



T.C.  
EGE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI



**KALP TRANSPLANTASYON OLGULARINDA,  
SAĞ VENTRİKÜL SİSTOLİK FONKSİYONLARININ  
EKOKARDİYOGRAFI VE KARDİYAK MANYETİK  
REZONANS GÖRÜNTÜLEME PARAMETRELERİYLE  
KARŞILAŞTIRILMASI, EKOKARDİYOGRAFINİN  
DOĞRULUK VE GÜVENİLİRLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Evrim ŞİMŞEK**

**Danışman**

**Prof. Dr. Sanem NALBANTGİL**

**İZMİR**

**2012**

*Eşim Gökçen ve Kızım Umay'a*

# TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim sırasında  
bana emek veren, sevgi ve sabır gösteren,  
bilgi, deneyim ve manevi desteklerini benden esirgemeyen,  
her biri alanında söz sahibi, çok değerli tüm hocalarıma,  
ayrıca  
Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Cemil Gürgün'e  
Tez Danışmanı Hocam Prof. Dr. Sanem Nalbantgil'e  
ve  
tez çalışmam sırasında yardımlarını esirgemeyen  
Prof. Dr. Cahide Soydaş Çınar, Prof. Dr. Mehdi Zoghi, Prof. Dr. Meral Kayıkçıoğlu,  
Doç. Dr. Selen Bayraktaroğlu, Doç. Dr. Naim Ceylan, Dr. Aslı Davas'a  
ve  
asistan doktor arkadaşlarıma,  
koroner anjiyografi ve ekokardiyografi laboratuvarı ekiplerine,  
Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı'ndan  
Prof. Dr. Mustafa Özbaran, Prof. Dr. Tahir Yağdı, Doç. Dr. Çağatay Engin  
ve Hem. Sultan Karakula'ya,  
tüm hemşire ve manyetik rezonans görüntüleme teknisyeni arkadaşlara,  
bu süreçte daima yanımda olan Sevgili Eşim Gökçen Ömeroğlu Şimşek'e  
ve  
aileme  
sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

# İÇİNDEKİLER DİZİNİ

|                                                                                                             |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| TABLolar DİZİNİ .....                                                                                       | v   |
| ŞEKİLLER DİZİNİ.....                                                                                        | vi  |
| GRAFİKLER DİZİNİ.....                                                                                       | vi  |
| KISALTMALAR.....                                                                                            | vii |
| BÖLÜM I .....                                                                                               | 1   |
| 1.1 GİRİŞ.....                                                                                              | 1   |
| 1.2 GENEL BİLGİLER .....                                                                                    | 2   |
| 1.2.1 Kalp Nakli.....                                                                                       | 2   |
| 1.2.1.1 Tarihçe.....                                                                                        | 3   |
| 1.2.1.2 Epidemiyoloji.....                                                                                  | 1   |
| 1.2.1.3 Kalp Nakli Endikasyonları ve Kontrendikasyonları .....                                              | 7   |
| 1.2.1.4 Kalp Nakli Teknikleri .....                                                                         | 12  |
| 1.2.1.5 Kalp Nakli Sonrası Prognoz ile ilişkili Faktörler, Mortalite ve Morbidite ...                       | 14  |
| 1.2.1.5.1 Vericiye Bağlı Faktörler.....                                                                     | 17  |
| 1.2.1.5.2 Alıcıya Bağlı Faktörler .....                                                                     | 17  |
| 1.2.1.6 Allogreft Rejeksiyonu .....                                                                         | 22  |
| 1.2.1.7 Alogreft vaskülopatisi .....                                                                        | 23  |
| 1.2.2 Sağ Ventrikül Anatomi ve Fizyolojisi .....                                                            | 24  |
| 1.2.3 Sağ Ventrikülün Sistolik Fonksiyonlarının Ekokardiyografi ile<br>Değerlendirilmesi .....              | 27  |
| 1.2.3.1 Sağ Ventrikül Fraksiyonel Alan Değişimi (RV FAC) .....                                              | 28  |
| 1.2.3.2 Triküspid anüler düzlem sistolik hareketi (TAPSE) .....                                             | 29  |
| 1.2.3.3 Doku Doppler Görüntüleme .....                                                                      | 30  |
| 1.2.3.5 İzovolumetrik kontraksiyondaki miyokardiyal akselerasyon- İzovolumetrik<br>akselerasyon (İVA) ..... | 31  |
| 1.2.3.6 Sağ Ventrikül Miyokardiyal Performans İndeksi (RV MPI) .....                                        | 32  |
| 1.2.3.6 Strain ve Strain Rate Değerlendirme .....                                                           | 33  |
| 1.2.4 Kardiyak Manyetik rezonans Görüntüleme (MRG).....                                                     | 36  |
| BÖLÜM II .....                                                                                              | 38  |
| GEREÇ VE YÖNTEM .....                                                                                       | 38  |
| 2.1 Etik Kurul Onayı .....                                                                                  | 38  |
| 2.2 Araştırmanın Tipi.....                                                                                  | 38  |

|                                                                 |    |
|-----------------------------------------------------------------|----|
| 2.3 Araştırmanın Yeri ve Zamanı .....                           | 38 |
| 2.1.4 Araştırmanın Evreni ve Örneklem .....                     | 38 |
| 2.5 Veri Toplama Yöntemi.....                                   | 39 |
| 2.5.1 Ekokardiyografi .....                                     | 40 |
| 2.5.2 Kardiyak Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) .....        | 41 |
| 2.5.3 Endomiyokardiyal Biyopsi Ve Sağ Kalp Kateterizasyonu..... | 42 |
| 2.6 Bulguların Değerlendirilmesi .....                          | 42 |
| 2.7 Araştırma Süreci Ve Bütçe .....                             | 42 |
| BÖLÜM III .....                                                 | 43 |
| Bulgular .....                                                  | 43 |
| 3.1 Olguların Bazal Karakteristik özellikleri .....             | 43 |
| 3.2 Ekokardiyografi .....                                       | 44 |
| 3.3 Kardiyak MRG.....                                           | 46 |
| 3.4 Endomiyokardiyal Biyopsi .....                              | 46 |
| 3.4 Korelasyon Analizleri.....                                  | 47 |
| BÖLÜM IV .....                                                  | 54 |
| Tartışma .....                                                  | 54 |
| Bölüm V.....                                                    | 59 |
| Sonuç ve Öneriler.....                                          | 59 |
| Bölüm VI.....                                                   | 60 |
| Araştırmanın Kısıtlılıkları .....                               | 60 |
| Bölüm VII.....                                                  | 61 |
| 7.1 Özet .....                                                  | 61 |
| 7.1 Abstract.....                                               | 63 |
| Bölüm VIII.....                                                 | 65 |
| Kaynaklar .....                                                 | 65 |

## TABLolar DİZİNİ

|                                                                                      |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tablo 1 Kalp Nakli endikasyonları .....                                              | 6  |
| Tablo 2 UNOS Kalp nakli için açıl çağrı sınıflaması.....                             | 7  |
| Tablo 3 Kalp Nakli için kontrendike durumlar .....                                   | 8  |
| Tablo 4 Bir yıllık mortaliteye etki eden faktörler .....                             | 19 |
| Tablo 5 ISHLT kriterlerine göre rejeksiyon sınıflaması .....                         | 23 |
| Tablo 6 Olguların bazak karakteristik özellikleri I.....                             | 43 |
| Tablo 7 Olguların bazal karakteristik özellikleri II.....                            | 44 |
| Tablo 8 Sol Ventrikül ekokardiyografi değerleri .....                                | 44 |
| Tablo 9 Sağ ventrikül 2b ekokardiyografi değerleri.....                              | 45 |
| Tablo 10 Sağ ventrikül'ün doku Doppler ekokardiyografi ile ölçülen parametreleri.... | 45 |
| Tablo 11 MR RVEF, sistol - diyastol sonu hacimleri ve çapları .....                  | 46 |
| Tablo 12 Olguların endomiyokardiyal biyopsi sonuçları .....                          | 46 |
| Tablo 13 Sağ ventrikül strain, strain rate ve bazal S' değerleri.....                | 47 |
| Tablo 14 MR RVEF ve RVFAC ilişkisi .....                                             | 47 |
| Tablo 15 MR RVEF ile diğer ekokardiyografi parametrelerinin ilişkisi .....           | 48 |
| Tablo 16 "Normal" kalp nakli olgularının MR RVEF değeri.....                         | 50 |
| Tablo 17 "Normal" olguların BSA'ya göre düzeltilmiş MRG değerleri.....               | 52 |
| Tablo 18 "Normal" olguların RV ekokardiyografi değerleri I .....                     | 52 |
| Tablo 19 "Normal" olguların RV ekokardiyografi değerleri II .....                    | 53 |

## ŞEKİLLER DİZİNİ

|                                                                                                                                     |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Şekil 1 Heterotopik kalp nakli .....                                                                                                | 15 |
| Şekil 2 Biatrilyal anostomoz .....                                                                                                  | 15 |
| Şekil 3 Bikaval Anostomoz .....                                                                                                     | 15 |
| Şekil 4 Sağ ventrikülün A) Sol ventriküle göre konumu B) RV'nin üç anatomik bölümü<br>C) LV-RV miyokardiyal kas tabakaları .....    | 25 |
| Şekil 5 RVFAC ölçülmesi .....                                                                                                       | 29 |
| Şekil 6 TAPSE ölçülmesi.....                                                                                                        | 30 |
| Şekil 7 Renkli doku Doppler ile RV serbest duvar bazalinin sistol ve diyastol<br>sırasındaki hızları.....                           | 31 |
| Şekil 8 Pulsed Wave Doku Doppler ile RV serbest duvar bazalinin sistol ve diyastol<br>sırasındaki hızları.....                      | 31 |
| Şekil 9 İVA ölçülmesi.....                                                                                                          | 32 |
| Şekil 10 RDD ile RVMPİ ölçülmesi.....                                                                                               | 33 |
| Şekil 11 Speckle takip yöntemi ile RV tepe sistolik strain ve strain rate ölçülmesi ....                                            | 35 |
| Şekil 12 A) Kardiyak MRG ile RV EF hesaplanması, B) MRG'de RV için disk<br>sumasyon metodunun üç boyutlu yapılandırılmış şekli..... | 37 |

## GRAFİKLER DİZİNİ

|                                                                                                                                                                         |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Grafik 1 Yıllara göre ISHLT'ye bildirilen kalp nakli sayıları .....                                                                                                     | 4  |
| Grafik 2 Kalp nakli etiyolojilerinin dağılımı (2005-2009) .....                                                                                                         | 5  |
| Grafik 3 Kalp nakli hastalarının dönemlere göre median sağkalımı.....                                                                                                   | 14 |
| Grafik 4 İlk yıldan sonra kalp nakli hastalarında dönemlere göre median sağkalım                                                                                        | 16 |
| Grafik 5 Kalp nakli etiyolojilerine göre median sağkalım .....                                                                                                          | 18 |
| Grafik 6 Kalp nakli sonrası geçen süreye göre mortalite nedenleri ve yüzdeleri ....                                                                                     | 20 |
| Grafik 7A) RV farklı önyüklerdeki basınç hacim halkaları 7B) LV farklı önyüklerde<br>basınç hacim halkaları 7C) RV'nin ve LV'nin farklı ardyüke atım hacmi yanıtları .. | 26 |
| Grafik 8 Araştırma tasarımı .....                                                                                                                                       | 40 |
| Grafik 9A) RVFAC MR RVEF ilişkisi 9B) MR RVEF ile TAPSE ilişkisizliği .....                                                                                             | 49 |
| Grafik 10 RVEF $\leq 50$ ve $>50$ için ROC eğrileri .....                                                                                                               | 49 |
| Grafik 11 MR RVEF $< 45$ ve $\geq 45$ için ROC eğrileri.....                                                                                                            | 51 |

## KISALTMALAR

|         |                                                     |
|---------|-----------------------------------------------------|
| MRG     | : Manyetik rezonans görüntüleme                     |
| RV      | : Sağ Ventrikül                                     |
| LV      | : Sol ventrikül                                     |
| RVEF    | : Sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu                |
| LVEF    | : Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu                |
| ICD     | : Implantable cardioverter defibrilator             |
| KRT     | : Kardiyak resenkronizasyon tedavisi                |
| DM      | : Diyabetes Mellitus                                |
| HT      | : Hipertansiyon                                     |
| PRA     | : Reaktif antijen paneli                            |
| İABP    | : İntra-aortik balon pompası                        |
| ECMO    | : Ekstra korporeal membran oksijeneratörü           |
| LVAD    | : Sol ventrikül destek cihazı                       |
| VKİ     | : Vucut kitle indeksi                               |
| UNOS    | : Organ paylaşımı için birleşik ağ                  |
| NYHA    | : New York Kalp Derneği                             |
| ACE inh | : Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü          |
| HFSS    | : Kalp yetersizliği sağkalım skoru                  |
| SHFM    | : Seattle kalp yetersizliği modeli                  |
| PVR     | : Pulmoner vasküler rezistans                       |
| PH      | : Pulmoner hipertansiyon                            |
| PAP     | : Pulmoner arter basıncı , S: sistolik, M: ortalama |
| PCWP    | : Pulmoner kapiller saptama basıncı                 |
| TPG     | : Transpulmoner gradient                            |
| CMV     | : Sitomegalovirüs                                   |
| RAP     | : Sağ atriyal basınç                                |

|       |                                                                  |
|-------|------------------------------------------------------------------|
| LAP   | : Sol atriyal basınç                                             |
| RVFAC | : Sağ ventrikül fraksiyonel alan değişimi                        |
| TAPSE | : Triküspid anüler düzlem sistolik hareketi                      |
| İVA   | : İzovolumetrik akselerasyon                                     |
| IVKZ  | : İzovolümetrik kontraksiyon zamanı                              |
| İVRZ  | : İzovolümetrik relaksasyon zamanı                               |
| EZ    | : Ejeksiyon zamanı                                               |
| RVMPİ | : Sağ ventrikül miyokardiyal performans indeksi                  |
| HLA   | : İnsan lenfosit antijeni                                        |
| APC   | : Antijen sunucu hücre                                           |
| RDD   | : Renkli doku Doppler                                            |
| PWDD  | : Pulsed wave doku Doppler                                       |
| ROC   | : Receiver-operator characteristic                               |
| DKMP  | : Dilate kardiyomyopati                                          |
| TY    | : Triküspid kapak yetmezliği                                     |
| HAPPY | : Türkiye kalp yetersizliği prevalans ve prediktörleri çalışması |
| MESA  | : Multi-etnik ateroskleroz çalışması                             |
| EAA   | : Eğri altı alan                                                 |

# BÖLÜM I

---

## 1.1 GİRİŞ

Kalp yetersizliği ülkemizde ve dünyada giderek artan önemli bir sağlık sorunudur.<sup>1,2</sup> Mevcut ilaç ve cihaz tedavilerine rağmen mortalitesi hala yüksektir. Kalp nakli ise tedaviye dirençli kalp yetersizliğinde altın standart tedavi şeklidir. Kalp naklinin ilk yapıldığı 1967 yılından itibaren önemli yol katedilmiştir. Günümüzde kalp nakli hastalarında median sağkalım 11 yıla ulaşmıştır.<sup>3</sup> Sağ kalp yetersizliği kalp nakli sonrası erken ve geç dönemde sağkalımı etkileyen önemli bir patolojidir.<sup>3,4</sup> Sağ kalp fonksiyonları pre-peri ve post operatif dönemde yakından takip edilmelidir.

Sağ ventrikül geçmiş yıllarda pasif bir boşluk olarak değerlendirilmekteydi. Ayrıca sol ventrikül üzerine yapılmış bir çok çalışma olmasına rağmen göre sağ ventrikül ile ilgili yapılmış çalışma sayısı çok azdır. Son zamanlarda çeşitli hastalıklarda sağ ventrikülün önemi fark edildikçe bu konudaki çalışma sayısı da artmaktadır. Ancak sağ ventrikülün karmaşık anatomik yapısı ve fizyolojisi araştırmalarda kısıtlılıklara neden olmaktadır.

Ekokardiyografi günümüz kardiyolojisinin en önemli tanı araçlarından birisidir. Ulaşılabilir ve hızlı sonuç alınması en önemli avantajıdır. Ancak günümüzde rutin uygulamada kullanılan ekokardiyografi teknikleri (İki boyutlu ekokardiyografi, M-mode ekokardiyografi, doku Doppler görüntüleme, strain ve strain rate değerlendirme) karmaşık anatomik yapısı nedeniyle, mermi – elipsoid şekilli sol ventriküle göre modellenemeyen, sağ ventrikülü değerlendirmede kısıtlılıklar içermektedir. Üç boyutlu karmaşık bir yapının sadece iki boyutlu incelenmeye çalışılması temel sorunu oluşturmaktadır. Normal insanlarda ve diğer hasta gruplarında sağ ventrikülü inceleyen çalışma sayısı kısıtlıyken bu sayı kalp nakli hastalarında daha da azdır.

Kardiyak manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tekniği radyasyon içermemesi ve ekojenite gibi bir kısıtlılığı olmaması açısından önemli bir görüntüleme yöntemidir. Maliyetinin yüksek olması ve sağ ventrikülün kantitatif olarak incelenmesinin oldukça zaman alıcı bir yöntem olması kullanımını kısıtlamaktadır. Fakat sağ ventrikülü değerlendirmedeki etkinliği ve güvenilirliği kanıtlanmıştır.<sup>5-7</sup>

Günümüzde sağ ventrikülün sistolik fonksiyonlarını değerlendirmede altın standart yöntem olarak kullanılmaktadır.

Kalp nakli hastalarında sağ ventrikül sistolik fonksiyonlarını değerlendirmede kardiyak manyetik rezonans görüntüleme ile ekokardiyografi parametrelerinin karşılaştırıldığı bir çalışma yoktur.

Sağ ventrikülün sistolik fonksiyonlarını değerlendirmede ekokardiyografinin güvenilirliğini değerlendirmek için bu araştırma tasarlanmıştır. Çünkü ekokardiyografinin kardiyak MRG'ye göre güvenilirliğinin kanıtlanması durumunda kalp nakli hastalarına MRG gibi maliyeti yüksek bir tetkik yapılmasını önlenecek ve hastaların takibinde ekokardiyografi ışığında tanı ve tedavide daha emin adımlar atılabilecektir.

Tüm bu gerekçelerle Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp Nakli Polikliniği'ne olağan endomiyokardiyal biyopsi tetkiki için başvuran ardışık hastaların araştırmaya dahil edilmesi, sağ ventrikül sistolik fonksiyonlarının yük durumu değişikliklerine hassas olması nedeniyle aynı gün içerisinde ekokardiyografi, kardiyak MRG, endomiyokardiyal biyopsi ve sağ kalp kateterizasyonu uygulanması ardından kardiyak MRG ile ölçülen sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (RVEF) ile ekokardiyografiden elde edilen sağ ventrikül sistolik parametrelerinin karşılaştırılması planlandı.

## **1.2 GENEL BİLGİLER**

### **1.2.1 Kalp Nakli**

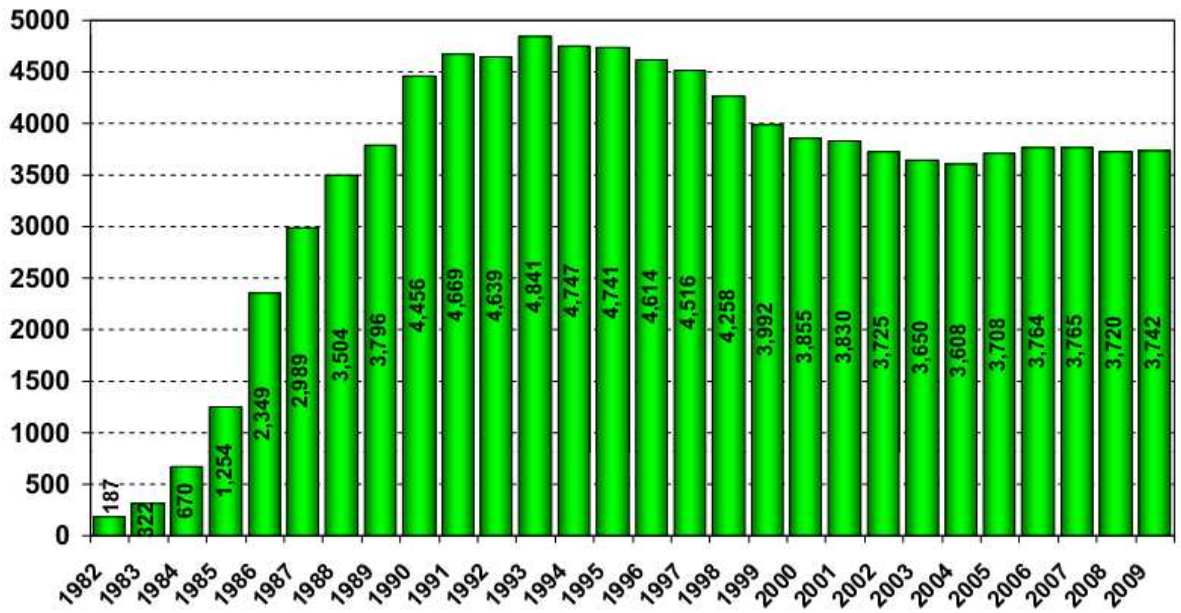
Kalp yetersizliği giderek büyüyen önemli bir halk sağlığı sorunudur. Amerika Kardiyoloji Derneği verilerine göre Amerika Birleşik Devletleri'nde toplam beş milyon sekiz yüz bin, dünyada ise yaklaşık 28 milyon kalp yetersizliği hastası bulunmaktadır.<sup>2</sup> Ülkemizde ise HAPPY (Heart Failure Prevalans and Predictors in Turkey) çalışması verilerine göre kalp yetersizliği bulunan ve kalp yetersizliği için risk altında olan dört milyon kişi bulunmaktadır.<sup>1</sup> Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitorleri, betablokerler gibi medikal tedavi ya da implante edilen defibrilatörler (ICD - Implantable cardioverter defibrillator) , kardiyak resenkronizasyon tedavileri (KRT) gibi cihaz tedavilerine rağmen mortalite azaltılmış ancak önlenememiştir. Kalp nakli

ise son evre kalp yetersizliği hastaları için altın standart tedavidir. Özellikle rejeksiyon, enfeksiyon ve immun supresyon alanlarında gerçekleşen ilerlemeler ile önceleri deneysel bir işlem olarak görülen kalp nakli günümüzde dünyada birçok merkezde rutin olarak uygulanabilen bir işlem haline gelmiştir.

### **1.2.1.1 Tarihçe**

İlk heterotopik kalp nakli, nakil cerrahisinin babası olarak bilinen Fransız cerrah Alexis Carel ve Charles Guthrie tarafından 1905'te köpek üzerinde gerçekleştirilmiştir.<sup>8</sup> 1930'lu yıllarda Frank Mann heterotopik kalp nakli üzerinde çalışmalara devam etmiş, allograft rejeksiyonu tanımlamıştır. Mann'a göre rejeksiyon alıcı ve verici arasındaki biyolojik uyumsuzluğa bağlı gerçekleşen, nakledilen miyokarttaki artmış lökosit infiltrasyonu sonucu gerçekleşmektedir.<sup>9</sup> 1946 yılında Rus Bilim insanı Vladimir Demikohov köpekler üzerinde ilk intratorasik heterotopik kalp naklini gerçekleştirmiş ardından da kalp – akciğer ve sadece akciğer nakillerinin de teknik olarak mümkün olduğunu göstermiştir.<sup>10</sup> 1958'de Mauricio Goldberg, Edgar Berman ve Leonard Akman kardiyopulmoner bypass ve doğrudan sol atriyal anostomoz tekniğini kullanarak köpek üzerinde ilk ortotopik kalp naklini gerçekleştirmişlerdir.<sup>11</sup> Russel Brock ve Henry Cass atriyal anostomoz tekniğini geliştirirken; Keith Reemtsma 1962 ve 1964 yıllarındaki çalışmaları ile metoteraksat ve azotiopürin tedavisi ile sağkalımın uzatılabileceğini göstermiştir.<sup>12 13</sup> 1960'ın ilk yarısında Norman Shumway ve Richard Lower hipotermi, kardiyopulmoner bypass ve atriyal güdük anostomoz tekniklerini kullanarak köpekler üzerinde heterotopik kalp nakli işlemini geliştirmiş<sup>14</sup> ve 1965'te homograft rejeksiyonunu önlemek için azotiopürin ve 6-merkaptopürin kullanarak greft ömrünü 250 güne kadar uzatmayı başarmışlardır.<sup>15</sup> Dünyada ilk insan ortotopik kalp nakli ise 1964 yılında James Hardy tarafından xenograft kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Alıcı 68 yaşında bir erkek hasta iken verici bir şempanzeydi. Shumway'ın tekniğini kullanan Hardy, teknik olarak operasyonu başarıyla tamamlamış olsa da verici olan şempanze kalbi alıcı dolaşım yükünü kaldıramamış ve hasta işlem sonrası birkaç saat içinde kaybedilmiştir.<sup>16</sup> İnsandan insana (allograft) ilk ortotopik kalp nakli ise Güney Afrikalı cerrah Christian Barnard tarafından 3 Aralık 1967'de Cape Town'da gerçekleştirilmiştir. Alıcı son dönem kalp yetersizliğindeki 58 yaşında bir erkek hastaydı ve pseudomonas pnomonisi nedeniyle nakilden 18 gün sonra kaybedilmiştir.<sup>17</sup> Bu başarının ardından 20 ay içinde 56 ekip 143 kalp nakli gerçekleştirmiş ancak bu hastalardan 21 tanesi

altı aydan fazla sağkalım gösteremiştir. İşlem sonrası yeterli sağkalımın sağlanamaması nedeniyle kalp nakli yapılan merkez sayısı 1970'lerin başında 10'a kadar düşmüştür. 1973 yılında Philip Caves tarafından transvenöz endomiyokardiyal biyopsi tekniği geliştirilmesi ile allograft rejeksiyonun gerçek anlamda izlenmesi sağlanmıştır.<sup>18</sup> Harvard Üniversitesi Tıp Fakültesi tarafından beyin ölümü tanımının yapılması ile kalp nakli için verici sağlanması konusunda önemli bir etik sorunu ortadan kaldırmıştır.<sup>19</sup> Siklosporinin 1981'de klinik olarak kullanıma girmesiyle greft ömrü uzamış, hasta sağkalımında dramatik iyileşmeler gerçekleşmiş ve bu tarihten itibaren gelişmeler daha da hızlanarak günümüze kadar gelinmiştir.<sup>20 21</sup>



**Grafik 1 Yıllara göre ISHLT'ye bildirilen kalp nakli sayıları (3'no'lu kaynaktan uyarlanmıştır.)**

### 1.2.1.2 Epidemiyoloji

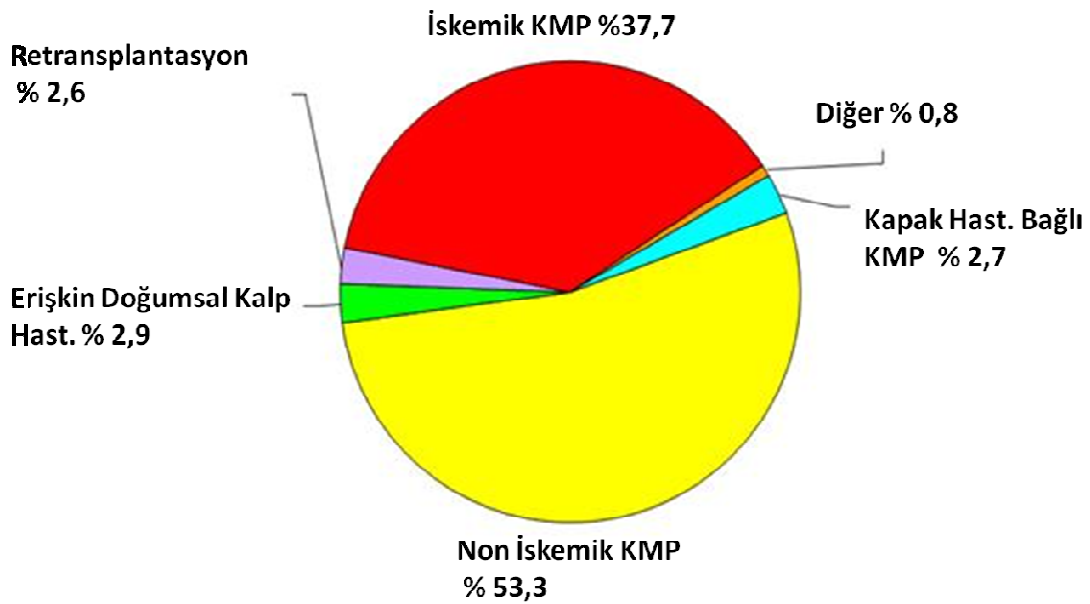
Günümüzde kalp nakli ile ilgili verilerin büyük bir kısmı, dünyada yapılan kalp ve akciğer nakillerinin önemli bir kısmının bildirildiği kayıtların oluşturulduğu Uluslararası Kalp Akciğer Nakli Derneği (ISHLT:International Society for Heart and Lung Transplantation) verilerinden elde edilmektedir. ISHLT, 1981 yılında 15 kardiyolog ve kalp damar cerrahından oluşan bir dernek iken günümüzde kardiyolog ve kalp damar cerrahlarının yanında anesteziistlerden doku mühendislerine kadar birçok disiplinden profesyonellerin yer aldığı bir dernek haline gelmiştir.

Amerika Birleşik Devletleri'nde gerçekleştirilen nakillerin ISHLT kayıtlarına bildirilmesi zorunlu iken birçok ülkede böyle bir zorunluluk yoktur ve merkezler gönüllülük esasına dayanarak bu kayıtlara gerçekleştirdikleri olguları ve diğer bilgileri bildirmektedirler. 2011 yılı kayıtlarında toplam 388 kalp nakli merkezi yer almaktadır.<sup>3</sup>

Yıllara göre ISHLT'ye bildirilen kalp nakli yapılan erişkin hasta sayıları incelendiğinde 1982'de bildirilen olgu sayısı 187 iken bu sayı 1990'larda yaklaşık 4800 olgu/yıl ile tepe noktasına ulaşmış ancak 2000'den itibaren yaklaşık 3700 olgu/yıl sayısına gerilemiştir( Grafik 1). 2009 yılında 3742 kalp nakli bildirilmiştir. Tahmini olarak bu kayıtların dünya çapındaki kalp nakillerinin %66'sını temsil ettiği düşünülmektedir.<sup>22</sup>

Bildirilen olgu sayılarındaki nakil merkezlerinin ağırlığı incelendiğinde: Merkezlerin %39'unda yılda 10-19 nakil gerçekleştirilmiş ve bu merkezler bildirilen olguların %33'ünü bildirmiştir. Merkezlerin %21'inde ise yılda 20'den fazla nakil yapılmış ve bildirilen olguların yarısı bu merkezlerde gerçekleştirilmiştir.<sup>3</sup>

Son beş yılın istatistikleri göz önüne alındığında kalp nakli yapılan hastalıkların başında %53.3 ile Non-İskemik kardiyomiyopati( KMP ) yer almaktadır. Onu sırasıyla %33.7 ile iskemik kardiyomiyopati, %2.9 ile erişkin doğumsal kalp hastalıkları, %2.7 ile kalp kapak hastalıkları, %2.6 ile tekrarlanan kalp nakli izlemektedir<sup>3</sup>(Grafik 2).



**Grafik 2 Kalp nakli etiyolojilerinin dağılım (2005-2009) ( 3 no'lu kaynaktan uyarlanmıştır.)**

Nakil yapılan hastaların ortalama yaşı 54'tür. Ortalama yaş değişmemekle birlikte son on yılda yaş dağılımının giderek genişlediği özellikle 60-70'li yaşlardaki hastalara daha fazla oranda kalp nakli yapıldığı izlenmektedir. Yaşın dışında son on yılda ek hastalığı olan ve nakil yapılan hasta sayısı da artmaktadır. Alıcıların %23'ünde diyabetes mellitus (DM) ve %41'inde hipertansiyon (HT) mevcuttur. Hastaların çoğunluğunu non-iskemik kardiyomiyopatisi olanlar oluştursa da %43'ünde daha önce kardiyak cerrahi işlem gerçekleştirilmiştir. İmmun duyarlılaşma gerçekleşmiş olan hasta sayısı da giderek artmakta ve olguların %12'sinde %10'un üstünde PRA (Panel Reactive Antibody- Reaktif Antikor Paneli) oranları bulunmaktadır. Median allograft iskemik süresi ise artmıştır ( yaklaşık 3.0 ± 1.5 saat). Ocak 2002 ile haziran 2010 arasında hastaların ortalama %19'u sol ventrikül destek cihazı ile kalp nakline giderken sadece 2009 yılında bu oran %30'a ulaşmıştır.<sup>3</sup> Vericilerin demografik özellikleri incelendiğinde 1990'larda verici ortalama yaşı 27 ve vericilerin sadece %4'ü 50 - 60 yaş arasında iken 2009 yılında ortalama verici yaşı 35 ve vericilerin %14'ü 50 - 60 yaş grubundadır. Sadece Avrupa ülkelerinin alındığı analizde ise 50 yaş ve üzeri verici oranı %22'idir.

Son on yılda nakil sayılarında azalma olmuş olsa da nakiller, giderek daha yüksek riskli hasta grubunda gerçekleştirilmektedir.

| <b>Kalp Nakli Endikasyonları</b>                                                                                     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Kardiyojenik Şok ( Sürekli inotrop tedavi desteği ya da İABP, LVAD desteği ihtiyacı olması)</b>                   |
| <b>Optimal tedaviye dirençli NYHA sınıf IV konjestif kalp yetersizliği (LVEF &lt; %20, Tepe VO2 12 ml / kg ml)</b>   |
| <b>Cerrahi ya da perkütan revaskülarize edilemeyen, ciddi anjinal yakınmalara neden olan koroner arter hastalığı</b> |
| <b>Medikal tedavi ya da kateter ablasyon tedavisine yanıtız hayati tehdit eden aritmiler</b>                         |

**Tablo 1 Kalp Nakli endikasyonları**

### 1.2.1.3 Kalp Nakli Endikasyonları ve Kontrendikasyonları

Kalp yetersizliği olan her hasta kalp nakli bekleme listesine alınmamaktadır. Sadece NYHA sınıf IV kalp yetersizliği olması kalp nakli endikasyonu değildir. Hastanın tepe VO<sub>2</sub> değeri ve kontrendikasyonlarının olmaması önemlidir. Tablo 1 ve 3'te kalp nakli endikasyonları ve kontrendikasyonları belirtilmiştir.<sup>23</sup>

| UNOS Durum |                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1A         | <ul style="list-style-type: none"><li>• Mekanik destek tedavisi (MDT) ( LVAD &lt; 30 gün, TAH, İABP,ECMO)</li><li>• MDT&gt; 30 gün+ cihaza bağlı ciddi komplikasyon</li><li>• Devamlı, yüksek doz, en az bir inotrop inf. ihtiyacı</li><li>• Nakilsiz yaşam beklentisi &lt; 7 gün</li></ul> |
| 1B         | <ul style="list-style-type: none"><li>• LVAD &gt;30 gün</li><li>• Devamlı inotrop inf. ihtiyacı</li></ul>                                                                                                                                                                                   |
| 2          | <ul style="list-style-type: none"><li>• 1A ya da 1B'ye uymayanlar</li></ul>                                                                                                                                                                                                                 |

**Tablo 2 UNOS Kalp nakli için acil çağrı sınıflaması**

ABD'de kalp nakli için listede olan hasta sayısı 3200 hasta/gün iken 2011 yılında yaklaşık 2300 kalp nakli gerçekleştirilebilmiştir.<sup>24</sup> Verici sayısı ve alıcı sayısı arasında önemli bir fark bulunmaktadır. Bu nedenle kalp nakli bekleme listesinin oluşturulması, özellikle ayaktan takip edilebilecek hastalardan hangilerine nakil yapılması, hangilerinin daha öncelikle nakil listesine alınması konusu önem kazanmaktadır. Ancak bu problem acil nakiller dışında aşılabilmiş değildir.

Acil kalp nakli bekleyen hastaları tanımlamak ve aciliyet düzeylerine göre sınıflamak için ABD'de nakil organların organizasyonu ile ilgili ağı (UNOS:United Network for Organ Sharing) tarafından belirtilen kriterler kullanılmaktadır. Bu kriterler tablo 2'de belirtilmiştir. Ülkemizde de acil kalp nakli çağrı sistemi için UNOS durum1

sınıflama kriteri kullanılmaktadır. Ancak acil hastalar dışında kullanılan bir sınıflama sistemi kullanılmamaktadır.

| <b>Kalp Nakli Kontrendikasyonları</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Mutlak Kontrendikasyonlar</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <p>Kalp nakline rağmen yaşam beklentisi &lt; 2 yıl olan hastalıklar</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aktif ya da 5 yıl içinde olan solid organ ya da hematolojik malignite öyküsü</li> <li>• Fırsatçı enfeksiyonların görüldüğü AIDS</li> <li>• Multisistem tutulumu gerçekleşmiş olan ya da aktif amiloidoz, sarkoidoz, sistemik lupus eritematozus</li> <li>• Ciddi obstruktif akciğer hastalığı (<math>FEV_1 &lt; 1\text{lt/dk}</math>)</li> <li>• Sadece kalp nakli planlanıyor ise ciddi, geri dönüşümsüz renal ya da hepatik disfonksiyon</li> </ul> |
| <p>Sabit Pulmoner Hipertansiyon</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• SPAP &gt; 60mmHg</li> <li>• TPG &gt; 15 mmHg</li> <li>• PVR &gt;6 Wood ünitesi</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Rölatif Kontrendikasyonlar</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Yaş > 72                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Aktif enfeksiyon                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Aktif peptik ülser                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Hedef organ hasarının olduğu diyabet                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <p>Ciddi serebrovasküler ya da periferik arter hastalığı</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cerrahi ya da perkütan tedaviye uygun olmayan periferik arter hastalığı</li> <li>• Semptomatik karotis darlığı</li> <li>• Ankle brakial indeksi &lt; 0,7</li> <li>• Tedavi edilmemiş abdominal aort anevrizması çapı &gt; 6 cm</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                        |
| Morbid obezite ( $VKİ > 35\text{ kg/ m}^2$ ) ya da ciddi kaşeksi ( $VKİ < 18\text{ kg/ m}^2$ )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Kreatinin > 2.5 mg/dl ya da kreatinin klirensi < 25 ml/dk                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Bilurbin > 2,5 mg/dl, serum transaminazları > 3x, INR > 1,5 (warfarin kullanmıyorken)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Ciddi akciğer hastalığı $FEV_1 < \% 40$                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 6- 8 hafta içinde geçirilmiş pulmoner infarkt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Geri dönüşsüz nörolojik ya da nöromusküler hastalık                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Tedaviye dirençli hipertansiyon                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Aktif mental hastalık, psikososyal kararsızlık                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Tütün, alkol, madde bağımlılığı (altı ay içinde)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

**Tablo 3 Kalp Nakli için kontrendike durumlar ( 23 no'lu kaynaktan uyarlanmıştır)**

Hastaların nakil için değerlendirilirken New York Kalp Derneği fonksiyonel sınıflaması (NYHA: New York Heart Association ) önem taşısa da görecelidir ve başka etkenlerden de etkilenmektedir. Bu nedenle sadece bu parametreye göre transplantasyon yapılmamaktadır. Bu konuda en çok kullanılan, kardiyopulmoner egzersiz testi ile elde edilen tepe  $VO_2$  değeridir. Nakil için değerlendirilen her hastaya kardiyopulmoner egzersiz testi yapılması önerilmektedir. Tepe  $VO_2$ 'nin kalp yetmezliği prognozunda sağkalımın bağımsız öngördürücüsü olduğu ilk Mancini ve arkadaşları tarafından 1991'de gösterilmiştir.<sup>25</sup> Çalışmaya alınan 114 ayaktan kalp yetersizliği hastası üç gruba ayrılmıştır. Birinci gruptaki hastaların tepe  $VO_2 \leq 14$  ml/kg/dk olup, bu hastalara kalp nakli yapılmış, ikinci gruptaki hastaların tepe  $VO_2 > 14$  ml/kg/dk olup, bu hastalar nakil listesinden çıkarılmış, üçüncü gruptaki hastaların ise tepe  $VO_2 \leq 14$  ml/kg/dk olmasına rağmen kalp dışı nedenlerle nakil listesinden çıkarılmıştır. Bir yıllık sağkalım analizi yapıldığında en kötü oranın üçüncü grup hastalarda olduğu, birinci grup ve ikinci grup hastaların sağkalım oranlarının benzer olduğu bulunmuştur.<sup>25</sup> Alt grup analizi yapıldığında tepe  $VO_2 \leq 10$  ml/kg/dk olan hastaların en kötü prognoza sahip olduğu saptanmıştır.

Tepe  $VO_2$  değerlerinin prognostik öneminin saptandığı 1991 yılından itibaren kalp yetersizliğinde prognozu iyileştiren ilaç (ACE inh.  $\beta$ -blokerler.. gibi) ya da cihaz (ICD-KRT) tedavileri kullanıma girmiştir. Bu tedavi yöntemlerinden KRT dışında hiçbirisi tepe  $VO_2$  değerinde değişme yapmadan sağkalımda düzelmeyi gerçekleştirmektedir. Ortalama tepe  $VO_2$  14.4 ml/kg/dk olan hastaların alındığı bir çalışmada  $\beta$ -bloker tedavisi altında olanların daha iyi sağkalıma sahip olduğu, başka bir çalışmada ise  $\beta$ -bloker tedavisi altında olanların tepe  $VO_2 \leq 12$  ml/kg/dk olan alt grubunun 1 ve 3 yıllık sağkalım oranlarında kalp nakli ile anlamlı artışın görüldüğü gösterilmiştir.<sup>26 27</sup> Bu nedenle ISHLT listeleme kriterlerinde  $\beta$ -bloker tedavisi alanlarda sınır değer tepe  $VO_2 \leq 12$  ml/kg/dk iken,  $\beta$ -bloker tolere edemeyen hastalarda tepe  $VO_2 \leq 14$ ml/kg/dk olarak belirtilmiştir.

Tepe  $VO_2$  değeri her ne kadar anlamlı bilgiler verse de hastaların antremansız olmaları, gerekli eforu gösterememeleri, yaş, cinsiyet ve kiloya göre düzeltilmiş net bir değerinin olmaması gibi kısıtlılıkları mevcuttur. Bu nedenle kalp nakli listesindeki hastaların ideal risk profillerini belirlemek için ISHLT tarafından geliştirilen kalp yetersizliği sağkalım skoru (HFSS:Heart failure survival score) ve Seattle kalp yetersizliği modeli gibi risk hesaplama modelleri geliştirilmiştir.

HFSS'de kullanılan temel kriterler:

- Tepe VO<sub>2</sub>
- Koroner arter hastalığı varlığı
- İstirahat kalp hızı
- Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu
- Ortalama kan basıncı
- EKG'de intraventriküler ileti kusurunun olması
- Serum sodyum düzeyi

HFSS ile kalp nakli yapılmadan 1 yıllık sağkalım oranları hesaplanmaktadır.<sup>28</sup>

HFSS'nin temel kısıtlılığı skor oluştururken alınan hasta gruplarının  $\beta$ -bloker tedavi almamış olması ve hastalarda ICD ya da KRT tedavisinin uygulanmamış olmasıdır. Bu nedenle HFSS,  $\beta$ -bloker ya da KRT gibi tedavi altında olan hastalarada gerçek riski hesaplamakta yetersiz kalabilmektedir.

Kalp yetersizliği hastalarında prognozu belirlemek için kullanılan diğer yöntem ise Seattle kalp yetersizliği modelidir ( Seattle Heart Failure Model- SHFM). SHFM'de HFSS ve tepe VO<sub>2</sub>'nin kısıtlılıkları bulunmamakta ve hastanın medikal tedavisine  $\beta$ -bloker, ACE inh. eklenmesinin ya da KRT ile sağkalımda ne kadar bir artış sağlanabileceği hesaplanabilmektedir. SHFM, HFSS'ye göre daha fazla klinik, ilaç ve laboratuvar parametresinin değerlendirildiği ve tepe VO<sub>2</sub> yerenine ağırlıklı olarak NYHA fonksiyonel kapasitesini kullanan bir modeldir ([www.seattleHeartFailureModel.org](http://www.seattleHeartFailureModel.org) adresinden online olarak risk hesaplanabilmektedir). Dezavantajları ise NYHA gibi göreceli bir parametre kullanılmış olması ve model oluşturulurken sadece ayaktan takip edilen kalp yetersizliği hastalarının alınmış olmasıdır.

Goda ve arkadaşlarının 2011 yılında yaptıkları bir çalışmada, merkezlerine kalp nakli için yönlendirilen 715 hastada hem HFSS hemde SHFM kullanarak nakil listesinde beklerken gerçekleşebilecek mortalite risklerini hesaplamış, her iki testin de birbirine benzer, geçerli sağkalım öngörüsünde bulunduklarını, iki testin kombine edilmesinin öngörü gücünü arttırabileceğini saptamışlardır.<sup>29</sup>

ISHLT kalp nakli bekleyen hastaların bakımı ile ilgili kılavuzunda ayaktan hastaların altı aylık dönemlerde klinik değerlendirmenin yanında kalp yetersizliği prognoz skorları ile de değerlendirilmesini önermektedir.<sup>30</sup>

Kalp nakli için önemli kontrendikasyonlardan bir tanesi de pulmoner hipertansiyondur. Sağ kalp yetmezliği kalp nakli sonrası en sık gelişen, mortalite ve morbiditeye neden olan patolojidir. Nakil sonrası erken dönemde 50-60 mmHg sistolik basınçla birden karşılaşan sağ ventrikül sistolik fonksiyonlarını yerine getirememektedir.<sup>31</sup> ISHLT kayıtlarına göre kalp nakli sonrası erken ölümlerin %20 kadarı izole sağ ventrikül yetersizliğine bağlıdır.<sup>32</sup>

Kronik kalp yetersizliği olan hastalarda çoğunlukla artmış sol ventrikül diyastol sonu basınçlarına bağlı olarak sol atriyum ve pulmoner venlerdeki basınçlar atmakta, öncelikle pulmoner venöz hipertansiyon gelişmektedir. Pulmoner venöz hipertansiyonun ardından nörohumoral aktivasyonun tetiklediği pulmoner arteriyel yatakta vazokonstrüksiyonun etkisiyle pulmoner vasküler rezistansta (PVR) artış ve pulmoner arteriyel hipertansiyon (PH) gelişmektedir. Avrupa Kardiyoloji Derneği pulmoner hipertansiyon kılavuzunda da Grup II pulmoner hipertansiyon olarak adlandırılan bu grupta pulmoner arterlerde kalsifikasyon ya da intimal hiperplazi gibi yapısal değişiklikler olmaması nedeniyle genellikle sol ventrikül dolum basınçlarının azaltılmasıyla ya da nitroprussid, nitrogliserin, prostaglandin E<sub>1</sub>, inhale nitrik oksit ve nesiritid gibi vazodilatör ajanlarla PVR'nin azaltılmasıyla pulmoner arteriyel basınçta düşüş sağlanabilmektedir.<sup>33-36</sup> Ancak bazı hastalarda pulmoner venöz hipertansiyon geri dönüşsüz olarak PVR'de artışa ve pulmoner arteriyel hipertansiyona neden olmaktadır. Bu nedenlerden dolayı kalp nakli için değerlendirilen hastalara ve nakil listesinde izlemdeki hastalara yıllık olarak sağ kalp kateterizasyonu yapılması önerilmektedir. Sağ kalp kateterizasyonu sırasında pulmoner arter basıncının ( PAP ) yanında pulmoner kapiller saptama basıncı ( PCWP ), transpulmoner gradient ( TPG= m PAP- PCWP) ve PVR hesaplanmalıdır. Hastalarda pulmoner arter sistolik basıncı  $\geq 50$  mmHg, TPG  $\geq 15$ , PVR  $> 3$  Wood ünitesi ( sistolik kan basıncı  $> 85$  mmHg iken) ise vazodilatör testi yapılmalıdır. Geri dönüşlü pulmoner hipertansiyonu olduğu saptanan hastaların yıllık değil, üç ila altı aylık aralarla izlenmeli ve kalp yetersizliği semptomlarında artış olması durumunda, sağ kalp kateterizasyonları tekrarlanmalıdır.<sup>30</sup>

Öncelikle kateterizasyon sırasında adenoazin, inhale nitrik oksit ve epoprostanol ile akut vazodilatör testi denenmeli, ancak akut vazodilatör testte PVR'de hedefe ulaşılamaz ise hastaya 24-48 saat boyunca agresif diüretik, inotop ve inhale nitrikoksit gibi vazoaaktif ajanlar verilerek test tekrarlanmalıdır. Özellikle sol ventrikül

dolum basınçlarında yeterli düşüş sağlanamamasına bağlı (PCWP < 25 mmHg, sistolik pulmoner arter basıncı (SPAP) < 60 mmHg) testte yeterli yanıt alınamadığının düşünüldüğü hastalarda mekanik yöntemler, sol ventrikül destek cihazı (LVAD:left ventricle assist device) ya da intraaortik balon pompası ( İABP ) kullanımı düşünülebilir.<sup>30 37 38</sup>

Vazodilatör teste rağmen PVR > 5 Wood ünitesi, pulmoner vasküler rezistans indeksi (PVRI) > 6 ya da TPG: 16-20 mmHg arası ise kalp nakli için rölatif kontrendikasyon mevcuttur.<sup>30</sup> SPAP > 60 mmHg ve ek olarak PVR, TPG kriterlerinden biri mevcutsa nakil sonrası erken dönemde mortalite riski yüksektir. Vazodilatör test sonrası PVR < 2.5 Wood ünitesi olan her hastasında riski benzer olmamaktadır. Test sırasında sistolik kan basıncı 85 mmHg'nın altına düşmüş ise bu hastaların sağ kalp yetmezliği ve mortalite oranları daha yüksektir.<sup>33 39</sup>

#### 1.2.1.4 Kalp Nakli Teknikleri

Organ nakillerinin tamamı alıcının organının korunup korunmamasına göre ortotopik ve heterotopik nakiller olarak ikiye ayrılmaktadır. Alıcının kalbinin korunduğu, verici kalbinin sağ hemitoraksa yerleştirildiği, heterotopik kalp nakli günümüzde çok nadir olarak kullanılmaktadır. Heterotopik kalp nakli için iki temel endikasyon mevcuttur: Alıcıda ciddi sabit pulmoner hipertansiyon olması ve alıcı-verici boyut uyumsuzluğu (verici ağırlığı / alıcı ağırlığı > 0,75). Heterotopik kalp naklinde verici kalp paralel olarak alıcı kalbe bağlanmaktadır. Anastomozlar şu şekillerde yapılmaktadır<sup>40 41</sup>(Şekil 1):

- Verici sol ventrikül –aortası, alıcı aortaya doğrudan,
- Verici sağ ventrikülü dakron greft ile alıcı pulmoner arterine,
- Alıcı ve verici sol atriumlar doğrudan,
- Verici sağ atriyumu - alıcı vena cava superioruna ya da sağ atriyumuna,

Günümüzde ise kalp nakilleri sıklıkla alıcı kalbin yerine verici kalbin yerleştirildiği ortotopik kalp nakilleri şeklinde yapılmaktadır. Ortotopik kalp nakli ise iki farklı teknikte yapılmaktadır: Biatrilyal anastomoz tekniği ve bikaval anastomoz tekniği.

Sık kullanılan biatriyal anastomoz tekniği Norman Shumway ve Richard Lower tarafından geliştirilmiştir. Bu teknikte alıcı kalbinin, vena cava inferior ve

süperiorun sağ atriyma açıldığı bölgeyi içine alan sağ atriyumda bir güdük, sol atriyumda ise pulmoner venlerin sol atriyma açıldığı bölgeyi içine alan ayrı bir güdük bırakılmaktadır. Verici kalbin pulmoner venleri birleştirilip tek bir dikiş hattı oluşturulmasının ardından sağ atriyumda da alıcıdaki güdüğe uygun insizyonlar yapılarak alıcı-verici biatriyumunun anostomozu yapılmaktadır. Pulmoner arterin ve aortun ise doğrudan anostomozu yapılmaktadır.<sup>42</sup> (Şekil 2)

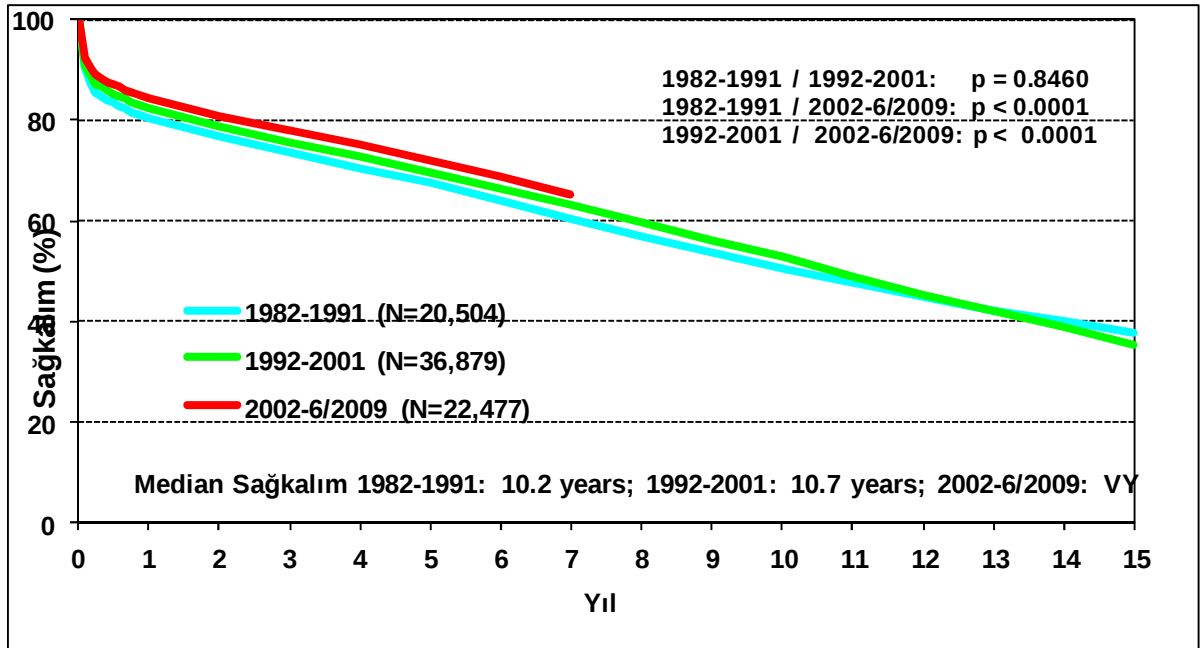
Bikaval anostomoz tekniği ilk olarak 1991 yılında Sievers ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır ve günümüzde biatriyal tekniğe göre daha yaygın olarak kullanılan ortotopik kalp nakli yöntemidir.<sup>43</sup> Bu yöntemde alıcı – verici sol atriyumların Shumway yönteminde olduğu gibi pulmoner venlerin dördünü de içine alan büyük bir güdük bırakılarak (bikaval ve sol atriyal anostomoz) ya da alıcı pulmoner venleri ikişerli grup halinde içine alacak iki ayrı küçük güdük yapılarak (bikaval ve pulmoner ven anostomozu) verici sol atriyal anostomozu yapılırken; alıcı sağ atriymu tamamen çıkarılarak verici kalpteki süperior ve inferior vena cava'nın anostomozu yapılmaktadır ( Şekil 3 ).<sup>43 44</sup>

Biatriyal teknik geniş atriyal anostomozlara bağlı olarak atriumlardaki anormal geometrinin atriyo ventriküler kapakta yetmezliklere, sinüs nodu disfonksiyonuna, kalıcı kalp pili gereksinimine ve alıcı ve verici atriyumların dissenkron kasılmasına, dikiş hattında trombüs gelişimine neden olmaktadır.<sup>45-49</sup> Bu dezavantajları gidermek için bikaval teknik uygulanmaya başlanmıştır. İki yöntemi karşılaştıran birçok çalışma yapılmıştır. En son ABD'de UNOS veri bankasındaki 14,418 kalp nakli analiz edildiğinde sağkalım açısından iki teknik arasında fark olmadığı ancak bikaval teknikte biatriyale göre hastanede kalış süresinin daha kısa ,kalıcı kalp pili ihtiyacının daha az olduğu saptanmıştır.<sup>50</sup> Başka çalışmalarda ise bikaval teknikte iskemik sürenin daha uzun olduğu ancak erken dönemde atriyal basınçların daha önce düştüğü, triküspid kapak yetmezliğinin daha az görüldüğü, sinüs ritminin daha uzun süre devam ettiği ve atriyal taşikardilerin daha az görüldüğü gösterilmiştir.<sup>51-55</sup> Cui ve arkadaşları atriyal flutterin biatriyal teknikte daha sık görüldüğünü ancak atriyal fibrilasyon görülme sıklığının iki teknikte de eşit olduğunu saptamışlardır.<sup>56</sup> Travesi ve arkadaşları bikaval teknikle sağ ve sol atriyal fonksiyonlarının daha iyi korunduğunu göstermiş ancak Dell 'Aquila ve arkadaşlarını yaptığı çalışmada ise biatriyal teknikte bi kavala göre atrium boyutları açısından ciddi farklılıklar olsa da ( biatriyal teknik uygulanan nakillerde atrium boyutları daha büyük saptanmıştır) Sistolik atım

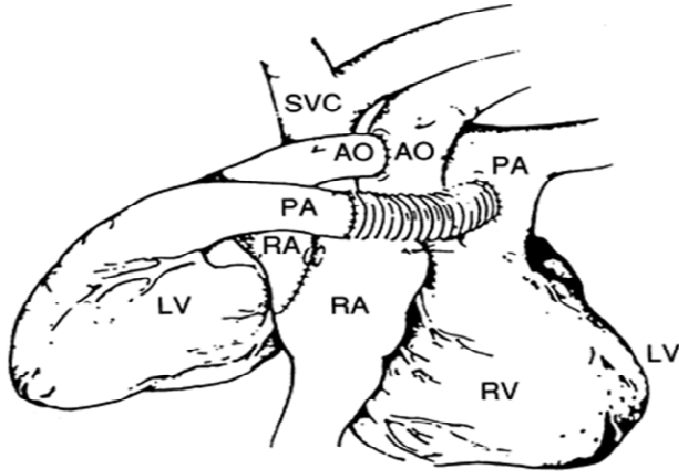
hacimleri açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır.<sup>57 58</sup> Benzer şekilde iki tekniğin egzersiz kapasitesine etkileri karşılaştıran iki çalışmada farklı sonuçlar elde edilmiştir. Leyh ve arkadaşları egzersiz kapasitesi açısından bikaval tekniğin daha üstün olduğunu belirtirken; Pahl ve arkadaşları iki teknik arasında fark olmadığını saptamışlardır.<sup>59 60</sup>

### 1.2.1.5 Kalp Nakli Sonrası Prognoz ile ilişkili Faktörler, Mortalite ve Morbidite

Kalp naklinin ilk gerçekleştirildiği 1967 yılından itibaren özellikle immunsupresif tedavide iyileşme, alıcı ve vericinin seçiminde daha dikkatli davranılması ve enfeksiyondan korunma ve tedavisi açısından ilerleme sağlanması ile kalp nakli sonrası sağkalım ve morbiditede önemli gelişmeler sağlanmıştır.

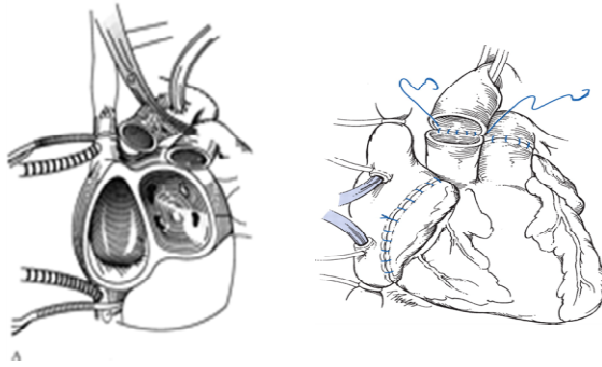


**Grafik 3 Kalp nakli hastalarının dönemlere göre median sağkalımı ( 3 no'lu kaynaktan uyarlanmıştır.)**



**Şekil 1 Heterotopik kalp nakli ( 41 no'lu kaynaktan uyarlanmıştır)**

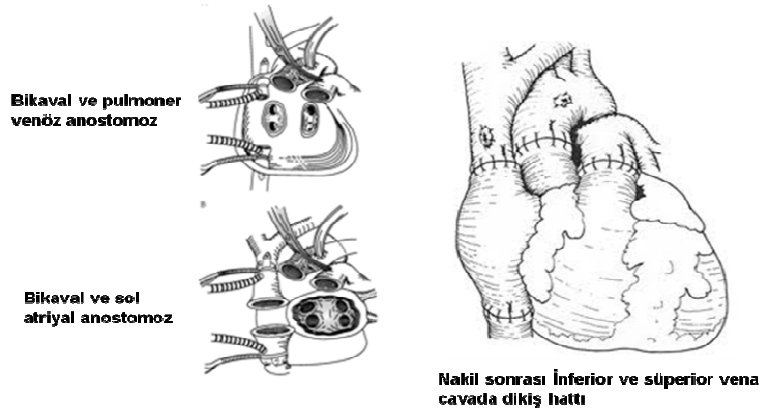
## Biatriyal Anostomoz



**Alıcı Kalbi: Her iki atriyal güdükler Nakil sonrası sağ atriyumdaki dikiş hattı**

**Şekil 2 Biatriyal anostomoz ( 42 no'lu kaynaktan uyarlanmıştır)**

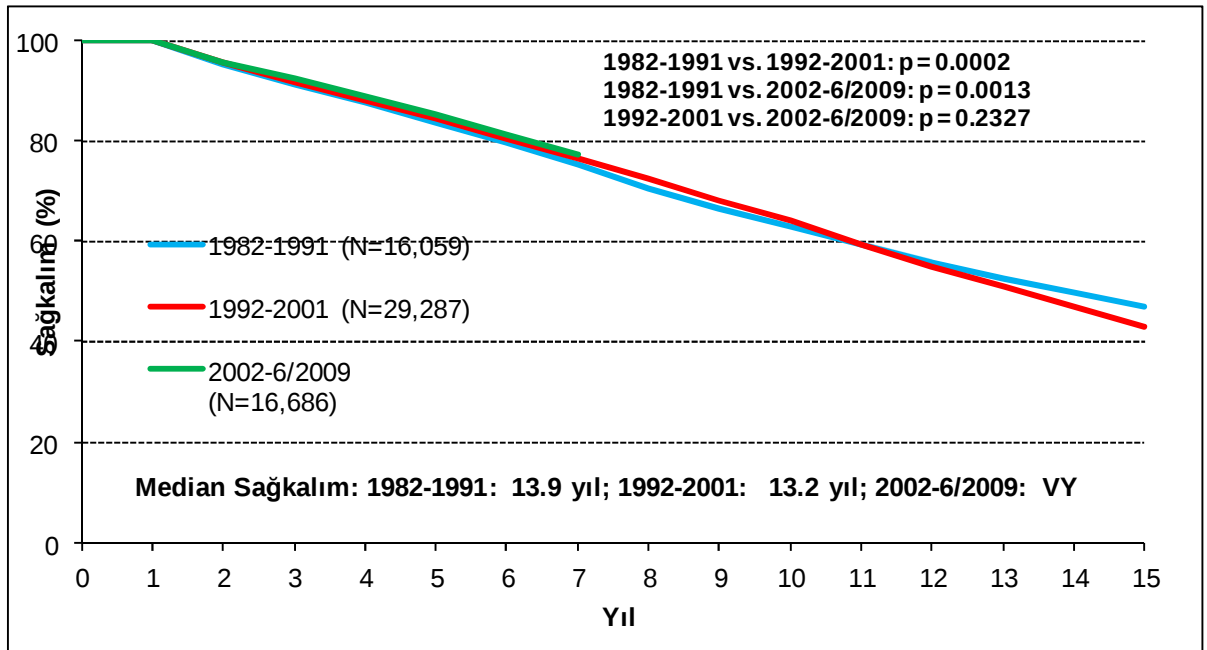
## Bikaval Anostomoz



**Şekil 3 Bikaval Anostomoz ( 43 no'lu kaynaktan uyarlanmıştır)**

2011 yılında yayınlanan ISHLT kayıtları analiz raporlarına kayıtların tutulmaya başlandığı 1982 yılından itibaren tüm erişkin ve pediyatrik kalp nakli yapılan hastalar analiz edildiğinde median sağkalım (kalp nakli yapılan bütün hastaların %50'sinin yaşamını sürdürdüğü süre) 11 yıldır. Nakilden sonraki 1 yılın ardından sağ kalan hastalar için median sağkalım ise 14 yıldır.<sup>3</sup> Yıllar geçtikçe sağkalımda artışlar anlamlı olarak devam etmektedir (Grafik 3). Ancak nakil sonrası ilk bir yıl ve sonrası şeklinde iki ayrı dönem olarak analiz yapıldığında; gelişmelerin temel olarak ilk bir yıldaki sağkalımda başarılan iyileşmelere bağlı olduğu ve bir yıldan sonraki sağkalımda 1992'den sonra anlamlı bir gelişme sağlanamadığı izlenmiştir (Grafik 4). Nakilden 1 yıl sonra mortalite oranı yıllık yaklaşık %3-4 arasındadır ve bu oran genel popülasyona göre oldukça yüksektir. Günümüzde, özellikle bu periyottaki sağkalımı arttırmaya yönelik çalışmalar yapılmaktadır.

Prognoza etkisi olan belirleyicileri verici ve alıcıya bağlı faktörler olarak ikiye ayırmak mümkündür:



**Grafik 4 İlk yıldan sonra kalp nakli hastalarında dönemlere göre median sağkalım ( 3 no'lu kaynaktan uyarlanmıştır.)**

#### **1.2.1.5.1 Vericiye Bağlı Faktörler**

Vericiye bağlı faktörler vericinin yaşı, ağırlığı, cinsiyeti, verici kalbin iskemik kalma süresidir.

Verici yaşı ilk yıl ve uzun dönem mortalite açısından anlamlı bir parametredir. ISHLT verici seçimi ile ilgili kılavuzunda özellikle 45 yaş altı vericilerde iskemik süre uzunluğu tolere edilebilse de 45-55 yaş arası donörlerde kesinlikle iskemik sürenin 4 saat altında ve alıcıda ek başka patoloji olmaması gerektiğini vurgulamaktadır.<sup>4</sup> Ellibeş yaş üstü vericilerin ise alıcının nakil bekleme sırasındaki mortalite oranı göz önünde bulundurarak dahil edilmesi gerektiğini belirtmektedir.<sup>4</sup>

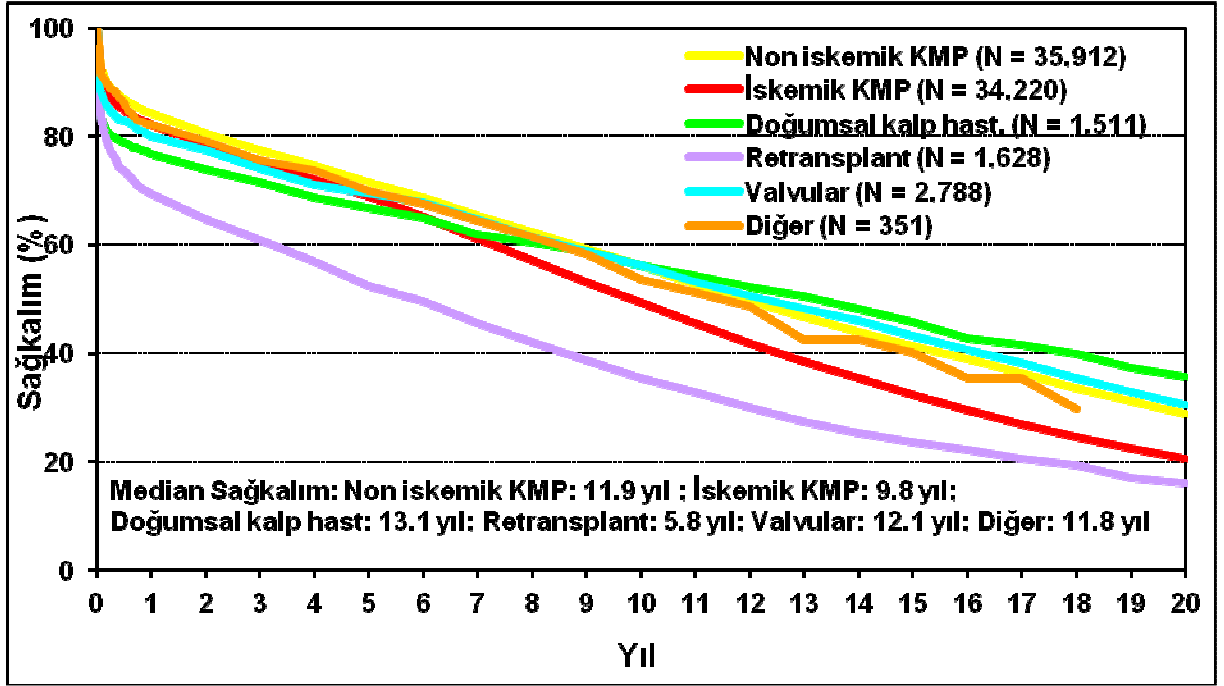
Verici ağırlığı temel olarak verici-alıcı boyut uyumu açısından önem kazanmaktadır. Özellikle pediyatrik nakil uygulanacak hastalarda eğer mediastende yeterli boşluk mevcut değilse ya da tekrarlayan ameliyatlara bağlı ciddi rijidite gelişmiş ise nakil sonrası kalbin fonksiyonunu önleyecek kadar kompresyona yol açabilmektedir.<sup>61-63</sup> Verici ağırlığı alıcının ağırlığından daha az olması durumunda ise nakil yapılan kalp gerekli dolaşım desteğini yerine getiremeyecektir. ISHLT kılavuzuna göre vericinin ağırlığının alıcının ağırlığının %30'undan daha az olmamalıdır. Ancak, yaklaşık 70 kg ağırlığındaki erkek verici kalbinin bütün boyutlardaki alıcılara nakil yapılabileceğini; kadın verici var ise ve erkek alıcıya nakil yapılacak ise aradaki ağırlık oranının alıcı ağırlığının %20'sini geçmemesi önerilmektedir.<sup>4 63-65</sup>

Verici kalpteki iskemik süre özellikle nakil sonrası erken dönemde önem taşımaktadır. İskemik sürenin üst limitinin ne olduğu bilinmemekte ama ideal iskemik sürenin 4 saati geçmemesi gerektiği belirtilmekte. Ancak bazı durumlarda bu süre aşılabilmektedir. Özellikle verici genç ise, verici kalbin fonksiyonlarında ek patoloji yoksa, inotrop tedavi verilmemiş ise bu süre aşılabilmekte altı saate kadar uzatılabilmektedir.<sup>4</sup>

#### **1.2.1.5.2 Alıcıya Bağlı Faktörler**

Kalp nakli yapılacak kişinin yaşı, vericide olduğu gibi sağkalımı etkileyen faktörlerdendir. 2002-2009 yılları arasında kalp nakli yapılan olgular incelendiğinde 20-39, 40-49 ve 50-59 yaşlar arasında sağkalım benzerken, 18-29, 60-69 ve 70 üstü yaşlarda nakil yapılanlarda sağkalım ilk üç gruba göre daha düşük saptanmıştır.<sup>3</sup>

Hastaların kalp yetersizliği etiyolojileri de sağkalımı etkilemekte; en iyi prognoz iskemik olmayan kardiyomyopatilerde izlenirken, en kötü prognoz tekrar nakil yapılanlarda izlenmektedir<sup>3</sup> (Grafik 5).



**Grafik 5 Kalp nakli etiyolojilerine göre median sağkalım ( 3 no'lu kaynaktan uyarlanmıştır.)**

Genel olarak bakıldığında 2011 ve 2009 yıllarındaki ISHLT kayıt analiz yayınlarında hastanın transplantasyona giderken köprü olarak LVAD kullanılmasının daha kötü prognozla ilişkili olduğu görülmektedir. Ancak 2011 yılında yapılan bir meta analizde 2004 Temmuz öncesi dönem için pulsatil LVAD takılan hastalarda mortalitenin daha yüksek olduğu ancak LVAD uygulanma sıklığının artmasıyla 2004 temmuzdan 2008'e kadar LVAD uygulanan hastalar analiz edildiğinde merkezlerin tecrübelerinin artması, özellikle komplikasyonlar ve enfeksiyonların tedavisi konusunda deneyim kazanmaları ile sağkalım arasında LVAD uygulanan ve uygulanmayanlar arasında fark saptanmamıştır. Bu analizde ayrıca devamlı akım ve pulsatil akım cihazlar arasında da sağkalım açısından fark saptanmamıştır.<sup>66</sup>

Alicıda diğer ek hastalıkların varlığında sağkalımı etkilemektedir. Bunların başında hastanın nakil öncesi diyalize girmiş olması, nakil yapılacağı zaman hastanın

mekanik ventilatör desteğinde olması, kreatinin değerlerinde yükseklik, allosensitizasyon, bilirubin değerlerinde yükseklik, artmış PVR sayılmaktadır.<sup>3</sup> 1 yıllık sağkalıma etki eden faktörler tablo 4'te belirtilmiştir.

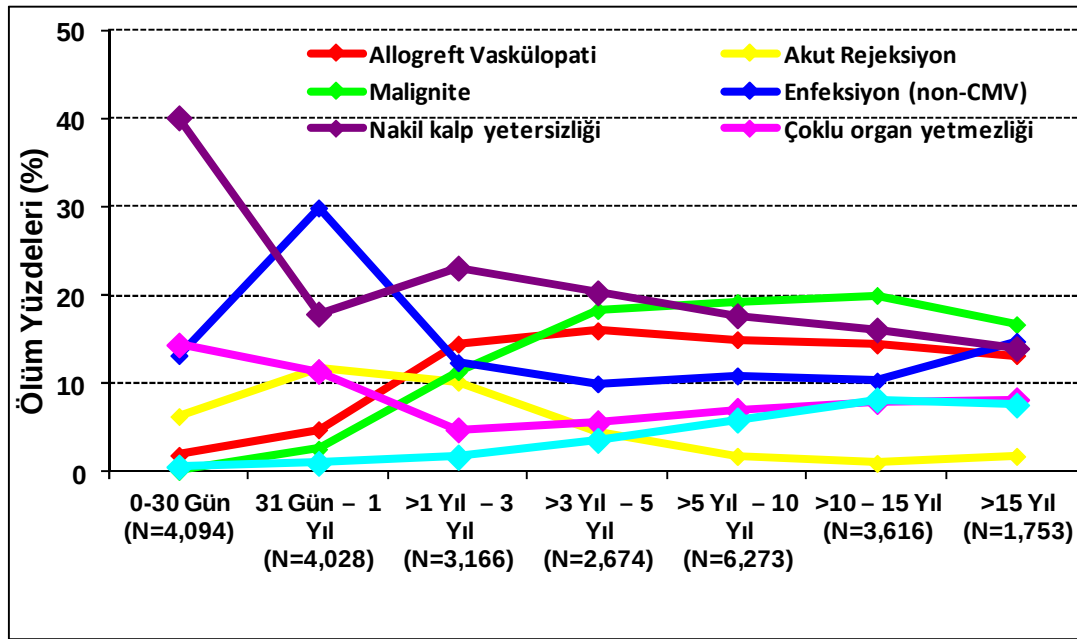
| <b>Kalp Nakli Hastalarında 1 yıllık Mortalite için Risk Faktörleri</b>                       |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Geçici dolaşım desteği (ECMO, İABP)</b>                                                   |
| <b>Nakil etiyojisi</b>                                                                       |
| <b>Diyaliz öyküsü</b>                                                                        |
| <b>Nakil zamanı ventilatör desteğinde olması</b>                                             |
| <b>Daha önce nakil yapılmış olması</b>                                                       |
| <b>Daha önce kan nakli yapılmış olması</b>                                                   |
| <b>Nakilden en çok 2 hafta önce parenteral antibiyoterapi almayı gerektirecek enfeksiyon</b> |
| <b>Donörün ölüm nedeni (anoksi)</b>                                                          |
| <b>PRA</b>                                                                                   |
| <b>PCWP</b>                                                                                  |
| <b>PVR</b>                                                                                   |
| <b>Nakil merkezinin yıllık işlem sayısı</b>                                                  |
| <b>Allogreft iskemik süre</b>                                                                |
| <b>Serum bilirubin</b>                                                                       |
| <b>Serum kreatinin</b>                                                                       |
| <b>Alıcı yaşı</b>                                                                            |
| <b>Alıcı boyu</b>                                                                            |
| <b>Alıcı kilosu</b>                                                                          |
| <b>Donör yaşı</b>                                                                            |
| <b>Donör ağırlığı</b>                                                                        |

**Tablo 4 Bir yıllık mortaliteye etki eden faktörler**

Beş yıllık sağkalım analizinde ise 1 yıllık sağkalımı etkileyen faktörlere ek olarak, alıcının daha önceki gebelik öyküsü, hepatit B core antijeninin pozitif olması,

insan lenfosit antijeni ( HLA ) uyumsuzluğu, diyabet bulunmuş olması, erkek hastaya kadın verici kalbinin nakledilmiş olması saptanmıştır.<sup>3</sup> Nakli takip eden bir yıldan sonra beş yıl sağ kalan hastalar ayrı analiz edildiğinde, ki bu analizle uzun dönem mortaliteye gerçekte çok etki etmeyecek erken dönem etkenler dışlanmaya çalışılmıştır, özellikle diyaliz ihtiyacı, ilk bir yıldaki rejeksiyon öyküsü, nakilden sonra enfeksiyon, ve hastanın almış olduğu immun supresif tedavi öne çıkmaktadır.<sup>3</sup>

Beş yıldan daha uzun özellikle 20 yıllık sağkalım analizleri yapıldığında, geçen zaman içinde kalp nakli izleminde farklı yaklaşımlar olması nedeniyle, günümüzle karşılaştırmak güçtür. Ancak zaman içerisinde hastanın yaşının, alıcı - verici arasındaki CMV enfeksiyonu öyküsü ve hastanın malignite öyküsünün mortaliteye etkisinin azalmış olduğu izlenmektedir.<sup>3</sup>



**Grafik 6 Kalp nakli sonrası geçen süreye göre mortalite nedenleri ve yüzdeleri (3 no'lu kaynaktan uyarlanmıştır.)**

Alıcı ve vericiye ait faktörlerin dışında sağkalımı etkileyen bir diğer faktör ise nakil yapılan merkezin yıllık nakil sayısıdır. Nakil sayısı arttıkça, deneyimin artması ile ilişkili olarak mortalite de azalmaktadır.<sup>3</sup>

Nakil sonrası dönemlere göre ölüm nedenleri incelendiğinde ilk 30 günde %40'lara yaklaşan oranla nakledilen organın yetersizliği gelmektedir. İkinci neden

%20'lik oranla çoklu organ yetersizliği ve üçüncü neden ise enfeksiyondur (CMV enfeksiyonu dışı). Birinci ay birinci yıl arası ise enfeksiyon %30'a yaklaşan oranla birinci sırayı alırken nakledilen organ yetersizliği ve çoklu organ yetersizliği ikinci önemli nedenlerdir. İlk bir yılda diğer ölüm nedeni ise akut rejeksiyondur. Maligniteler ise birinci yıldan sonra artış göstermekte ve beşinci yıldan sonra en önemli mortalite nedeni olmaktadır. Akut rejeksiyon ilk üç yılda artış gösterse de üçüncü yıldan sonra görülme sıklığı azalmaktadır. İlk bir yılda sık görülmeyen ancak ilerleyen zaman içinde görülme sıklığı artan üç yıldan sonra mortalitenin önemli nedenlerinden biri haline gelen etken ise allogreft vaskülopatidir<sup>3</sup> (Grafik 6).

İlk 30 günde en sık mortaliteye neden olan nakledilen organ yetersizliği tanımı ayrı ayrı sol - sağ ventrikül yetersizliğini ve her ikisinin birlikte yetersizliğini kapsamaktadır. Saptanabilen anatomik (cerrahi işleme bağlı gelişebilen) ya da immunolojik neden olmadan nakledilen kalpteki bu ciddi mekanik işlev bozukluğu primer organ yetersizliği olarak adlandırılmaktadır. Görülme sıklığı naklin yapıldığı merkeze ve tanımlama kriterlerine göre değişmekle beraber %30.7'ye kadar çıkmaktadır.<sup>4</sup> Nakil sonrası erken dönemde en sık görülen formu ise izole sağ ventrikül yetersizliğidir. İzole sağ ventrikül yetersizliğinin temel belirteçleri artmış sağ atriyal basınç (RAP > 20mmHg) sol atriyal basıncın düşük olması (LAP < 10mmHg) kardiyak outputta düşüş, artmış pulmoner arteriyel basınç ve azalmış ortalama arteriyel kan basıncıdır.<sup>67</sup>

Sağ ventrikül yetersizliği başta olmak üzere primer organ yetersizliğinin erken dönemde en temel nedenleri:

- Alıcının PAP ve PVR'sinin yüksek olması
- Nakil öncesi alıcıda mekanik destek cihazı tedavisinin uygulanmış olması
- Verici organ iskemik süresin uzun olması
- Verici kalbin hazırlanmasında dikkatli olunmaması
- Nakil sonrası reperfüzyonun ardından gelişen temel olarak reaktif oksijen radikallerinin rol aldığı reperfüzyon hasarı
- Alıcı-verici boyut uyumsuzluğu, özellikle kadın vericilerin kilo olarak vericinin %80'ninden daha düşük olmasıdır

Nakledilen organ fonksiyonları fizik bakı, hemodinamik ölçümlerle koyulabileceği gibi ekokardiyografik yöntemlerle de yapılabilmektedir. ISHLT nakil sonrası izlem

kılavuzunda ekokardiyografik olarak sistolik fonksiyonları değerlendirmek için sağ ventrikül fraksiyonel alan değişimi ( RVFAC), Triküspid anuler düzlem sistolik hareketi (TAPSE), doku dopler ile RV serbest duvar bazali sistolik hareketi (S'), izovolumetrik kontraksiyon sırasındaki izovolumetrik ivmelenme (İVA); diyastolik fonksiyonu değerlendirmek için ise vena cava inferior indeksi, triküspid kapak erken( E) ve geç (A) dolum hızları oranı, izovolumetrik relaksasyon zamanı (IVRZ) hem sistolik hem diyastolik fonksiyonlar için ise sağ ventrikül miyokardiyal performans indeksinin (RVMPI) değerlendirilmesi önerilmektedir.<sup>4 68</sup>

Nakil sonrası gelişen sağ ventrikül yetersizliği uzun ve geç dönem mortaliteyi etkileyen en önemli komplikasyonlardan birisidir ve bu komplikasyonun gelişmesinin azaltılması için özellikle alıcı seçimi konusunda dikkatli olunması nakil öncesi pulmoner arter basınclarının, PVR ve TPG'nin kabul edilebilir değerlerde olması önemlidir.<sup>68</sup>

#### **1.2.1.6 Allogreft Rejeksiyonu**

Tüm solid organ nakillerinde olduğu gibi kalp nakli hastaları da erken ve geç dönemde rejeksiyon riski altındadır. ISHLT verilerine göre 2000-2009 yılları arasında kalp nakli hastalarında rejeksiyon ilk bir yılda %26, ilk 5 yılda ise %44 oranında görülmüştür. İlk bir yıl içinde geçirilen rejeksiyon atağı da kötü prognozla ilişkilidir. Üç formu mevcuttur

- Hiperakut rejeksiyon
- Akut rejeksiyon
- Kronik rejeksiyon

Hiper akut rejeksiyonda verici kalbi dolaşımı sağlanması ile verici HLA I 'lere karşı gelişen yoğun antikor yanıtı ve kompleman aktivasyonu ile hücre hasarı, nekroz gelişmektedir. Fatal seyretmekte ve nadir görülmektedir.

Akut sellüler rejeksiyon en sık ilk altı ay içinde görülmektedir. İlk bir yıl içinde hastaların %40'ında en az bir akut rejeksiyon atağı görülmektedir. Burada temel rol antijen sunucu hücreler (APC) ve T hücreleridir. Mevcut immun supresif tedaviler özellikle akut rejeksiyonu azaltmaya yönelik olmaktadır.

Klinik olarak hastalar asemptomatik olabileceği gibi, halsizlik, ateş, egzersiz kapasitesinde azalma ve kalp yetersizliği semptomları ile başvurabilir. Kesin tanısı endomiyokardiyal biyopsidir. İlk dönemlerde patologlar arasında rejeksiyonu

tanımlamada farklı sınıflamalar kullanılmaktaydı. Günümüzde 2003 yılında ISHLT'nin belirlediği rejeksiyon sınıflaması kullanılmaktadır (Tablo 5).

Grade 1 rejeksiyon, hafif rejeksiyon olarak adlandırılmakta ve genel olarak immunsupresif tedavide değişikliğe gidilmemekte ya da steroid dozu arttırılmaktadır. Ancak orta ve ciddi rejeksiyonda mutlaka yoğun tedavi gereklidir ve 15 gün sonra kontrol biyopsi alınması önerilmektedir. Biyopsi sıklıkları ise ilk bir ayda her hafta, birinci aydan üçüncü aya kadar iki haftada bir, üç altı ay arası ayda bir, altı aydan bir yıla kadar üç ayda bir, ardından ikinci yıla kadar altı ay da bir sonrasında yılda bir olacak şekilde devam etmektedir.<sup>3 4</sup>

#### 1.2.1.7 Alogreft vaskülopatisi

Koroner artrelerde alogreft vaskülopatisi uzun dönemde kalp nakli hastalarında önemli bir problemdir. İnsidansı % 10/yıl'dır. Ateresklerozdan farklı olarak naikil kalbinde gelişen immunolojik kronik rejeksiyonun, akut rejeksiyon ataklarının, kardiyak iskemi süresinin ve diğer klasik risk faktörlerinin (hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi) temelinde yattığı koroner arterlerde yaygın olarak gelişen konsantrik daralmaya neden olan intimal hipertrofi durumudur. Hastalar genelde

| Rejeksiyon Sınıfı | Bulgular                                                                    |
|-------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| Grade 0           | Rejeksiyon Yok                                                              |
| Grade 1 (Hafif)   | Perivasküler- intersitisyel infiltrasyon<br>1 odakta miyosit hasarı         |
| Grade 2 (Orta)    | 2 ya da daha fazla odakta miyosit hasarının eşlik ettiği infiltrasyon       |
| Grade 3 (Ciddi)   | Diffüz infiltrasyon, multifokal miyosit hasarı ± ödem ± hemoraji ± vaskülit |

**Tablo 5 ISHLT kriterlerine göre rejeksiyon sınıflaması**

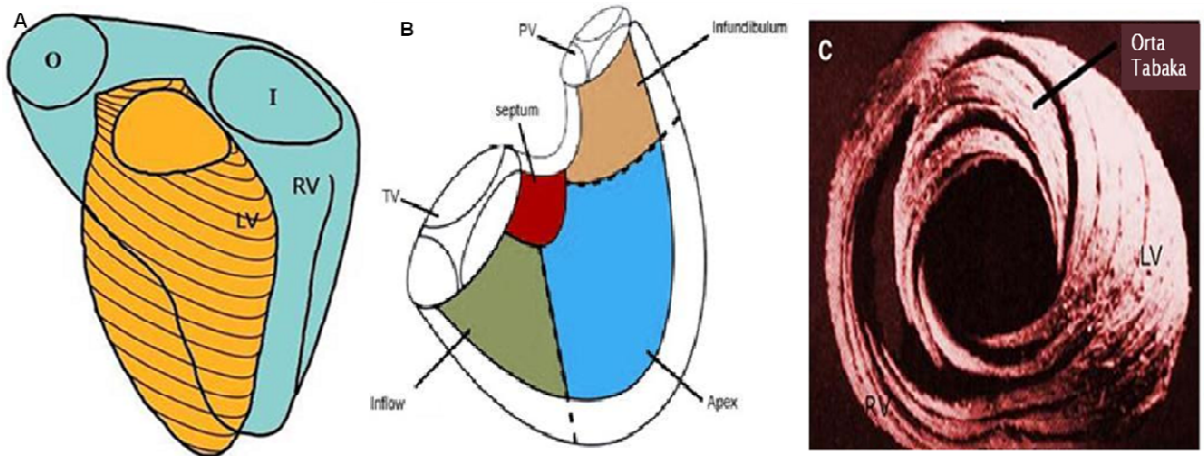
denervasyona bağılı olarak asemptomatiktirler ya da kalp yetersizliği ile başvurabilirler. Kesin tanısı koroner anjiyografidir. Kalp nakli hastalarında yıllık ya da 2 yılda bir koroner anjiyografi yapılması önerilmektedir. Koroner anjiyografide ise yaygın hastalığa dikkat edilmelidir. Bazı durumlarda tüm damarın hasta olması nedeniyle referans lümen izlenemediği için yanlış negatif değerlendirmeler olabilmektedir. İntravasküler ultrason bu konuda önemli bir tanı aracıdır. İlk ay içinde yapılan IVUS değerlendirmede 0.5mm üstü lezyonlar önemli vaskülopatiyi göstermekte ve yıllık kontrolde 0.5mm üstü artışlar da hastalığı göstermektedir. Girişimsel olmayan yöntemlerden ise özellikle dobutamin stres ekokardiyografi yol gösterebilmektedir. Günümüzde bazı merkezlerde çok kesitli bilgisayarlı tomografi ile koroner anjiyografi tekniği de kullanılmakta ancak artmış kalp hızı ve obezite tomografi ile değerlendirmeyi kısıtlamaktadır. Tedavi mümkün olan hastalarda perkütan girişim ve sirolimus ya da evorilimus kaplı stent uygulanması, kısıtlı sayıda hasta için ise bypass cerrahisidir. Ancak kesin tedavi retransplantasyondur. <sup>4</sup>

### 1.2.2 Sağ Ventrikül Anatomi ve Fizyolojisi

Geçmiş yıllarda sağ ventrikül pasif bir boşluk, dolaşım sisteminin çok önemli olmayan bölümü olarak değerlendirilmekteydi. Son zamanlarda ise pulmoner hipertansiyon, aritmojenik sağ ventrikül kardiyomiyopatisi, konjenital kalp hastalıklarında ve kalp nakli sonrasında sağ ventrikül önemi anlaşılmaya başlanmıştır. Birçok klinik çalışmanın yapıldığı sol ventriküle göre sağ ventrikülün unutulmuş bir ventrikül olduğu düşünülmekte ve son on yıl içinde sağ ventrikül ile ilgili incelemelerde ciddi artışlar gerçekleşmektedir.

Sol ventriküle göre sağ ventrikül daha düşük basınç altında çalışmasına bağılı olarak Laplace yasası temelinde { yüzey gerilimi= (basınç \* yarıçap) / duvar kalınlığı} sol ventriküle göre daha ince duvarlıdır. Sol ventrikül elipsoid, mermi benzeri geometrik şekle sahipken sağ ventrikül sol ventrikülü kısmen çevreleyen trianguler yapıda, transvers kesitlerde ise kresentik yapıda karmaşık bir yapıya sahiptir ( Şekil 4A ). Bu yapı sistol ve diyastolde de septumun hareketleri ile değişmektedir. Geleneksel olarak sağ ventrikül sinüs ve conus olarak iki kısma ayrılabilir da gerçek anatomik incelemede üç kısma ayrılmaktadır: İnlet, trabeküler apeks ve outlet ( Şekil 4B ). Triküspid kapak ve korda tendinealar, papiller kaslar inlet kısmı oluştururken, sol ventriküle göre ciddi trabekülasyonların, moderator bandın bulunduğu kısım apeks olarak belirlenmiştir. Outlet kısmı ise pulmoner kapak altında düz trabekülasyonun

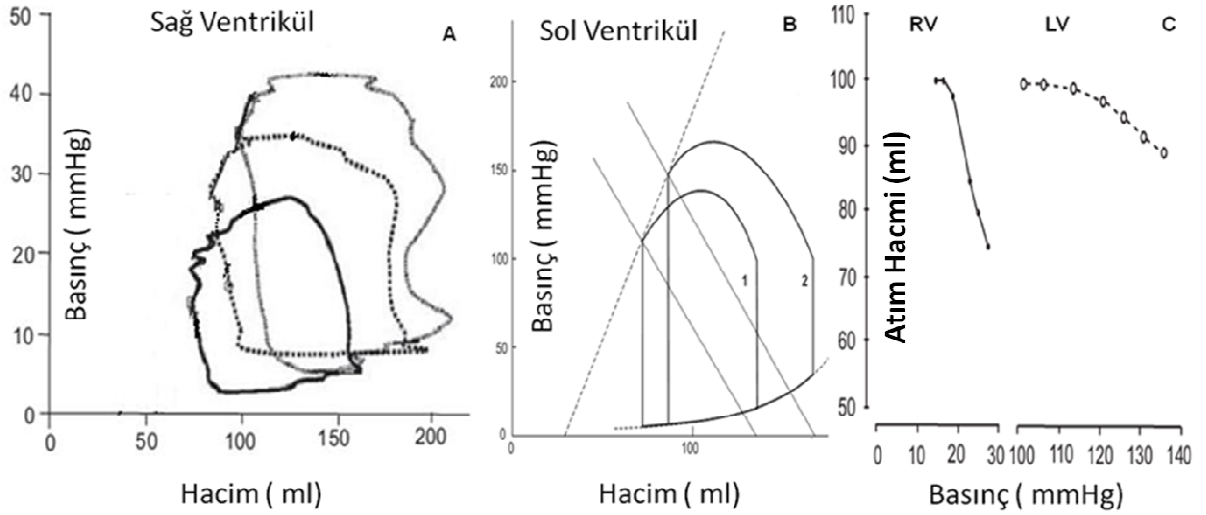
olmadığı musküler bir tüptür.<sup>69</sup> Sağ ve sol ventrikül myokard duvar arasındaki fark sadece duvar kalınlıkları olmayıp miyokardiyal liflerdeki dizilim de farklılık göstermektedir. Sağ ventrikülde sol ventriküldeki gibi 3 tabakalı bir yapı yoktur. Sol ventrikül duvarında bulunan, orta tabakadaki oblik kaslar sağ ventrikülde duvarında olmayıp 2 tabakalı bir yapı mevcuttur ( Şekil 4C). Dışarıda atrioventriküler oluğa paralel seyreden subepikardiyal sirkumferensiyel lifler yer alırken, içeride subendokardiyal longitudinal lifler yer almaktadır. Apekse doğru ilerledikçe sirkumferensiyel lifler spiral şekli almakta ve longitudinal liflerle birleşmektedir.



**Şekil 4 Sağ ventrikülün A) Sol ventriküle göre konumu B) RV'nin üç anatomik bölümü C) LV-RV miyokardiyal kas tabakaları (69 no'lu kaynaktan uyarlanmıştır.)**

İki ventrikül arasındaki bu miyokardiyal dizilim farkı sistolik fizyolojilerinde de farklılığa neden olmaktadır. Sol ventrikül sistolü bazalden apikale doğru kısalma ve oblik liflerin sağladığı torsiyon hareketi ve sirkumferensiyel liflerin ventrikül çapını azaltması ile oluşmaktayken, sağ ventrikülde oblik liflerin olmaması nedeniyle sistolde torsiyon hareketi gerçekleşmemektedir. Apikale doğru spiral şekli alan sirkumferensiyel lifler apekte torsiyon benzeri harekete neden olsa da LV torsiyon hareketi etkisini yaratamamaktadır.<sup>70</sup> RV sistolü izovolümetrik kontraksiyon fazında sirkumferensiyel liflerin neden olduğu radyal kısalma ve ejeksiyon fazında gerçekleşen longitudinal liflerin kısalması ile olan longitudinal kısalma ile gerçekleşmektedir. RV sistolünde longitudinal kısalmanın payı radial kısalmadan daha fazladır. RV sistolünün önemli bir diğer farkı ise peristaltizm benzeri kademeli kasılma paternidir. Sırasıyla öncelikle inlet kısmı ardından apikal ve son olarak outlet

kısmı kasılmaktadır. Outlet kısmının kasılması inletten yaklaşık olarak 25-50 ms sonra gerçekleşmektedir.<sup>69-71</sup> Sağ ventrikül sistolik fonksiyonlarında otonom sinir sistemi de etkilidir. Ancak otonom sinir sistemi etkisi her bölümde aynı değildir. Vagal uyarı ile inlet ve outlet kısımlar arasındaki sıra korunmakla beraber kasılmaları arasındaki zaman farkı artmaktadır. Sempatik uyarı sırasında ise iki bölüm arasındaki fark azalmakta hatta bazen tersine dönebilmektedir (outlet-inlet). İnotropik ajanlara, sempatik aktiviteye yanıt outlet kısmında inlet kısmına göre daha fazladır.<sup>72</sup>



**Grafik 7A) RV farklı önyüklerdeki basınç hacim halkaları 7B) LV farklı önyüklerde basınç hacim halkaları 7C) RV'nin ve LV'nin farklı ardyüke atım hacmi yanıtları (69 ve 72 mo'lu kaynaklardan uyarlanmıştır.)**

RV sistolik fonksiyonu ventrikül kontraksiyonu, ön yük ve ard yükün birlikte yansımasıdır. RV performansı kalp hızı, Frank Starling mekanizması, ventriküler kontraksiyonun senkronizasyonu, ventriküler interdependanstan etkilenebilmektedir.<sup>69</sup> RV ve LV yaklaşık olarak aynı stoke volüme sahip olsalar da RV aynı işi daha az enerji kullanarak yapabilmektedir. Bunu sağlayan sadece RV'nin düşük basınçlı pulmoner sisteme karşı çalışması olmayıp RV'nin LV'den farklı basınç-volüm ilişkisidir. LV kontraktilitesinin yük durumundan bağımsız olması nedeniyle basınç volüm halkaları farklı yük durumunda benzerken RV farklı yük durumlarında farklı basınç- volüm halkaları göstermektedir.( Grafik 7A ) Yapılan çalışmalarda LV diyastol sonu basınç - volüm ilişkisi doğrusal seyretmektedir.<sup>73</sup> Bu doğrusal ilişkinin ventriküler elastansı yansıttığı düşünülmektedir. LV kontraksiyonu görece RV'ye göre yük durumundan bağımsız olması nedeniyle ventriküler elastans, ventriküler kontraktilitenin en güvenilir indeksi olarak kabul edilmektedir<sup>74</sup> (Grafik 7B). RV farklı

ventriküler geometriye sahiptir ve yük durumundan çok etkilenmektedir. LV'den farklı olarak zaman değişken elastans modelini göstermektedir. Bu modelde LV'deki gibi sistol sonu elastans değil, maksimal RV elastansı kontraktileti göstermektedir (Grafik 7A). Ancak bu model LV'de olduğu gibi her zaman doğrusal olmayıp özellikle ard yüke bağlı olarak değişebilmektedir. RV sistolü LV'ye kıyasla ard yük değişikliklerine de daha hassastır (Grafik 7C)

RV ile LV arasında ventriküler interdependans mevcuttur. Bu durum doğrudan mekanik etkileşim yoluyla bir ventrikülün kompliyans, şekil ve boyutunun diğer ventrikülün kompliyans, şekil ve boyutunu, basınç - hacim ilişkisini etkilemesi olarak açıklanabilir.<sup>75</sup> Sistolik interdependansta temel rol interventriküler septumdur. Deneysel çalışmalarda RV yerine kasılamayan bir yama koyulsa bile septum kontraksiyonu ile normal dolaşımın sağlanabileceği gösterilmiştir. RV sistolik basınç ve atım hacminin %20-40 kadarı LV kontraksiyonu ile sağlanmaktadır.<sup>76</sup> Diyastolik interdependansta ise septumdan daha önemli anatomik yapı perikardiyumdur. İntraperikardiyal hacim kısıtlı olması nedeniyle sağ ventrikülün dilate olması durumunda diyastolde septumun sola deviasyonu ile LV diyastol sonu hacmi azalmakta ve atım hacmi de azalmaktadır. LV hacim ve basınç yüklenmesi durumunda ise RV geç diyastolünde septumun sağa hareketi RV diyastolünü etkilemektedir.<sup>77</sup>

### **1.2.3 Sağ Ventrikülün Sistolik Fonksiyonlarının Ekokardiyografi ile Değerlendirilmesi**

LV rahatlıkla modellenen anatomik yapısı, standardize olmuş görüntü pencereleri ile ekokardiyografi ile yoğun bir şekilde değerlendirilmiştir. Ekokardiyografik olarak LV için hacim, çap, kitle ve sistolik - diyastolik fonksiyonlarının normal değerleri net olarak ortaya koyulmuştur. RV için ise aynı şeyleri belirtmek mümkün değildir. Kresentik şekli, ayrı outlet kısmı ve apikaldeki belirgin trabekülasyonu RV'nin kantitatif olarak değerlendirilmesini güçleştirmektedir. RV hacimlerini ekokardiyografik olarak değerlendirmede standart bir metod bulunmamaktadır. İki boyutlu ekokardiyografi ile özellikle sol ventrikülde olduğu gibi disk sumasyon yöntemi ya da alan uzunluk yöntemi kullanılarak yapılan RV volum ve ejeksiyon fraksiyonu analizlerinin kardiyak manyetik rezonans görüntüleme ile elde edilen ölçümlerle karşılaştırıldığında yetersiz olduğu saptanmıştır. Bu yöntemlerin

temel başarısızlık nedenleri ise RVOT'un değerlendirilmeye katılamaması ve RV'nin triangular karmaşık anaotomik yapısı belirli geometrik modellemeye uygun olmamasıdır.<sup>69 78</sup> Ancak yapılan kısıtlı sayıdaki çalışmalarda günümüzde ulaşılabilirliği sınırlı da olsa 3 boyutlu ekokardiyografinin umut vaat ettiği gösterilmiştir.

RV sistolik fonksiyonları ekokardiyografideki farklı görüntüleme yöntemleri ile değerlendirilmeye çalışılmıştır. Amerikan Ekokardiyografi Derneği erişkinlerde ekokardiyografi ile sağ kalbi değerlendirme kılavuzunda RV sistolik fonksiyonlarını değerlendirmek için önerilen parametreler:

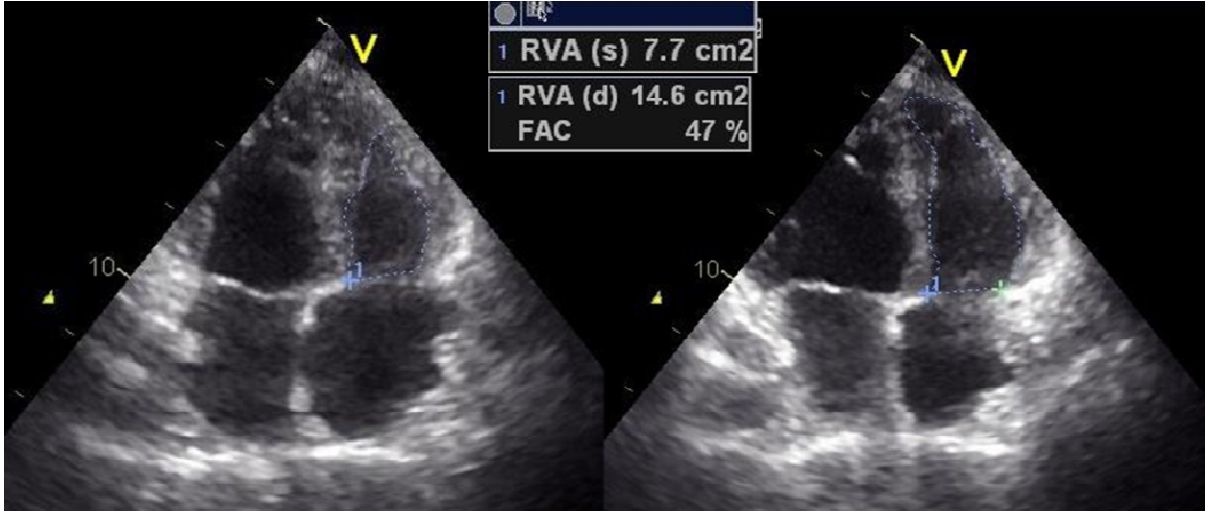
- Sağ ventrikül fraksiyonel alan değişimi (RV FAC)
- Triküspid anüler düzlem sistolik hareketi (TAPSE)
- Doku Doppler görüntüleme ile RV bazal anüler sistolik hızların değerlendirilmesi
- Sağ ventrikül miyokardiyal performans indeksi (RV MPI)
- İzovolumetrik akselerasyon (İVA)
- Strain ve strain rate değerlendirme
- Sağ ventrikül dp/dt
- Üç boyutlu ekokardiyografi ile volumetrik analiz
- Üç boyutlu ekokardiyografi ile strain ve strain rate değerlendirmedir.

Sırasıyla araştırmada değerlendirilen parametrelerden kısaca bahsetmek gerekirse:

### **1.2.3.1 Sağ Ventrikül Fraksiyonel Alan Değişimi (RV FAC)**

İki boyutlu ekokardiyografi ile standart apikal 4 boşluk görüntü penceresinde RV sistol ve diyastol sonu kavite alanlarının oranına dayanmaktadır (Şekil 5). Şu formülle hesaplanmaktadır:  $\{(Diyastol\ sonu\ RV\ alanı - Sistol\ sonu\ RV\ alanı) / Diyastol\ sonu\ RV\ alanı * 100\}$ . Küçük çaplı çalışmalarda kardiyak MRG ile hesaplanan EF ile ilişkili bulunmuştur.<sup>79</sup> Standart ekokardiyografi cihazları ile kolayca hesaplanabilmesi, geometrik modeller kullanma ihtiyacı olmaması en önemli avantajıdır. Ölçüm sırasındaki en önemli dezavantajı ise apikal trabekülasyonlar nedeniyle endokard sınırının değerlendirilmesindeki güçlüklerdir. RV hacmini temel alan tüm analizlerde olduğu gibi yük durumuna bağlı olduğu unutulmamalıdır. Pulmoner emboli ve miyokard infarktüsü geçiren hastalarda kalp yetersizliği, ani ölüm, inme ve mortalitenin bağımsız öngördürücüsü olduğu gösterilmiştir.<sup>80 81</sup> RV

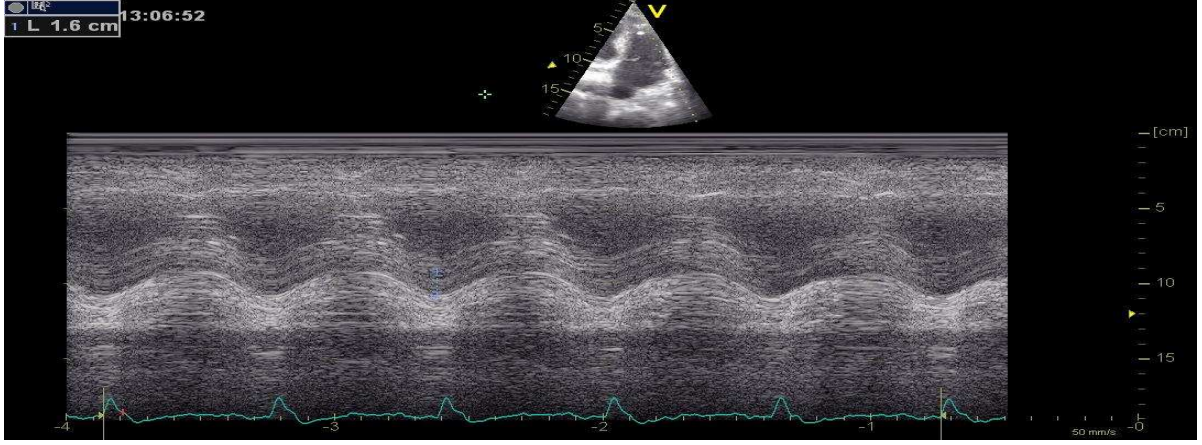
FAC için kılavuzlarda belirtilen normal değer %49'dur ve %35'in altı patolojik olarak kabul edilmektedir.



**Şekil 5 RVFAC ölçülmesi**

### **1.2.3.2 Triküspid anüler düzlem sistolik hareketi (TAPSE)**

RV sistoli sırasında longitudinal kısalmanın önemli yeri olduğu bilinmektedir. Bu kısalmayı temsil etmesi açısından triküspid anülüsünün sistolde apikale doğru hareketinin ölçülmesi ekokardiyografi ile RV sistolik fonksiyonlarını değerlendirmede önem kazanmaktadır. Triküspid anüler düzlem sistolik hareketi (TAPSE) ölçülmesi için standart apikal dört boşluk görüntü penceresinde M mode ekokardiyografii ile kursor triküspid anülüsüne doğru yerleştirilip sistol sırasındaki hareketi değerlendirilmektedir (Şekil 6). Radyonükleid anjiyografi ve kardiyak MRG ile elde edilen RV hacimleri ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar bulunmakta ancak normal hastaların alındığı başka bir kardiyak MRG çalışmasında ise RVEF ve TAPSE ile ilişkili bulunmamıştır.<sup>79 82 83</sup> Ölçülmesi kolaydır, tekrarlanabilirliği yüksektir. Ancak sadece bir segmentin hareketinin 3 boyutlu bir yapının fonksiyonunu tamamen yansıtmaması beklenemez, RV, FAC gibi RV yük durumundan etkilenmektedir. TAPSE, kılavuzlarda rutin olarak her hastada belirtilmesi gereken bir yöntem olarak gösterilmektedir. Onyedim mm altı yüksek özgüllük, düşük duyarlılıkla RV sistolik fonksiyonundaki patolojiyi göstermektedir.<sup>78</sup>

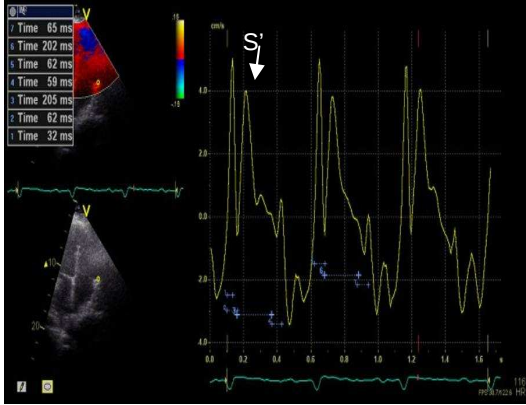


**Şekil 6 TAPSE ölçülmesi**

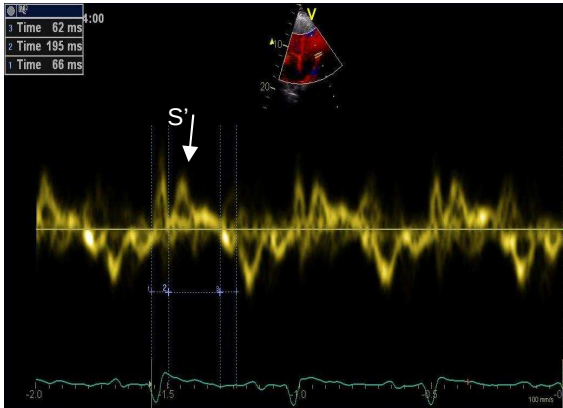
### **1.2.3.3 Doku Doppler Görüntüleme**

Doku Doppler görüntüleme tekniğinde miyokard dokusundaki kana göre düşük hızlı ama yüksek amplitüdlü hareket incelenmektedir. Renkli Doku Doppler (RDD) ve Pulsed Wave Doku Doppler (PWDD) yöntemleri ile ölçülmektedir. PWDD yönteminde ilgi alanındaki miyokardın hız spektrumunun tamamı izlenebilirken RDD tekniğinde bu hızların ortalaması izlenmektedir. Bununla birlikte RDD tekniğinde ölçülen hızlar daha düşük olarak saptanmaktadır. TAPSE ile RV serbest duvar bazalinin yer değiştirmesi ölçülürken, doku Doppler tekniği ile bu hareket sırasındaki hızlar ölçülmektedir. Ölçüm özellikle bazal kısımlar için basittir ve tekrarlanabilirliği yüksektir. Apikal dört boşluk görüntüde RV serbest duvar ve septum bazaline ilgi alanı yerleştirilerek hızlar elde edilir. (Şekil 7-8) Kalp yetersizliği olan hastalarda yapılan bir çalışmada bazal anuler sistolik hızın (S') RV radyonükleid anjiyografi ile korele olduğu, S' değerlerinde düşüklüğün kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir. S' değerlerinin skleroderma ve uyku apne sendromunda da düşük olduğu gösterilmiştir.<sup>84-87</sup> RV radyonükleid anjiyografi ile karşılaştırmanın yapıldığı bir çalışmada RV bazal S' < 11,5 cm/s olması, %90 duyarlılık, % 85 özgüllükle RV EF < 45'i öngörebilmektedir.<sup>84</sup> Yöntemin temel avantajı bazal segmentleri değerlendirmek için tekrarlanabilirliği yüksek olması RDD tekniği ile "off-line" analiz imkanının olması, yapılan çalışmalarda patolojiyi ayırt etmede iyi seçici özelliğinin olması sayılabilir. Ancak bazal segmentlerin dışında tekrarlanabilirliği düşüktür, ekokardiyografi probu ile ilgi alanı arasındaki açı arttıkça zaman zaman gerçek hızlara ulaşılamamaktadır, RDD yöntemi için yüksek kare hızında (>100 kare/s) ve çözünürlükte görüntü alınması gerekmektedir. RV için yaş gruplarına ve cinsiyete göre normal değerler açısından kısıtlı veri bulunmaktadır.

Kılavuzda PW doku Doppler değerlendirmede RV bazalı için  $S' < 10\text{cm/s}$  patolojik olarak kabul edilmektedir.<sup>78</sup>



**Şekil 7 Renkli Doku Doppler ile RV serbest duvar bazalinin sistol ve diyastol sırasındaki hızları**

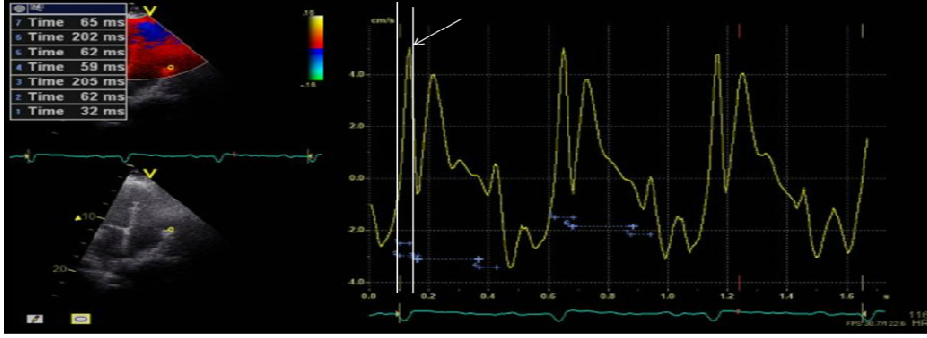


**Şekil 8 Pulsed Wave Doku Doppler ile RV serbest duvar bazalinin sistol ve diyastol sırasındaki hızları**

### **1.2.3.5 İzovolumetrik kontraksiyondaki miyokardiyal akselerasyon-İzovolümetrik akselerasyon (İVA)**

Tepe izovolümetrik kontraksiyon hızına çıkmak için geçen süre olarak belirtilen İVA RV serbest duvar bazalinin doku Doppler incelemesi sırasındaki izovolumetrik kontraksiyon grafiğini kullanarak hesaplanır.  $İVA = \text{Tepe IVK hızı} / \text{Tepe hıza ulaşınca kadar geçen süre}$  (Şekil 9). İVA hesaplanmasında yük durumuna bağlı değişebilen ejeksiyon periyodu olmaması nedeniyle yük durumundan daha az etkilenmektedir.<sup>88 89</sup> Sağ kalbi özellikle etkileyen OSAS, mitral stenoz, atriyal switch operasyonu uygulanmış büyük arter transpozisyonu olan hastalar, cerrahi olarak düzeltilmiş ve pulmoner kapak yetmezlikli, fallot tetralojisi olan hastalarda klinik ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.<sup>87 90-92</sup> Normal insanlarda yapılmış çalışması olmayıp, diğer

çalışmalardaki kontrol grupları incelendiğinde İVA'nın yaşla beraber azaldığı en yüksek değerlerin 10-20 yaş arasında olduğu izlenmiştir. PWDD yöntemi kullanıldığında RDD ile hesaplanan değerlerden %20 daha fazladır. Kılavuzda kısıtlı çalışmalarda elde edilen kısıtlı bir bilgi olarak İVA için alt referans limiti  $2.2 \text{ m/s}^2$  olabileceği belirtilmektedir.<sup>78</sup> Geniş kapsamlı çalışmalar ile belirlenmiş referans değerinin olmaması nedeniyle İVA, rutin kullanımda tarama testi olarak kullanılmamalıdır. Rv fonksiyonunu gösteren diğer parametrelerle birlikte değerlendirilmesi önerilmektedir.



**Şekil 9 İVA ölçülmesi**

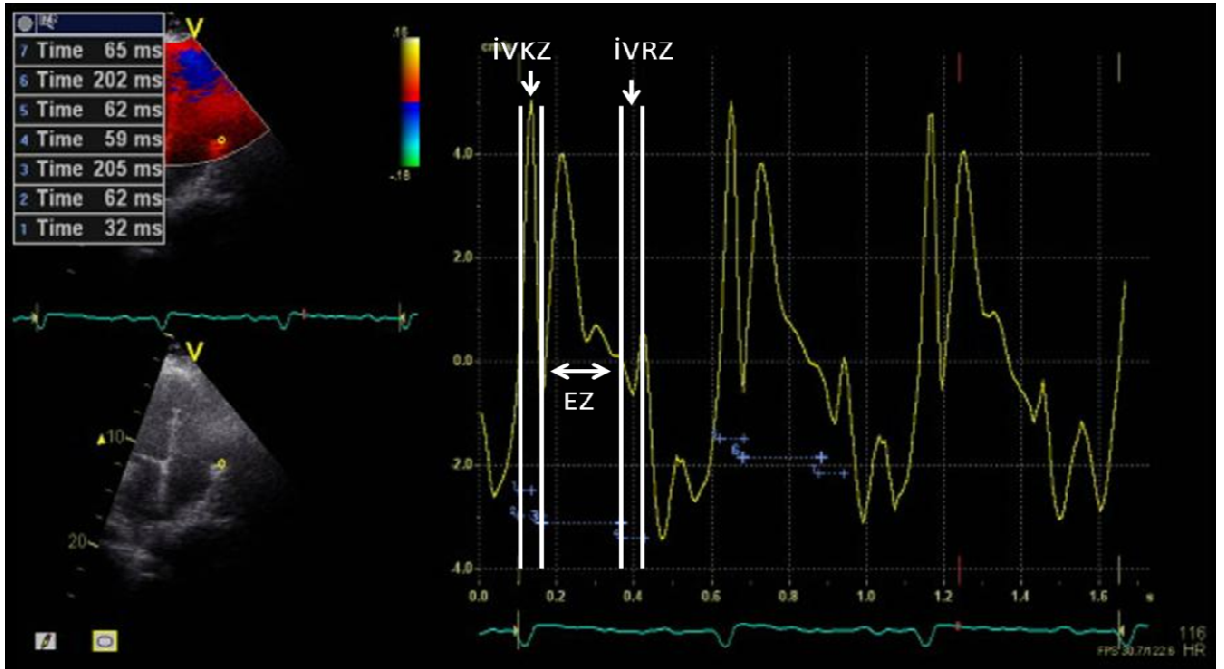
### **1.2.3.6 Sağ Ventrikül Miyokardiyal Performans İndeksi (RV MPI)**

Sağ ventrikül miyokardiyal performans indeksi (RV MPI) ya da Tei indeksi hem sistolik hem de diyastolik fonksiyon hakkında bilgi veren bir parametredir.  $RVMPI = (\dot{V}KZ + \dot{V}RZ) / EZ$  ( $\dot{V}KZ$ : izovolümetrik kontraksiyon zamanı,  $\dot{V}RZ$ : izovolümetrik relaksasyon zamanı, EZ: ejeksiyon zamanı) İki yöntemle bu parametreler elde edilerek RV MPI hesaplanabilir: Pulsed Doppler yöntemi, doku Doppler yöntemi. PWD yönteminde triküspid kapak inflow akımına yerleştirilen pulsed Doppler ile ya da continuous wave Doppler ile triküspid kapak yetmezlik akımı ile triküspid kapak açılma –kapanma zamanı , Sağ ventrikü çıkış yolundan (RVOT) pulsed wave Doppler ile ejeksiyon zamanı belirlenerek hesaplanabilir. Bu yöntemin önemli bir dezavantajı iki farklı görüntü penceresinden ölçümlerin alınması gerekliliğine bağlı olarak düzenli olmayan R-R intervallerinde farklı sonuçlar doğurabilmektedir. Doku Doppler yönteminde ise triküspid kapak anulüsüne yerleştirilen ilgi alanı ile doku hızları değerlendirilir ve tek kardiyak siklusta bütün ölçümler alınarak hesaplamalar yapılabilir. (Şekil 10)

Pulmoner hipertansiyonu olan hastalarda, prognostik değeri ve klinik ile ilişkisi gösterilmiştir. Ayrıca hipertrofik kardiyomiyopati, konjenital kalp hastalıklarında ve sağ ventrikül infarktüslerinde çalışılmıştır.<sup>93-96</sup>

RV MPI'nin yük durumundan çok etkilenmediği düşünülse de bu durum tartışılmaktadır. Özellikle sağ atriyal (RA) basınçların arttığı, RV ve RA arasındaki basıncın hızlı eşitlendiği durumlarda İVRZ kısaltmakta bu da yalancı normal RV MPI değerine neden olmaktadır.<sup>97</sup>

RV MPI formülünden de anlaşılabileceği gibi yükseldikçe ventriküler fonksiyon bozukluğunu göstermektedir. PWDD yöntemi ile ölçülen RV MPI için üst limit 0,40 iken RDD ile ölçülen RV MPI için üst limit 0,55'tir.<sup>78</sup>



Şekil 10 RDD ile RVMPI ölçülmesi

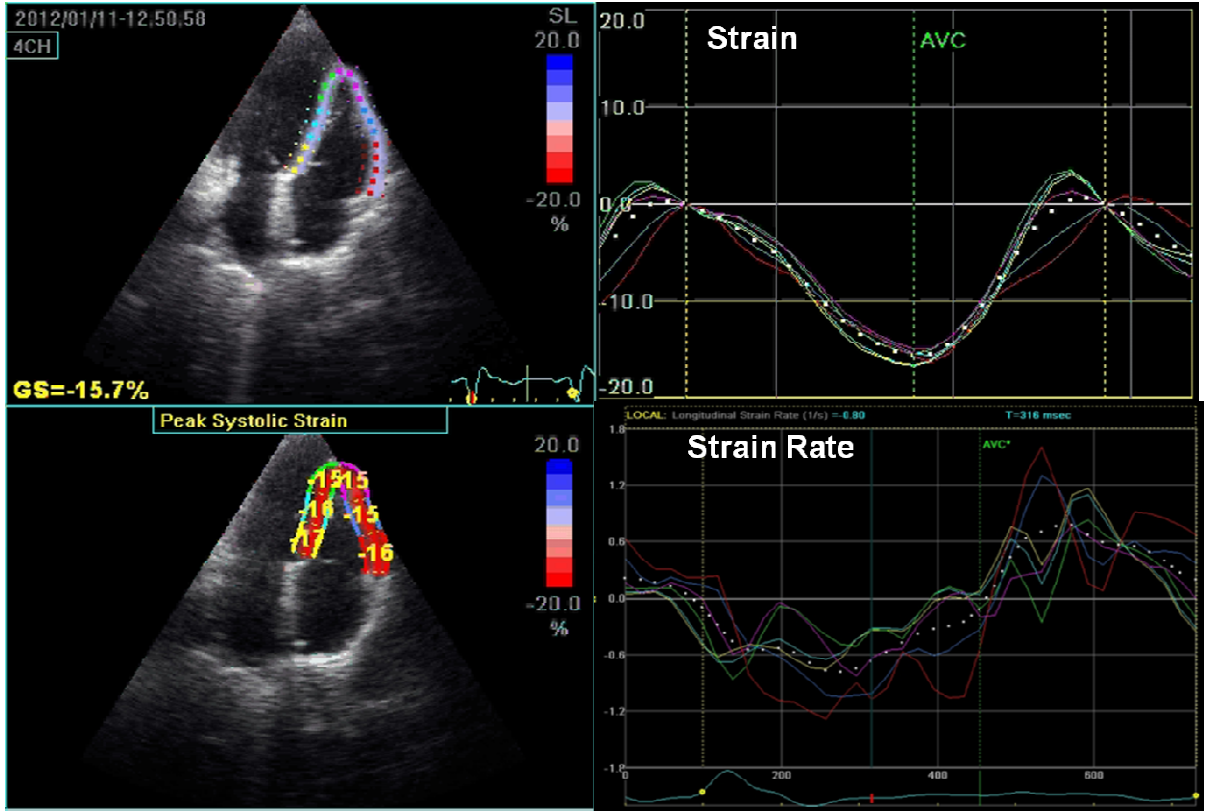
### 1.2.3.6 Strain ve Strain Rate Değerlendirme

Strain miyokardiyal deformasyonu göstermekte iken; strain rate ise birim zamanda gerçekleşen deformasyonu belirtmektedir. Strain ve strain rate değerlendirme iki farklı yöntemle yapılabilmektedir: RDD görüntüleme ve 2 b ekokardiyografide speckle izleme yöntemi. RDD yöntemi ile strain ve strain rate analizinin açı bağımlı olması, yüksek kare hızı ihtiyacı ve sadece longitudinal strain ve strain rate'in değerlendirilebilmesi gibi dezavantajları mevcutken, speckle takibi yönteminde ise parazit ve reverberasyon artefaktları değerlendirmede kısıtlılık yaratmaktadır ancak açı bağımlı olmaması, radial, sirkumferensiyel strain ve strain

rate değerlerinin de hesaplanabilmesi, tekrarlanabilirliğinin RDD yöntemine göre daha yüksek olması gibi avantajları mevcuttur. Speckle takip yöntemi ile apikal dört boşluk görüntü penceresinden en az 50 kare/sn hızda 2b ekokardiyografi görüntüleri alınır ve offline olarak özel yazılımları ile manuel olarak bir karede RV endokardiyal sınırı çizilmesinin ardından ya da otomatik olarak yazılım tarafından endokard sınırı çizilir ve speckle takibi yapılarak strain ve strain rate değerleri hesaplanır.(Şekil 11)

Segmental strain ve strain rate görüntüleme özellikle sol ventrikülde kontraktilitenin, duvar hareket kusurlarının kantitatif belirtilmesinde önem kazanmıştır. PH hastalarında sağ ventrikül sistolik fonksiyonunu değerlendirmek için kullanılmış ve normal kişilere göre strain ve strain rate değerlerinin daha düşük olduğu ve TAPSE ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.<sup>98</sup> PH dışında da aritmojenik sağ ventrikül kardiyomiyopatisinde, doğumsal kalp hastalıklarında araştırılmıştır.<sup>69</sup> Normal kişilerde yapılan bir çalışmada ise sol ventrikül deformasyon yani strain ve strain rate değerlerindeki dağılımın homojen olmasına rağmen RV' de bazal – apikal segmentler arasında fark olduğu izlenmiştir. Strain ve strain rate değerleri apikalde ve outflow kısmında daha fazladır. Bu durumun da sol ventrikülün görece homojen kalın duvarlı mermi benzeri geometrisine karşı RV'nin karmaşık geometrik yapısının, horizontal plandaki kresentik şekli ve ince duvarlarının neden olduğu düşünülmektedir.<sup>69</sup>

Normal insanlarda yapılmış çalışma sayısı kısıtlı olması nedeniyle kılavuzda önerilen bir referans limit bulunmamaktadır. Ancak yapılan çalışmaların toplu olarak analiz edildiğinde RV serbest duvar bazali, midi apikali için strain / strain rate değerleri sırasıyla:  $-28 \text{ s}^{-1}/-1.62$ ,  $-29 \text{ s}^{-1}/-1.54$ ,  $-29 \text{ s}^{-1}/-1.62$ ; septum için ise bazal,mid,apikali için strain / strain rate değerleri sırasıyla:  $-17 \text{ s}^{-1}/-1.6$ ,  $-19 \text{ s}^{-1}/-$ ,  $-20 \text{ s}^{-1}/-1.7$  saptanmıştır.



**Şekil 11** Speckle takip yöntemi ile RV tepe sistolik strain ve strain rate ölçülmesi

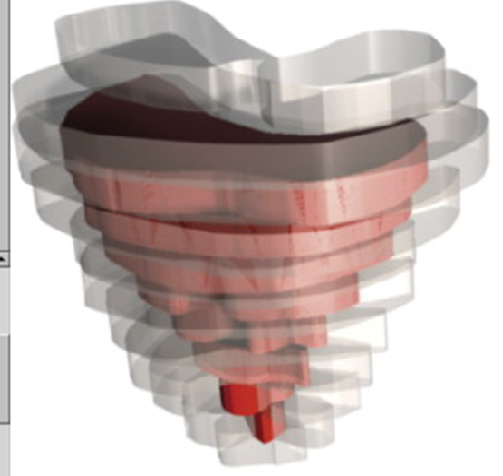
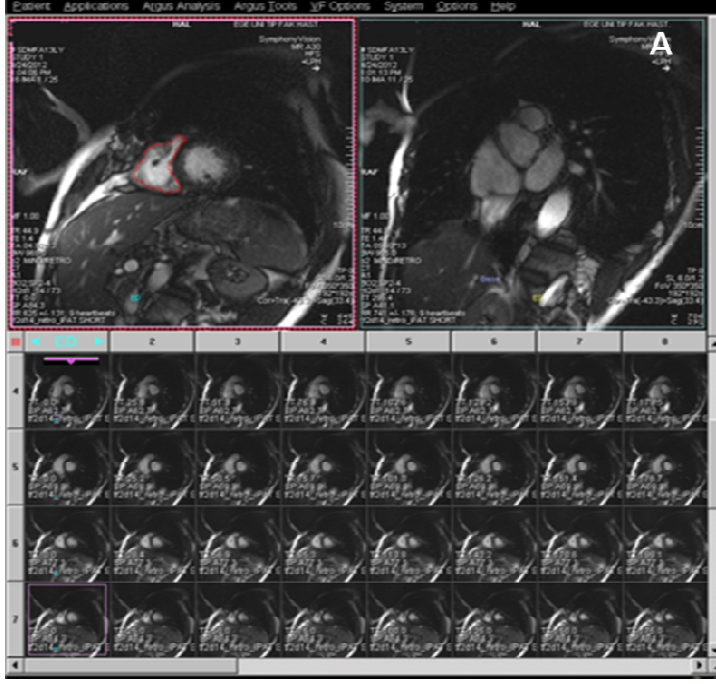
Kalp nakli hastalarında ekokardiyografik değerlendirme normal insanlara göre farklılıklar ve güçlükler içermektedir. Nakil hastalarında geçirilmiş karmaşık cerrahi işleme bağlı olarak ekojenite daha kötü, reverberasyon artefaktları daha fazladır. Bu durum özellikle strain ve strain rate, doku Doppler görüntüleme yöntemlerinde kısıtlılık yaratmakadır. Nakil sonrası bir diğer zorluk ise dilate bir kalbin çıkartılmasının ardından genişlemiş perikardiyal boşluğa yerleştirilen kalbin laterale doğru yer değiştirmesidir. Bu durum açı bağımlı incelemelerde özellikle doku Doppler incelemelerinde prob ile ilgi alanı arasındaki açının  $15^0$  'nin üstüne çıkmasına, sonuç olarak da ölçümlerde hataya yol açmaktadır. Yapılan çalışmalarda nedeni tam olarak anlaşılamamakla birlikte biatriyal anostomozun ve geniş perikardiyal boşluğun katkısının olduğu belirtilen nakil kalbin sistolde belirgin olarak artmış antero-medial hareketidir. Alınan ölçümlerde miyokardın kontraksiyonunun yanında bu hareketin de eklenmesiyle, ölçümlerde uyumsuzluk oluşabilmektedir.<sup>99</sup>

Kalp nakli hastalarında ekokardiyografik olarak sağ ventrikül incelemeleri üzerine yapılmış az sayıda çalışmanın olduğu görülmektedir. Kardiyak MRG ile ekokardiyografide RV sistolik fonksiyonunu gösteren parametrelerin karşılaştırıldığı bir

çalışma bulunmamaktadır. Bu konuda ISHLT kılavuzlarında da yeterli bir öneride bulunulamamaktadır. Çocuk kalp nakli hastalarında TAPSE ve doku Doppler değerlerinin daha düşük olduğu belirtilmektedir. Yakın tarihli nakil hastalarının LV strain ve strain rate incelemeleri yapılmış ve normal kişilerden ejeksiyon fraksiyonları normal olsa da strain ve strain rate değerlerinin daha düşük olduğu saptanmıştır. Kalp nakli hastalarında RV speckle takip yöntemi ile strain değerlerinin hesaplandığı çalışma yoktur. Ancak RDD ile strain ölçümlerinin yapıldığı sadece bir yayın bulunmakta ve bu yayında da RV için strain ve strain rate değerlerinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğu gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda temel karşılaştırma rejeksiyon erken tespitinde ekokardiyografinin kullanılmasına yöneliktir. Ufak çaplı bu çalışmalarda doku Doppler ile anuler hızların, TAPSE'nin, IVA'nın, LV MPI'nin, LV Strain ve strain rate değerlendirmelerinin rejeksiyonu tahmin edebileceği gösterilmiştir.<sup>100 -106</sup>

#### **1.2.4 Kardiyak Manyetik rezonans Görüntüleme (MRG)**

Günümüzde kardiyak MRG, RV fonksiyonlarının değerlendirmede girişimsel olmayan yöntemler arasında referans yöntem olarak kullanılmaktadır.<sup>5 6</sup> MRG ile elde edilen RV hacimleri radyonükleid anjiyografi ile ilişkili saptanmıştır.<sup>7</sup> Ekokardiyografinin aksine RV kardiyak MRG değerlendirmenin tekrarlanabilirliği yüksektir ve gözlemciler arasındaki değişkenlik düşüktür.<sup>107</sup> Ekokardiyografi kolay ulaşılabilir ve düşük maliyetli iken, kardiyak MRG ise her yerde bulunmamakta, her hasta için kullanılamamakta, maliyetli ve zaman alıcı bir tetkiktir. Hastaların RV'ye yönelik kardiyak MRG tetkiki yapıp görüntülerin alınmasının ardından özel iş istasyonlarında RV bazalinden apekse kadar olan kesitlerde öncelikle sistol ve diyastol sonu kesitler belirlenmekte, ardından sistol ve diyastol sonu RV kesitlerinde manuel olarak endokardiyal sınırlar belirlenmektedir (Şekil 13A). Özel yazılım ile de modifiye Simpson kuralı, disk sumasyon yöntemi ile diyastol ve sistol sonu hacimler belirlenmektedir. (Şekil 13B) Bu hacimler belirlendikten sonra ise  $\left\{ \left( \text{Diyastol sonu hacim} - \text{sistol sonu hacim} \right) / \text{diyastol sonu hacim} \times 100 \right\}$  formülü ile RVEF hesaplanmaktadır.



**Şekil 1 A) Kardiyak MRG ile RV EF hesaplanması, B) MRG'de RV için disk sumasyon metodunun üç boyutlu yapılandırılmış şekli**

# BÖLÜM II

---

## GEREÇ VE YÖNTEM

### 2.1 Etik Kurul Onayı

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 16/9/2010 tarihli 10-4/28 numaralı kararı ile onay alınmıştır. Bütün olguların çalışmaya başlamadan önce bilgilendirilmiş gönüllü onamları alınmıştır.

### 2.2 Araştırmanın Tipi

Araştırma Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp Nakli Polikliniğinde takipte olan 1/10/11 ve 25/4/12 tarihleri arasında olağan endomiyokardiyal biyopsi kontrolleri için başvuran ardışık hastaların alındığı kesitsel, RV sistolik fonksiyonlarını göstermesi açısından ekokardiyografi tetkikinin güvenilirlik analizinin yapıldığı, ayrıca “normal” olarak tanımlanabilen kalp nakli hastalarının ekokardiyografi parametrelerinin araştırıldığı tanımlayıcı bir çalışmadır.

### 2.3 Araştırmanın Yeri ve Zamanı

Araştırma 18.10.11 ile 20.6.12 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalında ve Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalında gerçekleştirilmiştir.

#### 2.1.4 Araştırmanın Evreni ve Örneklem

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp Nakli Polikliniğinde takipte olan 1/10/11 – 25/4/12 tarihleri arasında olağan endomiyokardiyal biyopsi kontrolleri için başvuran hastalar araştırılmıştır.

Çalışmaya alınma kriterleri:

- Kalp nakli sonrası altı ay geçmiş olması
- 18 yaş ve üstü olmak
- Bilgilendirilmiş onam formunu imzalamış olmak

- Kardiyak MRG için kontrendikasyonun olmaması (kontrast madde allerjisi, kardiyak pacemaker, metal protez vs.)

Çalışmadan dışlanma kriterleri:

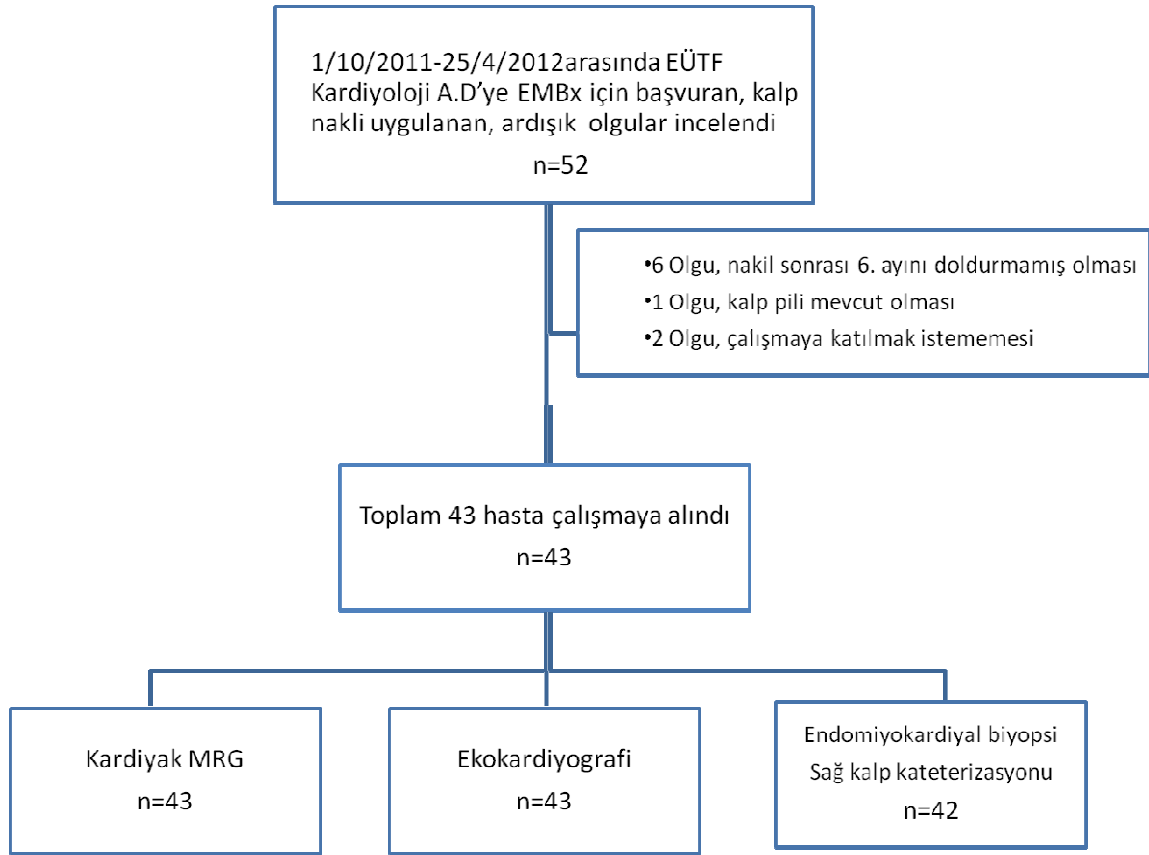
- Altı aydan önce kalp nakli uygulanmış olması
- 18 yaş altı olmak
- Bilgilendirilmiş onam formunu imzalamamak
- Kardiyak MRG için kontrendikasyonun olması

1/10/11 – 25/4/12 tarihleri arasında endomiyokardiyal biyopsi için toplam 52 olgu polikliniğimize başvurdu. Olgulardan altısı altı aydan önce kalp nakli uygulanmış olması, biri kardiyak pacemakerı olması, ikisi çalışmaya katılmak istememesi nedeniyle çalışmamıza alınmadı. Çalışmaya alınan olguların (n=43) hepsine kardiyak MRG ve ekokardiyografi uygulanırken endomiyokardiyal biyopsi bir olgu hariç diğer olgulara uygulandı. Bir olguda sağ atriumda dikiş hattı üzerinde trombüs saptanmış olması nedeniyle endomiyokardiyal biyopsi uygulanamadı (Grafik 8).

RV sistolik fonksiyonlarının ön yük ve ard yükten etkilenmesi nedeniyle karşılaştırılacak ölçümlerin aynı şartlar altındaki RV'yi temsil etmesi açısından olguların ekokardiyagrafileri, kardiyak MRG'leri ve endomiyokardiyal biyopsileri aynı günde 4-6 saat içinde yapılmıştır. Endomiyokardiyal biyopsinin akut dönemde RV segmenter incelemesinde hassas ölçümler olan strain ve strain rate değerlendirmeyi etkileme olasılığı düşünülerek olguların önce ekokardiyografi ya da kardiyak MRG'leri yapıp en son endomiyokardiyal biyopsileri alınmıştır.

## 2.5 Veri Toplama Yöntemi

Araştırmaya dahil edilen olguların aynı gün, 4-6 saat içinde, en son endomiyokardiyal biyopsi olacak şekilde, ekokardiyagrafileri, kardiyak MRG tetkikleri ve endomiyokardiyal biyopsileri alınmıştır. Araştırmaya olgu alınmasının tamamlanmasının ardından tetkikler değerlendirilmiş ve olgu rapor formları doldurulmuştur. Her bir tetkik diğer tetkik sonuçları hakkında bilgisi olmayan uzman kişiler tarafından yorumlanmıştır.



**Grafik 8 Araştırma tasarımı**

### 2.5.1 Ekokardiyografi

Transtorastik ekokardiyografi Vivid 7 ekokardiyografi cihazı (GE Vingmed Ultrasound, Horten, Norway) 1,7/3,4 MHz transduser kullanılarak supin, sol lateral pozisyonda yapıldı. Hastaların ekokardiyografi kayıtları alındıktan sonra tüm ölçümler off-line olarak EchoPAC yazılımı (GE healthcare, Milwaukee, USA) kullanılarak yapıldı.

LVEF modifiye Simpson biplane ölçüm kuralı kullanılarak, apikal 4 ve 2 boşluk görüntü pencerelerinden alınan görüntüler üzerinden ölçüldü. Sağ ventrikül için ölçülen değerler 3 kardiyak siklustaki değerlendirmelerin ortalaması alınarak elde edilirken bütün ölçümler apikal 4 boşluk görüntü penceresindeki görüntüler üzerinden yapılmıştır. RV FAC, sistol ve diyastol sonu alanlar ölçülüp  $\{RV\ FAC = (diyastol\ sonu\ alan - sistol\ sonu\ alan) / diyastol\ sonu\ alan * 100\}$  formülü kullanılarak hesaplandı. TAPSE ölçümü RV serbest duvar bazali sistolik hareketine paralel

olacak şekilde kursörün ayarlanması ardından yapılan M mode incelemede sistolik maksimum yerdeğiştirme ölçülerek saptanmıştır. PWDD yöntemi ile RV serbest duvar bazaline ve septum bazaline yerleştirilen ilgi alanı ile sistolik hız ölçümü yapılarak S' değeri elde edilmiştir. RDD yöntemi ile de pulsed wave yöntemine benzer olarak ilgi alanı RV serbest duvar bazaline yerleştirilerek izovolümetrik kontraksiyon, izovolümetrik akselerasyon, ejeksiyon ve diyastol sırasındaki hızlar ve bu hareketlerin süreleri ölçülmüş; bu değerler kullanılarak  $\{ RVMPI = (IVKZ + IVRZ) / EZ \}$  formülü ile RVMPI,  $(IVA = \text{Tepe IVK hızı} / \text{Tepe hıza ulaşınca} \text{ kadar geçen süre})$  formülü ile IVA hesaplanmıştır. Speckle takip yöntemi ile strain ekokardiyografide ise RV'nin en az 50 kare/ sn hızında ve uygun görüntü kalitesinde 3 kardiyak siklusu kapsayacak şekilde sine görüntüleri alındı. RV endokard sınırları tek bir karede manuel olarak belirlenmesinin ardından yazılım otomatik olarak tüm kardiyak siklus boyunca duvar hareketlerini takip etmiştir. RV altı eşit segmente bölünmüştür: RV serbest duvar bazal, mid, apikali, İnterventriküler septum bazal, mid ve apikali. Yazılım tarafından speckle takibi yapılarak otomatik olarak her segment için yer değiştirme, hız, strain ve strain rate değerleri ölçülmüştür. İnterventriküler dependansın önemi düşünülerek RV için septum ve serbest duvarı beraber değerlendirerek global strain hesaplanmıştır.

### 2.5.2 Kardiyak Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

Çalışmaya alınan hastalar supin pozisyonda 1.5 T Magnetom Symphony (Siemens Medical Solutions Erlangen, Germany) tüm vucut klinik MR sisteminde araştırılmıştır. Kardiyak senkronizasyon sol anterior hemitoraksa yerleştirilen üç elektrot yardımı ile sağlanmıştır. Kısa aks görüntüler, hastaya nefes tutturularak, mitral kapak seviyesinden başlayıp 8 mm aralıklarla apikale doğru gidilerek alınmıştır. Kısa aks görüntülerin ardından alınan uzun aks görüntülerle ventriküllerin görüntülenmesi tamamlanmıştır. RV hacim ölçülmesi offline olarak hastaların ekokardiyografilerinden habersiz operatör tarafından ARGUS iş istasyonu (Siemens Medical Solutions Erlangen, Germany) kullanılarak yapılmıştır. RV hacim analizinde kısa aks görüntülerde diyastol sonu ve sistol sonu kesitler manuel olarak belirlenip, endokardiyal sınırlarının da manuel olarak belirlenmesinin ardından yazılımla modifiye Simpson kuralı ( disk sumasyon yöntemi) kullanılarak RV volümleri elde edilmiştir.  $\{ (\text{Diyastol sonu hacim} - \text{sistol sonu hacim}) / \text{diyastol sonu hacim} * 100 \}$  formülü kullanılarak RV EF hesaplanmaktadır.

### **2.5.3 Endomiyokardiyal Biyopsi Ve Sağ Kalp Kateterizasyonu**

Kardiyak MRG ve ekokardiyografiden sonra endomiyokardiyal biyopsi ve sağ kalp kateterizasyonu kılavuzların önerisinde standart prosedürler uygulanarak gerçekleştirilmiştir.

### **2.6 Bulguların Değerlendirilmesi**

Sürekli değişkenler ortalama ve  $\pm$  standart deviasyon olarak, süreksiz değişkenler ise yüzde olarak belirtilmiştir. Kardiyak MRG ile elde edilen RVEF (MR RVEF) değerleri ile RV FAC, TAPSE, RV MPI, İVA, RV serbest duvar, septum bazali S' arasında ve kendi aralarındaki ilişkiyi belirlemek için pearson korelasyon analizi kullanılmış ve  $p<0,01$  (2 yönlü) olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. MR RVEF değerinin patolojik değerini tespit etmede MR RVEF ile ilişkili çıkan ekokardiyografi parametreler için "cut off " değerine ulaşabilmek amacıyla receiver-operator characteristic (ROC) eğrisi analizi yapılmıştır. Cut off değeri olarak da en iyi duyarlılık, özgüllük kombinasyonu gösteren değer kabul edilmiştir. İstatistiksel analiz SPSS v16 paket programı kullanılarak (SPSS, Inc, Chicago, IL, USA) yapılmıştır.

### **2.7 Araştırma Süreci Ve Bütçe**

Araştırma sorumlu araştırmacılar tarafından tasarlanmış ve 25.11.2009 tarihinde EÜTF Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na başvurularak 16.9.2010 tarihinde etik kurul onayı alınmıştır. Araştırmada kullanılacak kardiyak MRG tetkiki için gerekli maddi desteği almak için Ege Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonuna başvurulmuş 25.6.2011 tarihinde gerekli olan 5272,76 tl maddi destek alınmıştır. Maddi desteğin sağlanmasının ardından MRG için altyapı çalışmaları tamamlanmıştır. 18.10.11 ile 24.4.12 tarihleri arasında araştırmaya olguların alınması, 20.6.12 tarihinde ise verilerin analizi tamamlanmıştır.

# BÖLÜM III

## Bulgular

### 3.1 Olguların Bazal Karakteristik özellikleri

Yöntemde de belirtildiği gibi RV sistolik fonksiyonlarının yük durumuna göre değişiklik göstermesi nedeniyle bütün ölçümlerin aynı yük durumunda yapılması gerektiği düşünülmüş ve hastaların ekokardiyografi, kardiyak MRG ve sağ kalp kateterizasyonu ile biyopsileri aynı gün, 4-6 saat içinde tamamlanmıştır.

Olguların yaş ortalaması  $43,5 \pm 11,9$  olup %79'u erkekti. Hastaların kalp nakli sonrası geçen süreleri ortalama 37,5 ay olup en kısa olan 6 ay en uzun olan ise 91,47 aydı. Olgular fonksiyonel kapasiteleri açısından değerlendirildiğinde NYHA sınıf III ve üzeri olgu bulunmamakta ve % 95,3'ü sınıf I fonksiyonel kapasitedeydi. İstirahat kalp hızları ortalama  $98,3 \pm 13,6$  vuru/dk idi. %32,6'sında hipertansiyon, %18,6'sında diyabetes mellitus mevcuttu ( Tablo 6).

|                               | Ortalama        | Minimum | Maksimum |
|-------------------------------|-----------------|---------|----------|
| <b>Yaş</b>                    | $43,5 \pm 11,9$ | 19      | 62       |
| <b>Cinsiyet</b>               |                 |         |          |
| <b>Erkek</b>                  | 34 (%79,1)      |         |          |
| <b>Kadın</b>                  | 9 (%20,9)       |         |          |
| <b>Boy (cm)</b>               | $170,9 \pm 8,0$ | 153     | 185      |
| <b>Kilo (kg)</b>              | $75,3 \pm 13,6$ | 47      | 110      |
| <b>BSA (m<sup>2</sup>)</b>    | $1,8 \pm 0,18$  | 1,47    | 2,27     |
| <b>VKİ (kg/m<sup>2</sup>)</b> | $25,7 \pm 3,9$  | 16,65   | 34,72    |
| <b>NYHA fonk. Kapasite</b>    |                 |         |          |
| <b>Sınıf I</b>                | 41 (%95,3)      |         |          |
| <b>Sınıf II</b>               | 2 (%4,7)        |         |          |
| <b>Sınıf III-IV</b>           | 0               |         |          |
| <b>Hipertansiyon</b>          | 14 (%32,6)      |         |          |
| <b>Diyabetes mellitus</b>     | 8 (%18,6)       |         |          |
| <b>Kalp Hızı</b>              | $98,3 \pm 13,6$ | 75      | 130      |

Tablo 6 Olguların bazak karakteristik özellikleri I

|                                   | Ortalama     | Minimum | Maksimum |
|-----------------------------------|--------------|---------|----------|
| <b>Etiyoloji</b>                  |              |         |          |
| Dilate KMP                        | 25 (%58)     |         |          |
| İskemik KMP                       | 12 (%27.9)   |         |          |
| Diğer                             | 6 (%14)      |         |          |
| <b>Nakil öncesi Sol Ventrikül</b> | 15 (%34.9)   |         |          |
| <b>Destek Cihazı öyküsü</b>       |              |         |          |
| <b>Nakil Süresi (ay)</b>          | 37,5 ± 25,3  | 6,0     | 91,47    |
| <b>Kardiyak İskemi (dk) (dk)</b>  | 200,1 ± 49,2 | 110,00  | 300,00   |

**Tablo 7 Olguların bazal karakteristik özellikleri II**

Tüm olgularda kalp naklinde biatriyal anastomoz tekniği kullanılmıştı. Kalp nakli etiyolojileri ise %58 non iskemik dilate kardiomyopati (DKMP), % 27.9 iskemik kardiomyopatiydi. Altı olguda (% 14) ise kalp kapak hastalıkları, hipertrofik obstruktif kardiomyopati nakil etiyolojisi olarak yer almaktaydı. Olguların %34.9'u bekleme listesindeyken LVAD kullanmaktaydı. Kardiyak iskemi süresi 200 ± 49,2 dk. idi (Tablo 7).

### 3.2 Ekokardiyografi

Olguların ekokardiyografi ile biplane yöntemle modifiye simpson kuralı kullanılarak ölçülen LVEF değeri ortalama 60,1 ± 5,9 saptandı. Sol ventrikül ile ilgili diğer ekokardiyografi parametreleri tablo 8'de belirtilmiştir.

|                  | Ortalama     | N  |
|------------------|--------------|----|
| LVEF ( %)        | 60,1 ± 5,9   | 43 |
| EDV (ml)         | 83,5 ± 22,1  | 43 |
| ESV (ml)         | 34,6 ± 11,9  | 43 |
| LA hacmi (ml)    | 71,6 ± 41,3  | 43 |
| Mitral E (cm/sn) | 93,9 ± 23,8  | 42 |
| Mitral A (cm/sn) | 42,0 ± 8,7   | 42 |
| Mitral DT (ms)   | 141,4 ± 35,7 | 42 |
| Mitral E/A oranı | 2,28 ± 0,5   | 42 |
| E/A oranı        |              | 42 |
| ≥2,1             | 26 (%61,9)   |    |
| 1-2,1            | 16 (%38,1)   |    |

**Tablo 8 Sol Ventrikül ekokardiyografi değerleri**

|               | Ortalama   | N  |
|---------------|------------|----|
| RV FAC (%)    | 48,9 ± 7,8 | 43 |
| RVAd (cm2)    | 17,6 ± 3,4 | 43 |
| RVAs (cm2)    | 9,1 ± 2,3  | 43 |
| TAPSE (mm)    | 10,7 ± 2,4 | 43 |
| RVD1(cm)      | 34,6 ± 5,4 | 43 |
| RVD2(cm)      | 30,6 ± 6,9 | 43 |
| RVD3 (cm)     | 63,5 ± 7,9 | 43 |
| RA alan (cm2) | 22,1 ± 6,1 | 43 |
| SPAP (mmHg)   | 28,8 ± 8,3 | 40 |

**Tablo 9 Sağ ventrikül 2b ekokardiyografi değerleri**

Sağ ventrikül ekokardiyografi parametrelerine bakıldığında RVFAC: % 48,9 ± 7,8, TAPSE: 10,7 ± 2,4 mm, İVA: 1,33 ± 0,71, RVMPİ:0,65 ±0,17. PWDD RV bazal S':8,11 ± 2,71 cm/s, septum bazal S':6,27 ± 1,75 saptandı. Sistolik pulmoner arter basıncı (SPAP): 28,8 ± 8,3 mmHg, sağ atriyum alanı: 22,1 ± 6,1 cm<sup>2</sup> idi. Ciddi triküspid yetetmezliği (TY) dört (%9.3) olguda, orta TY dokuz (%20) olguda mevcutken kalan 30 (%69.8) olguda hafif TY izlendi ya da hiç TY izlenmedi.(Tablo 9-10)

RV global strain değeri belirlenmiş olup -10,7 ± 3,6 saptanmıştır. Segmental strain ve strain rate değerlendirme sonuçları tablo 13'de belirtilmiştir.

|                        | Ortalama     | N  |
|------------------------|--------------|----|
| RV MPİ                 | 0,65 ± 0,17  | 40 |
| İVKZ RDD (ms)          | 77,12 ± 15,9 | 40 |
| IVRZ RDD (ms)          | 57,52 ± 24,2 | 40 |
| EZ RDD (ms)            | 212,3 ± 38,0 | 40 |
| İVA(m/s <sup>2</sup> ) | 1,33 ± 0,71  | 36 |

**Tablo 10 Sağ ventrikül'ün doku Doppler ekokardiyografi ile ölçülen parametreleri**

### 3.3 Kardiyak MRG

MR RVEF değeri ortalama  $49,9 \pm 7,8$  iken diyastol sonu hacim 85,8 ml, sistol sonu hacim 43,2 ml saptandı (Tablo 11).

|              | <i>Ortalama</i> | <i>N</i> |
|--------------|-----------------|----------|
| MR RV EF (%) | $49,9 \pm 7,8$  | 42       |
| RV edv (ml)  | $85,8 \pm 28,1$ | 42       |
| RV esv (ml)  | $43,2 \pm 17,2$ | 42       |
| RVD 1        | $3,3 \pm 0,5$   | 42       |
| RVD 2        | $3,2 \pm 0,5$   | 42       |
| RVD 3        | $6,9 \pm 0,8$   | 42       |

Tablo 11 MR RVEF , sistol - diyastol sonu hacimleri ve çapları

### 3.4 Endomiyokardiyal Biyopsi

Olguların hiçbirinde grade III ve üzeri rejeksiyon saptanmazken, üç (%7) olguda grade II rejeksiyon kalan 40 (%93) olguda grade I rejeksiyon saptanmış ya da hiç rejeksiyon saptanmamıştır (Tablo 12).

|           | <i>N</i> | <i>Oran(%)</i> | <i>Kümülatif Oran (%)</i> |
|-----------|----------|----------------|---------------------------|
| Grade 0   | 28       | 65,1           | 65,1                      |
| Grade I   | 12       | 27,9           | 93,0                      |
| Grade II  | 3        | 7,0            | 100,0                     |
| Grade III | 0        | 0              |                           |
| Toplam    | 43       | 100,0          |                           |

Tablo 12 Olguların endomiyokardiyal biyopsi sonuçları

|                                        | Ortalama     | N  |
|----------------------------------------|--------------|----|
| Global Strain (s <sup>-1</sup> )       | -10,7 ± 3,6  | 40 |
| RV Bazal Strain (s <sup>-1</sup> )     | -11,6 ± 6,6  | 40 |
| RV Mid Strain (s <sup>-1</sup> )       | -10,5 ± 4,9  | 40 |
| RV Apeks Strain (s <sup>-1</sup> )     | -9,1 ± 4,3   | 40 |
| Septum Bazal Strain (s <sup>-1</sup> ) | -11,3 ± 4,9  | 43 |
| Septum Mid Strain (s <sup>-1</sup> )   | -10,5 ± 4,2  | 43 |
| Septum Apeks Strain (s <sup>-1</sup> ) | -9,3 ± 4,6   | 43 |
| RV Bazal Strain Rate                   | -1,13 ± 0,93 | 40 |
| RV Mid Strain Rate                     | -,09 ± 0,58  | 40 |
| RV Apeks Strain Rate                   | -0,83 ± 0,45 | 40 |
| Septum Bazal Strain Rate               | -0,91 ± 0,27 | 43 |
| Septum Mid Strain Rate                 | -0,81 ± 0,24 | 43 |
| Septum Apeks Strain rate               | -0,74 ± 0,35 | 43 |
| RV Bazal PWDD S' (cm/s)                | 8,11 ± 2,71  | 36 |
| Septum Bazal PWDD S' (cm/s) (cm/s)     | 6,27 ± 1,75  | 40 |

**Tablo 13 Sağ ventrikül strain, strain rate ve bazal S' değerleri**

|         | MR RVEF | RVFAC     |
|---------|---------|-----------|
| MR RVEF | r       | 0,747(**) |
|         | p=      | >0,001    |
|         | N       | 42        |

**Tablo 14 MR RVEF ve RVFAC ilişkisi**

### 3.4 Korelasyon Analizleri

MR RVEF ile ekokardiyografi parametrelerinin ilişkisi incelendiğinde tek ilişkili parametrenin RV FAC olduğu izlendi. Diğer Ekokardiyografi parametreleri, TAPSE, RVMPI, İVA, septum ve RV bazal S', global RV strain ve segmenter strain, strain rate değerleri MR RVEF ile ilişkili saptanmamıştır (Tablo 14-15, Grafik 9A-B).

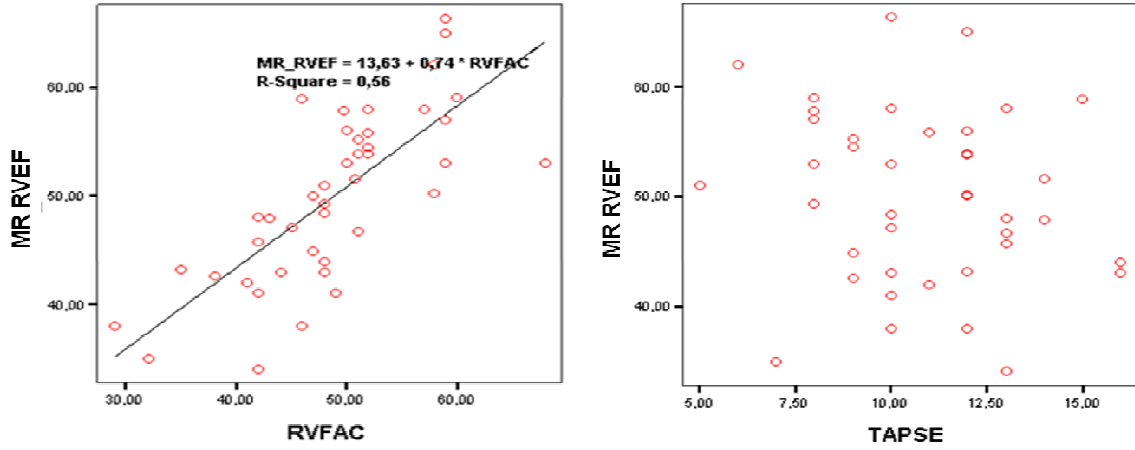
MR RVEF ile RV FAC'nin ilişkisi incelendiğinde korelasyon katsayısı  $r=0,747$  ile güçlü ilişkiyi göstermekteydi ( $p<0,001$ ) (Tablo 14, Grafik 9A).

|                     | MR RVEF                          |
|---------------------|----------------------------------|
| MR RVEF             | $r= 1$<br>$p=$<br>N 42           |
| TAPSE               | $r= -0,154$<br>$p=0,329$<br>N 42 |
| GLOBAL RV STRAİN    | $r -0,138$<br>$p= 0,403$<br>N 39 |
| İVS BAZAL (pwdd) S' | $r= 0,120$<br>$p= 0,465$<br>N 39 |
| RV BAZAL (pwdd) S'  | $r 0,100$<br>$p=0,568$<br>N 35   |
| İVA (rdd)           | $r 0,129$<br>$p=0,454$<br>N 36   |
| RV MPI (rdd)        | $r -0,007$<br>$p=0,968$<br>N 39  |

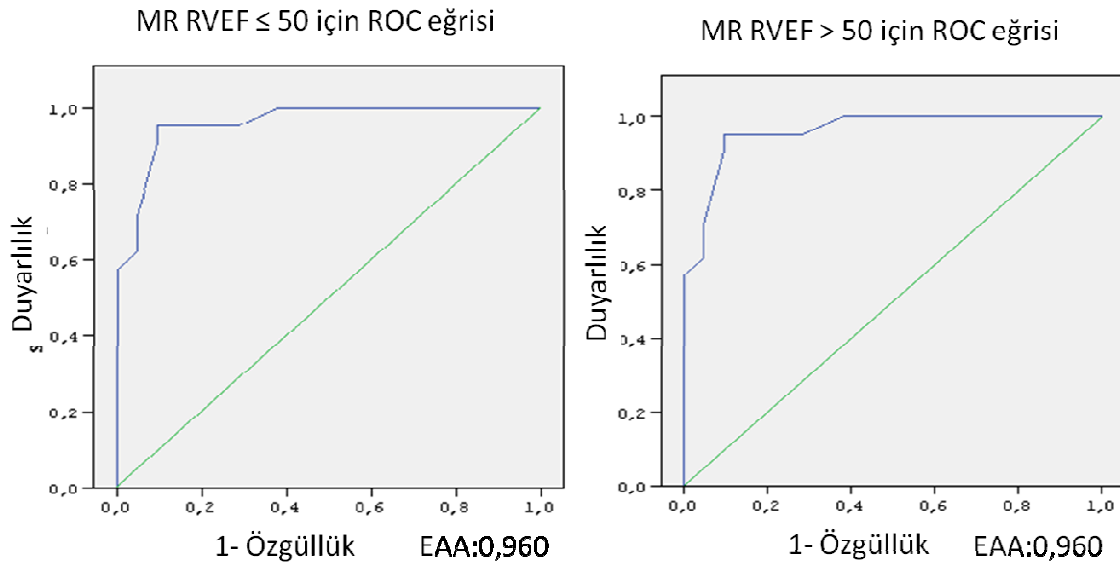
**Tablo 15 MR RVEF ile diğer ekokardiyografi parametrelerinin ilişkisi**

Kalp nakli hastalarında olduğu kadar normal kişilerde de normal MR RVEF değeri konusunda kılavuzlarda bir öneri bulunmamaktadır. RV FAC değeri için normal MR RVEF'yi öngörmeye uygun duyarlılık ve özgüllükte "cut off" değerini hesaplamak için Tandri ve arkadaşlarının MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis)

çalışmasındaki kardiyovasküler olay öyküsü olmayan hastaların kardiyak MR inceleme çalışmasındaki referans değerler kullanıldı.<sup>5</sup> Bu çalışmaya göre erkekler için normal MR RVEF değeri %62, % 5 persentildeki değer ise %50 dir. MR RVEF ≤ %50 ve MR RVEF > % 50 değerleri referans alınarak ROC eğrileri oluşturulduğunda: %48,5 RV FAC değeri MR RVEF ≤ %50'yi ve MR RVEF > % 50'yi %90,5 duyarlılık, %90,5 özgüllükle belirleyebilmektedir (EAA:0,960) (Grafik 10)



**Grafik 9A) RVFAC MR RVEF ilişkisi 9B) MR RVEF ile TAPSE ilişkisizliği**



**Grafik 10 RVEF ≤ 50 ve >50 için ROC eğrileri**

Literatür araştırıldığında kalp nakli hastalarında normal MR RVEF ile ilgili bilgi kısıtlıdır. Bu nedenle daha önceki çalışmalarda da belirtilmiş olan kriterleri kullanarak çalışma grubumuz içindeki “normal” olan hastalar ayrıca analiz edildi. “Normal” olarak tanımlanan kalp nakli hastaları için şu kriterler kullanıldı.

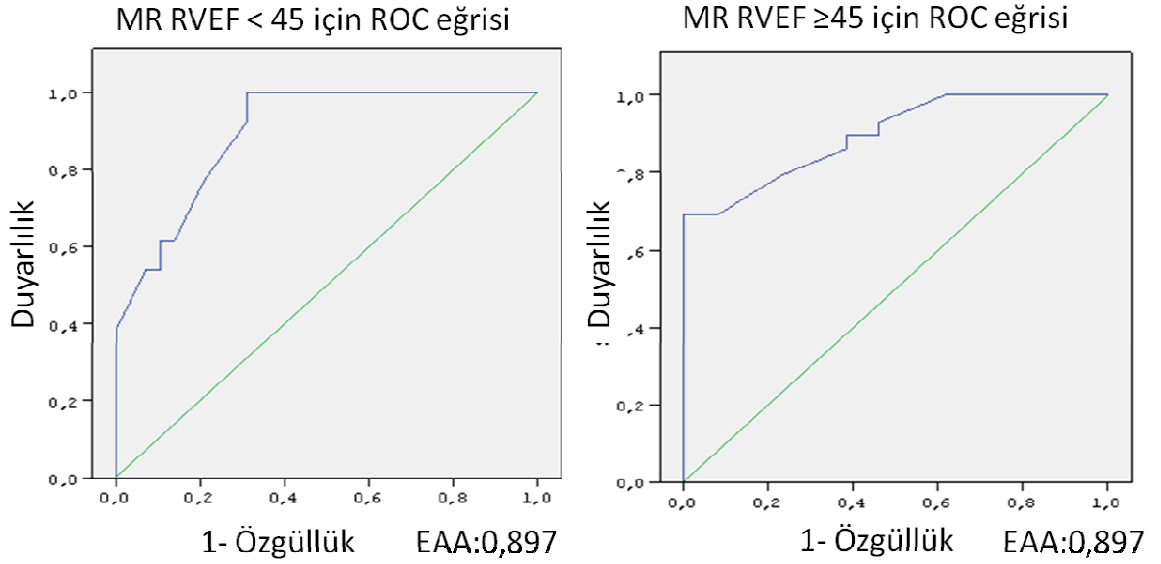
- Endomiyokardiyal biyopside grade 2 ve üstü rejeksiyon olmaması
- Koroner angiografide anlamlı allograft vaskülopatisi (herhangi bir epikardiyal koroner arterde > 60 darlık olmaması), dobutamin stress ekokardiyografi ile iskemi saptanmamış olması
- Sağ ventrikül diyastol sonu basıncı < 8 mmHg
- PCWP  $\leq$  12 mmHg olması
- Pulmoner arter ortalama basıncı < 30 mmHg olması
- TPG < 10 mmHg

| N=30         |    | MR RVEF |
|--------------|----|---------|
| Ortalama (%) |    | 50,5633 |
| sd           |    | 7,62656 |
| Ortanca      |    | 49,7500 |
| Minimum      |    | 38,00   |
| Maksimum     |    | 66,30   |
| Persentil    | 25 | 44,4750 |
|              | 50 | 49,7500 |
|              | 75 | 56,2500 |

**Tablo 16 "Normal" kalp nakli olgularının MR RVEF değeri**

Çalışma grubunda yukarıda sayılan kriterlere uygun 31 olgu tespit edildi. Ancak 1 olgunun yoğun artefakta bağlı olarak MR RVEF'si hesaplanamamış olması nedeniyle 30 olgunun ortalaması alındı (Tablo 16). Olguların 23'ü erkek yedisi kadındı ve her iki grup arasında MR RVEF açısından anlamlı farklılık bulunmamaktaydı ( $p=0,59$ ). “Normal” olarak belirlenen bu olguların ortalama MR RVEF değeri %  $50,5 \pm 7,6$ 'ti. Olgu sayısının kısıtlı olması nedeniyle alt sınır olarak %25 persentil seçildi ve normal MR RVEF için alt sınır olarak % 44,5 değerine ulaşıldı. MR RVEF > %45 ve MR RVEF  $\leq$  % 45 değerleri referans alınarak ROC

eğrileri oluşturulduğunda % 47,5 RV FAC değeri MR RVEF  $\geq$  %45'i %79,3 duyarlılık, %76,9 özgüllükle, MR RVEF < %45'yi ise %76,9 duyarlılık, % 79,3 özgüllükle öngörmektedir. (EAA0,897) (Grafik 11).



**Grafik 11 MR RVEF < 45 ve  $\geq$  45 için ROC eğrileri**

Sağ ventrikül için diğer ekokardiyografi parametreleri için çalışmamızdaki gibi net dışlama kriterleri ile belirlenen normal olgu grubunu içeren çalışma sayısı kısıtlıdır. Özellikle sağ ventrikül için referans olabilecek 2b speckle takibi ile belirlenen strain ve strain değerleri bulunmamaktadır. "Normal" olarak belirlediğimiz olgu grubundaki ortalama ekokardiyografi değerleri ise tablo 17-18-19'da belirtilmiştir.

|                                     | Ortalama    | Minimum | Maksimum | N  |
|-------------------------------------|-------------|---------|----------|----|
| MR RV EF (%)                        | 50,5 ± 7,6  | 38,0    | 66,3     | 30 |
| MR RV edv (ml)                      | 81,0 ± 24,5 | 45,6    | 152,0    | 30 |
| MR RV edv/ BSA (ml/m <sup>2</sup> ) | 44,2 ± 11,6 | 26,2    | 81,2     | 30 |
| MR RV esv (ml)                      | 40,0 ± 14,3 | 23,7    | 80,4     | 30 |
| MR esv / BSA (ml/m <sup>2</sup> )   | 21,8 ± 7,1  | 12,7    | 42,9     | 30 |
| MR SV (ml)                          | 41,0 ± 12,9 | 18,9    | 71,5     | 30 |
| MR SV / BSA (ml/m <sup>2</sup> )    | 22,3 ± 6,2  | 11,9    | 38,2     | 30 |
| Toplam                              |             |         |          | 30 |

**Tablo 17 "Normal" olguların BSA'ya göre düzeltilmiş MRG değerleri**

|                             | Ortalama    | Minimum | Maksimum | N  |
|-----------------------------|-------------|---------|----------|----|
| TAPSE (mm)                  | 10,8 ± 2,2  | 6       | 16       | 31 |
| RV MPi rdd (ms)             | 0,65 ± 0,15 | 0,45    | 1,24     | 28 |
| İVA rdd (m/s <sup>2</sup> ) | 1,32 ± 0,67 | 0,33    | 2,80     | 24 |
| RV Bazal PW S' (cm/s)       | 8,03 ± 2,50 | 1,00    | 12,00    | 26 |
| Septum Bazal S' (cm/s)      | 6,37 ± 1,76 | 3,00    | 10,00    | 29 |
| RVD1 (mm)                   | 34,0 ± 5,98 | 25,00   | 45,00    | 31 |
| RVD 2 (mm)                  | 30,1 ± 7,61 | 22,00   | 63,00    | 31 |
| RVD 3 (mm)                  | 64,1 ± 8,25 | 46,00   | 84,00    | 31 |

**Tablo 18 "Normal" olguların RV ekokardiyografi değerleri I**

|                                        | Ortalama     | Minimum | Maksimum | N  |
|----------------------------------------|--------------|---------|----------|----|
| Global Strain (s <sup>-1</sup> )       | -11,2 ± 3,7  | -20,4   | -4,80    | 29 |
| RV Bazal Strain (s <sup>-1</sup> )     | -11,9 ± 6,7  | -28,0   | 4,00     | 29 |
| RV Mid Strain (s <sup>-1</sup> )       | -10,7 ± 5,2  | -20,0   | 2,00     | 29 |
| RV Apeks Strain (s <sup>-1</sup> )     | -9,6 ± 4,5   | -20,0   | -3,00    | 28 |
| Septum Bazal Strain (s <sup>-1</sup> ) | -11,7 ± 4,2  | -22,0   | -3,00    | 31 |
| Septum Mid Strain (s <sup>-1</sup> )   | -11,1 ± 4,16 | -22,0   | -3,00    | 31 |
| Septum Apeks Strain (s <sup>-1</sup> ) | -9,7 ± 4,8   | -21,0   | 2,00     | 31 |
| RV Bazal Strain Rate                   | -1,1 ± 1,1   | -3,0    | 1,97     | 29 |
| RV Mid Strain Rate                     | -0,95 ± 0,67 | -2,12   | 1,17     | 29 |
| RV Apeks Strain Rate                   | -0,88 ± 0,47 | -1,67   | 0,90     | 29 |
| Septum Bazal Strain Rate               | -0,89 ± 0,24 | -1,44   | -0,41    | 31 |
| Septum Mid Strain Rate                 | -0,82 ± 0,22 | -1,35   | -0,49    | 31 |
| Septum Apeks Strain rate               | -0,75 ± 0,37 | -1,49   | 0,49     |    |

**Tablo 19 "Normal" olguların RV ekokardiyografi değerleri II**

# BÖLÜM IV

---

## Tartışma

Kalp yetersizliği günümüzde giderek artan önemli bir sağlık sorunudur. Kalp nakli ise medikal tedaviye yanıtız kalp yetersizliğinde altın standart tedavi şeklidir. Kalp nakli ilk 30 günde % 40'a varan oranda ve ilk bir yıl içinde de ise %15 -20 oranında mortaliteye neden olan durum primer olarak nakledilen organın yetersizliğidir. Bu durum her iki ventrikülü kapsayabileceği gibi izole olarak sağ ve sol ventrikülleri de kapsayabilmektedir. Kalp nakli sonrası gelişen sağ ventrikül yetersizliği erken dönem mortaliteyi etkilediği gibi geç dönem mortaliteyi de etkilemektedir.<sup>68</sup> Sol ventrikül olduğu kadar sağ ventrikülün de yakından takip edilimesi önemlidir.

Sağ ventrikül geçmiş yıllarda pasif bir ventrikül olarak adlandırılırken günümüzde birçok hastalıkta prognozdeki önemi ortaya çıkmakta ve sağ ventrikülle ilgili çalışmalar artmaktadır.

Ekokardiyografi kolay ulaşılabilir olması ve maliyetinin görece düşük olması nedeniyle kardiyolojide sık kullanılan bir görüntüleme yöntemidir. Sol ventrikülü ekokardiyografide değerlendirmek sağ ventriküle göre modellenabilir mermi şeklinde geometrik yapısı, trabeküler yapıya sahip olmaması nedeniyle endokardının iyi seçilebilmesi, tek görüntü penceresinde tüm sistolik hareketinin izlenebilmesi gibi nedenlerden ötürü daha kolaydır. Sol ventrikül için birçok çalışma yapılmıştır ve günümüzde cinsiyet ve vücut yüzey alanı gibi değişkenlere göre normal sol ventrikül ekokardiyografik değerleri kılavuzlarda belirtilmektedir.

Sağ ventrikül ise sol ventrikül etrafında triangular yapıda, horizontal planda kresentik görünümde karmaşık anatomiye sahiptir. Apikal trabekülasyonu endokard sınırının izlenmesini zorlaştırırken, apikal kesitlerden sistol sırasında outlet kısmının kontraksiyonu izlenememektedir. Bu nedenlerle sağ ventrikül sistolik fonksiyonlarını ekokardiyografide değerlendirmek için standart bir yöntem günümüzde yoktur. Kalp nakli de sağ ventrikülün ekokardiyografik olarak görüntülenmesini daha da zorlaştıran nedenler arasında bulunmaktadır. Kalp naklinin ekokardiyografik incelemeye etkilerinin başında geçirilmiş operasyona bağlı olarak yoğun parazit ve reverberasyon artefaktları gelmektedir. Kalp nakli hastalarında genişlemiş perikardiyal boşluğa

yerleştirilen verici kalbi laterale doğru yer değiştirmektedir. Ayrıca nedeni tam olarak belirlenememekle beraber biatriyal anostomozun ve geniş perikardiyal boşluğun neden olabileceği belirtilen sistolde artmış anteromedial hareket (swing) izlenmektedir. Tüm bu nedenler nakil kalbin ekokardiyografik incelenmesinde 2b ekokardiyografiyi, açılı bağımlı olan doku Doppler temelli incelemeleri ve açılı bağımsız olsa da artmış anteromedial hareket nedeniyle speckle takibini, strain ve strain rate değerlendirmeyi güçleştirmektedir. Araştırmada sadece 9 (%6.9) sağ ventrikül segmentinde görüntü kalitesi nedeniyle strain ve strain rate değerleri hesaplanamamıştır. Bu oran diğer çalışmalarda yapılan %9 oranının altındadır.<sup>99</sup>

Kardiyak MRG ise günümüzde girişimsel olmayan, sağ ventrikülü değerlendirmede altın standart yöntemlerden biridir. İn vivo standartlarda sağ ventrikül hacimleri ile iyi ilişkisinin olduğu gösterilmiştir. Tekrarlanabilirliği yüksektir. Ancak ulaşılabilirliği ve maliyeti yüksektir. Ayrıca sağ ventrikül volüm hesaplaması için her segmentin endokardiyal sınırlarının manuel olarak çizilmesi zaman alıcı bir işlemdir.

Araştırma kalp nakli hastalarında sağ ventrikül sistolik fonksiyonlarını değerlendirmede kolay ulaşılabilir ama kısıtlılıkları olan ekokardiyografi parametreleri ile güvenilir ama maliyeti yüksek, analizi uzun süren, ulaşılabilirliği kısıtlı kardiyak MRG ile hesaplanan RVEF'nin ilişkisinin araştırıldığı ilk çalışmadır.

Bazal karakteristik özellikler açısından dünyadaki diğer kalp nakli hastalarını temsil eden ISHLT verileri ile karşılaştırıldığında araştırmamızdaki hastaların 43 yaş ortalaması ile 54 yaş ortalamasındaki ISHLT veri tabanı hastalarından daha genç olduğu izlendi, ISHLT verilerinde %22,8 olan kadın alıcı oranı araştırmamız nüfusunda %21'dir. Kalp nakli etiyolojileri karşılaştırıldığında ISHLT veri tabanında non iskemik KMP oranı %53 iken bu oran araştırma grubumuzda %58 ile biraz daha fazladır. İskemik KMP ise ISHLT veri tabanında %37.7 oranında görülürken araştırma grubumuzda %27,9 dur. Kalp nakli öncesi sol ventrikül destek cihazı ISHLT verilerinde 2002-2010 yılları arasında %19 iken sadece 2009'da bu oran %30'a çıkabilmişken araştırma grubumuzda bu oran %34'tür. Allograft iskemi süresi de ISHLT verilerine yakındır. (Araştırma grubu:  $200 \pm 49$  dk, ISHLT verileri:  $180 \pm 90$  dk). Kısaca araştırma grubumuz ISHLT verileri geneline göre biraz daha genç ve LVAD kullanım oranı daha fazla olan ve ISHLT verilerine benzer oranda cinsiyet olarak erkek hastaların, etiyoloji açısından da non iskemik KMP etiyolojisinin ağırlıkta olduğu

olgulardan oluşmaktadır. Ancak mevcut farklılıklardan yaşı ele aldığımızda, 2011 ISHLT veri tabanı kayıtları analiz edildiğinde 40 - 49 yaş ile 50 - 59 yaş arasında mortalite farkı olmadığı saptanmıştır. LVAD kullanımı fazlalığı incelendiğinde ise genel olarak LVAD kullanımının kötü prognozla ilişkili olduğu düşünülmektedirken Temmuz 2004 yılı sonrası LVAD kullanımının mortalite ve morbidite açısından fark yaratmadığı gösterilmiştir. Bu durum hem pulsatil hem devamlı akım destek cihazları için benzer bulunmuştur. Hastanemizde LVAD kullanımı 2007 yılı sonrası başlamıştır. Tüm bu nedenler ışığında olgu grubumuzun genel olarak tüm kalp nakli hastalarını temsil edebileceğini düşünmekteyiz.

Prognoz açısından farklı oldukları gösterilmemiş olsa da araştırmadaki bütün olguların kalp naklinde biatriyal anostomoz tekniğinin kullanılmış olması, günümüzde bir çok merkezde bikaval tekniğinin kullanılması nedeniyle farklılık içermektedir.

Değerlendirilen ekokardiyografi parametrelerinden sadece RVFAC, MR RVEF ile ilişkili saptanmıştır. Diğer ekokardiyografi parametreleri ile RVFAC arasında da ilişki saptanmamıştır. Bu durumun nedenleri araştırıldığında; genel olarak ekokardiyografide RV gibi üç boyutlu karmaşık geometrik yapıdaki bir boşluğu RV FAC ile 2 boyuttan, diğer ekokardiyografi parametreleri ile ise tek boyuttan değerlendirilmeye çalışılmasıdır. Ayrıca RV sistolüde, sol ventrikülün sistolünden farklı olarak, miyokardiyal diziliminde oblik liflerin olmaması nedeniyle tam anlamıyla torsiyon hareketi yer almamaktadır. RV sistolü sirkumferensiyel liflerin neden olduğu radiyal kısalma ve longitudinal liflerin sağladığı longitudinal kısalma ile gerçekleşmektedir. RVFAC dışındaki ekokardiyografi parametreleri ile sistoldeki anuler hareketin longitudinal düzlemdeki hızı (S'), yer değiştirmesi (TAPSE) ve bu hareketlerin süresi (RVMPI-IVA), strain ve strain rate değerlendirmede ise her iki duvarın tüm segmentleri defromasyon açısından incelenmiş olsa da tüm analiz longitudinal kısalma ile kısıtlı kalmaktadır. Kalp nakli dışındaki hastalarda yapılan başka bir çalışmada ise RV FAC, TAPSE, İVA, ve RV MPI değerleri MR RVEF ile ilişkili saptanmıştır.<sup>108</sup> Bu nedenle kalp nakli hastalarında RV sistolündeki longitudinal kısalma ile radial kısalma arasındaki görev dağılımının değişmiş olabileceği, radial kısalmanın, longitudinal kısaltmaya göre daha fazla payı olduğu düşünülebilir.

Sağ ventrikül trianguler bir yapıya ve farklı özelliklerde üç bölüme ayrılmaktadır. İnlet, trabeküler apeks ve trabekülün olmadığı outlet ( outflow-infundubulum ) bölümü. Normal insanlarda RV sistolü izovolümetrik kontraksiyon

fazında sirkumferensiyel liflerin neden olduğu radyal kılma ve ejeksiyon fazında gerçekleşen longitudinal liflerin görev aldığı longitudinal kılma ile gerçekleşmektedir. Normal insanlarda RV sistolünde longitudinal kılma radial kılmadan daha fazladır. RV sistolünün önemli bir diğer farkı ise peristaltizm benzeri kademeli kasılma paternidir. Sırasıyla öncelikle inlet kısmı ardından apikal ve son olarak outlet kısmı kasılmaktadır. Outlet kısmının kasılması inletten yaklaşık olarak 25-50 ms sonra gerçekleşmektedir.<sup>69-71</sup>

Sağ ventrikül sistolik fonksiyonlarında otonom sinir sistemi de etkilidir. Ancak otonom sinir sistemi etkisi her bölümde aynı değildir. Vagal uyarı ile inlet ve outlet kısımlar arasındaki sıra korunmakla beraber kasılmaları arasındaki zaman farkı artmaktadır. Sempatik uyarı sırasında ise iki bölüm arasındaki fark azalmakta hatta bazen tersine dönebilmektedir (outlet-inlet). İnotropik yanıtı, sempatik aktiviteye yanıt outlet kısmında inlet kısmına göre daha fazladır.<sup>72</sup>

Kalp nakli hastalarında operasyona bağlı olarak nakledilen kalpte denervasyon oluşmaktadır. Bazı çalışmalarda reinnervasyonun olabileceği gösterilse de sempatik reinnervasyon gerçekleşebilirken parasempatik reinnervasyon gerçekleşmemektedir.<sup>109 110</sup> Olguların istirahat kalp hızlarındaki yükseklikte bu veriyi desteklemektedir. Olguların istirahat kalp hızları 98 vuru/dk'dır. Kalp nakli hastalarında denervasyona bağlı olarak ya da sadece sempatik reinnervasyon gelişmesine bağlı artmış sempatik aktiviteye bağlı olarak farklı bölgelerin sistoldeki zamanlamaları ve bu bölgelerin sistole etkisinin değişmiş olması radial kılmanın payının artmış olabileceği hipotezimizi desteklemektedir. Ekokardiyografik olarak sistoldeki önemli bir bölüm olan outlet kısmında değerlendirilememiş olması nakil hastalarındaki sistolik fonksiyonunun değişmiş olması olasılığını aydınlatmayı güçleştirmektedir. Kalp nakli hastalarında sağ ventrikülün sistol sırasındaki fizyolojisinin analizi için ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç vardır.

“Normal” olarak adlandırdığımız olguların ekokardiyografi değerlendirme sonucu elde edilen değerlerin kılavuzlarda belirtilen değerlerin altında olduğu görülmektedir. Bu veri daha önce nakil hastalarında sol ventrikül üzerinde yapılmış çalışmalarla desteklenmektedir. Saleh ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarında LVEF'si normal olan kalp nakli hastalarında strain ve strain rate değerlerinde normal kişilere göre düşüklük olduğunu, Syeda ve arkadaşları ise 10 yıl takip ettikleri kalp nakli hastalarında ise bu düşük değerlerin 10 yıl boyunca devam ettiğini, strain

değerlerinin Saleh ve arkadaşlarının yaptıkları çalışma ile benzer olduğunu göstermişlerdir.<sup>111 112</sup>

Sağ ventrikül değerlerindeki düşüklüğün olası nedenleri<sup>4</sup>

- Alıcının PAP ve PVR'sinin yüksek olması
- Nakil öncesi alıcıda mekanik destek cihazı tedavisinin uygulanmış olması
- Verici organ iskemik süresin uzun olması
- Verici kalbin hazırlanmasında dikkatli olunmaması
- Nakil sonrası reperfüzyonun ardından gelişen temel olarak reaktif oksijen radikallerinin rol aldığı reperfüzyon hasarı
- Alıcı-verici boyut uyumsuzluğu, özellikle kadın vericilerin kilo olarak vericinin %80'ninden daha düşük olmasıdır.

# BÖLÜM V

---

## Sonuç ve Öneriler

Araştırma kalp nakli hastalarında sağ ventrikül sistolik fonksiyonlarını değerlendiren ekokardiyografi parametreleri ile kardiyak MRG ile hesaplanan RVEF değerinin ilişkisinin araştırıldığı ilk çalışmadır. Ekokardiyografi parametrelerinden sadece RV FAC değeri ile MR RVEF'nin ilişkili olduğu saptanmıştır. MR RVEF %50 değerini RV FAC %48.5 değeri % 90,5 duyarlılık % 90,5 özgüllük ile öngörmektedir. “Normal” kalp nakli hastalarının alt sınırı olarak tespit edilen MR RVEF  $\geq$  %45 değerini ise RV FAC %47.5 değeri % 79,7 duyarlılık % 76,9 özgüllük ile öngörmektedir. Kalp nakli hastalarında ekokardiyografide sistolik fonksiyonu belirtmesi açısından güvenilecek tek yöntem RV FAC'dir. Rutin nakil hastaları ekokardiyografi değerlendirmelerinde mutlaka rapor edilmelidir.

Kalp nakli hastalarında sağ ventrikül ekokardiyografi parametreleri için referans değerler bulunmamaktadır. Özellikle speckle takip yöntemi ile saptanan strain ve strain rate değerleri için literatürdeki bilgi çok kısıtlıdır. Araştırmanın önemli diğer sonucu ise RVEF'yi etkileyecek rejeksiyon, vaskülopati ve pulmoner basınçlarda yükseklik gibi nedenler dışlandıktan sonra elde edilen “normal” kalp nakli hastalarındaki ekokardiyografi değerleridir. Bu değerler başka çalışmalarda ve günlük hayatta takiplerde referans olarak kullanılabilir. Ancak araştırmada kadın ve erken hastalar arasında MR RVEF değerleri arasında istatistiksel fark saptanmamış olsa da bu değerlerin erkek olguların olduğu bir örneklem grubundan alındığı göz önünde bulundurulmalıdır.

# BÖLÜM VI

---

## Araştırmanın Kısıtlılıkları

Araştırmanın temel kısıtlılığı araştırma grubumuzun yaş ve takip süresi bakımından homojen bir grup olmamasıdır. Bu durumun olgular için kardiyak MRG ve ekokardiyografinin ilişkilerini karşılaştırma açısından kısıtlılık yaratmış olması düşünülmemektedir. Ancak “normal” olarak tanımlanan olgu grubunda da heterojen dağılım söz konusudur. Bu nedenle özellikle cinsiyet olarak erkek egemen bir grup olması nedeniyle her ne kadar yapılan istatistiksel analizde cinsiyetler arasında fark saptanmamış olsa da sonuçlar her iki cinsiyete de genellenemeyebilir. Araştırmada yer alan olguların tamamında biatriyal anostomoz tekniği kullanılmış olması prognoz ve mortalite de bir fark yarattığı gösterilmemiş olsa da göz önünde bulundurulmalıdır.

# BÖLÜM VII

---

## 7.1 Özet

### **Kalp Transplantasyon Olgularında, Sağ Ventrikül Sistolik Fonksiyonlarının Ekokardiyografi ve Kardiyak Manyetik Rezonans Görüntüleme Parametreleriyle Karşılaştırılması, Ekokardiyografinin Doğruluk ve Güvenilirliğinin Araştırılması**

**Amaç:** Kalp nakli medikal tedaviye dirençli son dönem kalp yetersizliğinde altın standart tedavi şeklidir. Kalp nakli yapılan hastalarda sağ ventrikül fonksiyonları erken ve geç dönem sağkalımı etkilemektedir. Sağ ventrikül (RV) karmaşık anatomik yapısı nedeniyle, sistolik fonksiyonlarını ekokardiyografik olarak değerlendirmede standart bir yöntem yoktur. Araştırmada, ekokardiyografide RV sistolik fonksiyonunu değerlendirmede önerilen parametrelerle girişimsel olmayan yöntemler arasında altın standart olarak kabul edilen kardiyak manyetik rezonans görüntüleme'de (MRG) hesaplanan sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (MR RVEF) ilişkisi araştırıldı.

**Yöntem ve Bulgular :** Olağan endomiyokardiyal biyopsi kontrolleri için Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp Nakli Polikliniğine başvuran nakil sonrası en az altı ay geçmiş olup, kardiyak MRG kontrendikasyonu bulunmayan 43 kalp nakli hastası çalışmaya alındı ve RV sistolik fonksiyonlarının yük durumundan etkilenmesi nedeniyle aynı yük altında tüm değerlendirmelerin yapılması amacıyla altı saat içinde önce ekokardiyografi ve kardiyak MRG tetkiki ardından endomiyokardiyal biyopsi ve sağ kalp kateterizasyonları yapıldı. Olgularda ekokardiyografik olarak saptanan RV fraksiyonel alan değişimi (RVFAC), RV miyokardiyal performans indeksi (RVMPI), RV izovolümetrik akselerasyonu (İVA), Triküspid anuler düzlemi sistolik hareketi (TAPSE) ve RV serbest duvar ve septum bazali doku Doppler sistolik hızları (S'), speckle takip yöntemi ile ölçülen strain ve strain rate değerleri ile kardiyak MRG ile ölçülen RVEF değerleri karşılaştırıldı. Olgular arasından RV sistolik fonk. etkileyebilecek rejeksiyon, vaskülopati ve pulmoner, kardiyak basınçlarında yüksekliği olanlar dışlanarak RV fonksiyonları "normal" olarak tanımlanabilen, nakil hastalarında, sağ ventrikül için daha önce açıklanmamış, referans değerler araştırıldı. Ekokardiyografik parametrelerden MR RVEF ile sadece RV FAC ilişkili saptanmıştır ( $r:0,747$ ,  $p<0,001$ ). MR RVEF değeri için normal insanlarda saptanan alt referans değer %50 için ROC analizi yapıldığında %48,5 RV FAC değeri MR RVEF  $\leq$  %50'yi ve MR RVEF  $>$  %

50'yi %90,5 duyarlılık, %90,5 özgüllükle (EAA:0,96) belirleyebilmektedir. "Normal" olarak belirlenen olgu grubunda (n=31) MR RVEF değeri  $50.5 \pm 7,6$  saptandı %25 persentil eğrisindekiler alt sınır olarak kabul edilerek MR RVEF %44.5 değeri referans kabul edildi ve RV FAC için ROC analizi yapıldı. % 47,5 RV FAC değeri MR RVEF  $\geq$  %45'i %79,3 duyarlılık, %76,9 özgüllükle (EAA:0,897), MR RVEF  $<$  %45'yi ise %76,9 duyarlılık % 79,3 özgüllükle (EAA:0,897) öngörmektedir. Normal nakil hastalarının analizi ile RV ekokardiyografik değerlendirilmesi için kullanılabilecek referans değerlere ulaşıldı.

**Tartışma:** Araştırma kalp nakli hastalarında, ekokardiyografi parametreleri ile MR RVEF'nin ilişkisinin araştırıldığı ilk çalışmadır. RV fonksiyonlarının etkileyebilen başka hastalıkların incelendiği kardiyak MRG - ekokardiyografi çalışmalarının hiç birinde tetkikler bu araştırmada olduğu gibi eş zamanlı değil, farklı sürelerde yapılmıştır. Araştırma gerçek zamanlı bir karşılaştırmayı içermesi açısından da önemlidir. Kalp nakli hastaları dışındaki hastalarda yapılan çalışmalarda araştırmamızda kullanılan ekokardiyografi parametreleri ile MR RVEF ilişkili çıkarken, araştırmamızda sadece RVFAC'nin ilişkili çıkması sempatik ve parasempatik uyarıya farklı yanıt veren sağ ventrikül peristaltizm şeklindeki kontraksiyonunun denerve nakil kalbinde farklı sistolik fizyolojiye neden olması, sistolde radial kısalmanın payının longitudinal kısalmaya göre artmış olması olabilir. RVFAC ise araştırmadaki ekokardiyografi parametreleri içinde radial kısalmayı gösteren tek parametredir. Bu nedenle de MR RVEF ile ilişkili saptanan tek parametre olması açıklanabilir.

**Sonuç:** Kalp nakli hastalarında MR RVEF ile ilişkili tek ekokardiyografi parametresi RVFAC'dir. Kalp nakli hastaların ekokardiyografi ile RV sistolik fonksiyonlarının takibinde kullanılabılır.

**Anahtar sözcükler:** Kalpnakli, sağ ventrikül, ekokardiyografi, kardiyak manyetik rezonans görüntüleme

## 7.1 Abstract

### **Assessment Of Right Ventricular Systolic Function In Heart Transplant Patients: Correlation Between Echocardiography And Cardiac Magnetic Resonance Imaging. Investigation of the Accuracy And Reliability Of Echocardiography**

**Background And Objective:** Heart transplantation is the gold standart treatment in terminal heart failure resistant to medical treatment. Right ventricular functions have affects on the early and late survival of heart transplantation patients. Because of the complex anatomy of the right ventricle (RV), there is no standart echocardiographic evaluation methods for systolic functions. In this study, the correlation between the echocardiographic parameters for evaluating the RV systolic function and right ventricular ejection fraction( RVEF) calculated by cardiac magnetic resonance imaging (MRI- MR RVEF), known as the gold standart non-invasive method, are analyzed.

**Methods And Results:** 43 Patients who attended for usual endomyocardial biopsy controls at heart transplatation clinic in Ege University School of Medicine. Patients with at least 6 months over heart transplantation and with no contradiction for cardiac MRI were included in this study. RV systolic functions are known to get affected by load situation, so to avoid load differences all the evaluations took place in 6 hours of time period. First echocardiography and cardiac MRI and afterwards endomyocardial biopsy and right heart catheterization were performed. In all patients , RV fractional area change (RVFAC), RV myocardial performance index (RVMPI), RV isovolumic acceleration (IVA), tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) and basal RV free wall and septum tissue Doppler systolic velocities (S ') detected by echocardiography, strain and strain rate values measured by speckle tracking, and RVEF measured by cardiac MRI were compared. Among patients, ones wich might have had rejection, allograft vasculopathy and abnormal pulmonary, cardiac pressure that could affect the RV systolic functions were excluded and reference values, which previously weren't described for right venrtricle were investigated in those defined as with "normal" RV functions. Only the echocardiographic parameter RV FAC was associated with MRI RVEF ( $r = 0.747$ ,  $p < 0.001$ ).To determine a cut off value for RVFAC, ROC analysis was performed. A MR RVEF 50% value as lover

reference limit was used according to the literature for normal people ,For MR RVEF> 50 % ve MR RVEF  $\leq$  50 %, RVFAC 48,5 % value had % 90,5 sensitivity and 90,5 % specificity.(AUC:0,96) In the case group defined as “normal” (n = 30) , MRI RVEF value was detected as 50.5 %  $\pm$  7.6 and values at %25 percentile, MR RVEF 44.5 % was considered as the lower reference limit and ROC analysis was performed for MR RVEF  $\geq$  45 RV FAC 47.5 % value had 79,3 % sensitivity and 76,9 % specificity (AUC: 0,897).For MR RVEF < 45 RV FAC 47.5 % value had 76,9 % sensitivity and 79,3 % specificity (AUC: 0,897) Also reference values for the evaluation of RV with echocardiography were detected by the analysis of patients with transplantation.

**Discussion:** This is the first study that correlation between echocardiographic parameters and MR RVEF is investigated in heart transplantation patients. Unlike this study, in none of the echocardiography, cardiac MRI studies for other diseases that affect the functions of RV, tests were not performed in the same time period. This research is also significant in terms of real time comparison. Although other studies among patients without heart transplantation, correlation between echocardiography parameters and MR RVEF was detected, in this study RVFAC was the only correlated parameter with MR RVEF. Right ventricle has different systolic physiology. It has three different parts those have different answers to sympathetic and parasympathetic innervation. RV has a physiology like peristaltism that also gets affected by innervation. Longitudinal shortening has major role during systole . But transplanted heart is denervated. So RV in transplanted heart might have different systolic physiology and radial shortening has major role during systole. Among all of the echocardiography parameters RV FAC is the only one showing the radial shortening.

**Conclusion:** RVFAC is the only parameter correlated with MR RVEF, should be used for heart transplantation patients routine follow up

**Key words:** Heart transplantation, right ventricle, echocardiography, cardiac magnetic resonance imaging

# BÖLÜM VIII

---

## Kaynaklar

1. M.M. Degertekin ÇE, O.Ergene, Ö.Kozan, B.Mutlu, E. Ilkay, E.Eroglu, L.Tokgozoglu. Prevalence of heart failure in Turkish adult population:Results from Heart fAilure Prevalence and Predictors in TurkeY (HAPPY) study. *Eur Heart J* 2010;31 (suppl1):599.
2. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, Carnethon M, Dai S, De Simone G, et al. Heart disease and stroke statistics—2010 update. *Circulation* 2010;121(7):e46-e215.
3. Stehlik J, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Christie JD, Dobbels F, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-eighth Adult Heart Transplant Report—2011. *J Heart Lung Transplant* 2011;30(10):10781094.
4. Costanzo MR, Dipchand A, Starling R, Anderson A, Chan M, Desai S, et al. The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients. *The Journal of heart and lung transplantation* 2010;29(8):914-56.
5. Tandri H, Daya SK, Nasir K, Bomma C, Lima JAC, Calkins H, et al. Normal reference values for the adult right ventricle by magnetic resonance imaging. *The American journal of cardiology* 2006;98(12):1660-64.
6. Maceira AM, Prasad SK, Khan M, Pennell DJ. Reference right ventricular systolic and diastolic function normalized to age, gender and body surface area from steady-state free precession cardiovascular magnetic resonance. *European heart journal* 2006;27(23):2879-88.
7. Møgelvang J, Stokholm K, SAUNÄMAKI K, Reimer A, Stubgaard M, Thomsen C, et al. Assessment of left ventricular volumes by magnetic resonance in comparison with radionuclide angiography, contrast angiography and echocardiography. *European heart journal* 1992;13(12):1677-83.
8. Carrel A GC. The transplantation of veins and organs. *Am Med* 1905;10.

9. Mann FC, Priestley JT, Markowitz J, Yater WM. Transplantation of the intact mammalian heart. *Archives of Surgery* 1933;26(2):219.
10. Demikhov VP. *Experimental transplantation of vital organs*: Consultants Bureau, 1962.
11. Golberg M, Berman EF, Akman LC. Homologous transplantation of the canine heart. *The Journal of the International College of Surgeons* 1958;30(5 Part 1):575.
12. Cass M, Brock R. Heart excision and replacement. *Guy's Hospital reports* 1959;108:285.
13. Reemtsma K, Williamson Jr W, Iglesias F, Pena E, Sayegh S, Creech Jr O. Studies in homologous canine heart transplantation: prolongation of survival with a folic acid antagonist. *Surgery* 1962;52:127.
14. Studies on orthotopic homotransplantation of the canine heart; 1960.
15. Lower R, Dong, E., Jr. and Shumway, NE. Suppression of Rejection Crises in the Cardiac Homograft. *Ann. Thoracic Surg.* 1965;1.
16. Hardy JD, Chavez CM, Kurrus FD, Neely WA, Eraslan S, Turner MD, et al. Heart Transplantation in Man Developmental Studies and Report of a Case. *JAMA: the journal of the American Medical Association* 1964;188(13):1132-40.
17. Barnard C. The operation. A human cardiac transplant: an interim report of a successful operation performed at Groote Schuur Hospital, Cape Town. *S Afr Med j* 1967;41(48).
18. Caves PK, Stinson EB, Billingham M, Shumway NE. Percutaneous transvenous endomyocardial biopsy in human heart recipients. Experience with a new technique. *The Annals of thoracic surgery* 1973;16(4):325.
19. Beecher H. Report of the ad hoc committee of the Harvard Medical School to examine the definition of brain death: The definition of irreversible coma. *Transplantation* 1969;7(3):204.
20. Oyer P, Stinson E, Jamieson S, Hunt S, Billingham M, Scott W, et al. Cyclosporin-A in cardiac allografting: a preliminary experience. *Transplant Proc* 1983;15(1):1247-52.

21. Baumgartner W, Borkon A, Achuff S, Baughman K, Traill T, Reitz B. Heart and heart-lung transplantation: program, development, organization, and initiation. *The Journal of heart transplantation* 1985;4(2):197.
22. Kaplan EL MP. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc.* 1958(53):457-81.
23. Mancini D, Lietz K. Selection of cardiac transplantation candidates in 2010. *Circulation* 2010;122(2):173-83.
24. <http://optn.transplant.hrsa.gov/data/>.
25. Mancini D, Eisen H, Kussmaul W, Mull R, Edmunds Jr L, Wilson J. Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. *Circulation* 1991;83(3):778-86.
26. Peterson LR, Schechtman KB, Ewald GA, Geltman EM, De Las Fuentes L, Meyer T, et al. Timing of cardiac transplantation in patients with heart failure receiving [beta]-adrenergic blockers. *The Journal of heart and lung transplantation* 2003;22(10):1141-48.
27. Zugck C, Haunstetter A, Krüger C, Kell R, Schellberg D, Kübler W, et al. Impact of beta-blocker treatment on the prognostic value of currently used risk predictors in congestive heart failure. *Journal of the American College of Cardiology* 2002;39(10):1615-22.
28. Aaronson KD, Schwartz JS, Chen TM, Wong KL, Goin JE, Mancini DM. Development and prospective validation of a clinical index to predict survival in ambulatory patients referred for cardiac transplant evaluation. *Circulation* 1997;95(12):2660-67.
29. Goda A, Williams P, Mancini D, Lund LH. Selecting patients for heart transplantation: Comparison of the Heart Failure Survival Score (HFSS) and the Seattle Heart Failure Model (SHFM). *The Journal of heart and lung transplantation* 2011.
30. Mehra MR, Kobashigawa J, Starling R, Russell S, Uber PA, Parameshwar J, et al. Listing criteria for heart transplantation: International Society for Heart and Lung Transplantation guidelines for the care of cardiac transplant candidates--

2006. *The Journal of heart and lung transplantation: the official publication of the International Society for Heart Transplantation* 2006;25(9):1024.
31. Kirklin J, Naftel D, Kirklin J, Blackstone E, White-Williams C, Bourge R. Pulmonary vascular resistance and the risk of heart transplantation. *The Journal of heart transplantation* 1988;7(5):331.
  32. Stobierska-Dzierzek B, Awad H, Michler RE. The evolving management of acute right-sided heart failure in cardiac transplant recipients. *Journal of the American College of Cardiology* 2001;38(4):923-31.
  33. Costard-Jäckle A, Fowler MB. Influence of preoperative pulmonary artery pressure on mortality after heart transplantation: testing of potential reversibility of pulmonary hypertension with nitroprusside is useful in defining a high risk group. *Journal of the American College of Cardiology* 1992;19(1):48-54.
  34. Givertz MM, Hare JM, Loh E, Gauthier DF, Colucci WS. Effect of bolus milrinone on hemodynamic variables and pulmonary vascular resistance in patients with severe left ventricular dysfunction: a rapid test for reversibility of pulmonary hypertension. *Journal of the American College of Cardiology* 1996;28(7):1775-80.
  35. Loh E, Stamler JS, Hare JM, Loscalzo J, Colucci WS. Cardiovascular effects of inhaled nitric oxide in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation* 1994;90(6):2780-85.
  36. Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *European heart journal* 2009;30(20):2493-537.
  37. Martin J, Siegenthaler MP, Friesewinkel O, Fader T, van de Loo A, Trummer G, et al. Implantable left ventricular assist device for treatment of pulmonary hypertension in candidates for orthotopic heart transplantation--a preliminary study. *European journal of cardio-thoracic surgery* 2004;25(6):971-77.
  38. Klotz S, Deng MC, Hanafy D, Schmid C, Stypmann J, Schmidt C, et al. Reversible pulmonary hypertension in heart transplant candidates—pretransplant evaluation and outcome after orthotopic heart transplantation. *European Journal of Heart Failure* 2003;5(5):645-53.

39. Butler J, Stankewicz MA, Wu J, Chomsky DB, Howser RL, Khadim G, et al. Pre-transplant reversible pulmonary hypertension predicts higher risk for mortality after cardiac transplantation. *The Journal of heart and lung transplantation* 2005;24(2):170-77.
40. Newcomb AE, Esmore DS, Rosenfeldt FL, Richardson M, Marasco SF. Heterotopic heart transplantation: an expanding role in the twenty-first century? *The Annals of thoracic surgery* 2004;78(4):1345-50.
41. Cooper DKC LL. . *Heart Transplantation: The Present Status of Orthotopic and Heterotopic Heart Transplantation*. Lancaster, UK: MTP Press, 1984.
42. Nwakanma L, Ugo SAS, Conte J, Vi, Baumgartner W, Ai. Heart Transplantation. In: Lh C, editor. *Cardiac Surgery in the Adult*. New York: McGraw-Hill, 2008:1539-78.
43. Blanche C, Czer LSC, Valenza M, Trento A. Alternative technique for orthotopic heart transplantation. *The Annals of thoracic surgery* 1994;57(3):765-67.
44. Dinkhuysen JJ. Bicaval/bipulmonary orthotopic heart transplantation. *Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular* 2003;18:268-72.
45. Rees A, Milani R, Lavie C, Smart F, Ventura H. Valvular regurgitation and right-sided cardiac pressures in heart transplant recipients by complete Doppler and color flow evaluation. *Chest* 1993;104(1):82-87.
46. Aziz T, Burgess M, Khafagy R, Hann AW, Campbell C, Rahman A, et al. Bicaval and standard techniques in orthotopic heart transplantation: medium-term experience in cardiac performance and survival. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 1999;118(1):115-22.
47. Herre JM, Barnhart GR, Llano A. Cardiac pacemakers in the transplanted heart: short term with the biatrial anastomosis and unnecessary with the bicaval anastomosis. *Current opinion in cardiology* 2000;15(2):115.
48. Beniaminovitz A, Savoia MT, Oz M, Galantowicz M, Di Tullio MR, Homma S, et al. Improved atrial function in bicaval versus standard orthotopic techniques in cardiac transplantation. *The American journal of cardiology* 1997;80(12):1631.
49. Fernandez-Gonzalez AL, Llorens R, Herreros JM, Di Stefano S, Barba J, Olavide I, et al. Intracardiac thrombi after orthotopic heart transplantation: clinical significance and etiologic factors. *The Journal of heart and lung transplantation:*

*the official publication of the International Society for Heart Transplantation* 1994;13(2):236.

50. Weiss ES, Nwakanma LU, Russell SB, Conte JV, Shah AS. Outcomes in bicaval versus biatrial techniques in heart transplantation: an analysis of the UNOS database. *The Journal of heart and lung transplantation* 2008;27(2):178-83.
51. Schnoor M, Schäfer T, Lühmann D, Sievers HH. Bicaval versus standard technique in orthotopic heart transplantation: A systematic review and meta-analysis. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 2007;134(5):1322-31. e7.
52. Atrioventricular orthotopic heart transplantation: a prospective randomised clinical trial in 60 consecutive patients; 1993. Elsevier.
53. Laske A, Carrel T, Niederhäuser U, Pasic M, von Segesser L, Jenni R, et al. Modified operation technique for orthotopic heart transplantation. *European journal of cardio-thoracic surgery* 1995;9(3):120-26.
54. El Gamel A, Yonan N, Grant S, Deiraniya A, Rahman A, Sarsam M, et al. Orthotopic cardiac transplantation: a comparison of standard and bicaval Wythenshawe techniques. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 1995;109(4):721-30.
55. Sarsam MAI, Campbell CS, Yonan NA, Deiraniya AK, Rahman AN. An alternative surgical technique in orthotopic cardiac transplantation. *Journal of cardiac surgery* 1993;8(3):344-49.
56. Cui G, Tung T, Kobashigawa J, Laks H, Sen L. Increased incidence of atrial flutter associated with the rejection of heart transplantation. *The American journal of cardiology* 2001;88(3):280-84.
57. Traversi E, Pozzoli M, Grande A, Forni G, Assandri J, Vigano M, et al. The bicaval anastomosis technique for orthotopic heart transplantation yields better atrial function than the standard technique: an echocardiographic automatic boundary detection study. *The Journal of heart and lung transplantation: the official publication of the International Society for Heart Transplantation* 1998;17(11):1065.
58. Dell'Aquila AM, Mastrobuoni S, Bastarrika G, Praschker BL, Agüero PA, Castaño S, et al. Bicaval versus standard technique in orthotopic heart transplant:

assessment of atrial performance at magnetic resonance and transthoracic echocardiography. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery* 2012.

59. Pahl E, Sundararaghavan S, Strasburger JF, Mitchell BM, Rodgers S, Crowley D, et al. Impaired exercise parameters in pediatric heart transplant recipients: comparison of biatrial and bicaval techniques. *Pediatric transplantation* 2000;4(4):268-72.
60. Leyh RG, Jahnke AW, Kraatz EG, Sievers HH. Cardiovascular dynamics and dimensions after bicaval and standard cardiac transplantation. *The Annals of thoracic surgery* 1995;59(6):1495-500.
61. Bourge R, Kirklin J, Thomas K, Czerska B, Lee F, Kasper E, et al. The emergence of co-morbid diseases impacting survival after cardiac transplantation, a ten year multi-institutional experience. *The Journal of heart and lung transplantation: the official publication of the International Society for Heart Transplantation* 2001;20(2):167.
62. Lietz K, John R, Mancini DM, Edwards NM. Outcomes in cardiac transplant recipients using allografts from older donors versus mortality on the transplant waiting list:: Implications for donor selection criteria. *Journal of the American College of Cardiology* 2004;43(9):1553-61.
63. Young J, Hauptman P, Naftel D, Ewald G, Aaronson K, Dec G, et al. Determinants of early graft failure following cardiac transplantation, a 10-year, multi-institutional, multivariable analysis. *The Journal of heart and lung transplantation: the official publication of the International Society for Heart Transplantation* 2001;20(2):212.
64. Sethi G, Lanauze P, Rosado L, Huston C, McCarthy M, Butman S, et al. Clinical significance of weight difference between donor and recipient in heart transplantation. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 1993;106(3):444.
65. Blackbourne LH, Tribble CG, Langenburg SE, Sinclair KN, Rucker GB, Chan BBK, et al. Successful use of undersized donors for orthotopic heart transplantation--with a caveat. *The Annals of thoracic surgery* 1994;57(6):1472-76.

66. Nativi JN, Drakos SG, Kucheryavaya AY, Edwards LB, Selzman CH, Taylor DO, et al. Changing outcomes in patients bridged to heart transplantation with continuous-versus pulsatile-flow ventricular assist devices: An analysis of the registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *The Journal of heart and lung transplantation* 2011.
67. Marasco SF, Esmore DS, Negri J, Rowland M, Newcomb A, Rosenfeldt FL, et al. Early institution of mechanical support improves outcomes in primary cardiac allograft failure. *The Journal of heart and lung transplantation* 2005;24(12):2037-42.
68. Haddad F, Couture P, Tousignant C, Denault AY. The right ventricle in cardiac surgery, a perioperative perspective: I. Anatomy, physiology, and assessment. *Anesthesia & Analgesia* 2009;108(2):407-21.
69. Vitarelli A, Terzano C. Do we have two hearts? New insights in right ventricular function supported by myocardial imaging echocardiography. *Heart failure reviews* 2010;15(1):39-61.
70. Sheehan F, Redington A. The right ventricle: anatomy, physiology and clinical imaging. *Heart* 2008;94(11):1510-15.
71. Lindqvist P, Calcutteea A, Henein M. Echocardiography in the assessment of right heart function. *European Journal of Echocardiography* 2008;9(2):225-34.
72. Haddad F, Hunt SA, Rosenthal DN, Murphy DJ. Right ventricular function in cardiovascular disease, part I: Anatomy, physiology, aging, and functional assessment of the right ventricle. *Circulation* 2008;117(11):1436.
73. Suga H, Sagawa K, SHOUKAS AA. Load independence of the instantaneous pressure-volume ratio of the canine left ventricle and effects of epinephrine and heart rate on the ratio. *Circulation Research* 1973;32(3):314-22.
74. Starling MR, Walsh RA, Dell'Italia LJ, Mancini G, Lasher J, Lancaster J. The relationship of various measures of end-systole to left ventricular maximum time-varying elastance in man. *Circulation* 1987;76(1):32-43.
75. Santamore WP, Dell'Italia LJ. Ventricular interdependence: significant left ventricular contributions to right ventricular systolic function. *Progress in cardiovascular diseases* 1998;40(4):289-308.

76. Hoffman D, Sisto D, Frater R, Nikolic SD. Left-to-right ventricular interaction with a noncontracting right ventricle. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 1994;107(6):1496.
77. Taylor RR, Covell JW, Sonnenblick EH, Ross Jr J. Dependence of ventricular distensibility on filling of the opposite ventricle. *American Journal of Physiology--Legacy Content* 1967;213(3):711-18.
78. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography: official publication of the American Society of Echocardiography* 2010;23(7):685.
79. Anavekar NS, Gerson D, Skali H, Kwong RY, Kent Yucel E, Solomon SD. Two-Dimensional Assessment of Right Ventricular Function: An Echocardiographic–MRI Correlative Study. *Echocardiography* 2007;24(5):452-56.
80. Nass N, McConnell MV, Goldhaber SZ, Chyu S, Solomon SD. Recovery of regional right ventricular function after thrombolysis for pulmonary embolism. *The American journal of cardiology* 1999;83(5):804.
81. Zornoff LAM, Skali H, Pfeffer MA, St John Sutton M, Rouleau JL, Lamas GA, et al. Right ventricular dysfunction and risk of heart failure and mortality after myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology* 2002;39(9):1450-55.
82. Kaul S, Tei C, Hopkins JM, Shah PM. Assessment of right ventricular function using two-dimensional echocardiography. *American heart journal* 1984;107(3):526-31.
83. Lopez-Candales A, Dohi K, Rajagopalan N, Edelman K, Gulyasy B, Bazaz R. Defining normal variables of right ventricular size and function in pulmonary hypertension: an echocardiographic study. *Postgraduate medical journal* 2008;84(987):40-45.

84. Meluzín J, Špinarová L, Bakala J, Toman J, Krejčí J, Hude P, et al. Pulsed Doppler tissue imaging of the velocity of tricuspid annular systolic motion. A new, rapid, and non-invasive method of evaluating right ventricular systolic function. *European heart journal* 2001;22(4):340-48.
85. Meluzin J, Špinarová L, Dušek L, Toman J, Hude P, Krejčí J. Prognostic importance of the right ventricular function assessed by Doppler tissue imaging. *European Journal of Echocardiography* 2003;4(4):262-71.
86. Lindqvist P, Caidahl K, Neuman-Andersen G, Ozolins C, Rantapää-Dahlqvist S, Waldenström A, et al. Disturbed Right Ventricular Diastolic Function in Patients With Systemic Sclerosis\*. *Chest* 2005;128(2):755-63.
87. Tugcu A, Guzel D, Yildirimturk O, Aytekin S. Evaluation of right ventricular systolic and diastolic function in patients with newly diagnosed obstructive sleep apnea syndrome without hypertension. *Cardiology* 2009;113(3):184-92.
88. Vogel M, Schmidt MR, Kristiansen SB, Cheung M, White PA, Sorensen K, et al. Validation of myocardial acceleration during isovolumic contraction as a novel noninvasive index of right ventricular contractility. *Circulation* 2002;105(14):1693-99.
89. Duan YY, Harada K, Toyono M, Ishii H, Tamura M, Takada G. Effects of acute preload reduction on myocardial velocity during isovolumic contraction and myocardial acceleration in pediatric patients. *Pediatric cardiology* 2006;27(1):32-36.
90. Tayyareci Y, Nisanci Y, Umman B, Oncul A, Yurdakul S, Altun I, et al. Early detection of right ventricular systolic dysfunction by using myocardial acceleration during isovolumic contraction in patients with mitral stenosis. *European Journal of Echocardiography* 2008;9(4):516-21.
91. Toyono M, Harada K, Tamura M, Yamamoto F, Takada G. Myocardial acceleration during isovolumic contraction as a new index of right ventricular contractile function and its relation to pulmonary regurgitation in patients after repair of tetralogy of Fallot. *Journal of the American Society of Echocardiography* 2004;17(4):332-37.
92. Vogel M, Derrick G, White PA, Cullen S, Aichner H, Deanfield J, et al. Systemic ventricular function in patients with transposition of the great arteries after atrial

- repair: a tissue Doppler and conductance catheter study. *Journal of the American College of Cardiology* 2004;43(1):100-06.
93. Rojo EC, Rodrigo JL, de Isla LP, Almería C, Gonzalo N, Aubele A, et al. Disagreement between tissue Doppler imaging and conventional pulsed wave Doppler in the measurement of myocardial performance index. *European Journal of Echocardiography* 2006;7(5):356-64.
  94. Tei C, Dujardin KS, Hodge DO, Bailey KR, McGoon MD, Tajik AJ, et al. Doppler echocardiographic index for assessment of global right ventricular function. *Journal of the American Society of Echocardiography* 1996;9(6):838-47.
  95. Mörner S, Lindqvist P, Waldenström A, Kazzam E. Right ventricular dysfunction in hypertrophic cardiomyopathy as evidenced by the myocardial performance index. *International journal of cardiology* 2008;124(1):57-63.
  96. Chockalingam A, Gnanavelu G, Alagesan R, Subramaniam T. Myocardial performance index in evaluation of acute right ventricular myocardial infarction. *Echocardiography* 2004;21(6):487-94.
  97. Yoshifuku S, Otsuji Y, Takasaki K, Yuge K, Kisanuki A, Toyonaga K, et al. Pseudonormalized doppler totalejection isovolume (Tei) index in patients with right ventricular acute myocardial infarction. *The American journal of cardiology* 2003;91(5):527-31.
  98. Meris A, Faletra F, Conca C, Klersy C, Regoli F, Klimusina J, et al. Timing and magnitude of regional right ventricular function: a speckle tracking-derived strain study of normal subjects and patients with right ventricular dysfunction. *Journal of the American Society of Echocardiography* 2010;23(8):823-31.
  99. Eroglu E, Herbots L, Van Cleemput J, Droogne W, Claus P, D'hooge J, et al. Ultrasonic strain/strain rate imaging—a new clinical tool to evaluate the transplanted heart. *European Journal of Echocardiography* 2005;6(3):186-95.
  100. Leonard GT, Fricker FJ, Pruett D, Harker K, Williams B, Schowengerdt KO. Increased myocardial performance index correlates with biopsy-proven rejection in pediatric heart transplant recipients. *The Journal of heart and lung transplantation* 2006;25(1):61-66.

- 101.Toumanidis ST, Papadopoulou ES, Saridakis NS, Kalantaridou AT, Agapitos EV, Nanas JN, et al. Evaluation of myocardial performance index to predict mild rejection in cardiac transplantation. *Clinical cardiology* 2004;27(6):352-58.
- 102.Marciniak A, Eroglu E, Marciniak M, Sirbu C, Herbots L, Droogne W, et al. The potential clinical role of ultrasonic strain and strain rate imaging in diagnosing acute rejection after heart transplantation. *European Journal of Echocardiography* 2007;8(3):213-21.
- 103.Fyfe DA, Ketchum D, Lewis R, Sabatier J, Kanter K, Mahle W, et al. Tissue Doppler imaging detects severely abnormal myocardial velocities that identify children with pre-terminal cardiac graft failure after heart transplantation. *The Journal of heart and lung transplantation* 2006;25(5):510-17.
- 104.Savage A, Hlavacek A, Ringewald J, Shirali G. Evaluation of the myocardial performance index and tissue doppler imaging by comparison to near-simultaneous catheter measurements in pediatric cardiac transplant patients. *The Journal of heart and lung transplantation* 2010;29(8):853-58.
- 105.Resende MVC, Vieira MLC, Bacal F, Andrade JL, Stolf NA, Bocchi EA. Tissue doppler echocardiography in the diagnosis of heart transplantation rejection. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 2011;97(1):08-16.
- 106.Sarvari SI, Gjesdal O, Gude E, Arora S, Andreassen AK, Gullestad L, et al. Early Postoperative Left Ventricular Function by Echocardiographic Strain is a Predictor of 1-Year Mortality in Heart Transplant Recipients. *Journal of the American Society of Echocardiography* 2012.
- 107.Grothues F, Moon JC, Bellenger NG, Smith GS, Klein HU, Pennell DJ. Interstudy reproducibility of right ventricular volumes, function, and mass with cardiovascular magnetic resonance. *American heart journal* 2004;147(2):218-23.
- 108.Pavlicek M, Wahl A, Rutz T, de Marchi SF, Hille R, Wustmann K, et al. Right ventricular systolic function assessment: rank of echocardiographic methods vs. cardiac magnetic resonance imaging. *European Journal of Echocardiography* 2011;12(11):871-80.
- 109.De Marco T, Dae M, Yuen-Green MSF, Kumar S, Sudhir K, Keith F, et al. Iodine-123 metaiodobenzylguanidine scintigraphic assessment of the transplanted

human heart: evidence for late reinnervation. *Journal of the American College of Cardiology* 1995;25(4):927-31.

110. Bengel FM, Ueberfuhr P, Schiepel N, Nekolla SG, Reichart B, Schwaiger M. Effect of sympathetic reinnervation on cardiac performance after heart transplantation. *New England Journal of Medicine* 2001;345(10):731-38.
111. Syeda B, Höfer P, Pichler P, Vertesich M, Bergler-Klein J, Roedler S, et al. Two-dimensional speckle-tracking strain echocardiography in long-term heart transplant patients: a study comparing deformation parameters and ejection fraction derived from echocardiography and multislice computed tomography. *European Journal of Echocardiography* 2011;12(7):490-96.
112. Saleh HK, Villarraga HR, Kane GC, Pereira NL, Raichlin E, Yu Y, et al. Normal left ventricular mechanical function and synchrony values by speckle-tracking echocardiography in the transplanted heart with normal ejection fraction. *The Journal of heart and lung transplantation* 2011;30(6):652-58.