırasıyla RV serbest duvar bazal segmentte $-1,2 \pm 0,3$ ve $-1,9 \pm 0,7$ ($p < 0,001$), mid segmentte $-1 \pm 0,4$ ve $-1,8 \pm 0,6$ ($p < 0,001$), apikal segmentte $-1,1 \pm 0,4$ vs $-1,7 \pm 0,6$ ($p < 0,001$); interventriküler septum bazal, mid, apikal segmetlerinde ise $-1,1 \pm 0,5$ ve $-0,9 \pm 3,7$ ($p = NS$) , $-0,9 \pm 0,4$ ve $-1,1 \pm 0,4$ ($p < 0,05$), ve $-1,1 \pm 0,7$ ve $-1,5 \pm 0,4$ ($p < 0,05$)

olarak bulundu. Ayrıca, PH hastalarında RV global straini (%) kateter ve TY jetinden hesaplanan PABs ($r = 0.52$; $p < 0.0001$) ve BNP düzeyi ($r=0,36$; $p<0,05$) ile ilişkili bulunurken, TAPSE, 6 DYM, NYHA sınıfı ile korelasyon gözlenmedi. Plasma BNP seviyeleri PH'lı hastalarda kontrol grubuna kıyasla yüksekti ($213,6\pm213,7$ pg/mL ve $18,3\pm8,8$ pg/mL($p<0,0001$). Karşılaştırmada, PH alt grupları arasında strain ve strain rate değerleri bakımından anlamlı fark gözlenmedi ($p=NS$).

Sonuç: Sağ ventrikül global ve segmenter miyokard deformasyon parametreleri PH'lı hastalarda, normallere göre anlamlı bozulmalar gösterirken, PH altgrupları arasında fark göstermemektedir. Sağ deformasyonu BNP ve PABs düzeyi ile yakından ilişkiliyken, 6 DYM, NYHA sınıfı gibi klinik ve prognostik değişkenlerle ilişkili bulunmamıştır. Mortaliteyle ilişkisinin olup olmadığının anlaşılması için uzun süreli takibe ihtiyaç vardır.

SUMMARY

Novel echocardiographic techniques in the assessment of pulmonary hypertension: 2D speckle echocardiography, strain and strain rate imaging

Aim: Comprehensive evaluation of right ventricular function in patients with chronic pulmonary hypertension (PH) is important due to its prognostic effects. Conventional echocardiography is used to predict adverse outcomes in chronic PH, however there is some limitations of its use because of complex geometry of the right ventricle(RV). We aimed to investigate correlation between parameters of tissue deformation imaging those studied with 2-D speckle echocardiography and other echocardiographic, clinical, hemodynamic and prognostic parameters in patients with chronic PH having impaired RV performance.

Method: Study group comprised of 35 patients with chronic PH (F:17, M:18, age: $43,2\pm 15,9$) and 33 healthy controls. Echocardiography including strain and strain rate imaging was performed within 48 hours of the right heart catheterization of patients. In addition brain natriuretic peptide (BNP), 6 minute walk distance (6MWD) and NYHA class were also assessed. Conventional echocardiographic parameters of RV function were as follow: tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) , tissue Doppler velocity of lateral annulus (St), myocardial performance index (MPI) of RV, pulmonary artery systolic pressure estimated from tricuspid regurgitation (PAPs), respiratory variation in vena cava inferior diameter (VCIRv). Global strain of the RV, pik

sistolik longitudinal strain and strain rate of RV free wall and interventricular septum(IVS) at base, mid and apical segments respectively were assessed with 2-D speckle echocardiography(DSE).

Results: RV strain and strain rate were lower in patients in comparison to controls. RV global strain (%) in patients and controls was -12.7 ± 4 vs -21.4 ± 6.2 ; longitudinal pik sistolik strain of base, mid, apical segments of RV and IVS, respectively were, -15.4 ± 9.1 vs -23.7 ± 9.4 , -14.3 ± 8.9 vs -24.6 ± 8.9 , -13.4 ± 9.3 vs 22.2 ± 11.4 , -11.2 ± 6.5 vs 16.1 ± 8 , $-18,1 \pm 6,1$ vs $\% -11,2 \pm 7,7$, $\% -10,7 \pm 9,6$ vs $-18,5 \pm 1$ $p < 0,05$).

Strain rate in patients and controls (1/s) was -1.2 ± 0.3 vs -1.9 ± 0.7 ($p < 0.001$) in basal segment, -1 ± 0.4 vs -1.8 ± 0.6 ($p < 0.001$) in mid segment, -1.1 ± 0.4 vs -1.7 ± 0.6 ($p < 0.001$) in apikal segment of RV free wall, respectively; SR in bazal, mid, apikal segmets of interventriküler septum was -1.1 ± 0.5 vs -0.9 ± 3.7 ($p = \text{NS}$) , -0.9 ± 0.4 vs -1.1 ± 0.4 ($p < 0.05$), and -1.1 ± 0.7 vs -1.5 ± 0.4 ($p < 0.05$), respectively. Global strain of RV was correlated both with pulmonary artery sistolik pressure that measured with echocardiography and right heart catheterization and BNP levels.(respectively $r = 0.52$; $p < 0.001$, $r = 0.54$; $p < 0.001$, $r = 0.36$; $p < 0.05$). Plasma BNP levels were significantly higher in patients compared to controls. (213.6 ± 213.7 pg/mL vs 18.3 ± 8.8 pg/mL ($p < 0.001$)). We didn't find any difference in myocardial deformation parameters among PH subgroups. There was no correlation between RV global strain and TAPSE, 6 MWD, NYHA class.

Conclusions: Parameters derived from myokard deformation(strain, strain rate of RV) are significantly decreased in patients with PH. There is no difference in values among PH subgroups. As an indicator of RV segmental and global function, RV strain is related with PABs and BNP but not associated with 6 MWD and NYHA class that proposed as markers of prognosis and severity of chronic PH.

GENEL BİLGİLER

PULMONER HİPERTANSİYON

Giriş

Pulmoner hipertansiyon (PH), sağ ventrikül yetersizliği ve ölüme yol açan, pulmoner arter basıncının yükselmesi ve pulmoner vasküler direncin artması ile karakterize ilerleyici bir hastalıktır (1). PH gelişimine yol açan süreç komplekstir ve hastalık başlangıçta eforla daha sonraki aşamalarda ise istirahatte, kalbin sağ tarafının yetmezliğe girmesine kadar, klinik olarak sessiz kalır. Normal koşullarda istirahatte pulmoner arter sistolik basıncı (PABs) 18-25 mmHg'dır (ortalama pulmoner arter basıncı 11-17 mmHg). Bu yüzden pulmoner dolaşım “düşük direnç” ortamında çalışır ve pulmoner vasküler dirençteki bir artış pulmoner hipertansiyona yol açar. Pulmoner hipertansiyon (PH) ortalama pulmoner arter basıncının (PAB), istirahatte >25 mmHg olması olarak tanımlanmaktadır(2,3). Günümüzde artık bilinenin aksine ortalama PAB'ın egzersiz sırasında >30 mmHg olması yayımlanmış klinik çalışmalarda desteklenmemiştir ve sağlıklı kişiler eforla bu değerin çok üstüne çıkabilirler. PH çok sayıda klinik durumda bulunabilen hemodinamik ve patofizyolojik bir durumdur. (Tablo 1). Bunlar spesifik özellikleri bulunan 6 klinik gruba sınıflandırılabilir.(4-9). PAH başta sol kalp hastalıkları olmak üzere diğer PH nedenlerinin dışlanmasıyla teşhis edilir. Etkili tedavi stratejilerinden fayda gören iki spesifik PAH formu üzerinde yoğunlaşmıştır. Bunlardan ilki idiopatik (daha önceden primer olarak adlandırılıyordu) PAH (10-12) ve ilişkili ailesel PAH'tır (13). Diğerleri ise bağ dokusu hastalıkları ile ilişkili PAH'tır (öncelikle sistemik sklerozis) (10,11). Tedavi olmaksızın, ciddi PAH'lı hastaların prognozu kötüdür. İdiopatik PAH için bildirilmiş ortalama yaşam beklentisi teşhisten sonra 2,8 yıldır (3).

Tablo 1: Pulmoner hipertansiyonun hemodinamik tanımları

Tanım	Özellikler	Klinik gruplar
<i>Pulmoner hipertansiyon(PH)</i>	Ortalama PAB $\geq$ 25 mmHg	Tamamı
<i>Pre-kapiller PH</i>	Ortalama PAB $\geq$ 25 mmHg PKWB $\leq$ 15 mmHg CO normal veya azalmış	1. Pulmoner arteriyel hipertansiyon 3. Akciğer hastalığı nedenli PH 4. Kronik tromboembolik PH 5.Nedeni belli olmayan ve/veya multifaktöryel mekanizmalar

<i>Post-kapiller PH</i>	Ortalama PAB ≥ 25 mmHg PKWB ≥ 15 mmHg KO normal veya azalmış	2.Sol kalp hastalığı nedenli PH
<i>Pasif</i>	TPG ≤ 12 mmHg	
<i>Reaktif (oranın dışında)</i>	TPG > 12 mmHg	

TPG(transpulmoner gradyent):ortalama PAB-ortalama PCWP

Sınıflandırma

Tablo 2 : Önemli tanımlar

Pulmoner hipertansiyon (PH) sağ kalp kateterizasyonu ile ölçülen istirahat ortalama pulmoner arter basıncının ≥ 25 mmHg olduğu hemodinamik ve patofizyolojik bir durumdur.

Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH), akciğer hastalıkları nedenli PH, kronik tromboembolik PH veya diğer nadir hastalıkların neden olduğu PH gibi prekapiller PH'nun diğer nedenlerinin dışlandığı prekapiller PH varlığıyla karakterize klinik bir durumdur. PAH benzer klinik bir tabloyu ve akciğer mikrodolaşımının gerçekten aynı patolojik değişikliklerini paylaşan farklı formları içerir

PH'nın ciddiyeti ortalama PAB'a göre 3 gruba ayrılabilir;

Hafif: 25–45 mmHg

Orta: 46–65 mmHg

Ciddi: >65 mmHg.

PH'nın tespiti, tanısı ve tedavisini kolaylaştırmak amacıyla Venice sınıflandırma sistemi geliştirilmiştir. Daha önce 1998'de DSÖ sponsorluğundaki Dünya Pulmoner Hipertansiyon Sempozyumu'nda yeni bir sınıflandırma sistemi geliştirilmiş, bu sınıflandırma sistemi 2003'de Venice'de daha sonra da 2008'deki Dana Point, Kaliforniyadaki IV. Dünya Pulmoner Hipertansiyon Sempozyumu'nda güncellenmiştir.(Tablo 3) Burada önceki klinik sınıflamaların genel yapısına ve mantığına bağlı kalınmasına karar verilmiştir. Ayrıca pulmoner hipertansiyonun DSÖ tarafından fonksiyonel sınıflaması da yapılmıştır (Tablo 4) (12).

Tablo 3. Pulmoner hipertansiyonun güncellenmiş klinik sınıflaması. (Dana Point, 2008)

Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon (PAH)

1.1 İdiyopatik PAH (IPAH)

1.2 Kalıtsal PAH

1.2.1 BMPR2

1.2.2 ALK1, endoglin

1.2.3 Bilinmeyen

1.3 İlaç ve toksinin indüklediği

1.4 PAH ile ilişkili hastalıklar (APAH=

1.4.1. Bağ doku hastalığı

1.4.2 Konjenital kalp hastalığı

1.4.3. Portal hipertansiyon

1.4.4. HIV enfeksiyonu

1.4.5. Şistozomiyazis

1.4.6.Kronik hemolitik anemi

1.5. Yenidoğanın persistan pulmoner hipertansiyonu

İ.Pulmoner venooklüzif hastalık(PVOH)ve/veya pulmoner kapiller hemanjiyomatozis (PKH)

2. Sol kalp hastalığı ile birlikte pulmoner hipertansiyon

2.1. Sistolik disfonksiyon

2.2.Diyastolik disfonksiyon

2.3.Kapak hastalığı

3. Akciğer hastalığı ve/veya hipoksemi ile birlikte pulmoner hipertansiyon

3.1. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

3.2. İnterstisyel akciğer hastalığı

3.3. Uykuda solunum bozukluğu

3.4. Alveoler hipoventilasyon bozuklukları

3.5. Kronik yüksek irtifa maruziyeti

3.6. Gelişim anomalileri

3.7.Karışık restriktif ve obstrüktif paternli diğer akciğer hastalıkları

4. Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH)

5. Nedeni belli olmayan ve/veya multifaktöryel mekanizmalı PH

5.1 Hematolojik hastalıklar: myeloproliferatif hastalıklar, splenektomi.

5.2 Sistemik hastalıklar: sarkoidoz, pulmoner Langerhans hücreli

histiyositoz, lenfanjiyoleiomyomatoz, nöfibromatoz, vaskulit

5.3 Metabolik hastalıklar: glikojen depo hastalıkları, Gaucher hastalığı, tiroid hastalıkları

5.4 Diğerleri: tümöral obstrüksiyon, fibrozan mediastinit, diyaliz tedavisinde KBY

Simonneau G et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension.

J Am Coll Cardiol 2009;54:S43–S54.den alınmıştır

Tablo 4. Pulmoner hipertansiyonun DSÖ fonksiyonel sınıflaması (12).

Sınıf I: Fiziksel aktivitelerinde kısıtlanma olmayan pulmoner hipertansiyonlu hastalar. Sıradan fiziksel aktivite nefes darlığı, yorgunluk, göğüs ağrısı veya senkop'a yol açmaz.

Sınıf II: Fiziksel aktivitelerinde hafif kısıtlanma olan pulmoner hipertansiyonlu hastalar. İstirahatte rahattırlar. Sıradan fiziksel aktivite uygunsuz nefes darlığı veya yorgunluk, göğüs ağrısı veya senkop'a yol açar.

Sınıf III: Fiziksel aktivitelerinde belirgin kısıtlanma olan pulmoner hipertansiyonlu hastalar. İstirahatte rahattırlar. Sıradan fiziksel aktiviteden daha azı uygunsuz nefes darlığı, yorgunluk, göğüs ağrısı veya senkop'a yol açar.

Sınıf IV: Semptomsuz her hangi bir fiziksel aktiviteyi yapamayacak pulmoner hipertansiyonlu hastalar. Bu hastalar sağ kalp yetersizliği belirtileri gösterir. Nefes darlığı ve/veya yorgunluk istirahatte bile vardır. Rahatsızlık her fiziksel aktivite ile artar.

Patofizyoloji

Şüphesiz PAH'ın patofizyolojisi komplekstir; vazokonstriksiyon, vasküler yeniden biçimlenme ve tromboz kavramlarının çevresinde ele alınmaktadır. Vazoaktif maddeler, büyüme faktörleri, inflamatuvar mediatörler ve koagülasyon sisteminin bileşenleri, değişen derecelerde iştirak etmektedirler (14).

PH 1.grup yani PAH'da patolojik lezyonlar özellikle distal pulmoner arterleri etkiler. Gözlenen patolojik değişiklikler medial hipertrofi, intimal proliferatif ve fibrotik değişiklikler, orta dereceli perivasküler inflamatuvar infiltrasyon olan adventisyal kalınlaşma, kompleks lezyonlardır (pleksiform ve dilate lezyonlar).PH'nun 2.grubunda pulmoner venlerde genişleme ve kalınlaşma pulmoner kapiller genişleme, intertisyel ödem, alveolar kanama ve lenfatik damar ve lenf düğümü ödemi görülen patolojik değişikliklerdir.3.grup hipoksi ve/veya akciğer hastalığı nedeni PH'da distal pulmoner arterlerin medial hipertrofisi ve intimal obstruktif proliferasyonu ile karakterizedir. Grup 4 PH yani KTEPH elastik pulmoner arterlerde normal intimanın yerini dolduran media tabakasına sıkıca yapışmış organize trombüsle karakterizedir.

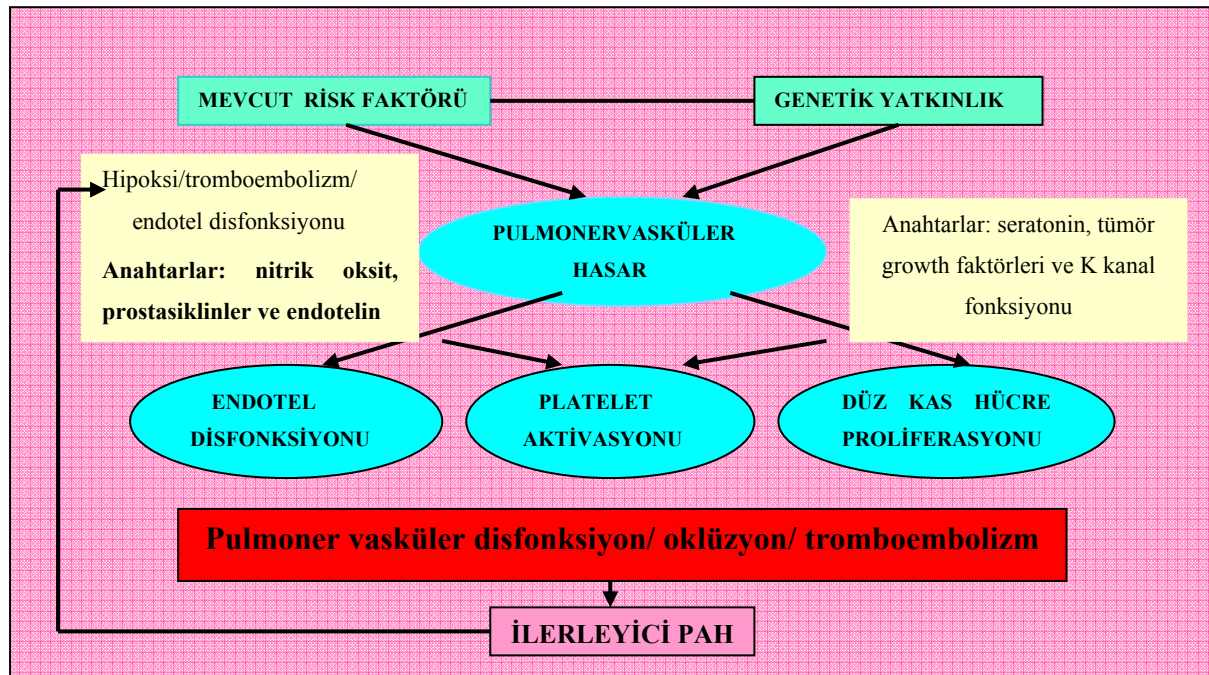
1.grup yani PAH 'da PVR deki artış vazokonstriksiyon, pulmoner damar duvarının proliferatif ve tıkaçıcı yeniden şekillenmesi, inflamasyon ve tromboz dâhil farklı mekanizmalarla olur. Aşırı vazokonstriksiyon düz kas hücrelerindeki potasyum kanallarının işlevini bozar ve endotel disfonksiyonuna neden olur. Endotel disfonksiyonu NO ve prostasiklin gibi vazodilatör ve antiproliferatif ajanların üretimini azaltırken tromboksan A2 ve endotelin 1 gibi vazokonstriktör

ve proliferatif maddelerin aşırı üretimi ile ilişkilidir. PAH'lı hastalarda protrombotik bozukluklar gösterilmiştir hem küçük distal hem de proksimal elastik pulmoner arterlerde trombüsler saptanmıştır.

2.grup ta yani sol kalp hastalığı nedenli PH'da PAB artışı birden fazla mekanizmayla açıklanabilir ve basınç artışının geriye doğru iletimini içerir (postkapiller pasif PH). Bu vakalardatan spulmoner basınç gradyenti ve PVR normal sınırlardadır. Diğer durumlarda PAB'taki artış PCWB'taki artıştan daha fazladır, dolayısıyla transpulmoner gradyent de artmıştır (postkapiller reaktif PH). PVR artışı pulmoner arterlerdeki vazomotor tonusun artması ve/veya pulmoner artelerin sabit yapısal tıkalıcı yeniden şekillenmesi nedeniyledir(15). Reaktif PH ilk komponenti vazoreaktivite testine yanıt verirken pulmoner arteriölün media hipertrofisi ve intima proliferasyonu ile karakterize olan sonraki komponent teste yanıt vermez (16).

Grup 3 PH'da PH'dan sorumlu mekanizmalar hipoksik vazokonstriksiyon, aşırı havalanan akciğerlerin mekanik stresi, kapiller kayıp, inflamasyon sigaranın toksik etkileridir.

Sonradan pulmoner arterlerin mekanik tıkanmasına neden olan fibroza uğrayan akut embolik kitlelerin çözölememesi KTEPH'da en önemli mekanizmadır. Pulmoner tromboembolizm veya in situ tromboz tamamı pıhtılaşma işleminde rol alan pıhtılaşma yolundaki, endotel hücrelerindeki veya plateletlerdeki bozukluklar tarafından başlatılabilir veya agreve edilebilir (17). Çöğü vakada tromboz ve platelet disfonksiyonunun hastalığın nedeni veya sonucu olup olmadığı bilinmemektedir. Şekil 1 PAH'ın patofizyolojisini göstermektedir. Standart farmakolojik PAH tedavisi bu patolojik kaskadı engellemeyi amaçlar.



Şekil 1. PAH'ın patofizyolojisinin algoritması

Vazoreaktivite:

Normal istirahat (pulmoner) arteriyel tonus endojen vazodilatatör ve vazokonstriktörlerin dengede olmasıyla devam ettirilir. Çalışmalar bu dengenin her hangi bir tarafında bozulma olmasının PAH gelişimine yol açtığını göstermiştir. Ayrıca bu endojen maddelerin çoğu, sadece istirahat vasküler tonüsünü (vazokonstriksiyon/vazodilatasyon) etkilemekle kalmayıp, hücre (özellikle düz kas) proliferasyonu, platelet agregasyonu ve vasküler yeniden biçimlenme üzerinde de etkiye sahiptir. Örneğin PAH hastalarında nitrik oksit (NO) ve prostasiklin seviyelerinde azalma vardır (18-22). Nitrik oksit ve prostasiklinin her ikisi de potent endojen vazodilatatörlerdir. Prostasiklin'in ayrıca güçlü antiplatelet etkileri vardır ve düz kas hücre proliferasyonunu inhibe eder. Her iki ajanın da PAH'ın etkili tedavileri olduğu ispatlanmıştır (21,23). Bunun aksine endotelin ve tromboksan gibi vazokonstriktörler PAH'da artmış konsantrasyonlarda bulunur. Özellikle endotelin'in güçlü proliferatif etkileri vardır. Bu yüzden endotelin PAH'ın etkili tedavisinde dikkat çekici bir hedef oluşturur (22, 24-30)

Endotelin:

Endotelin nöradrenalinden 100 kat daha etkili güçlü ve uzun etki süreli bir vazokonstriktördür (25). Güçlü bir vazokonstriktör olmasına ek olarak, fibrozisle (ağırlıklı olarak ET_B reseptörü aracılığıyla), vasküler hücre hipertrofisi, inflamasyon ve nörohormonal aktivasyon ile de ilişkilidir (27, 32,33). Yüksek plazma endotelin seviyeleri, sadece hastalığın ciddiyeti ile ilişkili olmayıp aynı zaman da hem idiopatik PAH hem de bağ dokusu hastalıkları ile ilişkili PAH'ın prognozu ile de ilişkilidir (29,30). Endotelin'in PAH'daki patolojik rolündeki artan kanıtlar bosentan gibi endotelin reseptör antagonistlerinin gelişimine yol açmıştır (19,22,24).

K⁺ kanal fonksiyonu:

Pulmoner vasküler düz kasındaki anormal K⁺ kanal fonksiyonunun PAH'ın gelişiminde rol aldığı gözükmemektedir. Hipoksinin pulmoner vasküler düz kas hücrelerinde, voltaj kapılı K⁺ kanallarının aktivitesini ve ekspresyonunu seçici olarak inhibe ettiği gösterilmiştir (32-34).

Pulmoner arteriyel hipertansiyonun genetik temeli:

Dünya sağlık örgütünün 1998'deki orijinal sınıflandırmasında, ailesel PAH, primer pulmoner hipertansiyon olarak adlandırılan sınıfın bir alt kolu olarak düşünülmüş (35). Bununla birlikte en son sınıflama ailesel PAH'tan sorumlu genin tespiti ve aydınlatılmasını da dikkate alarak, ailesel PAH'ı ayrı bir antite olarak sınıflar (12). Dahası idiopatik PAH vakalarının %10'unda ailesel PAH'tan sorumlu genetik defektlerin olduğu bilinmektedir (37).

Konjenital anomaliler:

Pulmoner vasküler yeniden biçimlenme pulmoner kan akımındaki önemli artıştan kaynaklanan sürtünme stresine yanıt olarak meydana gelir. Bu durum en sık olarak sistemik-pulmoner şantla ilişkili konjenital kalp hastalıklarında meydana gelir (38,39). Pulmoner arteriyel basınç sistemik seviyeleri geçtiğinde, şant tersine döner, siyanoz meydana gelir, bu durum Eisenmenger sendromu olarak adlandırılır (40).

Klinik Profil:

Kronik PAH tedavi edilmediğinde, özellikle en ciddi formlarında, hastalarda tipik olarak sağ ventrikül hipertrofisi, genişlemesi ve ilişkili sağ ventrikül yetersizliği gelişir. (41-45). Etkili tedavi yapılmaz ise, sağ ventrikül ilerleyici olarak yetmezliğe gider ve nihayetinde ölüm gerçekleşir.

Pulmoner arteriyel hipertansiyon ile ilişkili patolojik değişikliklerin çoğu hastalık önemli derecede ilerlemeden dikkat çekici ve kolayca anlaşılabilen belirtilere yol açmaz. Ayrıca PAH'ın klinik profili, özellikle diğer faktörlerin egzersiz toleransını bozduğu, altta yatan hastalık durumu (örneğin sistemik sklerozis) nedeniyle silikleşebilir.

Belirtiler:

Pulmoner arteriyel hipertansiyonun en sık belirtisi ilerleyici efor dispnesi'dir. Hastalığın aşamasına ve sağ ventrikül yetersizliğinin derecesine bağlı olarak, hastalar aşağıdaki belirtileri de gösterebilirler:

- presenkop ve senkop
- merkezi göğüs ağrısı
- yorgunluk
- çarpıntı
- öksürük ve ara sıra hemoptizi
- karında şişkinlik.

Bulgular:

Hastalık sürecinin erken aşamalarında fizik muayene sıklıkla normal bulunur. Pulmoner hipertansiyonun klasik bulguları sadece sağ ventrikül hipertrofisi ve yetersizliği geliştiğinde aşikâr hale gelir. Aşağıdaki belirtiler sağ ventrikül hipertrofisi veya kronik PAH'a sekonder gelişmiş sağ kalp yetersizliğini gösterir:

- sol parasternal sistolik yükselme
- artmış pulmoner kapak kapanış sesi (gürültülü P₂)

triküspid yetersizlik üfürümü
artmış jugüler venöz basınç
sağ ventrikül 3. kalp sesi
hepatomegali
periferel ödem ve asit.

Klinik tetkikler:

Tanısal tetkikler tablo 5’de gösterilmiştir (46). Rutin tetkikler PAH’ın tanısını destekler. Pulmoner arteriyel hipertansiyonlu hastaların çoğunluğunda EKG anormaldir (3).EKG’de sağ ventrikül hipertrofisi, yüklenmesi, sağ atriyal genişleme, sağ eksen sapması görülebilir. (37) Benzer şekilde bir göğüs filmi proksimal pulmoner arter genişlemesi ve/veya kardiomegaliyi gösterebilir. Hem 12-lead EKG hem de göğüs filmi, PAH için kolayca ulaşılabilen tarama yöntemleridir, fakat şu vurgulanmalıdır ki semptomatik PAH hastalarında, özellikle hastalığın erken aşamalarında ve hatta ileri aşamalarda bazen bu tetkikler normal olabilir (46). Eğer PH’dan şüpheleniyorsa bir sonraki aşama hastayı transtorasik ekokardiyografi ile değerlendirmektir. Sağ ventrikül sistolik basıncının triküspit yetersizlik jetinin ölçülmesi yoluyla Doppler ile değerlendirilmesi, tahmini bir PABs verir. Ayrıca sağ kalp hipertrofisi ve disfonksiyonunun belirtileri görülebilir (47-49).

Pulmoner arteriyel hipertansiyon teşhisini doğrulamak için, sağ kalp kateterizasyonu ile artmış sol atrial basınç ekarte edilmelidir (35,46). Bu prosedür pulmoner hemodinamiklerin doğru ölçümünü ve hastanın prognostik seyrinin belirlenmesini sağlar (45).

Tablo 5. PAH’ın klinik tetkik metodları.

Görüntüleme:

göğüs filmi
ekokardiyografi
akciğer ventilasyon perfüzyon sintigrafisi
akciğerlerin yüksek rezolüsyonlu bilgisayar tomografisi (BT),
kontrastlı pulmoner BT ve pulmoner anjiyografi
kardiyak MR
Batin USG

Solunum:

oda havasında arteriyel kan gazı
akciğer fonksiyon testi
geceleyin oksijen satürasyonu monitorizasyonu.

Kardioloji:

elektrokardiyografi (EKG)
altı-dakika yürüme testi (6DYT)

sağ kalp kateterizasyonu ve vazoreaktivite testi.

Kan testleri:

biyokimya ve bağ doku hastalığı, hepatit, HIV için seroloji
trombofili taraması

Hastalık Progresyonunun Göstergeleri

1. DSÖ fonksiyonel sınıf:

PAH' la ilişkili altta yatan hastalığın progresyonunun en açık ve belki de en duyarlı göstergesi eforla artan nefes dalıdır. Etkilenmiş hastaları klinik durumlarına göre sınıflara ayırmak pratik bir yaklaşımdır. Bu nedenle DSÖ, PAH'lı hastaların klinik durumlarını derecelendirmek ve onların medikal tedaviye cevap verme/vermeme durumlarına göre uygun tedaviyi yönlendirmek için NYHA fonksiyonel sınıflama sistemini PH'a uyarlamıştır (tablo 4'e bakınız). Çoğu hasta teşhis edildiğinde klass III ya da IV'tür ve daha önceden sağ ventrikül disfonksiyonu gelişmiştir.

2. Altı-dakika yürüme testi: Hastaların fiziksel limitasyonları hakkında bir takım sorular sormak ve onları DSÖ sınıflarına yerleştirmeye ek olarak onların fonksiyonel kapasiteleri hakkında daha objektif ölçütler toplamak kesinlikle istenen bir durumdur. Bu açıdan hastaların Günlük yaşamsal aktivitelerini yapabilmesi için hastanın durumunu değerlendiren en kolay, en fazla tolere edilen ve en gerçekçi test "altı-dakika yürüme" testi'dir. Bu test aynen ismi gibi kolay bir testtir, sadece belirlenmiş altı dakikalık süre içerisinde, hastanın düz ve engelsiz bir zeminde ne kadar yürüdüğünü ölçmek için deneyimli bir gözlemciye gereksinim duyulur (13,55). Bu basit yürüme testi hastanın kardiyak fonksiyondaki değişimlere duyarlıdır ve PAH hastalarındaki ardışık morbidite ve mortaliteyi öngörebilir (56).

3. Hemodinamik parametreler: Eğer mümkünse, bir dizi hemodinamik parametre ölçülebilir. Bu parametreler PAH ve ilişkili kardiyopulmoner fonksiyondaki değişikliklerin somut kanıtlarını sağlar. Bunlar:

- pulmoner arter basıncı
- kardiyak indeks
- pulmoner vasküler direnç
- sağ atrium basıncı
- pulmoner kapiller tıkama basıncı'dır.

Şunu vurgulamak gerekir ki PAH'ın teşhisinde nihai tanısal yöntem, tabii ki sağ kalp kateterizasyonudur. Pulmoner basınçların direkt olarak ölçümünü sağlar (51).

4. Solunum fonksiyon testleri ve arteriyel kan gazları:

Altta yatan akciğerin hava yolu veya parankim hastalığının katkısını belirler. PAH'lı hastalarda azalmış akciğer CO difüzyon kapasitesi ve akciğer volümlerinde hafif orta dereceli azalma mevcuttur. İstiratte alveoller hiperventilasyondan dolayı arteriyel CO₂ basıncı azalmış ve O₂ basıncı normal veya hafifçe azalmıştır. Hipoksik PH'nın nedeni olarak KOAH artmış rezidüel volüm, artmış veya normal CO₂ basıncı, CO'in azalmış difüzyonuyla birlikte dönüşümsüz hava yolu tıkanıklığının kanıtlanmasıyla teşhis edilir. Amfizem ve interstisyel akciğer hastalığının şiddeti HRCT ile anlaşılabilir.

Kapsamlı prognostik değerlendirme

PAH'ta tedavi kararları, semptomları ve efor kapasitesini yansıtan ve sonucu tahmin etmeyle ilgili parametrelere dayanmalıdır. PAB'ı RHC veya ekoyla düzenli bir şekilde ölçülür. PAB değeri sadece PVR'nin artış derecesiyle değil fakat aynı zamanda sağ ventrikül performansı ile belirlendiğinden, PAB'ın semtom ve sonuçlarla korelasyonu zayıftır. Bu yüzden PAB tek başına klinik karar vermede kullanılmamalıdır.

Tablo 6 PAH 'da hastalığın ciddiyeti stabilitesi ve prognozunu değerlendirmede önemi kabul edilmiş parametreler (McLaughlin and McGoon alınmıştır, 107)

iyi prognoz	Prognoz belirleyicileri	kötü prognoz
Hayır	Sağ ventrikül yetmezliğinin varlığı	Evet
Yavaş	Semptomların ilerleme hızı	Hızlı
Hayır	Senkop	Evet
I-II	DSÖ-FS	IV
Daha uzun(>500m)	6 DYM	Daha kısa
Pik O ₂ tüketimi>15 ml/dk/kg	Kardiyopulmoner ekzersiz testi	Pik O ₂ tüketimi <12 ml/dk/kg
Normal veya normale yakın	BNP-NTproBNP seviyeleri	Çok artmış ve artmakta
RAP<8mm/hg ve CI≥2.5 lt/dk/m ²	Hemodinamik bulgular	RAP>15 mm/hg ve CI≤2 lt/dk/m ²
Perikard effüzyonu yok TAPSE>2 cm	Ekokardiyografik bulgular	Perikard effüzyonu var TAPSE<1.5 cm

Sağ kalp kateterizasyonu ve vazoreaktivite testi:

Sağ kalp kateterizasyonu PAH tanısını doğrulamak, hemodinamik bozukluğun ciddiyetini belirlemek ve pulmoner dolaşımın vazoreaktivitesini test etmek için ve PAH'a spesifik tedavi düşünüldüğü zaman gereklidir. Sağ kalp kateterizasyonu(RHC) esnasında şu değişkenler kaydedilmelidir: PAB (sistolik, diyastolik ve ortalama), sağ atriyal basınç, PCWB ve sağ ventrikül basıncı. KO termodilüsyon veya Fick yöntemiyle ölçülmelidir. PVR'yi hesaplamak için aynı zamanda superior vena kava, PA, sistemik arter O₂ satürasyonları değerlendirilmelidir. Sol kalp hastalığı nedeni PH'nun ayırıcı tanısı için PCWB'nin kaydı gereklidir. PCWB >15 mmHg ise pre-kapiler PAH tanısı dışlanır.

PAH'da(İPAH, kalıtsal PAH, anoreksik kullanımıyla ilişkili PAH) ,diagnostik RHC esnasında uzun dönem KKB tedavisinden fayda görebilecek hastaları belirlemek için vazoreaktivite testi yapılmalıdır. (36,37). Akut vazodilatör testi sadece kısa etkili, güvenilir, uygulanması kolay, sistemik etkileri sınırlı olan veya olmayan ilaçlarla yapılmalıdır. Günümüzde en sık kullanılan ajan inhale NO'tir. Epoprostenol(i.v),adenozin alternatif diğer ajanlardır (36,38,39). Pozitif vazoreaktivite testi, ortalama PAB ≥ 10 mmHg düşerek ortalama PAB ≤ 40 mmHg olması ve KO'un değişmemesi veya artması olarak tanımlanır. Yapılmış bir çalışmada 37 İPAH'lı hastanın sadece %10'u bu kriterleri karşılamıştır. Vazoreaktivite testi pozitif olanlar yüksek doz KKB'ne uzun dönem sürekli yanıt verirler ve KKB'leri sadece bu hastalarda güvenle kullanılabilir. Kongenital kalp hastalıklarına sekonder PAH'da vazoreaktivite testinin yapılması tartışmalıdır. 2. 3. 4. ve 5.klinik gruplarda vazoreaktivite testi yapılmamalıdır.

Farmakolojik ve Cerrahi Tedavi Stratejileri

Pulmoner arteriyel hipertansiyon kesin bir tedavi yönteminin tarihi bir eksikliğine sahiptir. Kalp-akciğer nakli 1981 de ilk defa takdim edinceye kadar PAH'ın kesin bir tedavi yöntemi yoktu. Modern ilaç tedavisi, hastaların semptomatik durumunda önemli bir düzelmeye ve klinik bozulmanın hızının daha da yavaşlamasına neden oldu (bkz şekil 2). PAH şifanın olmadığı kronik bir hastalıktır.PAH tedavisi yalnızca ilaçları reçetelemek değildir fakat hastalığın ciddiyetini, destek ve genel önlemleri, vazoreaktiviteyi, farklı ilaç kombinasyonlarıyla beraber girişimlerin etkinliğinin değerlendirilmesini içerir. Sebep ne olursa olsun PH ve sağ ventrikül disfonksiyonu olan tüm hastalar, diüretikler (sağ ventrikül ön yükünü azaltmak için) ve digoksin ve/veya amiodaron (eğer mümkünse sinüs ritmini devam ettirmek için) gibi antiaritmik ilaçlar ve warfarinle yapılan standart tedaviye ihtiyaç duyarlar (52,53).

Pulmoner hipertansiyon için yapılmış DSÖ tanısal sınıflama sistemi PAH gelişimi için artmış riske sahip olanları net olarak gösterir (35,54). Bu hastalar PAH'ın erken teşhisi için dikkatlice izlenmelidirler. Pulmoner arteriyel hipertansiyon gelişimi ile güçlü şekilde ilişkili faktörler/koşullar tablo 6 da verilmiştir.

Tablo 7. PAH için yüksek riskli adaylar.

Sistemik-pulmoner şantlarla ilişkili konjenital kalp hastalıkları (örneğin Eisenmenger sendromu)

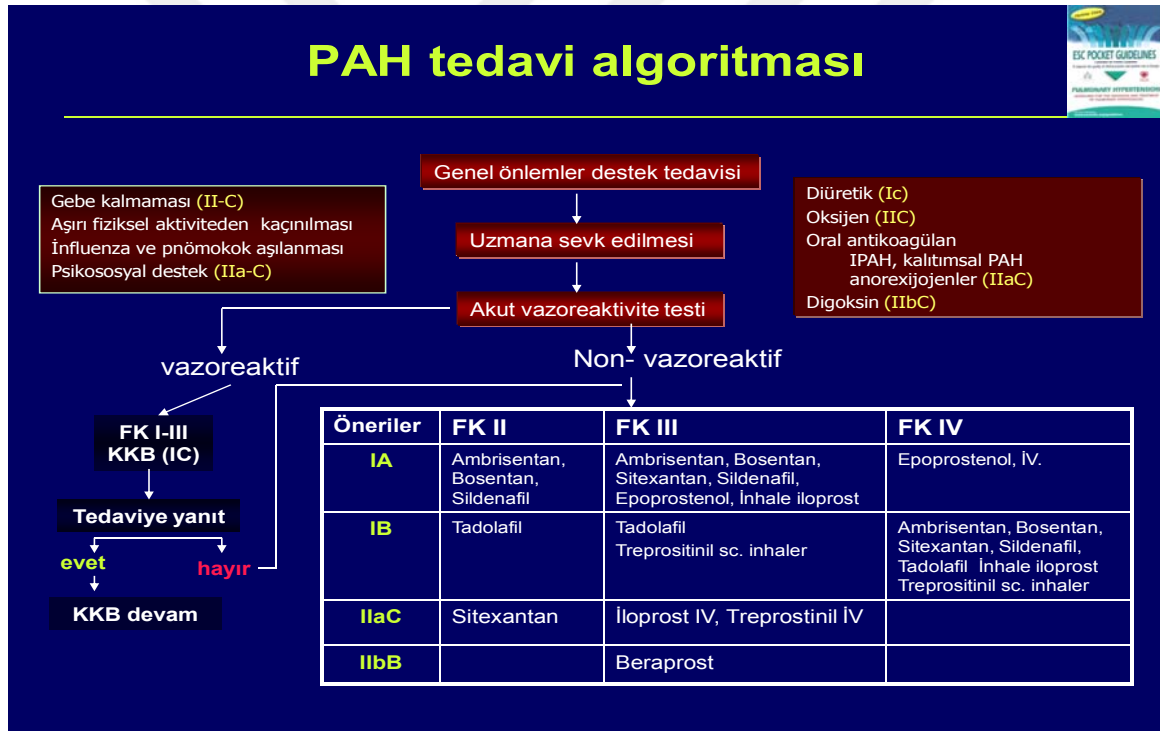
Ailesel PAH hikâyesi

HIV enfeksiyonu

Portal hipertansiyon/hepatik hastalık

Bağ dokusu hastalıkları(özellikle skleroderma ve sistemik lupus eritematozus (SLE))

İştah kesici ilaçlar/ PAH gelişimi ile ilişkili olduğu bilinen toksik ilaçlar



Şekil 2 Pulmoner arteriyel hipertansiyon hastalarında kanıta dayalı tedavi algoritması(sadece 1.gruptaki hastalarda) BAS = balon atriyal septostomi; KKB = .Kalsiyum kanal blokeri; DSÖ-FS = Dünya sağlık Örgütü fonksiyonel sınıflaması; ERA = endotelin reseptör antagonisti, İPAH = idyopatik pulmoner arteriyel hipertansiyon; PDE5 I = fosfodiesteraz tip-5 inhibitörü;

Pulmoner Hipertansiyonun Teşhisi

Pulmoner arteriyel hipertansiyonun kesin teşhisinde bir dizi mantıklı tetkiklerin yardımı ile çeşitli tespit yolları şekil 3'deki algoritma ile gösterilmiştir. Günümüzde PH'nın her formunun

kesin teşhisi sağ kalp kateterizasyonu yolu ile ve pulmoner arter basınçlarının direkt ölçümü ile yapılmaktadır.



Şekil 3. PAH teşhisi için algoritma.

Pulmoner Hipertansiyonda Sağ Ventrikül

Normal sağ ventrikülün geometrisi komplekstir. RV crista supraventrikularis tarafında ayrılmış inflow (sinüs) ve outflow (infundibulum) dan oluşur. Hilal şeklindedir ve konveks interventrikülerin karşısında bulunan konkav RV serbest duvarından oluşur. Fonksiyonel olarak RV sol ventrikül (LV) ile aynı stroke volümü pompalar fakat pulmoner yatağın düşük direncinden dolayı stroke işinin %25'ini kullanır. Bu yüzden RV duvarı LV duvarından daha ince ve daha komplianstır. RV duvarı deformasyonu 3 kısımdan oluşur (içer doğru, longitudinal ve LV kasılmasından dolayı sirkumferansiyel çekilme) ve longitudinal kısalma RV büyük kısmından sorumludur (66). RV serbest duvarı ve interventriküler septum RV performansına eşit düzeyde katılır.

PH'lı hastalarda RV'de önemli adaptif morfolojik ve fonksiyonel değişiklikler gelişir (67). İlk adaptasyon progresif kontraktıl bozukluğun izlediği myokard hipertrofisidir. (68) RV kontraktıl disfonksiyonundan sorumlu mekanizmalar: iskemi (69), sarkomer proteinlerinin gene ekspresyonundaki değişiklikler (70) ve myokard renin-anjiyotensin sisteminin aktivasyonudur (71). Fakat PH'lı hastalarda RV disfonksiyonunun esas nedeni ard yük uyumsuzluğudur.

Ön yükte artış ile RV azalmış fraksiyonel kısalmayı kompanse etmek için dilate olur böylece stroke volüm sürdürülür. Kontraktil disfonksiyon ilerleyerek RV yetmezliği gelişir ve yüksek RV dolum basınçları, diyastolik disfonksiyon (72) ve azalmış kardiyak output ile karakterizedir. Triküspit anulus dilatasyonu ve bozulmuş leaflet koaptasyonunun neden olduğu triküspit yetersizliği de aynı zamanda azalmış kardiyak outputun nedenidir. RV volüm artışı odacık yeniden şekillenmesinin bir sonucudur. Hipertrofi ve dilatasyonla RV gittikçe daha küresel olur, alanı büyür ve interventriküler septum düzleşerek LV diyastolik disfonksiyona neden olur (73).

PH'lı hastalarda en sık gözlenen LV bozukluğu tipi diyastolik disfonksiyondur. PH'lı hastalarda LV dolumunun gecikmiş relaksasyon paterni ve küçük diastol sonu LV volümü izlenir(73). Azalmış LV diastol sonu volüm stroke volumdeki azalmaya katkıda bulunur (74). PH'lı hastalarda LV sistolik disfonksiyonu olabilmesine rağmen bu oldukça nadir bir bulgudur.

PH'lı hastalarda sağ ventrikül yetmezliğine yol açan asıl mekanizmalar hala kesin değildir. RV myokard iskemisi, mikrovasküler endotel hücre disfonksiyonu ve myosit apatozu ileri sürülen mekanizmalardır. Ciddi son dönem PH'da RV normal şeklinden daha küresel şekle döner (75,76).

SAĞ VENTRİKÜL FONKSİYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Sağ ventrikül çapı ve fonksiyonunun değerlendirilmesi için çok sayıda 2 boyutlu ekokardiyografik ölçüm ve Doppler parametresi açıklanmıştır fakat bugüne kadar hiçbirinin kardiyak MR veya kalp kateterizasyonuna üstünlüğü gösterilememiştir. Sağ ventrikül fonksiyonunu muhtemelen en iyi gösteren noninvazif parametreler EF ve RV volumleridir. Fakat bu parametrelerin konvansiyonel eko parametreleri ile elde edilmesi güçtür.

Dana Point'te yapılan 4.Dünya PAH sempozyumundaki yeni öneriler RV fonksiyonunu gösteren parametrelerin klavuz edinildiği PAH hedefli tedaviyi vurgulamıştır. Hastalığın erken aşamalarındaki gizli değişiklikleri ortaya çıkaran ve spesifik tedaviye rehberlik etmede tedaviye yanıtı saptayan, hastalar arasında ve bir hastanın seri takibinde ölçümleri kıyaslayan RV geometri ve fonksiyonunun eksiksiz, basit ve tekrarlanabilir şekilde sunan noninvazif parametrelere ciddi ihtiyaç vardır.

EKOKARDİYOĞRAFI

Yaygın olarak ulaşılabildiği için ekokardiyografi sağ ventrikül boyut ve fonksiyonlarının değerlendirilmesinde ilk tercih edilen görüntüleme yöntemidir. Sağ ventrikül yapısal ve fonksiyonel olarak karmaşık bir odacıktır. Şeklinin sol ventriküle göre, volüm ölçümlerini yapabilmek açısından daha zor anlaşılır olması ve ileri şekilde trabekülasyonlu endokardiyal

yüzeyi ile değerlendirmesi zor bir odacıktır. Ayrıca substernal yerleşimi ekokardiyografik olarak boyut ve fonksiyonlarının değerlendirilmesini güçleştirir.

İki Boyutlu Ekokardiyografi

Sağ ventrikül boyutları ve serbest duvar kalınlığı parasternal, apikal dört boşluk veya subkostal pencereden kolaylıkla ölçülebilir. RV çaplarının cut-off değerleri LV çaplarına oranla veya onlardan bağımsız RV dilatasyonunu tanımlayabilir. LV çapı ile kıyaslama beraberinde LV dilatasyonu varsa yanlış olabilir. Parasternal uzun aks ve apikal dört boşluk görüntülemelerde RV, LV'nin yaklaşık 3'te 2'si kadardır. Eğer sağ ventrikül LV'den daha büyük gözüküyor ya da apeksleri aynı hizada ise, RV genişlemesi olabilir. Yanlış pozitif sonuçlardan kaçınmak için diğer açılardan doğrulama gerekir. Kısa aks görüntülemelerde, LV dairesel geometriye sahip iken, RV LV'den daha küçük olmalıdır. Son olarak RV subkostal görüntüleme'den de değerlendirilmelidir. Eğer RV LV'den çap ve uzunluk olarak daha büyük gözüküyorsa RV genişlemesi muhtemelen vardır (55). Sağ ventrikül fraksiyonel alan değişikliği RVEF'si ile korele olan bir 2-D değerlendirmedir ve diğer RV fonksiyonunu değerlendiren diğer 2-D yöntemlerden üstündür (64,65).

Ekzantriste indeksi ile aşırı yüklenmiş RV'de LV'e doğru septal kaymanın ölçümü kolay bir parametredir. Ekzantriste indeksi LV 2D kısa eksen görüntüde hesaplanır ve RV basınç veya volüm yüklenmesini ayırt edebilir.

Tablo 8 Pulmoner hipertansiyonda kullanılan ekokardiyografik ölçümler [2]

Kalitatif değerlendirme

Geniş sağ atriyum ve ventrikül

Sağ ventrikül hipertrofisi

Sistolde interventriküler septumun düzleşmesi ve D-şeklinde sol ventrikül kavitesi

Pulmoner kapkağın midsistolik kapanması veya çentiklenmesi

Hemodinamik değerlendirme

Triküspit regurgitasyon hızı

Pulmoner regurgitasyon hızı

Sağ ventrikül çıkış yolu akselerasyon zamanı

Pulmoner arter sistolik akım akselerasyon zamanı

Sağ ventrikül ejeksiyon zamanı

Sağ ventrikül myokard performans indeksi

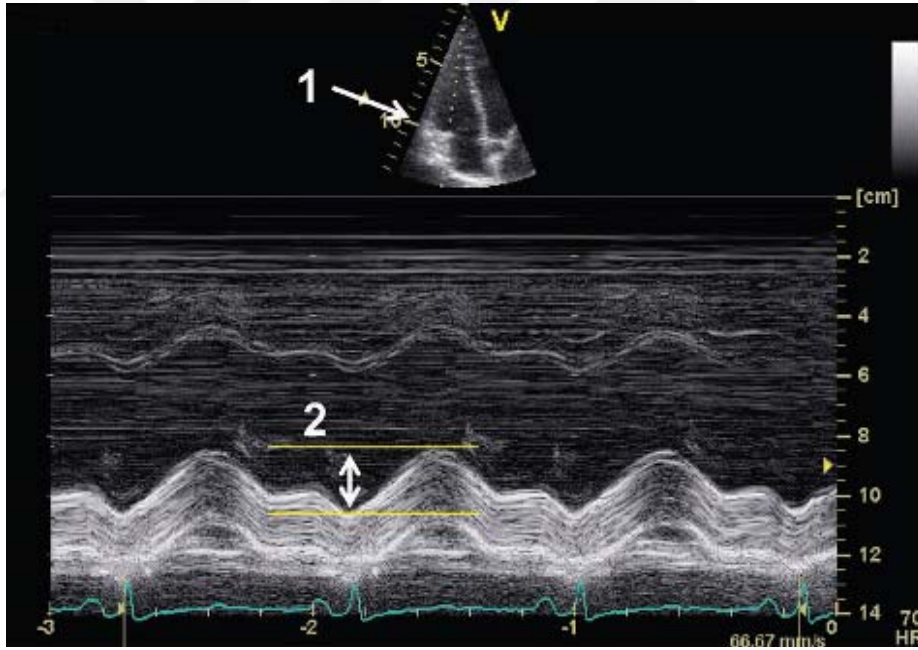
Sağ ventrikül ejeksiyonu midsistolik deselerasyonunun zamanı

Sağ ventrikül uzun ekseninin fonksiyonu (sağ ventrikül sistolik fonksiyonunun belirteci)

M-Mode Ekokardiyografi

Sistolik fonksiyonlar geometrik ve non geometrik metodlarla değerlendirilebilir. Klinik pratikte sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF) sağ ventrikül kontraktilitesinin en sık kullanılan indeksidir. Sağ ventrikül EF yüklenme durumlarına yüksek oranda bağlıdır ve kontraktiliteyi doğru olarak yansıtmayabilir. Volumetrik EF ajite serum veya kontrast madde kullanılarak, area-length ve Simpson's metodları ile daha iyi ölçülebilir. Sağ ventrikül kavitesi, sol ventrikül kavitesinden daha geniş olduğundan, normal şartlar altında sağ ventrikül EF'si sol ventrikül EF'sinden daha düşüktür. Normal sağ ventrikül EF'si kullanılan yöntemle bağlı olarak % 40 ile %76 aralığında değişir.

Nongeometrik metodlar geometrik tahminlere dayanmayan bu nedenle daha fazla uygulanabilir metodlardır. Triküspid annüler plane sistolik excursion (TAPSE), eğer azalmışsa çok özel olan ve radyonüklit anjiyografi ile bulunan EF ile mükemmel bir korrelasyona sahip, global fonksiyon değerlendirmesi için basit bir metod'dur (36). Bu metod lateral triküspit kapak anülüsünün apekse doğru longitudinal sistolik hareket mesafesini yansıtır (şekil 4) (36).

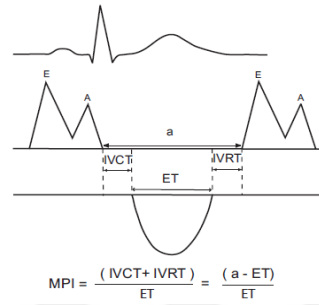


Şekil 4. Normal bir bireyde triküspit annüler plane sistolik excursion (TAPSE). Dört boşluk görüntüleme triküspit lateral annülüsüne bir M-mod hattı (1. ok) ile konur. Triküspit kapak düzleminin apekse doğru sistolik yer değiştirmesi (2. ok; TAPSE; mm cinsinden) RV ejeksiyon fraksiyonuna denk gelir.

Doppler Ekokardiyografi

Doppler ekokardiyografi kullanılarak sistolik zaman aralıkları ölçülebilir. Sistolik zaman aralıkları hem global sistolik hem de diastolik fonksiyonların, özellikle Tei indeksi yada diğer adıyla

miyokard performans indeksi (MPI) (58) formlarının ölçümünde kullanılmaktadır ki bu indeks konjenital kalp hastalıkları (59,60), primer pulmoner hipertansiyon (61) ve kronik solunum hastalıklarında (61,62) geçerlilik almıştır ve prognostik öneme sahip olduğu gösterilmiştir (60,61). Bu indeksin normal değeri $0,28 \pm 0,04$ 'tür sağ ventrikül sistolik ya da diastolik disfonksiyonu varlığında genellikle artar (şekil 7).

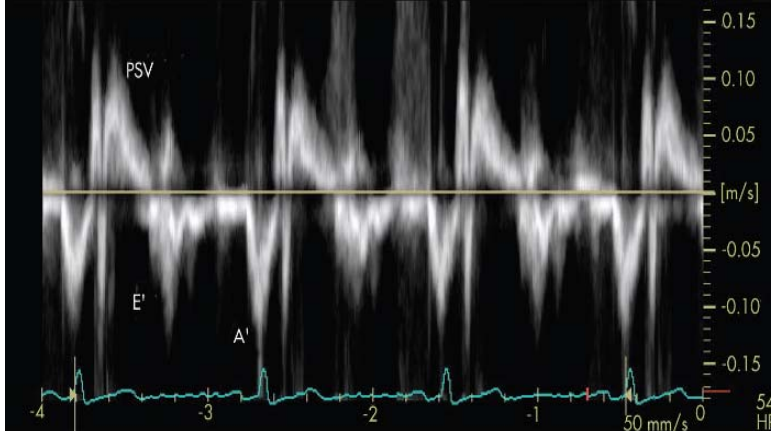


Şekil 5. Sağ ventrikül miyokard performans indeksi (RV MPI). E, hızlı doluş hızını, A, atrial doluş hızını, IVCT, izovolümetrik kasılma zamanını. IVRT, izovolümetrik gevşeme zamanını ve ET, ejeksiyon zamanını gösterir.

Doku Doppler Görüntüleme

Doku Doppler görüntüleme miyokardiyal hızların ölçülmesi yoluyla RV sistolik ve diastolik fonksiyonlarının kantitatif değerlendirilmesini sağlar (93). Düşük amplitüdlü yüksek hızı bulan konvansiyonel renkli akım Dopplerin aksine, TDİ yüksek amplitüdlü düşük velositeyi saptar. İlk çalışmalarda RV fonksiyonunu değerlendirmek için pulse TDİ kullanıldı. İki boyutlu renkli TDİ aynı anda çok sayıda segmentin doğru offline analizine izin verir Doku Doppler hızı görüntülemenin gelişimi sağ ventrikül fonksiyon ölçütü olarak triküspit lateral annülüs (St) pik sistolik hızının değerlendirilmesine olanak sağlamıştır. Lateral annüler hareketi'nin sensitivitesi erken sağ ventrikül disfonksiyonunu göstermesi açısından geleneksel yöntemlere üstün olabilir ve azalmış sistolik annüler hızın, radyonüklit ventrikülografi ile ölçülen sağ ventrikül disfonksiyonu ile yüksek korelasyona sahip olduğu gözükmemektedir. Pik sistolik değerlerin $<11,5$ cm/sn olması % 95 sensitivite ve % 85 spesivite ile sağ ventrikül sistolik disfonksiyonunu ($RVEF < 50$) gösterir (şekil 6) (63).

Ek olarak, trans-triküspit pulse-wave Doppler ve TDİ (E/E_a) kullanarak noninvasiv sağ atriyal basınç ölçümü mümkündür (94,95).



Şekil 6. Sağ ventrikül serbest duvarının triküspit annülüs seviyesinden alınan bir pulse wave doku Doppler örneğiyle elde edilen kayıt, pik sistolik hız (PSV=St) ve diastolik parametreleri (E', A') gösteriyor.

Gerçek Zamanlı 3 Boyutlu Ekokardiyografi (RT3DE)

Kompleks anatomi ideal olarak 3D rekonstruksiyon teknikleri kullanılması ile gösterilir. RV boyut ve şeklinden bağımsız olarak geometrik benzetmeler yapmadan ve kesik görüntüler almaksızın eksiksiz volüm analizi RT3DE'nun RV hesaplanmasında konvansiyel ekokardiyografik yöntemlere üstünlüğünü sağlar. Gerçek Zamanlı 3 Boyutlu Ekokardiyografi has görüntüler sağlayarak septal defektler veya kompleks kongenital patoloji gibi pulmoner hipertansiyonun özel nedenlerini gösterir ve daha iyi anlamamızı sağlar.

Magnetik rezonans görüntüleme

Yukarıda bahsedilen ekokardiyografik indekslerin hepsi sağ ventrikülün yüke bağlı indeksleridir. Kalbin magnetik rezonans görüntülemesi (MRG) geometrik tahminlere dayanmayıp (62,77), sağ ventrikül kavitesinin kompleks iç yapısını doğru olarak görüntüler (78) ve hızlı veri elde etmeyi sağlar. Şu anda MRG ölçümlerinin sağ ventrikül volümü, duvar kitlesi ve fonksiyonlarının non-invazif değerlendirilmesinde altın standart olduğu genel olarak kabul görmüştür (79-83), fakat maalesef, ulaşılabilirliği halen bir sorundur ve prognostik değeri ile sağ ventrikül fonksiyonlarının seri değerlendirilmesindeki kullanımı konusunda veri eksikliği vardır

Sonuç

Sağ ventrikül fonksiyonları kardiyak hastalıklarda önemli bir parametredir. Ölçümlerinin çoğunluğu yüke bağımlı olmasına karşın, ekokardiyografi, sağ ventrikül fonksiyonlarının seri değerlendirilmesinde, en sık ulaşılabilen non invazif araçtır. Magnetik rezonans görüntüleme RV

fonksiyon değerlendirmesinde yüksek doğruluğa sahip olmasına rağmen ulaşılabilirliği halen sınırlıdır ve veri değerlendirmesi zaman alır.

STRAIN VE STRAIN RATE

Myokard fonksiyonunu objektif olarak hesaplayabilen diagnostik testlere ihtiyaç vardır. Duvar hareketi ve duvar kalınlaşmasının görsel olarak değerlendirilmesi oldukça subjektiftir. Motion (hareket) ,displacement (yerdeğiştirme) ve velocity (hız) hareketin temel öğeleridir. İncelenen miyokard segmentine dik olduğundan M-mode maalesef sadece sınırlı sayıda segmentte kullanılabilir. Anatomic M-mode kısmen bu problemlerin üstesinden kalkar. Fakat bu yöntem longitudinal veya sirkumferansiyel fonksiyon hakkında bilgi sağlamaz.

Doku velosite görüntülemesi ventrikül uzun ekseninin hızını ölçmek için sık olarak kullanılabilen ve longitudinal ventrikül fonksiyonunu hesaplayan kabul görmüş bir tekniktir. Ventrikül tabanındaki doku velositeleri tabandan apekse olan myokard kısalmasının integralini temsil eder ve bu yüzden bölgesel ventrikül fonksiyonundan ziyade global fonksiyon hakkında bilgi verir. Doku deformasyon görüntülemesi myokard Doppler bilgileri veya B-mode imajları kullanan ultrasona dayalı strain ve strain rate ile değerlendirilen bölgesel myokard deformasyonunun objektif hesaplayabilen bir tekniktir. Deformation (şekil değiştirme) strain ve strain ratedir. Hareket eden bir objenin tüm parçaları aynı yöne ve aynı hızla hareket ederse deformasyon olmaz. Fakat bazı parçalar farklı hız ve yöne sahip ise deformasyon izlenecektir. Hem doku Doppler hem Speckle Trackingden türetilmiş Strain (S) ve strain-rate (SR) farklı klinik durumlarda her iki venrikln bölgesel değerlendirilmesine yardımcı olur. Bir grup araştırmacı strain ve strain rate'in lokal sistolik fonksiyonu değerlendirmede doku Doppler'e daha üstün olduklarını göstermiştir (84-88). Matematiksel olarak cismin uzunluğunda meydana gelen değişikliğin ilk uzunluğuna oranı lineer olarak Lagrangian strain olarak ifade edilebilir. Miyokardta olduğu gibi cismin başlangıç uzunluğu bilinmiyor ise bu durumda Lagrangian strain yerine Eulerian strainden bahsedilir ki bu da ideal olarak sonsuz küçüklükte zaman dilimleri içindeki, yani anlık, uzunlukların dikkate alınmasıyla hesaplanır.

Myokard deformasyonu-Strain :

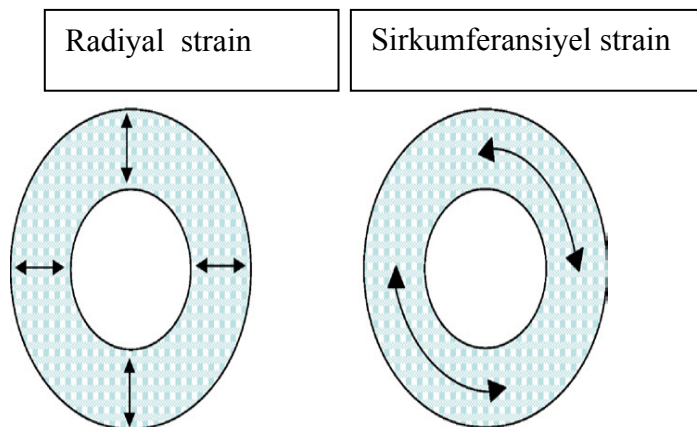
Elektro-mekanik aktivasyonu takiben sarkomer kısalmasından dolayı sistol esnasında myokard deforme olur. Bu aktif deformasyon ventrikülden kanın atılmasıyla sonuçlanan kavitenin boyutunda küçülmeye yol açar. Diyastolde başlangıç ventrikül geometrisi atriyal kasılmayı takiben aktif geşeme ve pasif dolum nedeniyle tekrar sağlanır. Myokard dokusu gerçekten komprese edilemediğinden, ventrikül duvarının volumü kardiyak siklus esnasında aynı kalır ve

böylece üç boyutta deforme olur. Sistol esnasında üç ventrükül koordinatıyla ifade edilebilen 3 boyutlu deformasyon vardır: longitudinal, sirkumferansiyel ve radyal deformasyon. Miyokardiyal deformasyon bir boyutlu parametre olarak ifade edilir: yani strain. Strain kardiyak siklus esnasında siklusun başındaki uzunluğuna oranla total deformasyonu tanımlar ve yüzde olarak ifade edilir(Şekil 7). Böylece longitudinal ve sirkumferansiyel (sistolik) kısalma negatif strainle, radyal (sistolik) kalınlaşma pozitif strainle sonuçlanır (şekil8).

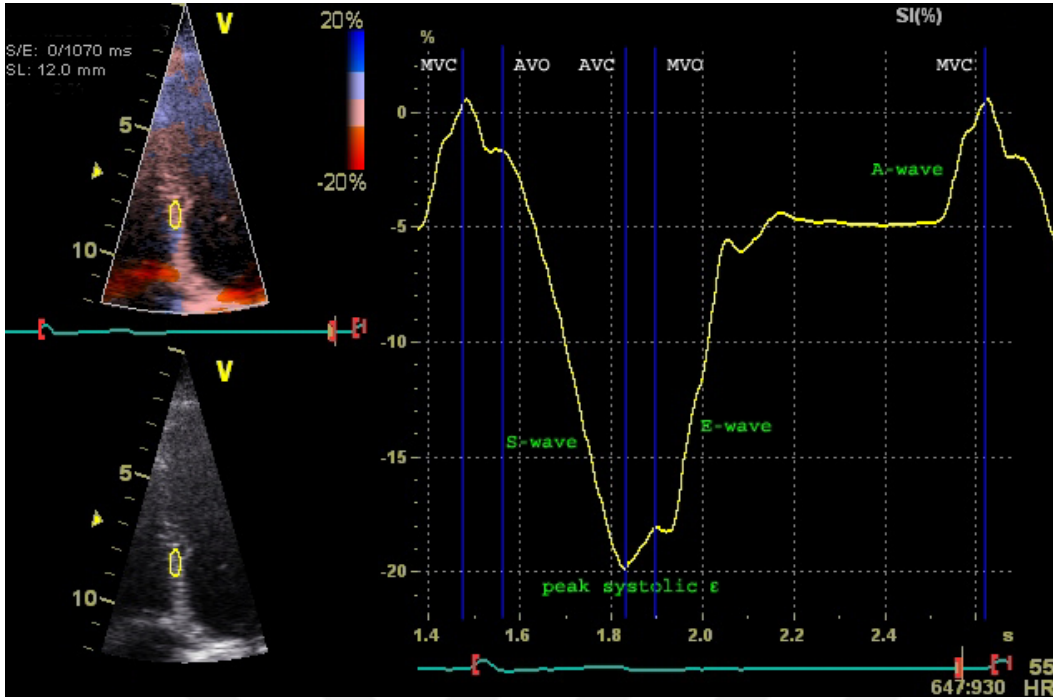
$$\epsilon = \frac{L - L_0}{L_0} = \frac{\Delta L}{L_0}$$


Şekil 7: Deformasyonun hesaplanması. Strainin hesaplanması (ϵ) L_0 orjinal uzunluk, ΔL uzunlukta değişiklik ve L total uzunluk.

Günümüzde myokardiyal deformasyonunu (straini) ölçen 2 farklı yöntem vardır: doku Doppler strain, 2 boyutlu strain (speckle tracking). Strain ve strain rate görüntüleme, ilk önceleri Doppler temelli kayıtlardan elde ediliyordu, ancak daha sonra geliştirilen Speckle tracking ekokardiyografi ile Dopplerden bağımsız strain ve strain rate elde edilebilmektedir. Kardiyak siklus fazları bir grafikte incelendiği zaman (Şekil 9), farklı fazlar genelde belirlenebilir: sistol esnasında aortic kapak kapandığında negatif pikle strain değerleri daha negatif olur (S dalgası), kasılma esnasında maksimal longitudinal myokardiyal kısalmayı gösterir. (veya pik sistolik strain). Diyastolde strain değerleri üç fazda sıfıra doğru döner (analiz edilen myokardiyal segmentin kardiyak siklusun başındaki orjinal uzunluğuna dönmesi: (1) erken veya hızlı dolum fazı (E-dalgası) (2) plato fazı veya diastaz (3) atriyal dolum (A-dalgası).



Şekil 8: Radial strain ve sirkumferansiyel strain



Şekil 9: Longitudinal strain örneği (doku Doppler türetilmiş). Sağlıklı bir bireyde interventriküler septumda doku Dopplerden türetilmiş Longitudinal strain bilgileri. Y-ekseni straini, (%), X-ekseni zamanı gösterir (bir kalp siklusu). (MVC) mitral kapak kapanması ; (MVO) mitral kapak açılması, ve (AVC) aort kapak açılması ve (AVC) aort kapak kapanması

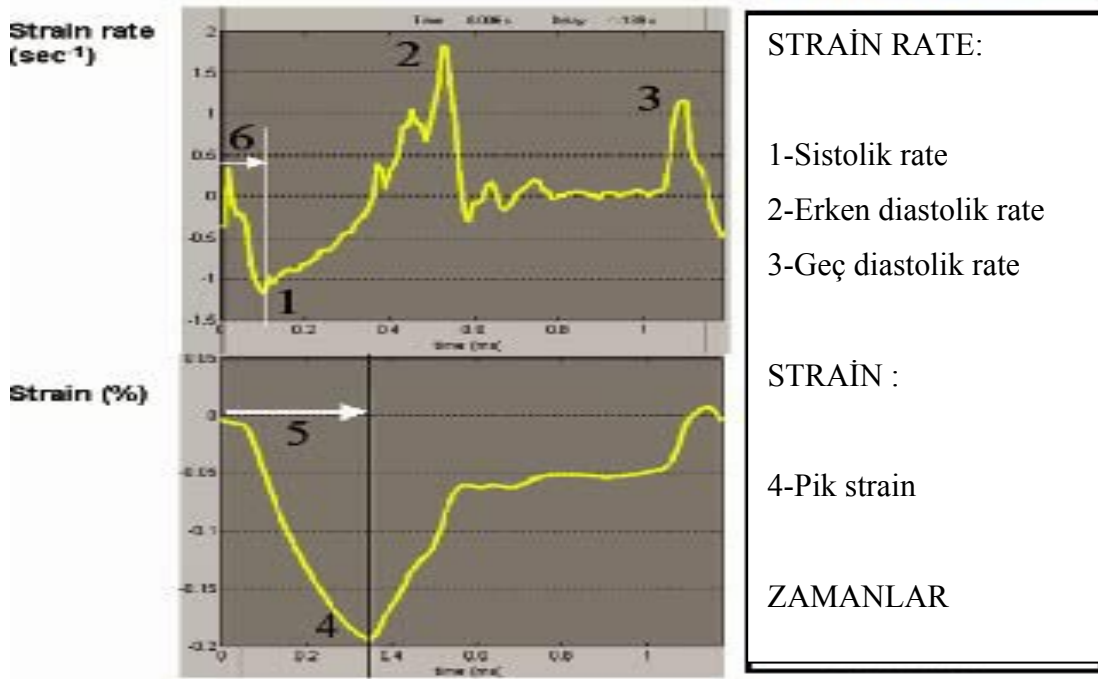
Strain rate

Miyokardiyal deformasyonun meydana gelme hızı SR olarak tanımlanır. SR belirli bir zaman diliminde strainde meydana gelen değişikliği ifade eder. Anlık strain veya straindeki değişim olarak tanımlanabilir. Strain rate birimi s⁻¹ dir. Strain rate myokard kısaldığında, incelendiğinde negatif, uzadığında ve kalınlaştığında pozitifdir. SR hızı arttıkça SR eğrisinin eğimi artar. Pik sistolik SR ön yükten bağımsız bir şekilde kontraktıl fonksiyonun diğer belirteçleriyle korelasyon gösterir. Strain eğrisine benzer şekilde SR eğrisinde de siklusun farklı zamanlarını gösteren farklı bölümler bulunur (86,96).

Bölgesel miyokardiyal fonksiyonu optimal olarak değerlendirmek için hem strain hem de SR hesaplanmalıdır çünkü: end sistolik strain ejeksiyon fraksiyonunun, pik sistolik SR ise kontraktılitenin ölçüsüdür. Kardiyak fonksiyonu değerlendirmede deformasyon parametrelerinin hareket-velosite-displacement parametrelerine kıyasla daha üstün olmasının nedeni temel strain algoritması ile ilişkilidir: komşu segmentlerin kasılması nedeniyle olan hareketi çıkarır.(tethering etkileri ve translasyonel hareket). Tamamen pasif segmentler tethering nedeniyle transdusere doğru hareket gösterebilir, fakat hiç deformasyon olmaz, bundan dolayı velosite ve displacement bilgisine böyle bölgelerin belirlenmesi için hiç bir zaman güvenilmemelidir.

Ekokardiyografik olarak S ve SR analizi TD temelli veya 2B gri skala görüntü temelli (Speckle Tracking, ST) olarak ölçülebilmektedir. TD temelli SR görüntülemeye 2D görüntü üstünde negatif deformasyon hızı (kısılma, incelme) sarı renk ile pozitif deformasyon hızı (uzama, kalınlaşma) mavi renkle ve deforme olmayan kısımları gri renkte gösteren renk haritalama yöntemi kullanılır. İlgili alanı (ROI) belirlenerek herhangi bir bölgenin zamansal değişimleri de grafiklerle gösterilebilir. TDI yöntemindeki bir miyokard noktasının proba doğru hareketinin değerlendirilmesi prensibinden farklı olarak SR ve S görüntüleme ile miyokardın farklı iki noktasının birbirlerine göre hareketleri incelendiğinden, dokunun komşu dokular tarafından çekilmesi ile oluşan pasif hareket tespit edilerek daha sağlıklı değerlendirme yapılabilmektedir. TD temelli SR ve S değerlendirmede sinyal gürültüsü, açı bağımlılığı, yüksek frame rate ihtiyacı, solunumsal kaymalar gibi teknik kısıtlamalar yöntemin en önemli olumsuz yanlarıdır.

Spekle Tracking ile 2B ekokardiyografik olarak elde edilen görüntüde miyokard üzerindeki bir noktanın(speckle) taranması ve bu noktaların yer değiştirme miktarlarının hesaplanması ile S ve SR verileri elde edilebilir. TDI ile elde edilen Strain verilerinin aksine 2 D STE yönteminde açı bağımlılığı yoktur. Bu avantaj sayesinde ST yöntemiyle apikal görüntülerde longitudinal parametrelerin yanında transvers parametreler ölçülebildiği gibi, kısa eksen görüntülerde sirkumferansiyel ve radial parametreler, ventrikül rotasyonu ve twisting hareketi de ölçülebilmektedir (89,90)



Şekil 10: Longitudinal strain

Doku Dopplerden türetilmiş Strain ve Strain Rate

Renkli doku Doppler görüntülerle proba göre velosite kaydedilir ve her pikselde hesaplanabilir. Longitudinal kayıtlarda velositede nerdeyse hareketsiz apekten anulus hattındaki maksimal velositeye dereceli artışa velosite gradyeni denir ve myokardın longitudinal kısalmasıyla oluşur. Eğer myokardın bir segmenti sistolde örneğin enfarktüs nedeniyle deforme olmuyorsa velositeler arasında fark yoktur ve böylece SR sıfırdır fakat segment fonksiyonel komşu segmentin tetheringi nedeniyle velosite ve displacement. Deforme olmayan segment üzerine aktarılmış bu velosite eğer sadece velosite görüntülemesiyle değerlendirilmiş olsaydı normal fonksiyon gibi algılanabilirdi fakat bölgesel SR ve strain hesaplandığı zaman bu ortaya çıkarılır. TDI is tek boyutludur ve velositeden sadece ultrason dalgası hattındaki deformasyon ortaya çıkarılabilir. Bu yüzden apikal pencerelerde sadece longitudinal SR/strain ve parasternal pencerelerde radial SR/strain hesaplanabilir.

Doku Dopplerden türetilmiş Strain ve Strain Rate'in kısıtlılıkları

Doku Doppler ile bakılan SR/Strain'le bölgesel myokard fonksiyon değerlendirilirken uygun görüntü almak ve analizleri doğru yapmak önemlidir. Tüm ölçümler velositelerden hesaplandığından myokardın gerçek velositeleri doğru alınmalıdır. Reverberasyonlar, yan loplara, drop out velositelerin doğru alınmasını engeller ve strain ve SR'i hesaplamada kullanılan verileri bozar. Reverberasyonlar ve yan loblar myokardın içine doğru giren kalp dışı yapıların hareketsiz artefaktlarıdır. Böyle bir artefakt içinde hesaplanan velosite sıfıra yakındır ve 1) artefakt içinde random gürültüye 2) artefaktın altında negatif SR/strain değerlerinin olduğundan fazla ölçümüne, 3) artefaktın üstünde doğrudan geriye doğru dönmeye 4) geriye dönen bölgenin üzerinde olduğundan düşük velosite ölçümüne neden olur. Drop-out(görüntü alanında çıkma) olduğunda hiçbir velosite ölçülmez ve SR drop out bölgesinde sıfıra yakındır böylece hipokinetik veya akinetikmiş gibi algılanmasına neden olur.

Açı sapması tekniğin diğer bir kısıtlamasıdır. Eğer ultrason ışını incelenen myokard segmentin hareket ettiği yönden saparsa ölçülen velosite gerçek myokard velositesinden düşük çıkar. Bu düşük ölçüm myokard duvarı ve ultrason ışını arasındaki açıya bağlıdır, yani açı büyüdükçe doku velositesi azalır. Fakat açının düzeltilmesi bir düşünce değildir. Myokard 3 boyutta deforme olur, yani longitudinal deformasyon ölçüldüğü zaman aynı anda radial deformasyonda akıldaki tutulmalıdır. Kabul edilebilir hesaplamalar için 20-15 derecenin altındaki açı sapmaları önemlidir.

Speckle tracking / iki boyutlu strain (non-Doppler 2-D strain)

Doppler tekniği açı bağımlıdır ve ölçümlerin özellikle radial ve sirkumferansiyal fonksiyonu hesaplamaya çalışırken bazı segmentlere sınırlı olmasının ana nedeni budur.

Dokudan yansıyan ultrason homojen olmayan ortamdan yansıyan farklı dalgaların araya girmesinin sonucudur. Interferans paterni (B mode görüntüde açık ve koyu piksellerle sonuçlanır) myokard içinde her küçük bölge için nispeten sabit kalır. Bu has paterne (parmak izi) Speckle denir. Speckle tracking tekniğinde en benzer speckle paternini tanımaya çalışan optic akım yöntemine dayanan bir araştırma algoritmasını izleyen sınırlı bir bölge (Kernel) bir kareden diğerine takip edilir (91,92). Teknik Doppler tekniklerinin aksine ultrason dalgasından ziyade duvara göre speckle(benek)lerin yer değiştirmesine bağlı olduğundan açıdan bağımsızdır (90).

2-boyutlu strain görüntüleme içinde frameden frame izlenen benekli kalıp, speckle tracking analizi için standart B-mode imajları kullanır (yansıyan ultrason dalgasını ürettiği akustik backscatter). This benekli özellik her myokard bölgesi için farklıdır ve tüm kalp siklusu boyunca kısmen stabildir. Bu benekli paternin yer değiştirmesinin myokardiyal hareketi izlediği düşünülür ve speckle'lar (benekler) arasındaki değişiklik myokard deformasyonunu gösterir. Beneklerin sınırlı bir bölgesi izlendiği zaman bir yazılım algoritması bu bölgenin geometrik pozisyonundaki değişikliği frameden frame takip eder ve tanımlanan myokard segmentin yer değişimini, velositesini, strainini ve strain rate'ni çıkarır.

Apikal görüntüler için sadece longitudinal değil fakat aynı zamanda TDİ kayıtlarında mümkün olmayan transverse parametreler de hesaplanabilir. Kısa eksen görüntülerde hem sirkumferansiyel ve radial parametreler bütün myokard segmentler için hesaplanabilir. Deformasyon parametreleri 2 boyutlu hesaplanabildiğinden (TDİ parametreleri tek boyutludur) bu yöntem aynı zamanda 2 boyutlu strain ekokardiyografi denir. Her myokard segmenti için, velosite, displacement, strain and SR 2 düzlemde: longitudinal ve transverse parametreler apikal kayıtlardan sirkumferansiyel ve radial parametreler parasternal kayıtlardan hesaplanır. Sağ ventrikül (RV) için ince duvarından dolayı sadece longitudinal parametreler güvenle kullanılabilir. Ek olarak, ventrikül rotasyon ve rotasyon hızı kısa eksen kayıtlardan hesaplanabilir. Bu parametrelerle LV torsiyonu hesaplanabilir.

Kısıtlılıkları:

2 DSE genelde daha düzgündür ve bu yüzden artefaktlarda TDİ strainden daha az etkilenir fakat patolojinin küçük bölgelerini saptamada daha az duyarlıdır. Gürültü azalması ve düzensizliğe karşı filtre olmasına rağmen drop-out (görüntüden çıkma) hala sorun çıkarır ve hareketsiz reverbarasyonlar bazen gözlenir veya kareden kareye (frame) takibi bozarak strain ve

strain rate'in yanlış hesaplanmasına veya hataya neden olur. Ek olarak güvenilir bir radyal ve transverse izlem için endokard sınırının açıkça gözükmesi gerekir. Günümüzde speckle tracking için en uygun kare hızı saniyede 50-70 karedir (FPS), bu TDI'da daha yüksektir (>180 FPS). Özellikle taşikardili hastalarda olmak üzere az örneklemeyle sonuçlanır. Peak SR ve velosite değerleri az örneklemeden dolayı azalabilir. Daha yüksek frame rate'ler az örneklem sorununu azaltabilir fakat bu çözünürlüğün azalması ile sonuçlanabilir ve sonuç olarak daha kötü ROİ takibine neden olur (97). Düşük frame rateler çözünürlüğü artırır. Fakat eni bir problem ortaya çıkar. Speckle-tracking programı myokard hareketini izlemek için yan yana kare yaklaşımını kullanır ve referans kare speckle paterni için yakından benzeyen ve onun yakın çevresindeki her ardışık kareyi inceler. Çok düşük frame sayısında speckle paterni inceleme alanının dışında kalacaktır ve zayıf incelemeyle sonuçlanacaktır.

2 DSE diğer kısıtlaması yazılım programının sonuçlar kısmı kullanıldığında miyokard segmenti üzerindeki hesaplanan parametrelerin ortalamasını vermesidir. Aritmojenik sağ ventrikül displazisi veya hipertrofik kardiyomiyopatinin erken safhalarında olduğu gibi, miyokard disfonksiyonunun küçük bölgelerde meydana geldiği durumlarda komşu miyokardın normal deformasyon özelliğinden dolayı ortalamanın alınması normal deformasyon parametreleriyle sonuçlanabilir.

Kısıtlılıkları

Her strain tekniğine uygulanan evrensel kural görüntü kalitesi ortalamanın üzerinde olmalıdır. Doppler strainde açı, sinyal gürültüsü, reverberasyon artefaktları, dropoutlar, aliasing, lateral çözünürlük kısıtlılıkları, yetersiz tracking ve yetersiz frame rate tekniğin ana sorunlarıdır.

TDI ve 2 DSE arasındaki kıyaslanabilirlik

Hem TDI hem de 2 DSE'den türetilmiş parametreler lokal longitudinal miyokard deformasyonunun ve böylece (dis)fonksiyonun doğru kantitatif ölçümleridir. Hem LV (98) hemde RV'de (97) lokal deformasyon ve deformasyon hızları için kıyaslanabilir değerler vereceklerdir.

İki teknik arasındaki gözlenen farkların çoğu tekniğe has limitasyonlar nedeniyledir. Örneğin TDI açı incelenen duvara paralel değilse veya artefakt varsa mümkün değildir. Analiz zamanı 3 apikal pencereden 16 segmentin değerlendirilmesi speckle tracking için daha kısadır (99) 2 DSE için yaklaşık 2 dakika ve TDI için yaklaşık 11 dakika sürer.

Sağ ventrikülde Strain rate (SRI veya 1 D-strain)

RV longitudinal strainin apikal pencerelerde değerlendirilmesi günlük pratikte uygulanabilir(100-102) Normal insanlarda, RV longitudinal velositeler tabanda daha yüksek

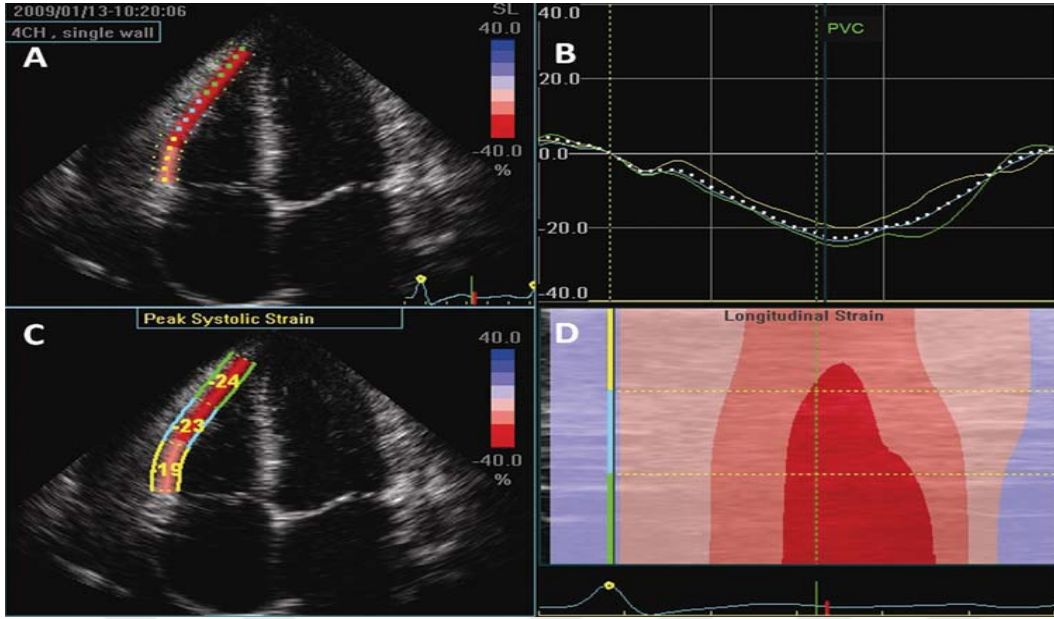
velositelerin olduğu bir bazo-apikal gradiyent gösterir ve sabit bir şekilde LV ile kıyaslandığında daha yüksektir (100). Bu yükleme durumlarındaki ve RV'ün daha düşük ard-yüklü kompliansındaki farklılıklarıyla ve RV serbest duvarındaki longitudinal ve çapraz liflerin baskın olmasıyla açıklanabilir.

Ek olarak LV deformasyon özelliklerinin homojen dağılımı ile kıyaslandığında, RV strain rate ve strain değerleri homojen olmayan bir dağılıma sahiptir and ters bir bazo-apikal gradiyent gösterir ve en yüksek değerler apikal ve çıkış yolu bölgelerindedir. Bölgesel duvar stresinin homojen olmayan dağılımı kalın duvarlı mermi şeklindeki LV kıyasla ince duvarlı hilal şeklindeki RV'nin karmaşık geometrisi ile ilişkili olabilir. Doppler-türetilmiş strain ölçümleri hem RV'ün giriş hem de RV'ün çıkış yolundaki sonomikrometreyle segment uzunluk ölçümleriyle ve farklı yükleme durumlarında korele olduğu gösterilmiştir (103)

Geriye dönüşümsüz hasar olmadan myokardiyal fonksiyonun bölgesel analizi ile kaçınılmaz RV yetmezliğinin erken tanısı konulabilir (104, 105) .

RV'de iki-boyutlu strain (2D-strain) ekokardiyografi veya speckle tracking görüntüleme (STI)

RV'nin longitudinal kısalması sirkumferansiyel kısalmayla karşılaştırıldığında RV sistolik fonksiyonuna daha önemli katkıda bulunur (93). Bu yüzden, longitudinal strain ve SR ölçümleri bölgesel RV fonksiyonunu yansıtır. PAH'lı hastaların bazalde ve kronik vazodilatör tedaviden sonra RV fonksiyonunun ayrıntılı olarak değerlendirilmesinde renkli TDI ve 2-D strain ekokardiyografiden türetilmiş sistolik endekslerin kullanımı yardımcı araç olarak kabuledilebilir. RV'de TDI ve STE tekniklerinin her ikisi farklı patofizyolojik durumları ayırmada benzer kapasiteli kıyaslanabilir değerlere ve tekrarlanabilirliklere sahiplerdir (105). LV sistolde saatin tersi yönde dönerken, RV segmentleri beraberinde inferoseptal bölgeye doğru çekilir, böylece RV kavitesini azaltmak için sıkı bir kemer mekanizmasını indükler. LV apikal segmentleri, isovolumik kasılma esnasında saat yönünde ve ejeksiyon sırasında saatin tersi yönünde rotasyon yaparak tüm sistol boyunca uniform şekilde rotasyon yapar. RV serbest duvar segmentleri sistol esnasında septuma doğru hareket eder ve bu serbest duvar segmentlerinin farklı rotasyonel yönlerini yaratır.



Şekil 10: Speckle-tracking kullanarak sağ ventrikül serbest duvarının longitudinal strainin değerlendirilmesi. Apikal dört boşluk görüntü. (A) Üç myokard segmentin renkli kodla işaretlenmesi. (B) Ortalama segmental strain grafik olarak gösterilmiştir. Her renkli çizgisi aynı renkle kodlanmış myokard segmentine karşılık gelir. (C) Pik sistolik strainin renkli gösterilmesi. Renk skalası sağ köşede gösterilmiştir. (D)Pik sistolik strainin M-mode’la gösterilmesi. Miyokard segmentleri renkle kodlanmıştır, strain renk skalası (C)dekinin aynısıdır.

Sonuç:

Sağ ventrikül fonksiyonları kardiyak hastalıklarda önemli bir parametredir. Ölçümlerinin çoğunluğu yüke bağımlı olmasına karşın, ekokardiyografi, sağ ventrikül fonksiyonlarının seri değerlendirilmesinde, en sık ulaşılabilen non invazif araçtır. Magnetik rezonans görüntüleme RV fonksiyon değerlendirmesinde yüksek doğruluğa sahip olmasına rağmen ulaşılabilirliği halen sınırlıdır ve veri değerlendirmesi zaman alır. Doku deformasyon görüntüleme (strain-strain rate) bölgesel myokard fonksiyonunu objektif olarak değerlendiren hızla gelişen bir tekniktir. Kalp siklusu boyunca myokard fonksiyonu hakkında detaylı bilgi vermesine rağmen bütün ultrason teknikleri gibi görüntü elde etme ve kalitesi kısıtlayıcı faktör olarak kalır. Ayrıca görüntü elde etme, kayıt sonrası analiz teknikleri, strain ve strain rate grafiklerinin yorumlama bilgisi myokard patolojisini artefaktan ayırt etme için gereklidir. Strain, strain rate sağ ventrikül bölgesel ve global disfonksiyonunun değerlendirilmesinde, erken tanı konmasında konvansiyonel görüntüleme yöntemlerine yardımcı ve onların tamamlayıcısı bir tekniktir.

ÇALIŞMA

GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik pulmoner hipertansiyon (PH) genelde sağ ventrikül dilatasyonu ve hipertrofisi ve eşlik eden RV yetmezliği riskiyle kendini gösteren ilerleyici bir hastalıktır (3). Sağ ventrikül yetmezliği riski yüksek olan durumlarda bozulmuş RV performansını noninvazif tanısını koymak önemlidir. Fakat sağ ventrikülün kompleks anatomisinden dolayı konvansiyonel yöntemler kullanarak RV fonksiyonunu değerlendirmek sıklıkla güçtür. Doku Doppler ekokardiyografi (TDE) ile RV boyutundan bağımsız olarak myokard duvar velositelerinin ölçülmesiyle global ve bölgesel RV sistolik fonksiyonu değerlendirildi, fakat bu tekniğin myokardiyal tethering ve translasyondan etkilenmesi ve açı bağımlı olması nedeniyle bir matkım kısıtlılıkları vardır (108). Renkli doku Doppler ve 2DSE türetilmiş strain rate görüntüleme (SRI) strain ve strain rate gibi bölgesel kasılma endekslerini ölçmemizi sağlar fakat komşu myokardın tethering ve translasyonundan etkilenmez. Strain rate (SR)'in yükten bağımsız sol ventrikül kontraktilitesiyle korele olduğu bulunmuştur (86), ve bir hayvan modelinde RV longitudinal strain and strain rate'in RV kontraktıl performansını hatasız yansıtmıştır (109). RV ve septal sistolik strain ve SR konvansiyonel RV sistolik parametreleri normal olduğunda bile erken RV disfonksiyonunun tanınmasına izin verebilir (117). Birkaç çalışma farklı patolojik durumları tespit etmek için RV longitudinal doku velocities ve strainin klinik uygulamasını göstermiştir (36,110). Fakat strain rate görüntüleme (SRİ) ölçümleri ve kronik PH'lı hastalarda RV fonksiyonunun ve hastalık şiddetinin değerlendirmesinin altın standardı olan sağ kalp kateterizasyonu ile değerlendirilen hemodinamik değişkenlerle arasındaki korelasyon hakkında az bilgi vardır (111). PAH'lı hastalarda hem ventriküler septumun hemde RV'nin Pik sistolik strain, strain rate ve myokardiyal hızlarının kontrol grubuna kıyasla azaldığı tespit edilmiş ve PAH derecesi artıkça tüm parametrelerinde kademeli azaldığı gösterilmiştir (118). PH'lı bir hasta grubunda RV apikal segmentteki deformasyon parametrelerinin bazal segment değerlerinden daha fazla azaldığı bulunmuştur. Apikal strain ve invazif ölçülen ortalama pulmoner basınç, PVR ve ekokardiyografik olarak ölçülen tahmini hemodinamik parametreler, RV boyutu ve efor kapasitesi arasında güçlü korelasyonlar saptanmıştır (106).

KTEPHT'da endarterektomiden sonra RV fonksiyonlarının kademeli iyileştiğinin gösterilmiş ve tüm kalp hareketindeki değişikliklerden dolayı TAPSE ile değıilde hareketten bağımsız deformasyon parametreleriyle (S,SR) korele olduğu gözlenmiştir (115).

Böylece çalışmamızda kronik PH'lı hastalarda bozulmuş sağ ventrikül performanslı hastalarda 2DSE'nin ve 2 DSE parametrelerinden hangilerinin diğer ekokardiyografik, klinik, hemodinamik ve prognostik parametrelerle korelasyonu olup olmadığının görülmesi amaçlandı.

MATERYAL VE METOD

Çalışma ve Kontrol Grubu

Çalışmaya sağ kalp kateterizasyonunun 24-48 saati içinde strain-strain rate görüntülemesi dahil ekokardiyografi yapılan yeni yapılan Dünya Pulmoner Hipertansiyon konferansı tanı kriterlerine uyan 35 kronik PH hastası (K: 17, E: 18, yaş: $43,2 \pm 15,9$) dahil edildi. Bu hastalar daha önceden hastanemiz etik kurulu tarafından onaylanan bilgilendirilmiş onamları alınarak çalışmaya dahil edilmişlerdir.

Kontrol grubu ise hastaneye poliklinik muayenesi için başvuran, muayenede sağlıklı bulunan, bilgilendirilmiş onamı alınan ve çalışma grubu ile yaş ve cinsiyet bakımından eşleşen deneklerden oluşmuştur. Kontrol grubuna 33 sağlıklı gönüllü (K: 16, E: 17, yaş: $43,6 \pm 13,1$) dahil edilmiştir.

Çalışma grubunu oluşturan PH'lı hastanın 13(%37,1) tanesi idiopatik PAH, 16(%45,7) tanesi konjenital kalp hastalıklarına sekonder gelişmiş PAH ve 6(%6,1) tanesi de kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyonlu hasta idi.

Çalışmaya katılan tüm deneklerin plazma BNP seviyeleri çalışıldı. Çalışma grubundaki hastaların fonksiyonel durumları, NYHA fonksiyonel sınıflama sistemi ve 6 dakika yürüme testi ile değerlendirildi. Ayrıntılı transtorasik ekokardiyografik (TTE) inceleme TE) incelemeleri yapıldı.

Standard Ekokardiyografi Çalışma

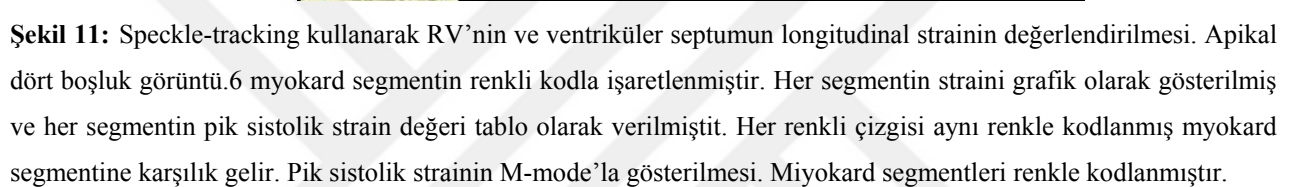
Ekokardiyografik inceleme hasta sol lateral dekübit pozisyona yatırılarak yapıldı. Ultrasound bilgileri bir tarayıcı kullanılarak 3,5-MHz ultrason probu ile edinildi (Vivid 7, GE Vingmed Ultrasound, Horten, Norveç). Tam bir ekokardiyografik çalışma 2D (B-mode) modunda yapıldı. Pulmoner arteriyel sistolik basınç Bernoulli denklemi kullanılarak triküspit yetersizlik jetinin maksimum hızından sağ ventrikül sistolik basıncının bulunması ve daha sonra bu değere tahmini sağ atrium basıncının eklenmesi ile hesaplandı. Sağ atrium ve sağ ventrikül boyutları ve sağ ventrikül duvar kalınlığının standart iki boyutlu değerlendirmesi alışla gelmiş şekilde yapıldı (105). Pulmoner arteriyel sistolik basınç Bernoulli denklemi kullanılarak triküspit yetersizlik jetinin maksimum hızından sağ ventrikül sistolik basıncının bulunması, ve daha sonra bu değere tahmini sağ atrium basıncının eklenmesi ile hesaplandı. Ayrıca sağ ve sol ventrikül fonksiyonlarının değerlendirilmesi için aşağıdaki ekokardiyografik parametreler de ölçü

- Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF %) Teichholz ve Simpson metodları ile ölçüldü.
- Sağ ve sol ventrikül diyastol sonu alanları apikal dört boşluk görüntüsünden endokardiyal sınırların ve atrioventriküler kapakların düzleminin işaretlenmesi ile ölçüldü .
- Sağ ventrikül ejeksiyon süresi sağ ventrikül outflow’undan pulse-wave Doppler örneği alınarak ileri akımın başlangıcından pulmoner kapak kapanışına kadar olan aralıktan ölçüldü. Doppler sağ ventrikül indeksi, hem sistolik hem de diastolik sağ ventrikül fonksiyonlarını yansıtan global bir ölçüm olarak, Tei tarafından tanımlandığı şekilde hesaplandı (36). Bu indeks (izovolumetrik kasılma zamanı + izovolümetrik gevşeme zamanı) / sağ ventrikül ejeksiyon zamanı olarak tanımlanır.
- Pik triküspit annüler sistolik ve diyastolik doku Doppler hızları apikal dört boşluktan renkli doku Doppler tekniği ile elde edildi. (Et, St) (36,96).
- Triküspit annüler sistolik excursion (TAPSE) apikal dört boşluk görüntülemeye imlecin triküspit annülüsünün serbest duvar tarafına yerleştirilmesi ile iki boyutlu M-mode kayıtlarından hesaplandı (54).
- Erken doluş fazı E hızı pulse Doppler kullanılarak alışıldığı şekilde ölçüldü. Doku Doppler hız görüntülemeye elde edilen septal E’ de kullanılarak, bunların birbirine oranlaması ile E/E’ değeri bulundu (55).
- Subkostal görüntülemeye vena kava inferior bulunarak, solunumla olan varyasyonu hesaplandı (VC_{Irv}).
- İşlem sonrası 2D strain analizi ve TAPSE ölçümü için apikal dört boşluk görüntüde RV serbest duvarının gerçek zamanlı 2D ultrason bilgileri kaydedildi. Görüntü sektörü genişliği sektör mümkün olduğu kadar dar tutuldu ve derinlik görüntü açısından atriyumu çıkaracak şekilde ayarlandı. Ek olarak yaklaşık olarak 80 kare/sn kare hızıyla uygun gri-skala görüntüleri almak için çoğu vakada çift odak görüntüleme yapıldı.

İki boyutlu strain ve SR.

2D strain ve SR eğrilerini elde etmek için RV serbest duvar ve İVS’un bir kalp siklusunun B-mode imajları kullanıldı. İki aşamalı izleme algoritması kullanılarak yazılım programı kullanıldı (EchoPAC PC 2D strain, Version 59, GE Vingmed Ultrasound). Sistol sonunda bazal RV serbest duvarından başlayarak septum bazaline kadar ilgi alanı (İA) endokardiyal sınır boyunca manuel işaretlendi ve İA’nın genişliği duvar kalınlığını kapsayacak şekilde ayarlandı. İzlenen İA’ı görsel olarak kontrol edildi ve gerekli olduğunda ayarlandı. İA 6 segmente bölündü (RV ve septumun bazal, mid, apikali). Strain ve SR’in hesaplanan değerleri tüm myokardiyal segmentler için

.....



Сађ иако истреториз

Brain Natriüretik Peptid (BNP)

Derivativitätstest:

İstatistiksel İnceleme

Veriler ortalama $\pm$ standart sapma şeklinde verilmiştir. Çalışma ve kontrol grubundaki farklılıklar uygun olduğu yerlerde Mann-Whitney U ya da Student's testi ile analiz edildi. Korrelasyonlar Spearman'ın korrelasyon katsayıları kullanılarak gösterildi. P değeri $< 0,05$ olması istatistiksel olarak önemli kabul edildi. İstatistiksel analiz SPSS (Statistical Package for Social Sciences) programının Chicago versiyonu kullanılarak yapıldı. Gruplar birbirinden bağımsız şekilde oluşturuldu.

BULGULAR

Genel Ortalamalar, Karşılaştırmalar ve Grafikleri

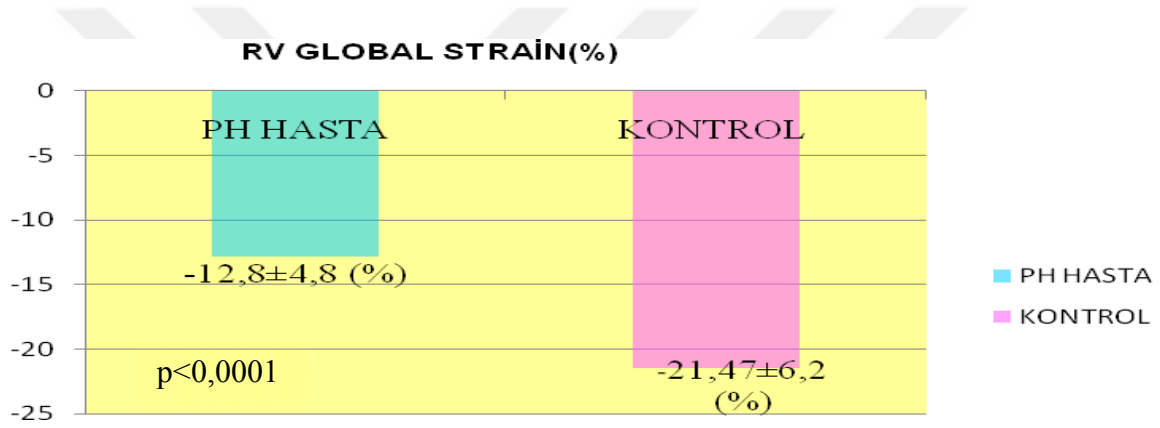
Çalışma ve kontrol grubunun temel özellikleri tablo 7'de verilmiştir. Her iki grubun yaş ve cinsiyet dağılımları birbirine yakındır. Çalışma grubunun NYHA fonksiyonel sınıfları sırası ile sınıf I: % 3, sınıf II: % 74, sınıf III/IV: % 23'tir. Pulmoner arteriyel basınçlar açısından iki grup karşılaştırıldığında çalışma grubunda PABs değerlerinin çok anlamlı bir şekilde yüksek olduğu bulunmuştur ($96,4 \pm 17,4$ karşın 20 ± 3 mmHg, $p < 0,0001$).

Çalışma ve kontrol grubundaki deneklerin LV EF'leri normaldir ($\% 65 \pm 7,6$ 'e karşı $\% 66,4 \pm 4,7$) ($p = 0,046$). Plazma BNP düzeyleri kıyaslandığında, bu değer çalışma grubunda kontrol grubuna oranla çok anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($213,6 \pm 213,7$ 'e karşı $18,3 \pm 8,1$ pg/mL, $p < 0,0001$).

Değişken	PAH grubu (n=35)	kontrol grubu (n=33)	P değeri
Yaş (yıl)	$43,2 \pm 15,9$	$43,6 \pm 13,1$	NS
Erkek, n (%)	18 (% 51,4)	17 (% 51,5)	NS
Kadın, n(%)	17 (% 48,6)	16 (% 48,5)	NS
NYHA(1/2/3 or 4 (%))	3/74/23		
PABs:(eko- mmHg)	$96,4 \pm 17,4$	20 ± 3	$< 0,0001$
PABs (kateter-mmHg)	$98,8 \pm 17,5$		
TAPSE (mm)	$16,6 \pm 3,3$ mm	$2,32 \pm 0,24$	$< 0,0001$
Plasma BNP (pg/mL)	$213,6 \pm 213,7$	$18,3 \pm 8$	$< 0,0001$
RV MPI	$0,55 \pm 0,22$	$0,27 \pm 0,02$	$< 0,0001$
LV MPI	$0,35 \pm 0,12$	$0,32 \pm 0,04$	NS
RV St (m/sn)	$0,09 \pm 0,025$	$0,14 \pm 0,$	$< 0,0001$
RV E/E'	$10,7 \pm 3,8$	$4,8 \pm 1,3$	$< 0,0001$
LVEF(%)	$65 \pm 7,6$	$66,4 \pm 4,8$	0,046

Table9. PH hastaları ve kontrol grubunun temel özellikleri. NYHA: New York Heart Association, LVEF: sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, PABs: pulmoner arteriyel sistolik basıncı, TAPSE: tricuspid annular plane systolic excursion, RV: sağ ventrikül, LV: sol ventrikül, MPI: miyokardiyal performans indeksi St: tricuspid lateral annuler sistolik hız, VCIrv: vena kava inferiordaki solunumsal varyasyon, BNP: brain natriuretik peptit

PH'lı hastalarda RV strain ve strain rate değerleri kontrol grubuna göre daha düşüktü. Hastalarda global RV straini, RV bazal, mid, apikal segmentlerin ve interventriküler septumun apikal, mid bazal segmentlerin longitudinal pik sistolik straini sırasıyla $-12,7 \pm 4,8$, $-15,4 \pm 9,1$, $-14,3 \pm 8,9$, $-13,4 \pm 9,3$, $-11,2 \pm 6,5$, $-11,2 \pm 7,7$ ve $-10,7 \pm 9,6$ iken, sağlıklı grupta $-21,4 \pm 6,2$, $-23,7 \pm 9,4$, $-24,6 \pm 8,9$, $-22,2 \pm 11,4$, $-16,1 \pm 8$, $-18,1 \pm 6,1$, $-18,5 \pm 1$, p değeri $<0,05$



Şekil 11: PH'lı hastaların ve kontrol grubunun RV global straini

	RV global strain(%)	RV bazal serbest duvar strain(%)	RV mid serbest duvar strain(%)	RV apikal serbest duvar strain(%)	Ventriküler apikoseptum strain(%)	Ventriküller midseptum strain(%)	Ventriküller bazal septum strain(%)
PH	$-12,7 \pm 4,8$	$-15 \pm 9,1$	$-14,3 \pm 8,9$	$-13,4 \pm 9,3$	$-10,7 \pm 9,6$	$-11,2 \pm 7,7$	$-11,2 \pm 6,5$
Kontrol	$-21,4 \pm 6,2$	$-23,7 \pm 9,4$	$-24,6 \pm 8,9$	$-22,2 \pm 11,4$	$-18,5 \pm 10,6$	$-18,1 \pm 6,6$	$-16,1 \pm 8$
Pdeğeri	P<0,0001	P<0,004	P<0,0001	P<0,0001	P<0,005	P<0,001	P<0,0001

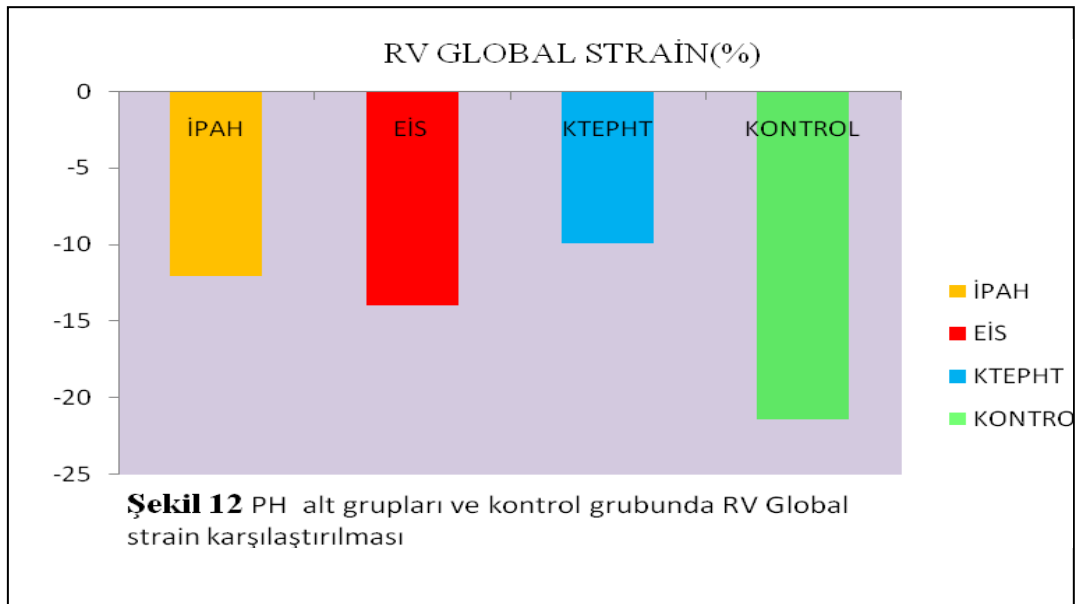
Tablo 8: PH'lı hastaların ve kontrol grubunun RV global ve segmenter strain değerlerinin karşılaştırılması

Her iki grup sağ ventrikül serbest duvar ve İVS strain rate değerleri bakımından karşılaştırıldığında hastaların İVS bazal segment dışındaki segmentlerde strain rate değerleri kontrol grubunkinden anlamlı derecede düşüktü. RV bazal, mid, apikal serbest duvar ve İVS apikal, mid, bazal segmentlerin sistolik strain rate'i sırayla $-1,2 \pm 0,3$ 1/sn, $-1 \pm 0,4$ 1/sn, $-1,1 \pm 0,4$, $-1,1 \pm 0,7$, $-0,9 \pm 0,4$, $-1,1 \pm 0,59$ karşın $-1,9 \pm 0,7$, $-1,8 \pm 0,6$, $-1,7 \pm 0,6$, $-1,5 \pm 0,4$, $-1,2 \pm 0,4$, $-0,9 \pm 3,7$ ($p=0,0001$, $p=0,0001$, $p=0,0001$, $p=0,009$, $p=0,003$, $p=0,1$ (NS))

Her iki grup post sistolik indeksleri bakımından karşılaştırıldığında; hasta grubunun RV serbest duvar değerleri kontrol grubundakinden daha yüksek idi. Bazal, mid, apikal RV serbest duvar postsistolik indeksleri sırayla $\%19,8 \pm 24,5$, $\%12,6 \pm 30,1$, $\%10,5 \pm 19,8$ karşın $\%8,9 \pm 16,2$, $\%14,1 \pm 22,8$, $\%7,1 \pm 11,1$ ($p=0,003$, $0,004$, $0,03$). Kontrol ve hasta grubu arasında interventriküler septumun postsistolik indeksi arasında fark yoktu. İVS'nin apeks, mid, bazal postsistolik indeksleri sırayla $\%17,6 \pm 34,9$, $\%15,1 \pm 25,8$, $14,2 \pm 18,9$ karşın $\%10,5 \pm 28,6$, $10,6 \pm 23,2$, $7,9 \pm 19$ idi. ($p=NS$)

Her iki grubun sağ ventrikül serbest duvar ortalama ($4,7 \pm 3,3$ cm /sn kıyasla $6,5 \pm 2,5$ cm /sn; $p<0,05$) ve İVS septum longitudinal sistolik velositeleri karşılaştırıldığında ($1,7 \pm 2,1$ cm/sn kıyasla $-3,5 \pm 2,4$ cm/sn; $p<P<0,0001$) hasta grubunda değerler anlamlı derecede daha düşüktü.

RV global straini PH'lı hastalarda azalmış olmasına rağmen PH alt grupları arasında anlamlı fark yoktur. İPAH, Eisenmenger, KTEPHT'ta RV global straini sırasıyla $-12, \pm 3,7$, $-14,2 \pm 5,5$, $-9,9 \pm 3,7$ 'tir.

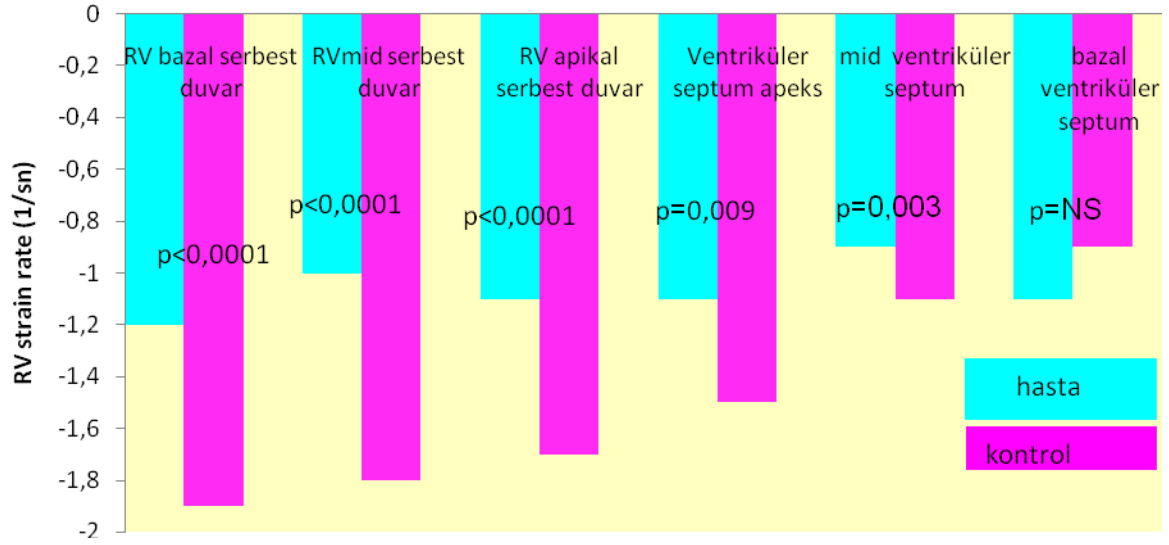


	RV serbest duvar bazal strain rate(1/sn)	RV serbest duvar mid strain rate(1/sn)	RV apikal serbest duvar strain(1/sn)	Ventriküler apikoseptum strain rate(1/sn)	Ventriküller midseptum strain rate(1/sn)	Ventriküller bazal septum strain rate(1/sn)
PH	-1,2±0,3	-1±0,4	-1,1±0,4	-1,1±0,7	-0,9±0,46	-1,1±0,5
Kontrol	-1,9±0,7	-1,8±0,6	-1,7±0,6	-1,5±0,4	-1,1±0,4	-0,9±3,7
Pdeğeri	P<0,0001	P<0,0001	P<0,0001	P=0,009	P=0,003	NS

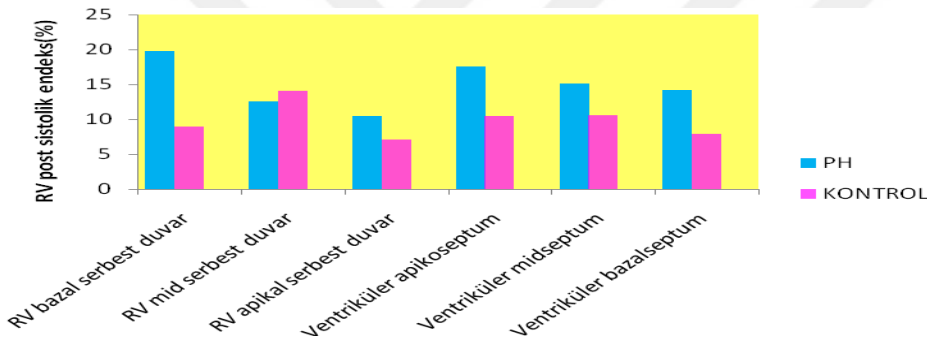
Tablo 9: PH'lı hastaların ve kontrol grubunun RV segmenter strain rate değerlerinin karşılaştırılması

	RV serbest duvar longitudinal velosite(cm/sn)	Ventriküler septum longitudinal velosite(cm/sn)	RV bazal serbest duvar post sistolik indeks(%)	RV mid serbest duvar post sistolik indeks(%)	RV apikal serbest duvar post sistolik indeks(%)	Ventriküler apikoseptum post sistolik indeks(%)	Ventriküller midseptum post sistolik indeks(%)	Ventriküller bazalseptum post sistolik indeks(%)
PH	4,7±3,3	1,7±2,1	19,8±24,	12,6±3,1	10,5±19,	17,6±34,9	15,1±25,8	14,2±18,9
Kontrol	6,5±2,5	-3,5±2,4	8,9±16	14,1±22,8	7,1±10,5	10,5±20,8	10,6±23,2	7,9±19,0
Pdeğeri	P<0,05	P<0,0001	P<0,05	P<0,05	P<0,05	NS	NS	NS

Tablo 10:PH ve kontrol grubu 2DSE'le bakılan RV ve septum longitudinal velosite ve post sistolik indeks değerlerinin karşılaştırılması



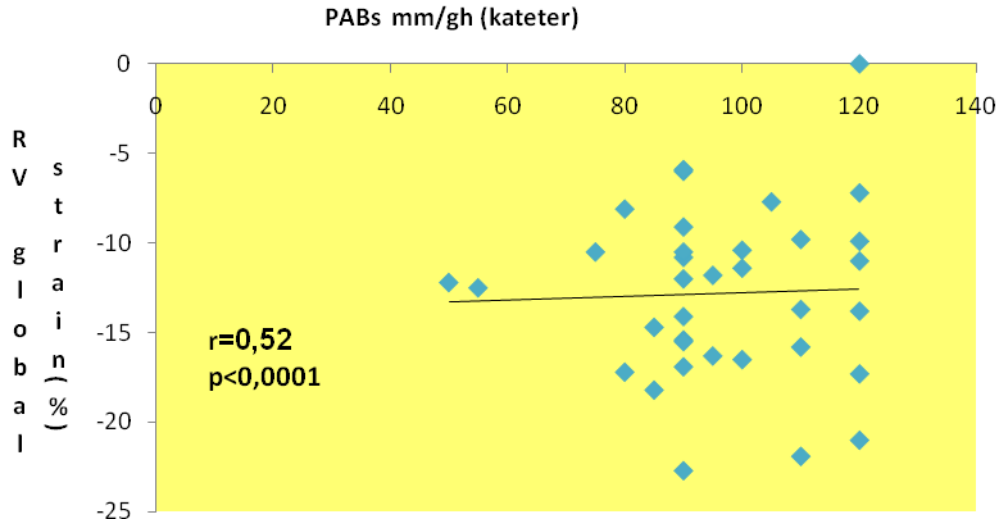
Şekil 13 PH'lı hastalar ve kontrol grubunun RV ve İVS Strain Rate değerlerinin karşılaştırılması



Şekil 14 PH'lı hastaların kontrol grubunun RV ve İVS post sistolik indekslerinin kıyaslanması

Korelasyonlar ve Grafikleri

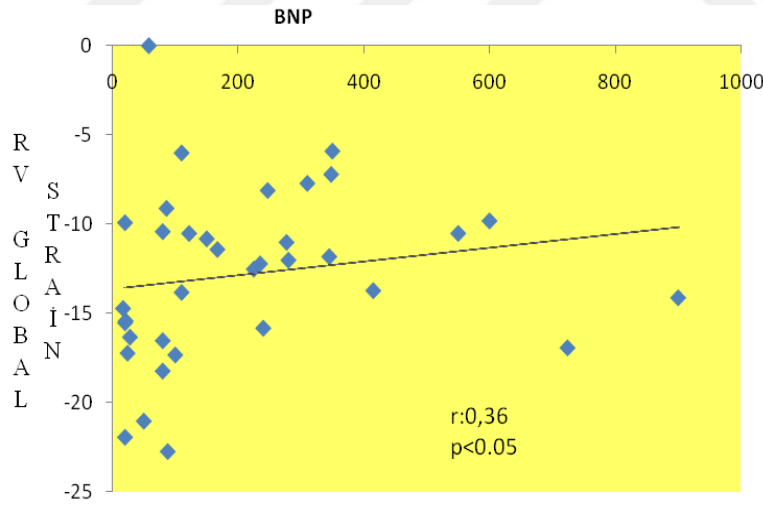
Deneklerin RV global straini ile ekokardiyografik ölçülen PABs arasında iki grup açısından bakıldığında; $r=0,59$ olup istatistiksel olarak anlamlıdır. Çalışma grubunda kateter ile ölçülen PABs ve RV global straini arasındaki korelasyon incelendiğinde $r=0,52$ olup istatistiksel olarak anlamlıdır(şekil 15).



Şekil 15: PH'lı hastalarda kateterle ölçülen PABs ve RV global straini arasındaki korelasyon.

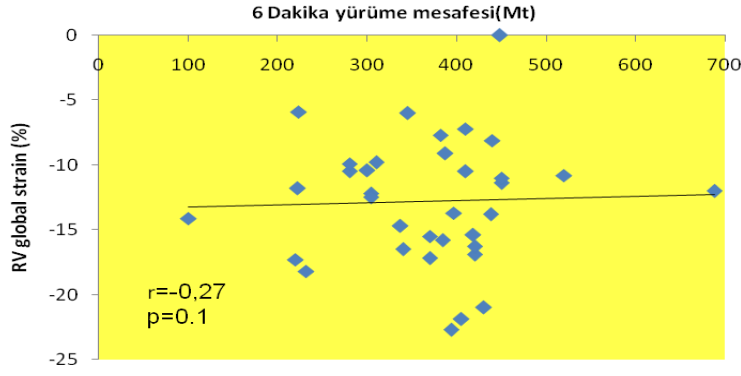
Çalışma grubunda NYHA sınıfı ile RV global straini arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmadı($r=0,079$, $p=0,65$).

Tüm deneklerin BNP düzeyleri ile RV global straini arasındaki korelasyon incelendiğinde $r=0,36$, $P<0,05$ olup istatistiksel olarak anlamlıdır (şekil 16).



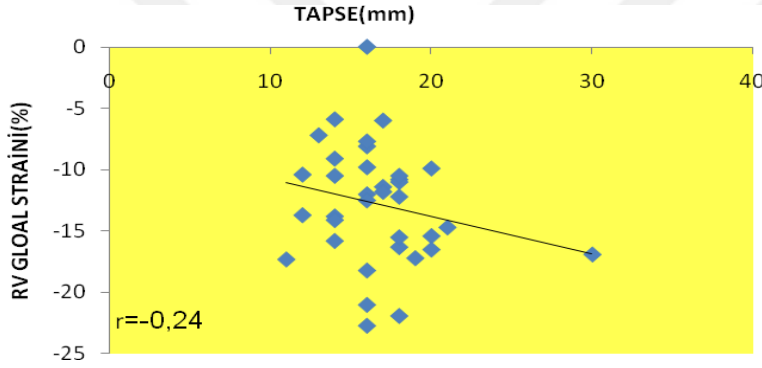
Şekil 16: BNP ve RV global straini arasındaki korelasyon

Çalışma grubunda 6 DYM ile RV global straini kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon gözlenmedi($r=-0,273$, $p=0,1$). (Şekil 17)



Şekil 17: PH'lı hastalarda RV global straini ve 6 dakika yürüme mesafesi arasındaki korelasyon.

Deneklerin RV global straini ve TAPSE değerleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı ($r=0,24$).



Şekil 18: PH'lı hastalarda RV global straini ve TAPSE arasındaki korelasyon.

Çalışma grubunda TAPSE ile 6 DYM arasında korelasyon incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($r=0,53$, $P=0,001$). Benzer şekilde çalışma grubunda TAPSE ile serum BNP düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı ($r=-0,42$).

Kateter ile bakılan PABs ve BNP düzeyi arasında korelasyon incelendiğinde $r = -0,41$ $p=0,01$ olup istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Tam tersine kateter ile bakılan PABs ile ne 6 DYM ne de NYHA sınıfı arasında korelasyon gözlemlendi. Sırasıyla $r= 0,065$; $p=0,7$, $r=-0,185$; $p=0,288$ idi.

TARTIŞMA

Bu çalışmayla kronik PH'ı olan bozulmuş sağ ventrikül performanslı hastalarda 2 DSE ile değerlendirilen myokard deformasyon parametrelerinin ekokardiyografik, klinik, hemodinamik ve prognostik parametrelerle ilişkisinin ortaya çıkarılması amaçlandı. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, hasta grubunda basınçla aşırı yüklenmiş RV'ün global straini anlamlı olarak daha düşüktü. Aynı şekilde, gerek RV serbest duvarının, gerekse İVS bazal, mid ve apikal segmentlerinin longitudinal pik sistolik strain değerlerinin sağlıklı kontrol olgularına kıyasla daha düşük olduğu saptandı. Benzer biçimde, gerek RV serbest duvarının bazal, mid ve apikal segmentlerinin, gerekse bazal segment dışındaki İVS segmentlerinin longitudinal pik sistolik strain rate değerleri sağlıklı kontrol olgularına kıyasla daha düşüktü. Sonuçlarımız, önceki bazı PH çalışmalarında bildirilen, RV tutulumunun ve RV disfonksiyonun bulguları olarak strain ve strain rate bozulmasına dair bulguları destekler mahiyetteydi (74,112-114).

RV global straini hasta grubunda PABs ve BNP gibi hemodinamik ve hastalık şiddetini yansıtan biyokimyasal parametrelerle yakın korelasyon göstermekteydi. Brain natriuretic peptidin plazma düzeyleri PH'lı hastalarda PABs ile koreledir. İki boyutlu strain ekokardiyografi PAH'lı hastalarda bazalde ve kronik vazodilatör tedaviden sonra RV fonksiyonunun ayrıntılı değerlendirmesinde yardımcı yöntem olarak kullanılabilir.

Hakkında farklı bilgilerin olduğu, RV straini ve NYHA sınıfı,6 DYM'i gibi PH'ın prognostik parametreler arasında PH grubunda korelasyon saptanmadı. Yine aynı şekilde RV global straini TAPSE ile korele bulunmadı. RV serbest duvar straini hemodinamik RV dekompanseasyonu olmaksızın azalır bu azalmış strain RV yetmezliği gelişiminin ilk aşaması olabilir. PH alt grupları arasında RV ve İVS'un global strain, pik sistolik strain, sistolik rate ve sistolik longitudinal velositeleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Böylece PH etiyolojisinden bağımsız olarak myokardın azalmış deformasyon parametreleri bozulmuş RV fonksiyonunu açıklar.

LV fonksiyonu ayrıntılı incelenmesine rağmen RV'nin normal ve patolojik fonksiyonu hakkında az şey bilinmektedir. RV'nin longitudinal kısalması RV sistoline sirkumferansiyel kısalmadan daha fazla katkıda bulunur(124). Bu yüzden longitudinal strain ve strain rate ölçümleri bölgesel ve global RV fonksiyonunu gösterir ve bu parametreler kantitatif RV disfonksiyonunu

değerlendirmede faydalı birer araç olabilirler. RV yetmezliği kronik PH'lı hastalarda ölümün esas nedenidir. RV disfonksiyonunun şiddeti genelde kateterizasyonla ölçülür (3,119-120). Pulmoner hipertansiyonu olan KKY'li hastalarda RV disfonksiyonu bilinen kötü bir prognostik faktördür (63,122). Bunlarda RV straini azalmış olmasına rağmen, RV strain ile invazif ölçülen pulmoner hemodinamikler arasında (PVR, ortalama PAB, kardiyak indeks) herhangi bir korelasyon gösterilememiştir. Aksine EF'si korunmuş PH'ta azalmış RV straini pulmoner hemodinamiklerle yakından koreledir (121).

Strain ve strain rate amiloidoz (123), pulmoner darlık, ASD ve ARVD'li hastalarda ciddi RV anormalliklerini göstermiştir. Geriye dönüşümsüz hasar olmadan farklı patofizyolojik durumlarda 2 DSE ile bakılan deformasyon görüntüleme ile miyokard fonksiyonun bölgesel ve global analizi yapılarak kaçınılmaz RV yetmezliğinin erken tanısı konulabilir (104, 105) .

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Hasta sayısının sınırlı olması kesin sonuçlar çıkarılmasını kısıtlamaktadır. İnvaziv hemodinamik bilgiler hastalarda, DSE verileriyle aynı anda alınmadı. RV miyokardiyal strain ve strain üzerindeki farklı yükleme durumlarının etkisi analiz edilmedi. RV strain ve SR görüntülemesi bazal segmentte artefaktlar, apikal segmentin görüntü alanının dışında kalması ve RV'nin geometrisinden nedeniyle bazı hastalarda güç oldu. Özellikle RV'i dilate olanlarda bu zorluk daha da belirgindi. RV fonksiyonunu radyonüklid anjiyografi, MRİ ve 3 boyutlu ekokardiyografi gibi diğer kantitatif parametrelerle kıyaslanmadı. Fakat bu yöntemler de altın standart değildir ve kendine has kısıtlılıkları vardır. Sonunda sonuçlarımız sol kalp ve akciğer nedenli diğer PH'lı hastalara uygulanmamalıdır.

SONUÇ

Miyokard deformasyonundan türetilmiş parametreler (RV segmenter ve global strain ve segmenter strain rate) PH'lı hastalarda belirgin olarak azalmıştır. PH'ın altgrupları arasında değerler arasında fark yoktur. RV'nin strain değerleri BNP ve PABs düzeyi ile yakından ilişkili iken, 6 DYM, NYHA sınıfı gibi klinik, prognostik ve hastalık şiddetini gösteren değişkenlerle ilişkili olmadığı gözükmemektedir. Deformasyon parametrelerinin mortaliteyle ilişkisini açıklamak için PH'da uzun süreli takip gerekmektedir

REFERANSLAR

1. McDoon MD, Torbicki A ve Oudiz RJ. Pulmonary Arterial Hypertension, Barst RJ. John Wiley & Sons, Ltd, West Sussex, England, 2008: p.1.
2. Hatano S, Strasser T. World Health Organization 1975. Primary pulmonary hypertension (1975) Geneva: WHO.
3. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, Fishman AP, Goldring RM, Groves BM, Kernis JT. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* (1991) 115:343–349.
4. Simonneau G, Robbins I, Beghetti M, Channick RN, Delcroix M, Denton CP, Elliott CG, Gaine S, Gladwin MT, Jing ZC, Krowka MJ, Langleben D, Nakanishi N, Souza R. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* (2009) 54:S43–S54.
5. Hachulla E, Gressin V, Guillemin L, Carpentier P, Diot E, Sibilia J, Kahan A, Cabane J, Frances C, Launay D, Mouthon L, Allanore Y, Kiet PT, Clerson P, de Groote P, Humbert M. Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: A French nationwide prospective multicenter study. *Arthritis Rheum* (2005) 52:3792–3800.
6. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, Yaici A, Weitzenblum E, Cordier JF, Chabot F, Dromer C, Pison C, Reynaud-Gaubert M, Haloun A, Laurent M, Hachulla E, Simonneau G. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med* (2006) 173:1023–1030.
7. Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJV, Caballero L, Stewart S. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* (2007) 30:104–109.
8. Duffels MGJ, Engelfriet PM, Berger RMF, van Loon RLE, Hoendermis E, Vriend JWJ, van der Velde ET, Bresser P, Mulder BJM. Pulmonary arterial hypertension in congenital heart disease: an epidemiologic perspective from a Dutch registry. *Int J Cardiol* (2007) 120:198–204.
9. Condliffe R, Kiely DG, Gibbs JS, Corris PA, Peacock AJ, Jenkins DP, Hodgkins D, Goldsmith K, Hughes RJ, Sheares K, Tsui SSL, Armstrong IJ, Torpy C, Crackett R, Carlin CM, Das C, Coghlan JG, Pepke-Zaba J. Improved outcomes in medically and surgically treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension patients. *Am J Respir Crit Care Med* (2008) 177:1122–1127

10. Preston IR, Hill NS. Evaluation and management of pulmonary hypertension in systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol* 2003; 15: 761–5.
11. Denton CP, Black CM. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis. *Rheum Dis Clin North Am* 2003; 29: 335–49.
12. Gibbs JSR, Higenbottam TW for the British Cardiac Society Guidelines and Medical Practice Committee. Recommendations on the management of pulmonary hypertension in clinical practice. *Heart* 2001; 86 (Supl I): i1–i13.
13. Rich S (ed.). World Health Organisation: primary pulmonary hypertension—executive summary, World Symposium, Primary Pulmonary Hypertension 1998.
14. Keogh AM, McNeil KD, Williams T, et al. Pulmonary arterial hypertension: a new era in management. *MJA* 2003; 178: 564–7.
15. Hubert M, Morrell NW, Archer SL, et al. Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: S13–S24
16. Delgado JF, Conde E, Sanchez V, Lopez-Rios F, Gomez-Sanchez MA, Escribano P, Sotelo T, Gomez de la Camara A, Cortina J, de la Calzada CS. Pulmonary vascular remodeling in pulmonary hypertension due to chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* (2005) 7:1011–1016.
17. Oudiz RJ. Pulmonary hypertension associated with left-sided heart disease. *Clin Chest Med* (2007) 28:233–241.
18. Lang IM. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension—not so rare after all. *N Engl J Med* (2004) 350:2236–2238
19. Palevsky HI, Schloo BL, Pietra GG, et al. Primary pulmonary hypertension. Vascular structure, morphometry and responsiveness to vascular agents. *Circulation* 1989; 80: 1207–21.
20. Rubin LJ. Therapy of pulmonary hypertension: the evolution from vasodilators to antiproliferative agents. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 1308–9.
21. Kamata S, Kamiyama M, Usui N, et al. Is adrenomedullin involved in the pathophysiology of persistent pulmonary hypertension of the newborn? *Pediatr Surg Int* 2004; 20: 24–6.
22. Ono F, Nagaya N, Okamura H, et al. Effect of orally active prostacyclin analogue on survival in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension without major vessel obstruction. *Chest* 2003; 123:1583–8.
23. Galie N, Manes A, Branzi A. Emerging medical therapies for pulmonary arterial hypertension. *Prog Cardiovasc Dis* 2003; 45: 213–24

24. Nagaya N, Sasaki N, Ando M, et al. Prostacyclin therapy before pulmonary thromboendarterectomy in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2003; 123: 338–43
25. Channick RN, Rubin LJ. New and experimental therapies for pulmonary hypertension. *Clin Chest Med* 2001; 3: 539–45.
26. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 1988; 332: 411–15.
27. Kim NHS, Rubin LJ. Endothelin in health and disease: endothelin receptor antagonists in the management of pulmonary arterial hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol Therapeut* 2002; 7: 9–19.
28. Levin ER, Epstein FH (ed.). Mechanisms of disease: endothelins. *N Engl J Med* 1995; 333: 356–63.
29. Roux S, Breu V, Ertel SI, Clozel M. Endothelin antagonism with bosentan: a review of potential applications. *J Mol Med* 1999; 77: 364–76.
30. Giaid A, Yanagisawa M, Langleben D et al. Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1993; 328:1732–9.
31. Galiè N, Grigioni F, Bacchi-Reggiani L et al. Relation of endothelin-1 to survival in patients with primary pulmonary hypertension. *Eur J Clin Invest* 1996; 26: 273.
32. Sullivan CC, Du L, Chu D, et al. Induction of pulmonary hypertension by an angiopoietin 1/TIE2/serotonin pathway. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 12331–66.
33. Hartness ME, Brazier SP, Peers C, et al. Post-transcriptional control of human maxiK potassium channel activity and acute oxygen sensitivity by chronic hypoxia. *J Biol Chem* 2003; 278: 51422–32.
34. Mandegar M, Remillard CV, Yuan JX. Ion channels in pulmonary arterial hypertension. *Prog Cardiovasc Dis* 2002; 45: 81–114.
35. Mandegar M, Yuan JX. Role of K⁺ channels in pulmonary hypertension. *Vasc Pharmacol* 2002; 38: 25–33
36. Meluzin J, Spinarova L, Bakala J, et al. Pulsed Doppler tissue imaging of the velocity of tricuspid annular systolic motion; a new, rapid, and noninvasive method of evaluating right ventricular systolic function. *Eur Heart J* 2001; 22: 340–8.
37. Simmoneau G, Nazzareno G, Rubin LJ, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43 (Suppl S): 5S–12S.

38. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, Fishman AP, Goldring RM, Groves BM, Koerner SK. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med* (1987) 107:216–223.
39. Granton JT, Rabinovitch M. Pulmonary arterial hypertension in congenital heart disease. *Cardiol Clin* 2002; 20: 441–57.
40. Nakamura M, Yoshida H, Naganuma Y, et al. Peripheral vasodilatory dysfunction in adult patients with congenital heart disease and severely elevated pulmonary vascular resistance. *Angiology* 2002; 53: 715–20.
41. Perloff JK, Hart EM, Greaves SM, et al. Proximal pulmonary arterial and intrapulmonary radiologic features of Eisenmenger syndrome and primary pulmonary hypertension. *Am J C Benjaminov FS, Prentice M, Sniderman KW, et al. Portopulmonary hypertension in decompensated cirrhosis with refractory ascites. Gut* 2003; 52: 1355–62.
42. Benjaminov FS, Prentice M, Sniderman KW, et al. Portopulmonary hypertension in decompensated cirrhosis with refractory ascites. *Gut* 2003; 52: 1355–62.
43. MacGregor AJ, Canavan R, Knight C, et al. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: risk factors for progression and consequences for survival. *Rheumatology* 2001; 40: 453–9.
44. Fuster V, Steele PM, Edwards WD, et al. Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis. *Circulation* 1984; 70: 580–7.
45. Kanemoto N. Natural history of pulmonary hemodynamics in primary pulmonary hypertension. *Am Heart J* 1987; 114: 407–13.
46. Eysmann SB, Palevsky HI, Reichek N, et al. Two-dimensional and Doppler echocardiographic and cardiac correlates of survival in primary pulmonary hypertension. *Circulation* 1989; 80: 353–60.
47. Barst RJ, McGoon M, Torbicki A, et al. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43 (Suppl S): 40–47S.
48. Denton CP, Cailes JB, Phillips GD, et al. Comparison of Doppler echocardiography and right heart catheterisation to assess pulmonary hypertension in systemic sclerosis. *Br J Rheum* 1997; 36: 239–43.
49. Yock P, Popp R. Noninvasive estimation of right ventricular systolic pressure by Doppler ultrasound in patients with tricuspid regurgitation. *Circulation* 1994; 70: 657.
50. Mukerjee D, St George D, Knight C, et al. Echocardiography and pulmonary function as screening tests for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Rheumatology* 2004; 43: 461–6.

51. Bittner V, Weiner DH, Yusuf S, et al. Prediction of mortality and morbidity with a 6-minute walk test in patients with left ventricular dysfunction. *JAMA* 1993; 270: 1702–7.
52. Paakko P, Sutinen S, Remes M, et al. A case of pulmonary vascular occlusive disease: comparison of post-mortem radiography and histology. *Histopathology* 1985; 9: 253–62.
53. Kanemoto N. Natural history of pulmonary hemodynamics in primary pulmonary hypertension. *Am Heart J* 1987; 114: 407–13.
54. Kaul S, Tei C, Hopkins JM. Assessment of rightventricular function using two-dimensional echocardiography. *Am Heart J* 1984; 107: 526–31. Kim NH, Channick RN, Rubin LJ. Successful withdrawal of long-term epoprostenol therapy for pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2003; 124: 1612–15.
55. Feigenbaum H. *Echocardiography*, 6th ed. Lippincott: Williams and Wilkins, 2005.
56. Bittner V, Weiner DH, Yusuf S, et al. Prediction of mortality and morbidity with a 6-minute walk test in patients with left ventricular dysfunction. *JAMA* 1993; 270: 1702–7.
57. Nazzareno G, Seeger W, Naeije R, et al. Comparative analysis of clinical trials and evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43 (Suppl S): S76–88.
58. Eidem BW, O’Leary PW, Tei C, et al. Usefulness of the myocardial performance index for assessing right ventricular function in congenital heart disease. *Am J Cardiol* 2000; 86: 654–8. Ishii M, Eto G, Tei C, et al. Quantitation of the global right ventricular function in children with normal heart and congenital heart disease: a right ventricular myocardial performance index. *Pediatr Cardiol* 2000; 21: 416–21.
59. Yeo TC, Dujardin KS, Tei C, et al. Value of a Dopplerderived index combining systolic and diastolic time intervals in predicting outcome in primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 1998; 81: 1157–61.
60. Burgess MI, Mogulkoc N, Bright-Thomas RJ, et al. Comparison of echocardiographic markers of right ventricular function in determining prognosis in chronic pulmonary disease. *J Am Soc Echocardiogr* 2002; 15: 633–9.
61. Nishimura E, Ikeda S, Naito T, et al. Evaluation of right-ventricular function by Doppler echocardiography in patients with chronic respiratory failure. *J Int Med Res* 1999; 27: 65–73.
62. Geva T, Powell AJ, Crawford EC, et al. Evaluation of regional differences in right ventricular systolic function by acoustic quantification echocardiography and cine magnetic resonance imaging. *Circulation* 1998; 98: 339–45.

63. Meluzin J, Spinarova L, Dusek L, et al: Prognostic importance of the right ventricular function assessed by Doppler tissue imaging. *Eur J Echocardiogr* 2003;4:262–271.
64. Anavekar NS, Gerson D, Skali H, Kwong Y, Yucel EK, Solomon SD (2007) 2-dimensional assessment of right ventricular function: an echocardiographic-MRI correlative study. *Echocardiography* 24:452–45
65. Anavekar NS, Skali H, Bourgoun M, Ghali JK, Kober L, Maggioni AP, McMurray JJV, Velazquez E, Califf R, Pfeffer MA, Solomon SD (2008) Usefulness of right ventricular fractional area change to predict death, heart failure, and stroke following myocardial infarction (from the VALIANT ECHO study). *Am J Cardiol* 101:607–612
66. Kukulski T, Hubbert L, Arnold M, Wranne B, Hatle L, Sutherland GR. Normal regional right ventricular function and its change with age: a Doppler myocardial imaging study. *J Am Soc Echocardiogr* 2000;13:194–204.
67. Galie N, Manes A, Palazzini M, Negro L, Romanazzi S, Branzi A. Pharmacological impact on right ventricular remodelling in pulmonary arterial hyper tension. *Eur Heart J* 2007;9:H68–74.
68. Dias CA, Assad RS, Caneo LF, Abduch MC, Aiello VD, Dias AR. Reversible pulmonary trunk banding. II: an experimental model for rapid pulmonary ventricular hypertrophy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;124:999–1006.
69. Gomez A, Bialostozky D, Zajarias A, Santos E, Palomar A, Martínez ML et al. Right ventricular ischemia in patients with primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1137–42.
70. Lowes BD, Minobe W, Abraham WT, Rizeq MN, Bohlmeier TJ, Quaife RA et al. Changes in gene expression in the intact human heart. Downregulation of α -myosin heavy chain in hypertrophied, failing ventricular myocardium. *J Clin Invest* 1997;100:2315–24.
71. Abraham WT, Raynolds MV, Gottschall B, Badesch DB, Wynne KM, Groves BM et al. Importance of angiotensin-converting enzyme in pulmonary hypertension. *Cardiology* 1995;86:9–15.
72. Chen EP, Craig DM, Bittner HB, Davis RD, Van Trigt P. Pharmacological strategies for improving diastolic dysfunction in the setting of chronic pulmonary hypertension. *Circulation* 1998;97:1606–12.

73. Louie EK, Lin SS, Reynertson SI, Brundage BH, Levitsky S, Stuart S. Pressure and volume loading of the right ventricle have opposite effects on left ventricular ejection fraction. *Circulation* 1995;92:819–24.
74. Galie` N, Hinderliter AL, Torbicki A, Fourme T, Simonneau G, Pulido T et al. Effects of the oral endothelin-receptor antagonist bosentan on echocardiographic and Doppler measures in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1380–6.
75. Bristow MR, Zisman LS, Lowes BD, Abraham WT, Badesch DB, Groves BM et al. The pressure-overloaded right ventricle in pulmonary hypertension. *Chest* 1998;114:101–6S.
76. Boxt LM, Katz J, Kolb T, Czegledy FP, Barst RJ. Direct quantitation of right and left ventricular volumes with nuclear magnetic resonance imaging in patients with primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19:1508–15.
77. Shors SM, Fung CW, Francois CJ, et al. Accurate quantification of right ventricular mass at MR imaging by using cine true fast imaging with steady-state precession: study in dogs. *Radiology* 2004; 230: 383–8.
78. Markiewicz W, Sechtem U, Higgins CB. Evaluation of the right ventricle by magnetic resonance imaging. *Am Heart J* 1987; 113: 8–15
79. Alfakih K, Plein S, Bloomer T, et al. Comparison of right ventricular volume measurements between axial and short axis orientation using steady-state free precession magnetic resonance imaging. *J Magn Reson Imaging* 2003; 18: 25–32.
80. Alfakih K, Plein S, Thiele H, et al. Normal human left and right ventricular dimensions for MRI as assessed by turbo gradient echo and steady-state free precession imaging sequences. *J Magn Reson Imaging* 2003; 17: 323–9.
81. Helbing WA, Rebergen SA, Maliapaard C, et al. Quantification of right ventricular function with magnetic resonance imaging in children with normal hearts and with congenital heart disease. *Am Heart J* 1995; 130: 828–37.
82. Helbing WA, Bosch HG, Maliapaard C, et al. Comparison of echocardiographic methods with magnetic resonance imaging for assessment of right ventricular function in children. *Am J Cardiol* 1995; 76: 589–94.
83. Lorenz CH. The range of normal values of cardiovascular structures in infants, children, and adolescents measured by magnetic resonance imaging. *Pediatr Cardiol* 2000; 21: 37–46.

84. Tsutsui H, Uematsu M, Shimizu H, Yamagishi M, Tanaka N, Matsuda H, Miyatake K (1998) Comparative usefulness of myocardial velocity gradient in detecting ischemic myocardium by a dobutamine challenge. *J Am Coll Cardiol* 31:89–93
85. Armstrong G, Pasquet A, Fukamachi K, Cardon L, Olstad B, Marwick T (2000) Use of peak systolic strain as an index of regional left ventricular function: comparison with tissue Doppler velocity during dobutamine stress and myocardial ischemia. *J Am Soc Echocardiogr* 13: 731–737
86. Greenberg NL, Firstenberg MS, Castro PL, Main M, Travaglini A, Odabashian JA, Drinko JK, Rodriguez LL, Thomas JD, Garcia MJ (2002) Doppler-derived myocardial systolic strain rate is a strong index of left ventricular contractility. *Circulation* 105:99–105
87. Abraham TP, Nishimura RA, Holmes DR Jr, Belohlavek M, Seward JB (2002) Strain rate imaging for assessment of regional myocardial function: results from a clinical model of septal ablation. *Circulation* 105:1403–1406
88. Voigt JU, Nixdorff U, Bogdan R, Exner B, Schmiedehausen K, Platsch G, Kuwert T, Daniel WG, Flachskampf FA (2004) Comparison of deformation imaging and velocity imaging for detecting regional inducible ischaemia during dobutamine stress echocardiography. *Eur Heart J* 25:1517–1525.
89. Notomi Y, Lysyansky P, Setser RM, Shiota T, Popovic' ZB, Martin-Miklovic MG, Weaver JA, Oryszak SJ, Greenberg NL, White RD, Thomas JD: Measurement of Ventricular Torsion by Two-Dimensional Ultrasound Speckle Tracking Imaging. *Journal of the American College of Cardiology* 2005, 45:2034-2041.
90. Helle-Valle T, Crosby J, Edvardsen T, Lyseggen E, Amundsen BH, Smith HJ, Rosen BD, Lima JAC, Torp H, Ihlen H, Smiseth OA: New Noninvasive Method for Assessment of Left Ventricular Rotation: Speckle Tracking Echocardiography. *Circulation* 2005, 112:3149-3156.
91. Horn B, Schunk B (1981) Determining the optical flow. *Artif Intell* 17:185–203
92. Bohs LN, Trahey GE (1991) A novel method for angle independent ultrasonic imaging of blood flow and tissue motion. *IEEE Trans Biomed Eng* 38:280–286
93. Kjaergaard J, Sogaard P, Hassager C (2006) Quantitative echocardiographic analysis of the right ventricle in healthy individuals. *J Am Soc Echocardiogr* 19:1365–1372

94. Boissiere J, Gautier M, Machet MC, Hanton G, Bonnet P, Eder V (2005) Doppler tissue imaging in assessment of pulmonary hypertension induced right ventricle dysfunction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 289:H2450–H2455
95. Sade LE, Gulmez O, Eroglu S, Sezgin A, Muderrisoglu H (2007) Noninvasive estimation of right ventricular filling pressure by ratio of early tricuspid inflow to annular diastolic velocity in patients with and without recent cardiac surgery. *J Am Soc Echocardiogr* 20:982–988
96. Weidemann F, Jamal F, Sutherland GR, Claus P, Kowalski M, Hatle L, De Scheerder I, Bijnens B, Rademakers FE: Myocardial function defined by strain rate and strain during alterations in inotropic states and heart rate. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002,283:H792-H799.
97. Teske AJ, De Boeck BWL, Olimulder M, Prakken NH, Doevendans PA, Cramer MJM: Echocardiographic assessment of regional right ventricular function. A head to head comparison between 2D-strain and tissue Doppler derived strain analysis. *Journal of the American Society of Echocardiography* 2007.
98. Leitman M, Lysyansky P, Sidenko S, Shir V, Peleg E, Binenbaum M, Kaluski E, Krakover R, Vered Z: Two-dimensional strain-a novel software for real-time quantitative echocardiographic assessment of myocardial function. *Journal of the American Society of Echocardiography* 2004, 17:1021-1029.
99. Ingul CB, Torp H, Aase SA, Berg S, Stoylen A, Slordahl SA: Automated Analysis of Strain Rate and Strain: Feasibility and Clinical Implications. *Journal of the American Society of Echocardiography* 2005, 18:411-418
100. Gondi S, Dokainish H (2007) Right ventricular tissue Doppler and strain imaging: ready for clinical use? *Echocardiography* 24:522–532
101. Donal E, Roulaud M, Raud-Raynier P, De Bisschop C, Leclercq C, Derumeaux G, Daubert JC, Mabo P, Denjean A (2007) Echocardiographic right ventricular strain analysis in chronic heart failure. *Eur J Echocardiogr* 8:449–456
102. Pettersen E, Helle-Valle T, Edvardsen T, Lindberg H, Smith HJ, Smevik B, Smiseth OA, Andersen K (2007) Contraction pattern of the systemic right ventricle. *J Am Coll Cardiol* 49:2450–2456
103. Jamal F, Bergerot C, Argaud L, Loufouat J, Ovize M (2003) Longitudinal strain quantitates regional right ventricular contractile function. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 285:H2842–H2847

104. Vitarelli A, Conde Y, Cimino E, Stellato S, D'Orazio S, D'Angeli I, Nguyen BL, Padella V, Caranci F, Petroianni A, D'Antoni L, Terzano C (2006) Assessment of right ventricular function by strain Doppler echocardiography in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 27:268–275
105. Dambrauskaite V, Delcroix M, Claus P, Herbots L, D'hooge J, Bijnen B, Rademakers F, Sutherland GR (2007) Regional right ventricular dysfunction in chronic pulmonary hypertension. *J Am Soc Echocardiogr* 10:1172–1180
106. Kutty S, Deatsman SL, Melodee L, Nugent ML, Russell D, Frommelt PC (2008) Assessment of regional right ventricular velocities, strain, and displacement in normal children using velocity vector imaging. *Echocardiography* 25:294–307
107. McLaughlin VV, Genthner DE, Panella MM, Rich S. Reduction in pulmonary vascular resistance with long-term epoprostenol (prostacyclin) therapy in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med*(1998)338:273–277.
108. Mele D, Pasanisi G, Heimdal A, et al. Improved recognition of dysfunctioning myocardial segments by longitudinal strain rate versus velocity in patients with myocardial infarction. *J Am Soc Echocardiogr* 2004;17: 313-21
109. Leather HA, Ama R, Missant C, Rex S, Rademakers FE, Wouters PF. Longitudinal but not circumferential deformation reflects global contractile function in the right ventricle with open pericardium. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006;290:H2369–75.
110. Eyskens B, Ganame J, Claus P, Boshoff D, Gewillig M, Mertens L. Ultrasonic strain rate and strain imaging of the right ventricle in children before and after percutaneous closure of an atrial septal defect. *J Am Soc Echocardiogr* 2006;19: 994–1000.
111. Huez S, Vachiery JL, Unger P, Brimiouille S, Naeije R. Tissue Doppler imaging evaluation of cardiac adaptation to severe pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 2007;100:1473–8.
112. Hinderliter AL, Willis PW, Barst RL, Rich S, Rubin LJ, Badesch DB, Groves RC, Brundage BH, Koerner SK, Langleben D, et al, for the Primary Pulmonary Hypertension Study Group. Effects of long-term infusion of prostacyclin (epoprostenol) on echocardiographic measures of right ventricular structure and function in primary pulmonary hypertension. Primary Pulmonary Hypertension Study Group. *Circulation* 1997;95:1479–1489.

113. Rich S, Brundage BH. High-dose calcium channel-blocking therapy for primary pulmonary hypertension: evidence for long-term reduction in pulmonary arterial pressure and regression of right ventricular hypertrophy. *Circulation* 1987;76:135–141.
114. Ritchie M, Waggoner AD, Davila-Roman VG, Barzilai B, Trulock EP, Eisenberg PR. Echocardiographic characterization of the improvement in right ventricular function in patients with severe pulmonary hypertension after single-lung transplantation. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1170–1174
115. Giusca S, Dambrauskaite V, Scheurwegs C, D'hooge J, Claus P, Herbots L, Magro M, Rademakers F, Meyns B, Delcroix M, Voigt JU. Deformation Imaging Describes RV Function Better than Longitudinal Displacement of the Tricuspid Ring (TAPSE). *Heart*. 2009 Aug 30. [Epub ahead of print]
116. Kittipovanonth M, Bellavia D, Chandrasekaran K, Villarraga HR, Abraham TP, Pellikka PA. Doppler myocardial imaging for early detection of right ventricular dysfunction in patients with pulmonary hypertension. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008 Sep;21(9):1035-41.
117. Bahar Pirat, Marti L. McCulloch, William A. Zoghbi Evaluation of Global and Regional Right Ventricular Systolic Function in Patients With Pulmonary Hypertension Using a Novel Speckle Tracking Method. *Am J Cardiol* 2006;98:699–704)
118. Sandoval J, Bauerle O, Palomar A, et al. Survival in primary pulmonary hypertension. Validation of a prognostic equation. *Circulation* 1994;89: 1733–44.
119. McLaughlin VV, Presberg KW, Doyle RL, et al. Prognosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2004;126:78S–92S.
120. Utsunomiya H, Nakatani S, Okada T, Kanzaki H, Kyotani S, Nakanishi N, Kihara Y, Kitakaze M. A simple method to predict impaired right ventricular performance and disease severity in chronic pulmonary hypertension using strain rate imaging. *Int J Cardiol*. 2009 Sep 9. [Epub ahead of print]
121. Rajagopalan N, Simon MA, Shah H, Mathier MA, Candales LA. Utility of Right Ventricular Tissue Doppler Imaging: Correlation with Right Heart Catheterization
122. Di Salvo TG, Mathier M, Semigran MJ, et al: Preserved right ventricular ejection fraction predicts exercise capacity and survival in advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:1143–1153.
123. Lindqvist P, Olofsson BO, Backman C, Suhr O, Waldenstrom A. Pulsed

tissue Doppler and strain imaging discloses early signs of infiltrative cardiac disease: a study on patients with familial amyloidotic polyneuropathy. *Eur J Echocardiogr* 2006;7:22–30.

124. Kukulski T, Voigt JU, Wilkenshoff UM, Strotmann JM, Wranne B, Hatle L, Sutherland GR. A comparison of regional myocardial velocity information derived by pulsed and color Doppler techniques: an in vitro and in vivo study. *Echocardiography*. 2000 Oct;17(7):639-51.

