

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLESİ**

**SKLERODERMALİ HASTALARDA KALBİN GLOBAL
FONKSİYONLARININ EKOKARDİYOGRAFİK DOKU DOPPLER VE
MİYOKART PERFORMANS İNDEKSİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Refika HÜRAL

**KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN:
Doç. Dr. Sibel TURHAN**

**Ankara
2009**



T.C.
ANKARA ÜNİVERSİTESİ İBNİ SİNA HASTANESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

Tıpta Uzmanlık Eğitimi çerçevesinde yürütülmüş olan “Sklerodermalı hastalarda kalbin global fonksiyonlarının ekokardiyografik doku doppler ve miyokart performans indeksi ile değerlendirilmesi” başlıklı Dr.Refika Hüral’a ait çalışma aşağıdaki jüri tarafından Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 10.06.2009

Prof.Dr. Çetin EROL
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kardiyoloji Anabilim Dalı
Başkanı
Jüri Başkanı

Prof.Dr.Derviş Oral
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kardiyoloji Anabilim Dalı
Üye

Doç.Dr.Sibel Tufhan
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kardiyoloji Anabilim Dalı
Üye

ÖNSÖZ

İhtisas eğitim süresince, bilgi ve deneyimlerinden istifade ettiğim başta Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Çetin Erol olmak üzere eğitim hayatıma katkıda bulunan Kardiyoloji Anabilim Dalı'nın tüm öğretim üyelerine teşekkür ederim.

Çalışma sürecinde, akademik duruşuyla bana her zaman örnek olan, tezimin her aşamasında kolaylık sağlayan ve tecrübelerini benimle paylaşan tez danışmanım sayın Doç. Dr. Sibel Turhan'a, İmmunoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi sayın Prof. Dr. Murat Turgay'a, ekokardiyografi laboratuvarı çalışanlarına, değerli arkadaşlarım Dr. Mehmet Altan, Dr. Naciye Özbek'e ve desteğiyle her zaman yanımda olan Dr. Zuhat Acar'a teşekkür ederim.

Eğitim hayatım boyunca maddi, manevi her türlü yardımları ile her zaman yanımda olan ve desteklerini esirgemeyen anneme, babama ve kardeşime teşekkür ederim.

Dr. Refika HÜRAL

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
ÖNSÖZ	i
İÇİNDEKİLER	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	v
TABLolar DİZİNİ	vi
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Skleroderma (Sistemik Skleroz)	3
2.1.1. Epidemiyoloji	3
2.1.2. Etiyopatogenez	3
2.1.3. Genel Klinik Bulgular.....	5
2.1.4. Cilt Bulguları	5
2.1.5. Raynaud Fenomeni	6
2.1.6. Kas-İskelet Sistemi	6
2.1.7. Gastrointestinal Sistem	6
2.1.8. Solunum Sistemi	7
2.1.9. Kardiyovasküler Sistem	7
2.1.10. Renal Sistem	7
2.1.11. Diğer Organ Tutulumları	8
2.1.12. Sınıflandırma	8
2.1.13. Hastalık Aktivitesi	10
2.1.14. Tedavi	11
2.2. Ekokardiyografi.....	12
2.2.1. Normal Ekokardiyografik İnceleme	12
2.2.2. Sol ventrikül Sistolik Fonksiyonları	13
2.2.3. M-mod Ekokardiyografi ve Tek Hat Ölçümleri	13

2.2.4.	İki Boyutlu Ekokardiyografi.....	13
2.2.5.	Sol Ventrikül Segmenter Duvar Hareket Bozukluğu	13
2.2.6.	Pulsed-wave Doppler Ekokardiyografi	15
2.2.7.	Doku Doppler Ekokardiyografi	17
2.2.8.	Diyastolik Disfonksiyonun Değerlendirilmesi	19
2.3.	Skleroderma ve Kalp.....	20
3.	GEREÇ VE YÖNTEM	24
3.1.	Çalışma Protokolü.....	24
3.1.1.	Hasta Alım ve Dışlanma Kriterleri	24
3.1.2.	Genel Değerlendirme ve Ölçümler	25
3.1.3.	Ekokardiyografik İnceleme	25
3.2.	İstatistiksel Analiz.....	32
4.	BULGULAR	33
4.1.	Genel Özellikler	33
4.2.	Sol Ventrikül Diyastolik Fonksiyonları	34
4.3.	Sol Ventrikül Sistolik Fonksiyonları	35
4.4.	Sağ Ventrikül Diyastolik Fonksiyonları	36
4.5.	Sağ Ventrikül Sistolik Fonksiyonları.....	36
4.6.	Sol Ventrikül ve Sağ Ventrikül Global Fonksiyonları (Miyokart Performans İndeksi)	37
5.	TARTIŞMA	38
6.	ÖZET.....	45
7.	SUMMARY	47
8.	KAYNAKLAR	49

SİMGELER VE KISALTMALAR

ADd	: Diyastolik arka duvar
ANA	: Antinükleer antikor
Anti Scl-70	: Antitopoizomeraz -1
DDG	: Doku Doppler görüntüleme
DHSİ	: Duvar hareket skor indeksi
DZ	: Deselerasyon zamanı
EF	: Ejeksiyon fraksiyonu
EZ	: Ejeksiyon zamanı
HLA	: Human leukocyte antijen
İL	: İnterlökin
İVA	: İzovolumetrik akselerasyon
İVKZ	: İzovolumetrik kontraksiyon zamanı
İVR	: İzovolumetrik relaksasyon
İVRZ	: İzovolumetrik relaksasyon zamanı
MPI	: Miyokart performans indeksi
PASB	: Pulmoner arter sistolik basıncı
PAB	: Pulmoner arter basıncı
PW	: Pulsed-wave
SVDSÇ	: Sol ventrikül diyastol sonu çapı
SVSSÇ	: Sol ventrikül sistol sonu çapı
TGF-β	: Transforming growth factor-β

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa No</u>
3.1. Aort sinüs valsalva seviyesi M-mod görüntülerden aort ve sol atriyum çapı ölçümleri	26
3.2. Parasternal uzun eksen papiller adale seviyesi M-mod görüntülerinden SVDSC, SVSSC, ADd ve İVSd kalınlığı ölçümleri	26
3.3. Apikal dört boşluk görüntüden elde edilen transmitral akım örneğinde mitral E, A dalgaları ve deselerasyon zamanı ölçümleri.....	27
3.4. Apikal beş boşluk görüntüde PW Doppler ile İVRZ ölçümü	28
3.5. Konvansiyonel Doppler ile sol ventrikül MPI ölçümü	28
3.6. Apikal dört boşluk görüntüde elde edilen transtriküspit akım örneği. E, A, DZ	29
3.7. Konvansiyonel Doppler ile sağ ventrikül MPI hesabı	30
3.8. Sol ventrikül serbest duvar bazalinden alınan doku Doppler trasesi. İVA, S, E' ve A' dalgaları ile MPI hesabı	31
3.9. Sağ ventriküle ait doku Doppler trasesi, İVA, S, E', A' ve MPI hesabı.....	31

TABLolar DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa No</u>
2.1. Amerikan Romatoloji Cemiyeti Sistemik Sklerozis tanı kriterleri	8
2.2. Sınırlı ve diffüz skleroderma klinik özellikleri	9
2.3. LeRoy ve arkadaşları tarafından yapılan skleroderma sınıflaması	10
2.4. Avrupa Skleroderma Çalışma Grubu Aktivite İndeksi	11
2.5. Duvar hareket skrlama sistemi	14
2.6. Doku Doppler görüntülemenin (DDG) avantajları ve dezavantajları	18
4.1. Hasta ve kontrol grubunun başlangıç özelliklerinin karşılaştırılması	33
4.2. Çalışma grubunun standart ekokardiyografik ölçümleri	34
4.3. Her iki grupta sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarını değerlendirmede kullanılan konvansiyonel Doppler ve doku Doppler ekokardiyografi bulguları	35
4.4. Her iki grupta sol ventrikül sistolik fonksiyonlarını değerlendirmede kullanılan ekokardiyografik parametreler	35
4.5. Her iki grupta sağ ventrikül diyastolik fonksiyonlarını değerlendirmede kullanılan konvansiyonel Doppler ve doku Doppler ekokardiyografi bulguları	36
4.6. Sağ ventrikül sistolik fonksiyonlarını değerlendirmede kullanılan ekokardiyografik parametreler	37
4.7. Her iki grubun konvansiyonel Doppler ve doku Doppler ekokardiyografi yöntemi ile ölçülen MPI değerleri	37

1. GİRİŞ

Sistemik skleroz olarak da bilinen skleroderma hastalığı kalp, böbrek, gastrointestinal sistem ve akciğerler gibi visseral organların ve derinin fibrozisi ile karakterize olup etiyojisi tam olarak bilinmeyen bir bağ dokusu hastalığıdır (1). Hastalığın fizyopatolojisinde immün sistem elemanlarının kontrolsüz aktivitesi ve değişmiş fibroblastların aşırı kollajen üretmesinin rolü olduğu düşünülmektedir (2-4).

Skleroderma’da kardiyak tutulum sık olup, mevcut inflamatuvar ve iskemik süreçler perikart, miyokart ve iletim sistemini etkiler. Ritim ve iletim sistemi bozukluklarına; konjestif kalp yetmezliği ve miyokart enfarktüsüne göre daha sık rastlanılmaktadır (5-7). Otopsi çalışmalarında, ciddi koroner lezyon olmamasına rağmen her iki ventrikülde yama tarzında miyokardiyal fibrozis varlığına rastlanmıştır (8,9). Yapılan başka çalışmalarda ise belirgin miyokardiyal hastalık olmaksızın sol ventrikül diyastolik doluş paternlerinde bozukluk ile giden diyastolik disfonksiyon bulgularına rastlanmıştır (10-12). Küçük intramiyokardiyal damarlardaki hasara bağlı olarak gelişen miyokardiyal iskemi veya miyokardiyal fibrozisin diyastolik disfonksiyona neden olduğu düşünülmektedir (13). Sklerodermada miyokardiyal fibrozis subendokardiyumdan başlamaktadır. Longitudinal miyofibriller subendokardiyumda bulunduğundan, longitudinal miyofibrillerin ve diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesinin erken miyokardiyal tutulumu belirlemede önemli olduğu düşünülmektedir (14).

Sklerodermalı hastaların her iki ventrikül fonksiyonlarında bozukluk olabileceğinden, hastaların hem pulmoner fonksiyonlarının değerlendirilmesi hem de yıllık pulmoner arter sistolik basınç (PASB) ölçümü yapılarak takip edilmesi önerilmektedir (15). Pulmoner vasküler tutulum durumunda artmış pulmoner arter basıncı, bozulmuş sağ ventrikül fonksiyonları ve triküspit yetmezliği görülür. PASB Doppler ekokardiyografi yöntemi ile triküspit yetmezlik velositesi kullanılarak indirekt yoldan ölçülebileceği gibi direkt olarak kardiyak kateterizasyon yoluyla da ölçülebilir. Yüksek PASB tesbit edilmesi durumunda vazodilatör yanıtın olup

olmadığına bakılabilir (16). Sklerodermalı hastalarda sağ ve sol ventrikül fonksiyonlarının değerlendirilmesinde doku Doppler görüntüleme (DDG) yöntemi kullanılabilmektedir. DDG yakın zamanda kullanıma giren miyokart hızının ölçülmesini sağlayan yeni bir non-invazif ekokardiyografik inceleme yöntemidir. Miyokardın longitudinal fonksiyonları değerlendirilerek her iki ventrikülün global ve segmental sistolik ve diyastolik fonksiyonları hakkında bilgi sahibi olunabilir (17-20). Miyokart performans indeksi (MPI); ventriküllerin hem sistolik hem de diyastolik fonksiyonları hakkında bilgi veren, konvansiyonel Doppler veya DDG yöntemi ile ölçülebilen bir parametredir.

Bu çalışmada sklerodermalı hastalarda konvansiyonel ekokardiyografi, DDG ve MPI ölçümü yapılarak hem sağ, hem de sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesi amaçlandı.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Skleroderma (Sistemik Skleroz)

Skleroderma nedeni bilinmeyen, deride progresif kalınlaşma ve fibrozis ile karakterize, sistemik bir bağ dokusu hastalığıdır (21).

2.1.1. Epidemiyoloji

Skleroderma insidansı çalışmanın yapıldığı tarihe, ülkeye, o dönemdeki hastalık tanımına göre farklılık göstermekle birlikte, iyi tasarlanmış güncel çalışmalarda 18-20 hasta/milyon/yıl olarak bulunmuştur (22). Hastalık bütün coğrafi bölgelerde ve ırklarda görülebilir (23). Genellikle hastalara 30-50 yaşlar arasında tanı konulmaktadır. Kadınlarda görülme sıklığı erkeklerden fazla olup, (K/E oranı: 3-4/1) bu fark yaşla birlikte artar. Doğurganlık dönemindeki kadınlar daha sık etkilenir (22,23). Hastalık mevsim, coğrafya ve sosyoekonomik durum gibi faktörlerden bağımsız, sporadik olarak ortaya çıkabilmektedir (24).

2.1.2. Etiyopatogenez

Genetik ve çevresel faktörler hastalık gelişiminde etkilidir. Human leukocyte antigen (HLA) A1, B8, DR3 ile birlikte DRw52 ve DR5 varlığı ile hastalık gelişimi arasında ilişki olduğu bildirilmiştir (25). Anti sentromer antikor varlığı HLA-DQB1*05 ile, antitopoizomeraz-1 (anti Scl-70) antikor varlığı ise HLA-DQB1*0301 ile ilişkilidir (26). Sklerodermalı hastalar ve ailelerinde kromozom kırıklarında artış bildirilmiştir. Fibrillin-1 ve fibronektin genleri hastalık gelişiminde etkili olduğu düşünülen diğer genetik faktörlerdir. Sklerodermalı hastaların ailelerinde hastalığın görülme sıklığı artmış olmakla birlikte, ailesel kümelenme belirgin değildir. Çevresel faktörler de hastalık gelişiminde önemlidir. Silika tozları, silikon, organik çözücüler, bleomisin ve vinblastin karşılaşılması halinde hastalığa neden olabilecek çevresel etkenler arasında sayılmaktadır (21,25).

Sklerodermanın karakteristik özelliği dokularda ekstrasellüler matriks artışı ve kollajen birikimidir. Erken dönemde özellikle damar çevresinde mononükleer inflamatuvar hücre infiltrasyonu dikkat çekicidir. Mikrovasküler alanda görülen patolojik bulgular endotel hücrelerinde apopitoz, intima proliferasyonu, media tabakasında incelleme ve trombüs oluşumudur (27).

Skleroderma sürecinin; endotel hasarına ve immün sistem aktivasyonuna yol açan bilinmeyen bir neden tarafından başlatıldığı; endotel, trombosit ve immün hücreler tarafından fibroblastların uyarılması sonucu dokularda artmış kollajen birikimi ile sonuçlandığı düşünülmektedir. Bu hipoteze göre; immün hücreler, endotel ve fibroblastlardan salınan sitokin ve büyüme faktörleri, patolojik süreçte bir kısır döngü yaratarak hastalığın kronikleşmesine katkıda bulunmaktadır. Mikrovaskülopati, immün sistem aktivasyonu ve fibrozis skleroderma patogenezinin üç temel ögesidir (27).

Endotel hücre hasarının skleroderma gelişiminde önemli rol aldığı düşünülmektedir. Endotelde adezyon molekül ekspresyonu ve geçirgenlik artışı inflamatuvar hücre göçüne neden olur. Hasarlı endotel nedeni ile aktive olan trombositlerden salınan; transforming growth factor- β (TGF- β) ve platelet-derived growth factor (PDGF) fibroblastlarda kollajen yapımını uyarıcı önemli mediyatörlerdir. Endotelin-1 patogeneizde yer aldığı düşünülen ve endotel hücrelerinde sentezlenen önemli bir vazokonstriktördür (27). Sklerodermada anjiogenezin bozulduğu ve bu durumun lezyonların oluşumuna katkıda bulunduğu düşünülmektedir (28).

Sklerodermada hem hücrel hem de humoral immün sistem aktivasyonu vardır (21,27). Cilt lezyonlarında CD4⁺ T hücreleri, akciğerde CD8⁺ T hücreleri belirgin olarak artmıştır (29). Sitotoksik hücreler endotel hasarının gelişmesine, CD4⁺ hücreler antikor yapımı yanı sıra sitokinler aracılığı ile fibroblast aktivasyonuna neden olmaktadır. Sklerodermalı hastalarda antinükleer antikor (ANA) %95 oranında pozitif olarak saptanmaktadır. Anti sentromer antikor, anti Scl-70 antikorları, anti RNA polimeraz I-II-III, anti ribonükleoprotein, anti endotelial antikorlar ve anti-kollajen antikorları gibi çeşitli otoantikorların varlığı humoral immün sistem

aktivasyonunu göstermektedir (21,27). İnterlökin-2 (IL-2) düzeyleri ile hastalık aktivasyonu arasındaki ilişki immün sistem aktivasyonunun hastalık patogenezindeki önemini vurgulayan bir başka bulgudur (30). Sklerodermada T-helper-2 kaynaklı sitokin düzeylerinde artış saptanmıştır. IL-4, IL-13 fibroblastları uyaran sitokinler olup sklerodermada düzeyleri artmaktadır (31).

Skleroderma hastalarından alınan fibroblastların doku kültüründe aşırı kollajen sentezine devam ettikleri gösterilmiştir. Fibroblastların bu özelliklerinin mikroçevrelerinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Sklerodermada arttığı gösterilmiş IL-4, IL-6, IL-13, TGF- β , PDGF ve bağ dokusu büyüme faktörü fibrozis gelişiminde rol oynayan mediyatörlerdir. Sklerodermada esas olarak tip I ve III kollajen birikmektedir. Kollajenin hem sentezinde artış, hem de yıkımında azalma olduğu düşünülmektedir (21,27).

2.1.3. Genel Klinik Bulgular

Skleroderma karakteristik cilt tutulumuna eşlik eden çeşitli derecelerde iç organ tutulumlarının olduğu, birçok farklı klinik tablonun oluştuğu sistemik bir hastalıktır. Halsizlik, çabuk yorulma ve kilo kaybı gibi sistemik semptomlar hastalığa eşlik edebilir. Ateş sık rastlanan bir yakınma değildir ve bu durumda hasta enfeksiyonlar açısından araştırılmalıdır. Hastalık alevlenme ve remisyonlarla seyretmektedir (21).

2.1.4. Cilt Bulguları

Ödematöz, enduratif ve atrofik faz olmak üzere üç dönemde farklı bulgular gözlenir. Hastalık başlangıcında el ve ayaklarda sabahları daha belirgin şişlik ve sertleşme görülür. Birkaç ay sonra cilt kalınlaşır ve cilt altı dokusuna sıkıca yapışık hale gelir. Deri ekleri, kıllar, yağ ve ter bezlerinin kaybı görülür. Derinin gerginleşmesi sonucu fleksiyon kontraktürleri gelişebilir. Yüzde alın derisi düzleşir, palpebral aralık ve oral orifis daralır, dudaklar inceler, ağız çevresinde radyal kırışıklıklar oluşur ve telenjektaziler belirir. Yıllar sonra deri gevşer, inceler ve atrofik bir görünüm alır. Bu

dönemde hiper-hipopigmente alanların geliştiğı gözlenebilir (tuz biber görünümü). Hastalık seyrinde cilt altı kalsifikasyonlar gelişebilir (32).

2.1.5. Raynaud Fenomeni

Raynaud fenomeni hastalığın ikinci en sık bulgusu olup, %85'den fazla oranda görülür (33). Diğer bulgu ve semptomların ortaya çıkmasından yıllar önce bulunabilir. Digital ülserasyonları ve tırnak dibi kapiller değişiklikleri olan, otoantikorları pozitif ve Raynaud fenomeni olan hastalar skleroderma açısından takip edilmelidir (27).

2.1.6. Kas-İskelet Sistemi

Hastalar sıklıkla el ve ayak küçük eklemlerinde ağrı ve sabah tutukluğundan yakınır. Gerçek sinovit sık olmayıp nadiren eroziv artrit tablosu gelişebilir. Cilt gerginliğine ve tendon kalsifikasyonlarına bağlı eklemlerde hareket kısıtlılıkları oluşabilir. Tendonlarda krepitasyon varlığı, cilt tutulumu yaygınlığı ile ilişkilidir. Kaslarda güç kaybı; kullanılmamaya bağlı atrofi, primer miyopati ve/veya inflamatuvar miyozit sonucu görülebilir (21,32).

2.1.7. Gastrointestinal Sistem

Özefagus en sık tutulan iç organdır. Hastaların %80'inde özefagus disfonksiyonu vardır. Özefagus tutulumu, gastroözefageal reflü ve özefajite neden olabilir. Bağırsak tutulumu sonucu ishal, kabızlık şikayetleri ve malabsorbsiyon tablosu görülebilir. Bağırsak hipomotilitesi bakterilerin aşırı çoğalmasına neden olabilir. Pnömatözis intestinalis ve telenjektazilere bağlı gastrointestinal kanama hastalık seyrinde görülebilir (34).

2.1.8. Solunum Sistemi

Akciğer tutulumu hastaların %70'inde görülür, en önemli mortalite nedenidir. İnterstisiyel akciğer hastalığı, diffüz sklerodermada hastalığın erken döneminde gelişir. Dispne ve kuru öksürük en sık semptomlardır. Akciğer bazallerinde ince raller duyulabilir. Akciğer grafisinde patolojik bulgu saptanmayabilir. Solunum fonksiyon testlerinde restriktif patern interstisiyel akciğer hastalığı gelişimini düşündürmelidir. Karbonmonoksit diffüzyon testinde azalma ve yüksek çözünürlüklü akciğer tomografisi hastalığın tanımlanmasında duyarlılığı yüksek yöntemlerdir. İnterstisiyel akciğer hastalığı aktivitesinin belirlenmesinde bronkoalveoler lavaj ve talyum sintigrafisinden yararlanılabilir (27, 35).

İzole pulmoner hipertansiyon sınırlı skleroderma tipinde 10 yıl içinde gelişen bir tutulum şeklidir. Tanı, ekokardiyografi ve sağ kalp kateterizasyonu ile konur. Vokal kord tutulumu hastalarda ses kısıklılığına neden olabilir (36).

2.1.9. Kardiyovasküler Sistem

Kalp tutulumu sıktır, ancak genellikle asemptomatiktir. Hastalarda perikardiyal effüzyon saptanabilir. Semptomatik perikardit nadir görülür. Talyum sintigrafisinde miyokart tutulumuna bağlı iskemik alanlar saptanabilir. Ciddi aritmiler görülebilir. Patolojik olarak miyokartta yama tarzında fibrotik alanlar saptanabilir (kontraksiyon bant nekrozu). Kalp, akciğer tutulumuna sekonder olarak da etkilenebilir (37).

2.1.10. Renal Sistem

Skleroderma renal krizi, yaygın cilt tutulumu olan hastalarda ilk 4 yıl içinde görülen böbrek fonksiyonlarında hızlı bozulma, malign hipertansiyon, hematüri, proteinüri ve mikroanjiyopatik hemolitik anemi ile karakterize, mortalitesi yüksek bir klinik tablodur. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin tedavide kullanımı sonrası mortalitede belirgin azalma görülmüştür. Hastalık seyrinde nadiren glomerülonefrit gelişebilir (38).

2.1.11. Diğer Organ Tutulumları

Sjögren sendromu başta olmak üzere diğer kollajen doku hastalıkları ve primer biliyer siroz skleroderma ile birlikte görülebilir (21). Santral sinir sistem tutulumu nadirdir; periferik nöropati ve tuzak nöropatileri hastalık seyrinde görülebilir (39). Otonom sinir sistem tutulumu ve bunun yol açtığı kardiyovasküler, ürolojik ve oküler bulgular da literatürde mevcuttur (40).

2.1.12. Sınıflandırma

1980 yılında ‘American College of Rheumatology’ çok merkezli bir çalışmanın ardından sklerodermanın tanısında kriterler oluşturmuştur (Tablo 2.1) (41). Bu kriterler araştırmalarda homojeniteyi sağlamış olsa da klinik olarak ayırıcı tanıda yeterli değildir (42). Ayrıca bu kriterler içerisine serolojik belirteçlerin ve diğer bazı laboratuvar bulgularının da o dönemde eklenmemiş olduğu unutulmamalıdır.

Tablo 2.1. Amerikan Romatoloji Cemiyeti Sistemik Sklerozis tanı kriterleri

Majör Kriter
Parmaklarda ve metakarpofalangeal eklemlerin proksimalinde ciltte simetrik kalınlaşma, sertleşme ve endürasyon bulunması. (yüz, boyun ve gövdeyi etkileyebilir)
Minör kriterler
Sklerodaktili
Dijital ‘pitting’, skar veya pulpa atrofisi
Bibaziler pulmoner fibrozis

Bir majör kriter veya iki yada daha fazla minör kriterin varlığı %97 duyarlılık, %98 özgüllükle tanı konmasını sağlar.

Sklerodermanın deri ve diğer organ tutulumlarının yaygınlığına göre sınırlı ve diffüz olmak üzere iki ana alt tipi mevcuttur. İki grup arasında ana farklılık cilt tutulumunun yaygınlığıdır. Anti sentromer ve anti topoizomeras gibi sklerodermaya

özgü antikorlar sayesinde ve klinik tablolarındaki farklılıkların ortaya konulmasıyla ilk kez 1988 yılında diffüz ve sınırlı skleroderma tanımları kullanılmıştır (43). Sınırlı ve diffüz skleroderma arasındaki klinik farklılıklar Tablo 2.2’de gösterilmiştir.

Tablo 2.2. Sınırlı ve diffüz skleroderma klinik özellikleri

Sınırlı Skleroderma	Diffüz Skleroderma
- Raynaud erken başlar. - Yumuşak ödem, geçici veya kalıcıdır. - Hafif artralji ve halsizlik olabilir, tendon krepitasyonu yoktur. - Cilt kalınlaşması geç olur, ellerde ve yüzde sınırlıdır. - Telenjektaziler, kalsinosis sıktır ve erken dönemde olur. - Özefagus tutulur. - Parmak uçlarında iskemi olur. - Antisentromer antikor (+) olabilir.	- Raynaud geç başlar. - Eller ve ayaklar ödemlidir. - Halsizlik akut başlar. Ciddi artralji ve tendon krepitasyonu vardır. - Cilt kalınlaşması erkendir, vücudun her tarafına yayılır. - Telenjektaziler ve kalsinosis ileri dönemde oluşur. - Özefagus tutulur ve bazı intestinal sorunlar vardır. - Proksimal interfalangeal eklem sırtlarında ve parmak uçlarında iskemi vardır. - Anti Scl-70, anti RNA-Polimeraz-II (+) olabilir. - Kardiyomiyopati ve aritmiler olabilir. - Renal kriz görülür. - Ciddi pulmoner fibrozis olur

Geniş bir klinik yelpazeyle kendini gösteren skleroderma, bu iki ana tip dışında LeRoy ve arkadaşları tarafından tanımlanmış olan 3 alt gruba da sahiptir (43). İki ana grup ve üç alt grup Tablo 2.3’te gösterilmiştir.

Tablo 2.3. LeRoy ve arkadaşları tarafından yapılan skleroderma sınıflaması (43).

Diffüz Skleroderma: Yüzde, proksimal-distal ekstremitelerde ve ayrıca gövdede cilt tutulmuştur.

Sınırlı Skleroderma: Cilt kalınlaşması dirsek ve diz altındadır, yüz ve boyun tutulabilir. CREST sendromu da bu sınıftadır.

Sine Skleroderma: Vasküler tutulum ve organ tutulumuna seroloji de eşlik eder, belirgin cilt tutulumu yoktur.

Çakışma (overlap) sendromu: Sklerodermanın tüm bulguları mevcut olup, sistemik lupus eritematoz, romatoid artrit veya inflamatuvar kas hastalıklarının da özellikleri eklenir.

Ayırt edilemeyen kollajen doku hastalığı: Raynaud fenomeni ile birlikte sklerodermanın klinik ve/veya laboratuvar özellikleri eşlik eder. Bunlar sklerodermaya özgü antikorların varlığı, anormal tırnak yatağı kapilleroskopisi, parmak ödemi ve iskemik zedelenme şeklinde olabilir.

2.1.13. Hastalık Aktivitesi

Skleroderma kronik bir hastalıktır, bu yüzden zaman içinde meydana gelen doku ve organ hasarları hastalık aktivitesiyle karıştırılabilir. Aktivite, planlanan tedavi ile kontrol altına alınmaya çalışılır. Klinik ve laboratuvar olarak ideal bir aktivite değerlendirmesi mevcut değilse de 2001 yılında ortaya konulan skorlama ile son bir ay içindeki klinik değişimle ilişkili aktivite değerlendirmesi standardizasyon için önerilmektedir. Bu skorlamada kullanılan klinik parametreler arasında kas-iskelet sistemi, vasküler yapılar ve cilt bulgularındaki değişiklikler, parmak nekrozlarının varlığı, sedimentasyon yüksekliği, karbonmonoksit diffüzyon testinde bozulma, hipokomplementemi bulunmaktadır. Ancak bu skorlama sistemine CRP, yüksek çözünürlüklü akciğer bilgisayarlı tomografisi, tendon krepitasyonları gibi önemli bulgular dahil edilmemiştir ve hasta uzun süreden beri aktivite bulgusu taşıyorsa bu da saptanamamaktadır (44).

Avrupa Skleroderma Çalışma Grubu tarafından geniş bir popülasyonda her bir majör organ tutulumunun değerlendirmeye alınmasıyla hazırlanan, hastalık şiddetini

kantitatif olarak değerdendiren bir başka skorlamada ise her bir patoloji 0-4 puanla değerdendirilmiş ve bunların toplamları ile yorum yapılmıştır (Tablo 2.4) (45).

Tablo 2.4. Avrupa Skleroderma Çalışma Grubu Aktivite İndeksi

Skleroderma Tipi	Kriterler	Puan
Diffüz	Kardiyopulmoner semptom değışiklikleri	4
	Ciltte kalınlaşma	3
	Raynaud'da artış	2
	Eklem/kas bulgularında artış	1
Sınırlı	Ciltte kalınlaşma	2.5
	Sedimentasyon >30 mm/saat	2.5
	Raynaud fenomeni	1
	Kardiyopulmoner semptom değışiklikleri	1.5
	Artrit varlığı	1
	Serum kompleman düzeyinde azalma	1
	Cilt muayenesinde ödem	0.5

2.1.14. Tedavi

Skleroderma tedavisinde amaç, gelişebilecek organ tutulumları ve fonksiyon bozukluklarının engellenmesi, mümkünse geri döndürülmesi ve/veya progresyonunun engellenerek, hasta yaşam kalite ve süresinin artırılmasıdır. Günümüzde skleroderma seyrini tamamen değıştirebilen etkin bir tedavi yöntemi geliştirilmemiş olmakla birlikte, hastaların hayat kalitesini artıran ve organ fonksiyon kayıpları progresyonu üzerine etkili tedaviler mevcuttur.

Kolşisin, D-penisillamin, siklosporin A, interferon gama ve 5-florourasil ile yapılan çalışmalarda bu ajanların cilt bulguları üzerine olumlu etkileri olduğu saptanmıştır (27,32). Hastaların sınıflandırılmasında güçlükler ve cilt bulgularında dönemsel değışikliklerin görölmesi, elde edilen bulguların değerdendirilmesinde sorunlar yaratmaktadır.

Tek başına steroid kullanımının etkisiz olduğu düşünülmektedir. Aktif alveolitli hastalarda steroid-siklosporin kombinasyonu interstisiyel akciğer hastalığı progresyonu üzerinde etkili bulunmuştur (27). D-penisilamin ile steroid-siklosporin kombinasyonunun karşılaştırıldığı bir çalışmada klinik ve laboratuvar verileri üzerinde bu kombinasyonun olumlu etkileri gösterilmiştir (46).

Pulmoner hipertansiyon gelişen sklerodermalı hastalarda prostasiklin tedavisinin faydalı olduğu gösterilmiştir. Endotelin-1 antagonisti olan bosentan pulmoner hipertansiyon tedavisinde kullanılmakta olan yeni bir ajandır (47). Tedaviye dirençli vakalarda kemik iliği transplantasyonu ile tedavi deneysel aşamadadır (48).

Raynaud fenomeni tedavisi, soğuktan korunma önlemleri, kalsiyum kanal blokerleri ve anti-agreganlar ile yapılmaktadır. Özefagus tutulumu olan hastalarda proton pompa inhibitörleri, gastrik motilite düzenleyici ajanlar kullanılmaktadır. Antibiyotikler bakteriyel aşırı çoğalma görülen hastalarda faydalıdır. Parenteral beslenme intestinal yalancı obstrüksiyon ve malabsorbsiyon tablolarında diğer tedavi yöntemlerinin yanı sıra destek tedavinin önemli bir parçasıdır (27, 32).

2.2. EKOKARDİYOGRAFI

2.2.1. Normal Ekokardiyografik İnceleme

En iyi şartlarda bile iyi bir eko görüntüsü elde edebilme oranı %80'dir. Kişinin yağ dokusunun fazla olması, göğüs kafesi deformitesi, kronik obstrüktif akciğer hastalığı varlığı, kostaların birbirine çok yakın olması ve kadınlarda meme dokusunun büyüklüğü görüntüyü bozan belli başlı faktörlerdir.

Normal bir kişide, ekokardiyografi yapmaya elverişli alanlar eko pencereleri olarak bilinmekte olup sol parasternal, apikal, subkostal ve suprasternal olmak üzere dört eko penceresi vardır. Bu bölgelerde birbirine dik iki düzlemde görüntü elde edilebilmektedir.

2.2.2. Sol Ventrikül Sistolik Fonksiyonları

Koroner, miyokart ve kapak hastalıklarının tanısı, tedavisinin yönlendirilmesi, perkütan müdahale veya cerrahi tedavi zamanlaması ile prognoz tayininde sol ventrikül sistolik fonksiyonlarının bilinmesi oldukça önemlidir. Sol ventrikül sistolik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde M-mod, iki boyutlu ekokardiyografi ile birlikte, Doppler ve doku Doppler görüntüleme teknikleri kullanılabilmektedir.

2.2.3. M-mod Ekokardiyografi ve Tek Hat Ölçümleri

Ölçümler mitral arka kapakçığın hemen altından ve korda seviyesinden yapılır. Bu seviyeden sol ventrikül sistol sonu çapı (SVSSÇ), sol ventrikül diyastol sonu çapı (SVDSC), interventriküler septum ve arka duvar sistolik ve diyastolik kalınlıkları ölçülür. Sistolik kalınlaşma ventriküler septumda %27-70, posterior duvarda ise %25-80 arasındadır (49).

M-mode ölçümler sol ventrikül fonksiyonlarını değerlendirmek için pratik bir yöntem olsa da, inferoposterior miyokart enfarktüsü varlığında olduğundan daha düşük sol ventrikül sistolik değerleri elde edilirken, anterior miyokart enfarktüsü ve anevrizması varlığında ise olduğundan daha yüksek değerler saptanabilmektedir.

2.2.4. İki Boyutlu Ekokardiyografi

M-mod ekokardiyografi ile yapılan ölçümler iki boyutlu ekokardiyografi ile de yapılabilir. İki boyutlu ekokardiyografi yöntemi kullanılarak M-mod yönteminden daha sağlıklı, volüm ölçümleri yapılabilir, duvar hareketleri değerlendirilebilir. Volüm ölçümleri üzerinden ejeksiyon fraksiyonu (EF) hesaplanabilir.

2.2.5. Sol Ventrikül Segmenter Duvar Hareket Bozukluğu

Koroner kan akımının geçici azalması veya damarın tam tıkanması sonucu, bu damarın beslediği alanda hücre düzeyinde biyokimyasal değişimleri takiben

segmenter sistolik fonksiyonlarda bozulma meydana gelir. Bu hareket genliğinde azalma ve sistolik kalınlaşmada azalma (hipokinezi) olabileceği gibi hareketin olmadığı, miyokardın incelendiği akinezi şeklinde de olabilir. Bazen sistolik genişleme paradoksal olup diskinezi şeklinde görülebilir.

Amerikan Ekokardiyografi Derneği'nin kabul ettiği şekliyle sol ventrikül bazal seviyede 6, orta seviyede 6 ve apikal seviyede 4 olmak üzere 16 segmente ayrılmıştır (50). Duvar hareketlerini değerlendirmek için parasternal kısa eksen, apikal 4 ve 2 boşluk görüntüleri alınır ve segmentler ayrı ayrı incelenir. Ancak parasternal uzun eksen bazal ve orta segmentler görülebildiği halde apikal segmentler net değerlendirilemeyebilir (51). Semikantitatif olarak duvar hareketlerini değerlendirmek için duvar hareket skrolama sistemi oluşturulmuştur (Tablo 2.5) (52).

Tablo 2.5. Duvar hareket skrolama sistemi

<u>Tanım</u>	<u>Skor</u>	<u>Duvar hareket genliği (%)</u>
Normal/Hiperkinezi	1	Sistolik kalınlaşma >%40
Hipokinezi	2	Sistolik kalınlaşma <%30
Akinezi	3	Sistolik kalınlaşma <%10
Diskinezi	4	Sistolik duvar incilmesi ile birlikte segmentin dışa hareketi
Anevrizma	5	Sabit defekt, dışa doğru bombeleşme

Segmentlerin duvar hareket skorları ayrı ayrı hesaplanır. Daha sonra bulunan toplam sayının segment sayısına bölünmesiyle duvar hareket skor indeksi (DHSİ) elde edilir. Normalde DHSİ 1'e eşittir, >2 ise anormal olarak kabul edilir (52). DHSİ'nin klinik ve prognostik önemi vardır. Konjestif kalp yetmezliğinde artar. Akut miyokart infarktüsü sonrası anormal DHSİ gösteren grupta mortalite oranının oldukça yüksek (%51-61) olduğu gösterilmiştir (53).

2.2.6. Pulsed-Wave Doppler Ekokardiyografi

Transmitral pulsed-wave (PW) Doppler akım hızları apikal 4 boşluk görüntülerinden elde edilir. Sol ventrikül doluş hemodinamiğini tanımlayan bir çok parametrenin ölçümü yapılabilir.

İzovolumetrik relaksasyon zamanı (İVRZ) aortik kapağın kapanmasından, mitral kapağın açılmasına kadar geçen zamandır. PW Doppler ile örnek nokta (sample volüm) ön mitral yaprak ile sol ventrikül çıkış yolu arasında bir bölgeye yerleştirilerek hesaplanabilir. Sol ventrikül çıkış yolu akımının bitiminden mitral iç akımının başlangıcına kadar olan süre İVRZ'yi gösterir. Uzunlaşmış İVRZ anormal miyokardiyal relaksasyonun duyarlı bir göstergesidir.

Relaksasyon sırasında sol atriyum ve sol ventrikül basınç eğrilerinin kesiştiği noktada mitral kapak açılarak hızlı doluş (E Dalgası) başlar. Kardiyak siklusun bu bölümünde sol ventrikül relaksasyonu halen devam etmektedir ve sol ventrikül basıncı da düşmeye devam eder. E dalgasının altında kalan alan, hız-zaman integrali olarak adlandırılır ve hızlı doluş fazının sol ventrikülün diyastolik doluşuna olan katkısını yansıtır. E dalga akselerasyonu direkt sol atriyum basıncı ile belirlenir ve miyokardiyal relaksasyonla ters ilişkilidir.

Deselerasyon zamanı (DZ) erken diyastolik doluşun ne kadar hızlı sonlandığını gösterir. Deselerasyon zamanı E dalgasının tepesinden başlayıp, E dalgasının inen kolunun temel çizgi ile buluştuğu noktaya kadar geçen zaman aralığını gösterir. Deselerasyon zamanı sol ventrikül kompliyansı azaldıkça kısalır. Ortalama sol atriyum basıncı ile DZ arasında ters ilişki vardır.

Diyastol sonunda atriyal kontraksiyon sonucunda ortaya çıkan dalga A dalgasıdır. A dalgasının altında kalan alanın hız – zaman integrali ise atriyal kontraksiyonun sol ventrikül diyastolik doluşuna olan katkısını yansıtmaktadır. Sol atriyum kontraksiyonu sırasındaki yüksek sol atriyal basınç A dalgasının hızının artmasına

yol açar. E/A oranı sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılır ve bu oran normalde 1'den büyüktür (49).

Tei indeksi olarak bilinen (MPI) sol ventrikül sistolik +diyastolik fonksiyonlarını birlikte değerlendirme imkanı veren ve Doppler ekokardiyografi yöntemi ile hesaplanabilen bir parametredir. PW Doppler incelemede örnek nokta sol ventrikül çıkış yolu ile mitral ön kapak arasında bir yere yerleştirilir. Kaydedilen Doppler trasesinden hesaplanan izovolümetrik kontraksiyon zamanı (İVKZ: mitral kapak kapandıktan aort kapak açılincaya kadar geçen zaman intervali) ve izovolumetrik relaksasyon zamanı (İVRZ) toplamı, aynı traseden elde edilen ejeksiyon zamanına (EZ) bölünerek MPI hesaplanabilmektedir. $MPI = (İVKZ + İVRZ) / EZ$. MPI hesabı ayrıca A dalgasının bitiminden E dalgasının başlangıcına kadar olan süreden EZ çıkarılıp EZ'ye bölünerek de hesaplanabilir.(49,50)

Normalde MPI değeri 0.39 ± 0.05 'dir, MPI değerinin 0.5'i geçmesi anormal olarak kabul edilir (49). Sistolik disfonksiyon durumunda İVKZ uzamıştır. İVKZ değeri arttığından MPI'de artmaktadır. Diyastolik disfonksiyon durumunda ise İVRZ uzadığından MPI değerinde artış olmaktadır (53).

MPI sağ ventrikül global fonksiyonlarını değerlendirmek için de kullanılabilir. Sağ ventrikül için normal değer 0.28 ± 0.04 olup artması pulmoner hipertansiyon için duyarlı ve özgül bir belirteçtir (49,54). Ayrıca prognoz hakkında da bilgi vermektedir (55). Apikal 4 boşluk görüntülerden triküspit kapak uçlarına örnek nokta yerleştirilerek spektral görüntüler elde edilir. Bu traselerdeki A dalgasının sonundan takip eden E dalgasının başına kadar geçen süre ölçülerek "a" değeri bulunur. Daha sonra parasternal kısa eksen görüntülerden pulmoner arter çıkış yoluna ait PW Doppler akım örneği elde edilir. Bu örnekten pulmoner kapağa ait ejeksiyon zamanı (EZ) ölçülür ve "b" değeri olarak formülde kullanılır. Konvansiyonel Doppler yöntemi ile sağ ventrikül MPI'sini hesaplamak için $(a-b)/b$ formülü kullanılır (49).

2.2.7. Doku Doppler Ekokardiyografi

Bu yeni yöntem miyokarttan yansıyan Doppler sinyallerine dayanarak kalp siklusu sırasında miyokart hareketinin kantitatif olarak değerlendirilmesi prensibine dayanmaktadır. İlk kez 1989 yılında Iseaz ve arkadaşları tarafından tanımlanmış, 1992 yılında Mc Dicken ve arkadaşları tarafından klinik kullanıma sokulmuştur (56).

Miyokardın hareketi yüksek genlikte ve düşük hızda sinyallerin yansımaya yol açarken, bunun tersine eritrositlerin hareketi düşük genlikte ve kısmen yüksek hızda sinyallere neden olur. Klasik Doppler incelemelerinde kan akım hızının ölçülmesi amaçlandığından dokulardan yansıyan sinyallerin değil, kan havuzundan yansıyanların kaydedilmesi gerekir. Geleneksel ultrason aletlerinde düşük hızdaki sinyalleri ortadan kaldırmak için yüksek geçiş (high-pass) filtreleri kullanılmakta, kandan yansıyan sinyallerin genliğini artırmak için de kazanç (gain) ayarı yüksek tutulmaktadır. Doku Doppler görüntülemesi için yüksek geçiş filtrelerinin devre dışı bırakılması ve “gain” in azaltılması yeterlidir. Miyokardın ortalama hareket hızının belirlenmesinde standart otokorelasyon yöntemi kullanılır ve bilgiler iki boyutlu ya da M-mode formatında renklerle ifade edilir. Miyokart hareketi proba doğru ise kırmızı, probdan uzaklaşıyorsa mavi renktedir. Rengin parlak olması hareket hızındaki artışı yansıtır (49).

Miyokart hareketiyle ilgili veriler spektral PW Doppler formatında da gösterilebilir ve miyokarda ait Doppler parametreleri ölçülebilir. Tipik bir spektral görüntüde sistol sırasında sol ventrikülün merkezine yönelen iki komponentli sistolik pozitif dalga gözlenir. İlk kısım izovolumetrik akselerasyon (İVA), ikinci kısım ise ejeksiyon fazıdır (S). İzovolumetrik kontraksiyon dalgası (İVK) elektrokardiyogramdaki R dalgasından önce başlar ve S dalgası ile devam eder. İVA değeri İVK dalgasının maksimum değerinin bu dalganın başlangıcından tepe değere ulaşmaya kadar geçen süreye bölünmesi ile elde edilir. Diyastol sırasında ise izovolumetrik relaksasyon fazı (İVR) ve apekten uzaklaşan bifazik diyastolik dalgalar (E': erken diastolde, A'; geç diastolde) gözlenir (57-59).

MPI hesabı doku Doppler yöntemi ile de yapılabilir. İzovolumetrik kontraksiyon dalgasının başlangıcından izovolumetrik relaksasyon dalgasının sonuna kadar olan süreden (“a”), ejeksiyon zamanı olan S dalgasının süresi (“b”) çıkarılır ve çıkan sonuç ejeksiyon zamanına bölünerek MPI hesaplanır (a-b/b) (49). Doku Doppler görüntülemenin avantajları ve dezavantajları Tablo 2.6’da gösterilmiştir.

Tablo 2.6. Doku Doppler görüntülemenin (DDG) avantajları ve dezavantajları (59,60,61)

AVANTAJLARI

- 1- Çevirici (transducer) ile incelenen bölge arasındaki dokulardan minimal etkilendiği için, iki boyutlu görüntünün kötü olmasına rağmen doku Doppler sinyalleri iyi olarak alınabilir.
- 2- Hareket halindeki bir dokunun 3 dinamiği olan hız, ivme ve yer değiştirme DDG ile kantitatif olarak ölçülebilir.
- 3- “Pulsed wave” DDG’nin yüksek zamansal rezolüsyonu nedeniyle hem sistolik hem de diyastolik hemodinamik olayları kantitatif olarak analiz edebilir.
- 4- Miyokardın hem genel hem de segmenter sistolik ve diyastolik fonksiyonları kantitatif olarak değerlendirilebilir.
- 5- Ön yük değişikliklerinden etkilenmez.

DEZAVANTAJLARI

- 1- Farklı segmentlerden aynı anda kayıt alınamaz.
 - 2- Miyokardiyal Doppler hızları, kalbin hareketinden ve akinetik segmente komşu olan normal segmentin hareketinden etkilenebilir.
 - 3- Kalbin rotasyon hareketinden etkilenebilir.
 - 4- Görüntülerin kalitesi açığa bağımlıdır.
 - 5- Belirgin duvar hareket bozukluğu varlığında bulgular olumsuz etkilenebilmektedir. (Bu durumda dört bazal segmentin ortalamasının alınarak değerlendirilmesi uygun bir yaklaşımdır).
 - 6- Belirgin intraventriküler iletim bozukluğu olması hatalı sonuçlara neden olabilir.
-

Sistolik disfonksiyon durumunda PW DDG’de sistolik S dalgası amplitüdü azalır. Bu veriden yola çıkılarak çeşitli ekokardiyografik inceleme konumlarında (genellikle apikal dört boşluk ve iki boşluk konumları) örnek nokta septal, lateral, anterior, inferior ve posterior duvar segmentlerine yerleştirilir. Elde edilen hız değerlerine dayanarak sol ventrikülün bölgesel kasılma fonksiyonu yorumlanır. Sistolik fonksiyonun genel değerlendirilmesi için, elde edilen verilerin ortalaması alınır. Doku Doppler incelemesi görüntü kalitesinin kötü olmasından çok fazla etkilenmez. Ayrıca bu yöntemle endokart sınırları da daha iyi belirlenebilmektedir. Bu özellikleri ve kantitatif değerlendirmeye olanak tanınması doku Doppler incelemenin yalnızca istirahatte değil, stres testi sırasında da kullanılmasını sağlamıştır (49).

Diyastolik zaman aralıklarının ölçümü ve farklı inceleme konumlarından elde edilen hız değerlerinin yorumlanması, diyastolik fonksiyonların bölgesel ve genel olarak değerlendirilmesinde yarar sağlar. Doku Doppler incelemesiyle elde edilen sonuçların ön yükten etkilenmemesi, diyastolik fonksiyonların yorumlanmasında bir avantaj olarak belirtilmektedir (60).

DDG’nin bir diğer kullanım alanı intraventriküler elektromekanik ileti gecikmesinin saptanmasıdır. Özellikle konjestif kalp yetmezliğinde iletim bozukluğu görülmekte, sonuçta atriyoventriküler, interventriküler, intraventriküler disenkroni izlenmektedir. Ayrıca biventriküler pacemaker ile resenkronizasyon tedavisi sonrası tedavinin değerlendirilmesinde kullanılır.

2.2.8. Diyastolik Disfonksiyonun Değerlendirilmesi

Evre 1 anormal relaksasyon olarak bilinir. Bu evrede miyokardiyal relaksasyon azalmış olmakla birlikte sol atriyal ve sol ventriküler diyastolik basınçlar normaldir. İVRZ’de uzama, E dalgası amplitüdünde azalma, DZ’de uzama ve A dalga amplitüdünde artış izlenir. Diyastolik doluşu desteklemek için atriyal katkının kompensatuvar olarak artış göstermesi sonucu A dalga amplitüdü artar. Bu evrede E/A oranı 1’den küçüktür. Doku Doppler görüntülerinde E’ dalga velositesi azalır ve renkli M mod görüntülerinde akım ilerleme hızı azalır.

Evre 2 pseudonormalizasyon olarak bilinir. Sol ventrikül kompliyansında azalma olduğu için sol ventrikül ve sol atriyum basınçlarında artış vardır.

Evre 3 restriktif doluş paterni olarak tariflenir. Bu evrede sol ventrikül kompliyansı daha da azalmıştır. Bunun sonucunda E dalga velositesi artar, DZ kısalır, A dalga velositesi azalır. Sol atriyum basıncının artmasına bağlı olarak, mitral kapak daha erken açılır ve İVRZ kısalır. Sol ventrikül kompliyansındaki azalma, sol ventrikül basıncında hızlı bir artışa ve DZ’de ve sol ventrikül doluşunda kısaltmaya yol açar. E/A oranı 2’den büyük saptanır. Bu evrede doku Doppler ekokardiyografide E’ dalga hızı azalmıştır (49,61).

2.3. Skleroderma ve Kalp

Son yıllarda sklerodermalı hastalarda tutulan major organlardan birinin de kalp olduğu gösterilmiştir. Kalp tutulumu kötü prognozla ilişkilidir. Kardiyak tutulum direkt yada indirekt şekilde olabilmektedir. İndirekt tutulum pulmoner hipertansiyon yada renal krize sekonder oluşurken, kalp dokusunun direkt etkilenimi sonucunda kalp yetmezliği, kardiyak fibrozis, koroner arter hastalığı, ileti sistemi bozuklukları ve perikard hastalığı oluşabilmektedir (62).

İlk defa 1926 yılında Heine tarafından sklerodermalı hastalarda kalp tutulumu olduğu belirtilmiştir, sonrasında Weiss ve arkadaşları konjestif kalp yetmezliği olan 9 vaka sunmuştur (62). Kardiyak tutulumu olan sklerodermalı hastalar değişik semptomlarla gelebilir. Sol kalp yetmezliği bulguları olan hastaların en sık şikayetleri efor dispnesi, paroksizmal nokturnal dispne veya ortopne olurken, pulmoner hipertansiyon ve neticesinde sağ kalp yetmezliği gelişen hastalarda ilerleyici nefes alma zorluğu, pretibial ödem, asit ve konjestif hepatomegali görülebilmektedir (63-64).

Yakın zamanda yapılmış olan çalışmalar sklerodermalı hastaların %20-%25’inde klinik olarak miyokardiyal tutulumun olduğunu göstermiştir (64). Yapılan otopsi çalışmalarında etyolojide sıklıkla miyokardiyal fibrozis ve perikardiyal hastalık olduğu gösterilmiştir. Ancak herhangi bir otopsi çalışmasında olduğu gibi bu durum

genellikle ilerlemiş hastalığı olanlarda gösterilebilmiştir. Talyum sintigrafisi görüntülemesi ile kalp tutulumunun araştırıldığı klinik çalışmalarda, kardiyak tutulumun beklenilenden daha yüksek oranlarda olduğu gösterilmiştir (65). Sklerodermalı 54 hastadan oluşan bir çalışmada hastaların %69'unda ekokardiyografi anormal bulgular göstermiştir. Ekokardiyografik olarak gösterilen en sık patolojik bulgular artmış sağ ventrikül sistolik basıncı, perikardiyal efüzyon, artmış sağ ventrikül çapı ve sol atriyal genişlemedir (62).

Medsger ve Masi tarafından yapılmış olan bir çalışmada, sklerodermalı hastalarda kalp tutulumu olması 5 yılda %70 mortalite ile ilişkili bulunmuştur (66). Genellikle kalp yetmezliği, kötü sağ ventrikül fonksiyonu, pulmoner hipertansiyon, düşük kardiyak indeks, yüksek sağ atriyal basınç veya dökümanente ventriküler aritmi olması daha yüksek risk oluşturmaktadır (62). Steen ve arkadaşlarının 48 hasta ile yapmış olduğu bir çalışmada hem sınırlı, hem de diffuz sklerodermada talyum perfüzyon defekt skorunun mortalitenin en güçlü belirteci olduğu bildirilmiştir (67). Sklerodermada kardiyak fibrozis yama tarzında olma eğilimindedir ve her iki ventrikül miyokardı içine yayılmıştır. Koroner arter hastalığına bağlı gelişen fibrozisten farklıdır. Sklerodermadaki fibrozis subendokardiyal tabakayı içerir ve hemosiderin depositleri bulunmaz. Genellikle fibrozis kardiyak hipertrofi ile birlikte ve yükselmiş pulmoner veya sistemik basıncın indirekt göstergesi olabilir. Kreatinin kinaz yüksekliği olan sklerodermalı hastalarda kalp yetmezliği ve kardiyak kökenli ölüm sıklığı, kreatin kinaz yüksekliği olmayan hastalara göre daha fazla bulunmuştur. Ancak kreatin kinaz yüksekliğinin olmaması kardiyak inflamasyonu ekarte ettirmemiştir. Düşük derecede inflamasyon bulguları sıklıkla sklerodermalı hastalardan yapılan sağ ventrikül biyopsilerinde görülmektedir. Kardiyak inflamasyonun tahmin edilenden daha sık olduğu ve fibrotik sürecin kalbin kronik inflamasyonuna sekonder olarak ortaya çıktığı düşünülmektedir (62).

Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun radyonüklid ventrikülografi ile hesaplandığı çalışmalarda, hastaların %11'inde istirahat ejeksiyon fraksiyonu bozuk bulunmuş, egzersiz ile semptomlar ortaya çıkıp hemodinamik değişiklikler izlenmiştir (64). Bir başka çalışmada istirahat ejeksiyon fraksiyonu hastaların sadece %15'inde düşük

iken bu oran, efor ile %46'ya çıkmıştır (68). Sklerodermalı hastalarda hastalığın süresi ile ilişkili olarak diyastolik disfonksiyonun ortaya çıktığını gösteren çalışmalar da mevcuttur. Diyastolik disfonksiyona eşlik eden durumlar, sistemik hipertansiyon, renal hastalık, sol ventrikül hipertrofisi veya miyokardiyal fibrozis olabilmektedir. Pulmoner hipertansiyon sklerodermalı hastalarda sıklıkla görülür ve kötü prognoz göstergesidir (27). Sağ kalp yetmezliği sıklıkla pulmoner hipertansiyona sekonder olarak ortaya çıkmaktadır.

Aterosklerotik koroner arter hastalığı prevalansının sklerodermalı hastalarda arttığı gösterilememiştir. Ancak skleroderma ve koroner arter hastalığının birlikte bulunduğu hastalarda koroner vazospazm ihtimali daha fazladır. Sklerodermada koroner hastalık büyük epikardiyal damarlardan ziyade, küçük arteriyollerde oluşmaktadır (64).

Sklerodermalı hastalarda asemptomatik perikardiyal efüzyonlara sık rastlanmakta olup tamponatla sonuçlanabilmektedir. Tamponat gelişimi cilt bulgularının ortaya çıkmasından veya skleroderma tanısının konulmasından önce bile görülebilmektedir. Perikardiyal efüzyon sıklıkla pulmoner hipertansiyon ile ilişkili olabilmekte ve ilk semptom olarak ortaya çıkabilmektedir. Eğer efüzyon sebebi olarak inflamasyon düşünülüyorsa immunosupresif tedavi efüzyon hacmini belirgin derecede azaltabilir. Ancak perikardiyal efüzyon ciddi pulmoner hipertansiyon ile birlikte ise hemodinamik kötüleşme ve ölüm ile sonuçlanabileceğinden perkütan drenaj önerilmemektedir (69).

Sklerodermalı hastalarda ileti sisteminde oluşabilecek fibrozis veya iskemi sonucunda ritm ve ileti bozukluklarına rastlanabilmekteyken, hastaların 24 saatlik kan basıncı ve kalp hızı takiplerinin kontrol grubu ile karşılaştırıldığı bir çalışmada fark tesbit edilmemiştir (64,70). Wranicz ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada ise sklerodermalı hastaların ortalama kalp hızı kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Sklerodermalı hastaların otopsisinde %38 oranında mitral kapakta nodüler kalınlaşma olduğu gösterilmiştir. Ayrıca mitral kapak kordalarında kısalma ve triküspit kapakta vejetasyonlar bildirilmiştir (62).

Sklerodermanın kardiyak fonksiyonlar üzerindeki etkisi uzun süredir bilinmesine rağmen prognoz üzerine olan etkileri yakın zamanda aydınlatılmaya başlanmıştır. Daha güncel, gelişmiş ekokardiyografik metodlar sayesinde sklerodermalı hastalarda henüz subklinik hastalık aşamasında iken kardiyak tutulumun varlığının tesbit edilmesi tedaviye yeni bakış açıları getirerek bir yandan yaşam kalitesini yükseltmeye yardımcı olurken, diğer yandan uzun dönem prognoz üzerine olumlu etki sağlayabilir.

Bu çalışmada sklerodermalı hastaların kardiyak fonksiyonlarının konvansiyonel ekokardiyografik yöntemler, Doppler ekokardiyografi, doku Doppler ekokardiyografi yöntemi ve miyokart performans indeksi hesaplanarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Protokolü

Bu çalışma Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı ve Klinik İmmünoloji ve Romatoloji Bilim Dalı'nın işbirliği ile gerçekleştirildi. Sklerodermalı hastalar klinik immünoloji ve romatoloji bilim dalı polikliniğinde takip edilen hastalardan, kontrol grubu ise kardiyoloji polikliniğinde takip edilen hastalardan seçildi. Hastalar çalışma hakkında bilgilendirildikten sonra, sözlü ve yazılı olarak onayları alındı ve daha sonra ekokardiyografi ölçümleri yapıldı.

3.1.1 Hasta Alım ve Dışlanma Kriterleri:

1 Temmuz 2008 ile 31 Aralık 2008 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı ve İmmunoloji Anabilim Dalı polikliniklerinde skleroderma tanısıyla izlenen ve ekokardiyografi endikasyonu konmuş olan ancak, çalışmadan dışlama kriterleri olmayan 31 hasta (2 erkek, 29 kadın) çalışmaya alındı.

Kontrol grubu olarak yukarıda belirtilen tarihler arası Kardiyoloji Anabilim Dalı polikliniğine başvuran ve herhangi bir nedenle ekokardiyografik inceleme endikasyonu konmuş olan 21 hasta alındı. Analizlerde olası karıştırıcı etkiyi en aza indirmek amacıyla kontrol grubunun yaş, cinsiyet ve koroner arter risk profili açısından hasta grubuyla olabildiğince benzer olmasına çalışıldı.

Aşağıdaki kriterlerden herhangi birinin varlığında hasta veya kontrol grubu çalışmaya alınmadı.

- Onam vermemesi
- Koroner arter hastalığı hikayesi
- Koroner arter hastalığı eşdeğeri olarak kabul edilen diyabetes mellitus, serebrovasküler hastalık, periferik arter hastalığı, aort anevrizması varlığı
- Kronik böbrek yetersizliği

- Atriyal fibrilasyon
- Sol dal bloğu, sağ dal bloğu veya kalp pili bulunuşu
- Skleroderma dışında kollajen doku hastalığı varlığı
- Romatizmal kapak hastalığı veya protez kalp kapağı olanlar

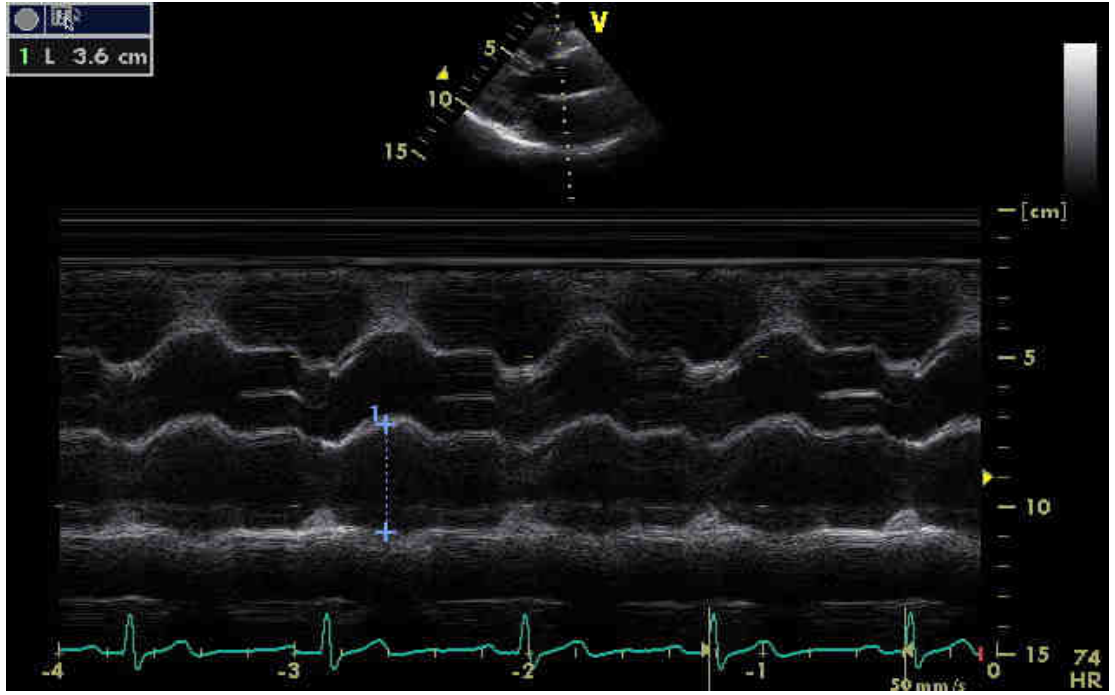
Dışlanma kriteri bulunmayan ve onam formunu okuyup imzalayan 31 hasta ve 21 kontrol grubundan oluşan toplam 52 kişi çalışmaya dahil edildi.

3.1.2. Genel Değerlendirme ve Ölçümler

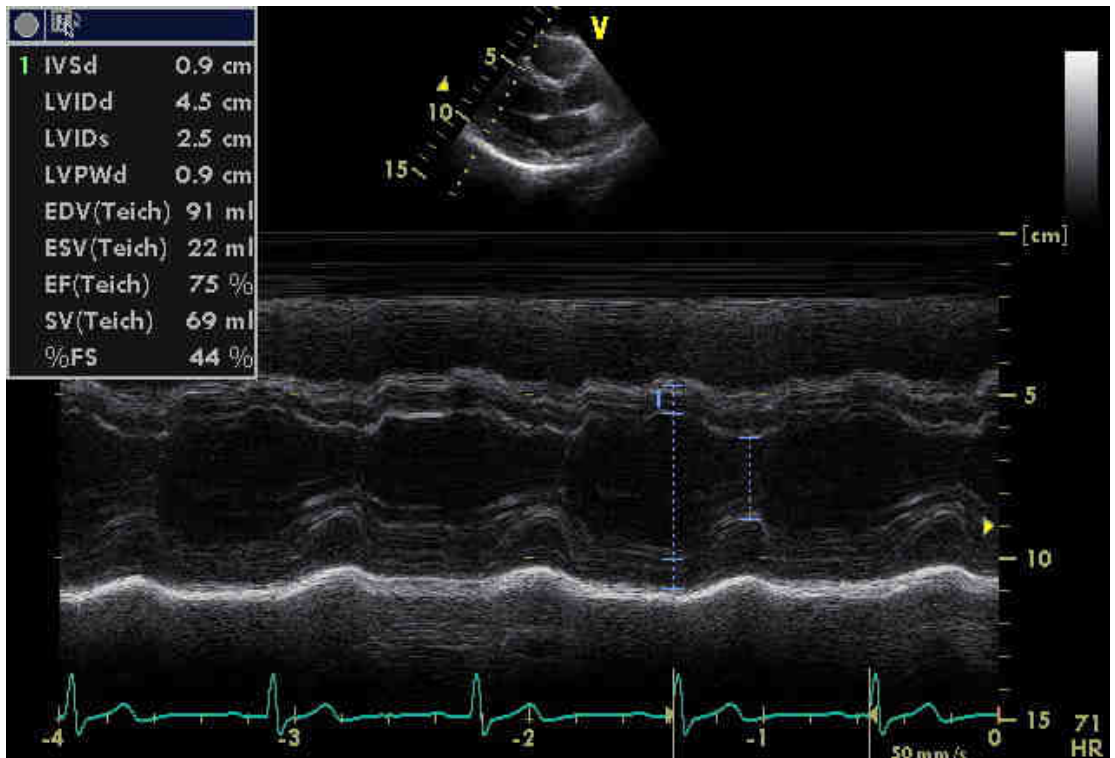
Hastaların anamnezleri alınarak fizik muayeneleri yapıldı. Yaş, cinsiyet, kilo, boy, sigara içme durumu, hipertansiyon, kronik böbrek yetmezliği, koroner arter hastalığı ve diyabetes mellitus varlığına ilişkin veriler elde edildikten sonra rutin ekokardiyografik incelemeleri yapıldı. Çalışmada koroner arter hastalığı varlığı, daha önce anjiyografi ile gösterilen kritik veya nonkritik lezyon olması ya da hikayede tipik göğüs ağrısı olması şeklinde tanımlandı. Diyabetes mellitusun varlığı, daha önceden konulmuş tanının olması veya Amerikan Diyabet Derneği kılavuzları esas alınarak yeni teşhis konulması şeklinde tanımlandı. Hipertansiyon, JNC VII kılavuzuna göre tanımlandı. Sigara kullanımı için halen içiyor olması veya 6 aydan kısa süredir bırakmış olması kriter olarak alındı.

3.1.3. Ekokardiyografik İnceleme

Ekokardiyografik inceleme, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı Ekokardiyografi laboratuvarında General Electric marka Ekokardiyografi (Vivid 7 Dimension, Vingmed Ultrasound AS, Harten, Norway) cihazı ile yapıldı. Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti'nin önerilerine uygun olarak sol lateral dekübit pozisyonunda, EKG eşliğinde parasternal uzun eksen aort sinüs valsava seviyesi M-mode görüntülerden sol atriyum çapı, aort çapı, papiller adale seviyesi M-mod görüntülerinden SVDSC, SVSSC, diyastolik arka duvar (ADd) ve interventriküler septum (İVSd) kalınlıkları ve sağ ventrikül çapları ölçüldü (Şekil 3.1,3.2).



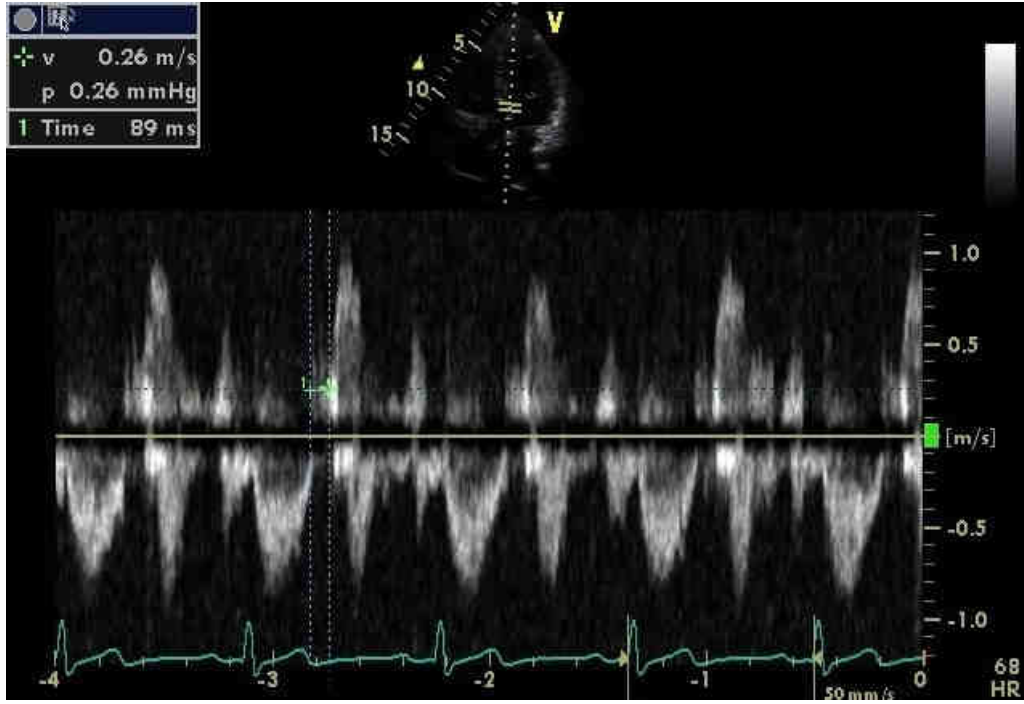
Şekil 3.1. Aort sinüs valsölva seviyesi M-mod görüntülerden aort ve sol atriolum çapı ölçümleri



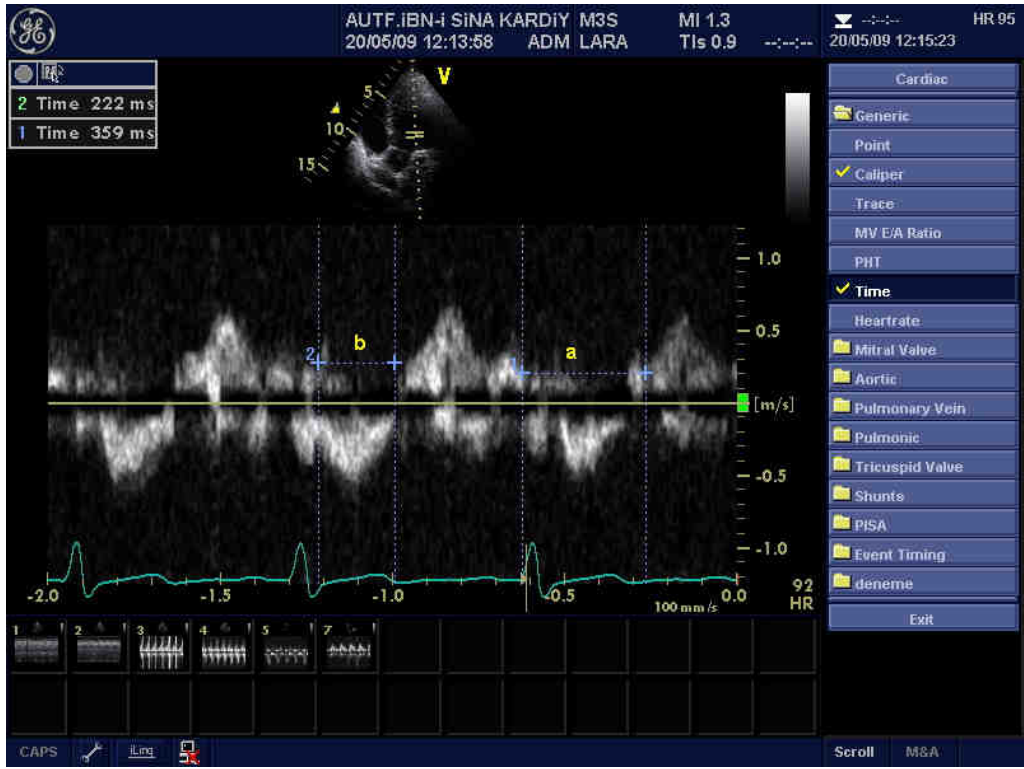
Şekil 3.2. Parasternal uzun eksen papiller adale seviyesi M-mod görüntülerinden SVDSÇ, SVSSÇ, ADd ve İVSd kalınlığı ölçümü

Apikal dört boşluk görüntüde mitral yaprakçıkların uç kısmına örnek nokta yerleştirilmesi ile elde edilen PW Doppler incelesinden transmitral akım örnekleri elde edildi. Alınan traselerden mitral E, A dalgaları, E/A oranı ve E dalgasına ait DZ hesaplandı (Şekil 3.3). Benzer şekilde apikal beş boşluk görüntüde mitral ön yaprakçık ile sol ventrikül çıkış yolu arasına örnek nokta yerleştirilerek alınan PW Doppler kayıtlarından İVRZ, İVKZ ve EZ elde edildi (Şekil 3.4).. MPİ hesabı A dalgasının bitiminden E dalgasının başlangıcına kadar olan süreden EZ çıkarılıp EZ'ye bölünerek hesaplandı (Şekil 3.5).

Şekil 3.3. Apikal dört boşluk görüntüden elde edilen transmitral akım örneğinde mitral E, A dalgaları ve deselerasyon zamanı ölçümleri

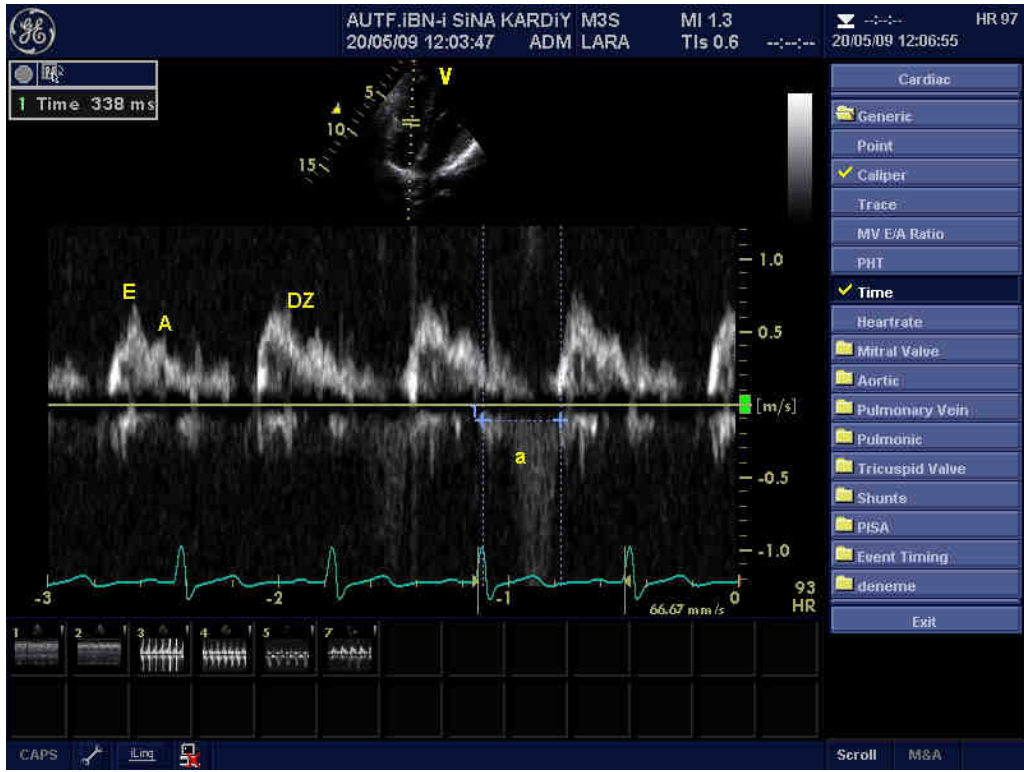


Şekil 3.4. Apikal beş boşluk görüntüde PW Doppler ile IVRZ ölçümü



Şekil 3.5. Konvansiyonel Doppler yöntemi ile sol ventrikül MPI hesabı: a-b/b

Apikal dört boşluk görüntülerde triküspit yaprakçıkların uç kısmına örnek nokta yerleştirilerek transtriküspit akım örnekleri elde edildi. Elde edilen traselerden triküspit E, A dalgaları ve E dalgasına ait deselerasyon zamanı ölçüldü. E/A oranları hesaplandı. Bu traselerdeki A dalgasının sonundan takip eden E dalgasının başına kadar geçen süre ölçüldü (“a” değeri). Daha sonra parasternal kısa eksen görüntülerden pulmoner arter çıkış yoluna ait PW Doppler kayıtları alındı ve pulmoner kapağa ait ejeksiyon zamanı ölçüldü (“b” değeri). Konvansiyonel Doppler yöntemi ile sağ ventriküle ait MPI $(a-b)/b$ formülü kullanılarak hesaplandı (Şekil 3.6 ve 3.7).



Şekil 3.6. Triküspit kapağa ait diyastolik doluş örneği.

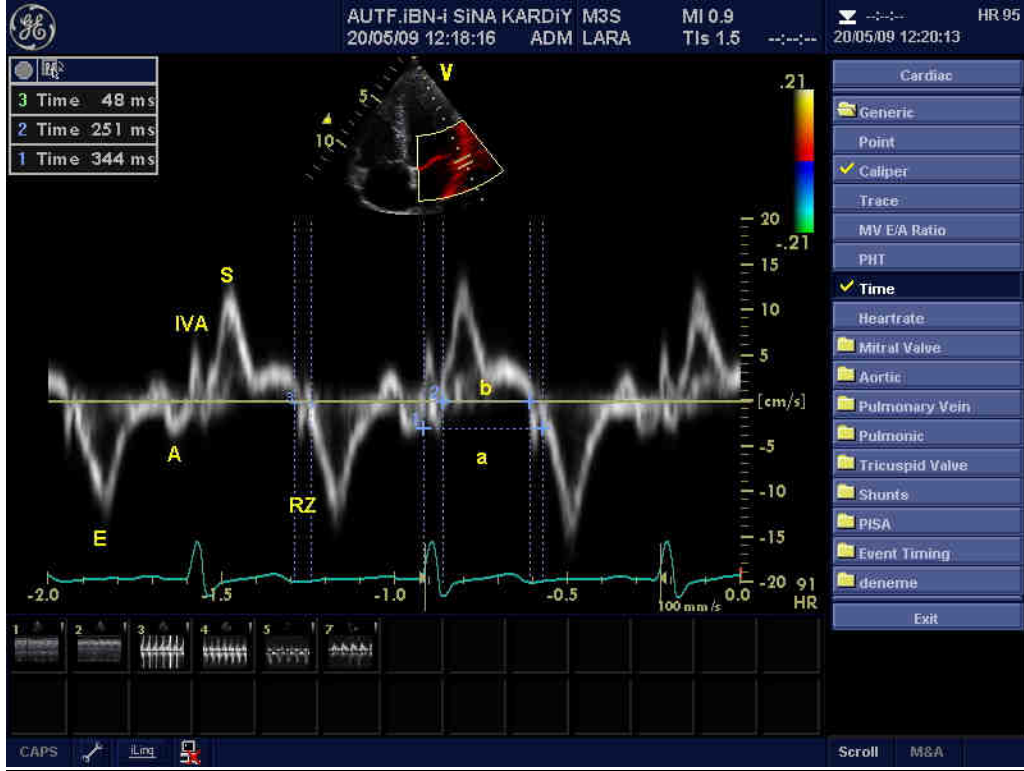


Şekil 3.7. Konvansiyonel Doppler ile sağ ventrikül MPI hesabı: $a-b/b$.

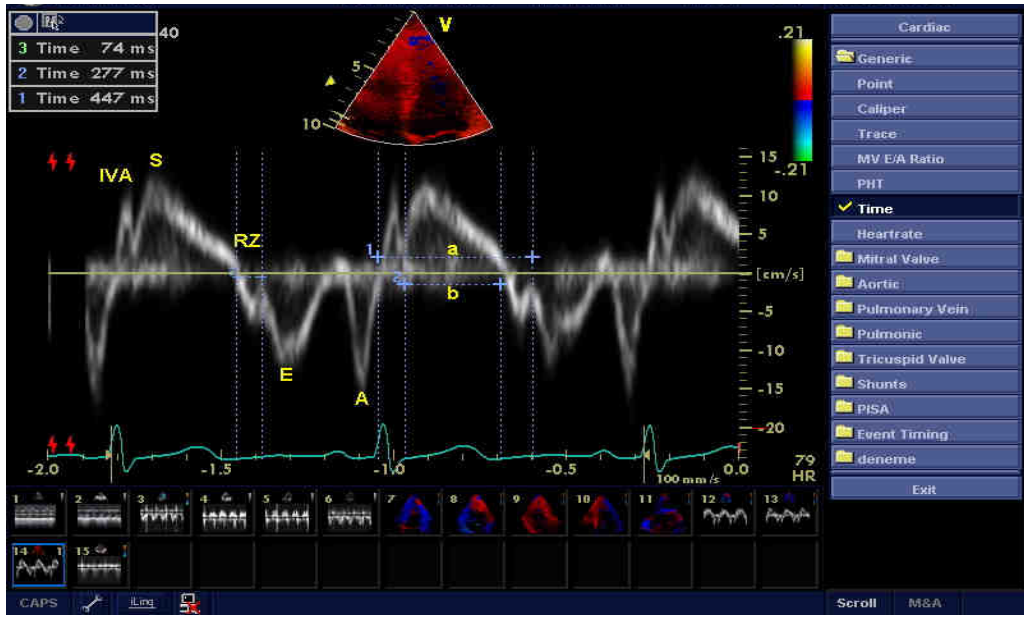
a değeri hesabı Şekil 3.6’da gösterilmiştir.

Ekokardiyografi cihazının DDG programı açılarak her iki ventriküle ait doku Doppler görüntüleri elde edildi. Apikal dört boşluk görüntülerde örnek nokta sol ventrikül serbest duvar bazaline yerleştirilmesiyle sol ventriküle ait doku Doppler görüntüleri elde edilirken, örnek nokta triküspit lateral duvar bazaline yerleştirilerek de sağ ventriküle ait doku Doppler kayıtları elde edildi. Daha sonra elde edilen traselerden İVA, Sistolik dalga (S), erken (E’) ve geç (A’) miyokardiyal hızlar ile zaman intervalleri ölçüldü. E’/A’oranı hesaplandı. İVK dalgasının başlangıcından izovolümetrik relaksasyon dalgasının sonuna kadar olan süreden (“a”), ejeksiyon dalgası olan S dalgasının süresi (“b”) çıkarılıp, çıkan sonucun S dalgasının süresine bölünmesiyle de doku Doppler görüntüleme yöntemiyle MPI hesabı yapıldı ($MPI=a-b/b$). S dalgasının bitimi ile E’ dalgasının başlangıcı arasındaki süreden miyokardiyal relaksasyon zamanı ölçümü yapıldı.

Şekil 3.8. ve Şekil 3.9’da her iki ventriküle ait DDG kayıtları ve doku Doppler görüntüleme yöntemi ile MPI hesabının yapılışı gösterilmiştir.



Şekil 3.8. Apikal dört boşluk görüntüde sol ventrikül serbest duvar bazalinden alınan doku Doppler trasesi. İVA, S, E' ve A' dalgaları ile MPI hesabı: $a-b/b$



Şekil 3.9. Sağ ventriküle ait doku Doppler trasesi. İVA, S, E' ve A' dalgaları ile MPI hesabı görülmektedir. MPI: $a-b/b$

Bütün standart ve doku doppler ölçümleri ardışık beş kardiyak siklus için tespit edildi ve elde edilen değerlerin ortalamaları istatistiksel analiz için kullanıldı.

3.2. İstatiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS 15.0 (Statistical Package for Social Sciences-SPSS, Inc., Chicago, Illinois) paket programında yapıldı. Kategorik değişkenler yüzde olarak ifade edilirken, sayısal değişkenler aritmetik ortalama $\pm$ standart deviasyon (SD) olarak gösterildi. Sayısal değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermedikleri One-Sample Kolmogorov-Smirnov testi uygulanarak değerlendirildi. Bütün sayısal değişkenler normal dağılıma sahipti. Sürekli değişkenler arasında doğrusal ilişkinin olup olmadığı Pearson korelasyon testi kullanılarak değerlendirildi. Gruplar arasında ölçümle elde edilen özellikler yönünden farkın önemliliği Student's t testi kullanılarak incelendi. p değerinin $<0,05$ olması durumunda sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Genel Özellikler

Çalışmaya 31 sklerodermalı hasta ile 21 kişilik kontrol grubu olmak üzere toplam 52 kişi dahil edilmiştir. Çalışma grubunun başlangıç özellikleri Tablo 4.1’de gösterilmiştir. Değerler ortalama±SD veya n(%) olarak verilmiştir.

Tablo 4.1. Hasta ve kontrol grubunun başlangıç özelliklerinin karşılaştırılması

	Skleroderma (n=31)	Kontrol (n=21)	P
Yaş (yıl)	50±9	47±6	0,25
Cinsiyet			
Kadın n(%)	29 (93,5)	18 (85,7)	0,38
Erkek n(%)	2 (6,5)	3 (4,3)	
Hipertansiyon n(%)	6 (19,4)	2 (9,5)	0,45
Sigara n(%)	8 (25,8)	8 (38,1)	0,38
Asetilsalisilik asit n(%)	6 (19,4)	1 (4,8)	0,21
Kalsiyum kanal blokeri n(%)	7 (22,6)	2 (9,5)	0,28
Beta bloker n(%)	2 (6,5)	2 (9,5)	1,00
ACE-İ/ ARB n(%)	3 (9,7)	0 (0,0)	0,26

Hasta grubunda yaş ortalaması 50±9 kontrol grubunda ise 47,0±6 olup fark anlamlı bulunmamıştır (p=0,25). Cinsiyet, hipertansiyon, sigara içimi, kullanmış oldukları antihipertansif tedavi açısından da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Hasta ve kontrol grubunun standart ekokardiyografik ölçümleri Tablo 4.2’de verilmiştir. İki grup arasında aort çapı, sol atriyum çapı, sol ventrikül sistol sonu ve diyastol sonu çapları, interventriküler septum kalınlığı, arka duvar kalınlığı, sağ ventrikül çapı ve pulmoner arter basıncı (PAB) açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Tablo 4.2. Çalışma grubunun standart ekokardiyografik ölçümleri

	Skleroderma (n=31)	Kontrol (n=21)	P
Aort çapı (mm)	31±2,9	30±2,8	0,26
Sol atriyum çapı (mm)	37±4,3	35±4,0	0,09
SVDSC (mm)	46±4,2	47±3,8	0,30
SVSSÇ (mm)	28±4,8	29±3,4	0,90
İVS (cm)	0,9±0,2	0,8±0,1	0,10
Arka duvar (cm)	0,9±0,1	0,8±0,1	0,10
SVC (cm)	21±5,1	18±3,5	0,05
PAB (mmHg)	32±13	26±3,05	0,10

SVDSC: Sol ventrikül diyastol sonu çapı, SVSSÇ: Sol ventrikül sistol sonu çapı İVS: İnterventriküler septum kalınlığı, SVC: Sağ ventrikül çapı, PAB: Pulmoner arter basıncı

4.2. Sol Ventrikül Diyastolik Fonksiyonları

Sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarını değerlendirmek için Doppler ekokardiyografi ile mitral E dalgası, A dalgası, E/A oranı, deselerasyon zamanı ve izovolemik relaksasyon zamanı ölçülürken; doku Doppler ekokardiyografi yöntemi ile de E' ve A' dalgaları, E'/A' oranı ve miyokardiyal relaksasyon zamanı ölçüldü.

Sklerodermalı hastalarda kontrol grubuna göre mitral E dalgası, E/A oranı, E' dalgası ve E'/A' oranı daha küçük bulunurken; mitral A dalgası, deselerasyon zamanı, izovolumetrik relaksasyon zamanı ve miyokardiyal relaksasyon zamanı daha uzun bulunmuştur. İki grup arasında A' dalgası açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tesbit edilmemiştir. Sonuçlar Tablo 4.3'da özetlenmiştir.

Tablo 4.3. Her iki grupta sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarını değerlendirmede kullanılan konvansiyonel Doppler ve doku Doppler ekokardiyografi bulguları

	Skleroderma (n=31)	Kontrol (n=21)	P
E (cm/sn)	69±15	80±15	0,018
A (cm/sn)	79±17	65±15	0,003
E/A oranı	0,9±0,3	1,3±0,3	< 0,0001
Deselerasyon Zamanı (msn)	223±41	183±25	<0,0001
İzovolemik Relaksasyon Zamanı (msn)	113±17	78±18	<0,0001
E'(cm/sn)	8±3	13±5	<0,0001
A'(cm/sn)	9±2	8±2	0,287
E'/A' oranı	1,0±0,5	1,7±0,7	<0,0001
Miyokardiyal Relaksasyon Zamanı (msn)	94±21	55±30	<0,0001

4.3. Sol Ventrikül Sistolik Fonksiyonları

Sol ventrikül sistolik fonksiyonlarını değerlendirmek için Doppler ekokardiyografi ile İVKZ, ejeksiyon zamanı ölçüldü. Doku Doppler ekokardiyografi ile de İVA ve sistolik dalga ölçümleri alındı. Bulgular Tablo 4.4'da gösterilmiştir.

Sklerodermalı hastalarda İVKZ kontrol grubuna göre daha uzun, EZ daha kısa bulunurken; İVA ve S dalgaları ise sklerodermalı hastalarda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha küçük bulunmuştur (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Her iki grupta sol ventrikül sistolik fonksiyonlarını değerlendirmede kullanılan ekokardiyografik parametreler

	Skleroderma (n=31)	Kontrol (n=21)	P
İVKZ (msn)	95±15	71±20	<0,0001
EZ (msn)	250±28	282±32	<0,0001
S dalgası (cm/sn)	7,0±2,2	9,7±2,8	<0,0001
İVA (m/sn2)	0,2±0,1	0,4±0,3	0,010

İVKZ: İzovolemik kontraksiyon zamanı, EZ: Ejeksiyon zamanı, İVA: İzovolemik akselerasyon dalgası

4.4. Sağ Ventrikül Diyastolik Fonksiyonları

Sağ ventrikül diyastolik fonksiyonlarını değerlendirmede kullanılan ekokardiyografik parametreler triküspit E dalgası, A dalgası, E/A oranı, deselerasyon zamanı, E' ve A' dalgaları, E'/A' oranı ve miyokardiyal relaksasyon zamanıdır. Sklerodermalı hastalarda E ve E' hızları ile E/A ve E'/A' oranları anlamlı şekilde daha küçük değerlerde bulunmuştur. Bununla birlikte sklerodermalı hastalarda triküspit E dalgası deselerasyon zamanı ile miyokardiyal relaksasyon zamanında uzama tesbit edilmiştir. Bulgular Tablo 4.5'de özetlenmiştir.

Tablo 4.5. Her iki grupta sağ ventrikül diyastolik fonksiyonlarını değerlendirmede kullanılan konvansiyonel Doppler ve doku Doppler ekokardiyografi bulguları

	Skleroderma (n=31)	Kontrol (n=21)	P
E (cm/sn)	51±11	59±14	0,027
A (cm/sn)	55±18	49±19	0,250
E/A oranı	1,0±0,4	1,3±0,5	<0,0001
Deselerasyon zamanı (msn)	253±70	206±51	0,014
E'(cm/sn)	9,0±4,0	14±4,0	<0,0001
A'(cm/sn)	15±5,0	12±4,0	0,084
E'/A' oranı	0,7±0,4	1,3±0,6	<0,0001
Miyokardiyal Relaksasyon Zamanı (msn)	85±31	34±21	<0,0001

4.5. Sağ Ventrikül Sistolik Fonksiyonları

Sağ ventrikül sistolik fonksiyonları Doppler ekokardiyografi ile ejeksiyon zamanı ölçülerek, doku Doppler ekokardiyografi ile de İVA ve S dalgası ölçülerek değerlendirildi. Sklerodermalı hastalarda kontrol grubuna göre EZ daha kısa, İVA ve S dalga hızları daha yavaş idi. Ölçüler Tablo 4.6'de gösterilmiştir.

Tablo 4.6. Sağ ventrikül sistolik fonksiyonlarını değerlendirmede kullanılan ekokardiyografik parametreler

	Skleroderma (n=31)	Kontrol (n=21)	P
EZ (msn)	239±37	289±32	<0,0001
S dalgası (cm/sn)	12±3,2	14±2,8	0,036
IVA (m/sn²)	0,3±0,1	0,4±0,2	<0,0001

EZ: Ejeksiyon Zamanı, IVA: İzovolemik akselerasyon dalgası

4.6. Sol Ventrikül ve Sağ Ventrikül Global Fonksiyonları (Miyokart Performans İndeksi)

Her iki ventrikülün hem konvansiyonel Doppler, hem de doku Doppler ekokardiyografi yöntemi ile ölçülen MPI değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha büyük bulunmuştur (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Her iki grubun konvansiyonel Doppler ve doku Doppler ekokardiyografi yöntemi ile ölçülen MPI değerleri

	Skleroderma (n=31)	Kontrol (n=21)	P
Sol ventrikül MPI (KD)	0,67±0,20	0,41±0,17	<0,001
Sağ ventrikül MPI (KD)	0,70±0,26	0,33±0,18	<0,0001
Sol ventrikül MPI (DDG)	0,81±0,30	0,53±0,24	<0,001
Sağ ventrikül MPI (DDG)	0,72±0,25	0,36±0,12	<0,0001

KD: Konvansiyonel Doppler, DDG: Doku Doppler Görüntüleme

5. TARTIŞMA

Sistemik skleroz olarakta bilinen skleroderma, karakteristik cilt tutulumuna eşlik eden çeşitli derecelerde iç organ tutulumlarının olduğu ve birçok farklı klinik tablonun görülebildiği multisistemik bir hastalıktır (21). Farklı çalışmalarda sklerodermalı hastalarda kardiyak tutulum görülme sıklığı %20-%80 arasında değişen oranlarda saptanmış olup, perikardiyal efüzyon ya da miyokardiyal fibrozis sonucunda kalp yetmezliğinin gelişebildiği gösterilmiştir (5,6). Diğer oluşabilecek kardiyak komplikasyonlar arasında aritmiler ve ani ölüm bulunmaktadır (7). Kardiyak tutulumun patogenezi henüz net olarak aydınlatılamamakla beraber, miyokart tutulumunun intramiyokardiyal damarlardaki hasara bağlı gelişen miyokardiyal iskemi veya miyokardiyal fibrozise bağlı geliştiği düşünülmektedir. Kardiyak tutulumun kötü prognozla ilişkili olması nedeniyle erken dönemde teşhis edilerek uygun tedavinin düzenlenmesi, semptomatik iyileşme ve hastalığın ilerlemesini önlemek açısından önemlidir (62).

Sklerodermada kardiyak tutulum ile ilgili yapılmış olan az sayıdaki çalışmada; sağ ventrikülün kompleks geometrik yapısından ve görüntü elde edilmesindeki zorluklardan dolayı, bu konudaki bilgiler kısıtlı kalmış, özellikle sol ventrikül fonksiyonları üzerinde durulmuştur (62). Sağ ventrikül fonksiyonlarının incelenmesinde kullanılan radyonüklit ventrikülografi, manyetik rezonans görüntüleme ve termodilüsyon metodu ile sağ kalp kateterizasyonu yapılması zaman alan ve pahalı yöntemlerdir. Doku Doppler görüntüleme yöntemi ise düşük maliyeti ve invazif olmayan bir yöntem olarak, yetersiz görüntü varlığında dahi, hem sağ hem de sol ventrikül fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılabilmektedir (1).

Ekokardiyografik olarak her iki ventrikülün diyastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde konvansiyonel Doppler ve doku Doppler ile yapılan ölçümler kullanılabilir. Bu ölçümlerden E ve E' dalgaları ile E/A ve E'/A' oranlarının azalması ile deselerasyon zamanı, İVRZ, A ve A' dalga hızlarının artması ve DDG ile ölçülen miyokardiyal relaksasyon zamanının uzaması diyastolik fonksiyonların

bozulduğunu göstermektedir. Bizim çalışmamızda belirtilen parametreler kullanılarak sklerodermalı hastaların sağ ventrikül diyastolik fonksiyonları incelenmiş ve sağ ventrikülde diyastolik disfonksiyon varlığı gösterilmiştir.

Sklerodermalı hastalarda sağ ventrikül diyastolik fonksiyonlarının incelendiği az sayıda çalışma mevcuttur. Yapılan bir çalışmada sklerodermalı hastaların sağ ventrikül diyastolik fonksiyonları, doku Doppler yöntemi ile incelenmiş ve kontrol grubuna göre triküspit E'/A' oranı daha düşük, miyokardiyal relaksasyon zamanı daha uzun bulunarak sağ ventrikülde diyastolik disfonksiyon olduğu bildirilmiştir (71). Bu çalışmada sklerodermalı olgularda sol ventrikül fonksiyonlarında herhangi bir değişiklik tesbit edilmeksizin, izole sağ ventrikül diyastolik disfonksiyonu saptanmıştır. İzole sağ ventrikül diyastolik disfonksiyonun saptanmış olduğu çalışmalarda, sorumlu mekanizma olarak öncelikle pulmoner hipertansiyon üzerinde durulmuş olmasına rağmen, pulmoner hipertansiyondan sorumlu olduğu düşünülen pulmoner fibrozis ve derecesi ile sağ ventrikül diyastolik disfonksiyonu arasında herhangi bir ilişki varlığı gösterilememiştir (71-73). Bizim çalışmamızda pulmoner arter basınçları değerlendirilmiş ve gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Güllülü ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde bizim çalışmamızda da her iki ventriküle ait miyokardiyal relaksasyon zamanlarının sklerodermalı hastalarda, anlamlı derecede daha uzun bulunması diyastolik disfonksiyonun her iki ventrikülü de etkilediğini göstermektedir (1). Diyastolik disfonksiyonun pulmoner hipertansiyona sekonder olarak gelişmesinden ziyade, esas olarak primer miyokardiyal tutulumla bağlı olduğu düşünülmektedir.

Sklerodermalı hastalarda sol ventrikülün diyastolik fonksiyonlarının değerlendirildiği çalışmalarda çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Plazak ve arkadaşları DDG ile mitral E'/A' oranlarında azalma olduğunu göstermişken, Can ve arkadaşlarının çalışmasında ise mitral E'/A' oranları normal bulunmuştur (74,75). Can ve arkadaşlarının bu farkı, hastalarında sol ventrikül hipertrofisi, sistemik hipertansiyon veya böbrek yetmezliği gibi sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarını etkileyebilecek faktörlerin bulunmamasına bağlamışlardır. Ayrıca Plazak ve arkadaşlarının çalışmasındaki kontrol grubunun daha genç yaşta olmasının da bu farklı sonuçta

katkısı olabileceği belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda ise mitral E'/A' oranları sklerodermalı hasta grubunda daha düşüktü, ancak her iki grup arasında yaş farkı yoktu ve böbrek yetmezliği olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştı. Meune ve arkadaşlarının sklerodermalı 100 hastanın, ventrikül fonksiyonlarını DDG yöntemi ile değerlendirdikleri çalışmalarında, sol ventrikülde sistolik ve diyastolik disfonksiyon tesbit edilmiştir. Bu çalışmada olduğu gibi bizim çalışmamızda da yaş ve sistemik kan basıncı açısından iki grup arasında fark olmadığından, sklerodermalı hastalardaki sistolik ve diyastolik disfonksiyonun nedeni, intrensek miyokardiyal tutulum sonucu gelişen fibrozis ve iskemiye bağlanmıştır (76).

Sklerodermalı hastalarda ekokardiyografik ve nükleer yöntemlerin kombine kullanılmasıyla ile sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarının değerlendirildiği bir çalışmada, 'gated' miyokardiyal perfüzyon sintigrafisi ile miyokart perfüzyonunun normal olduğu hastalarda bile ciddi diyastolik disfonksiyon varlığı gösterilmiştir (72). Bu çalışma, sklerodermalı hastalarda kardiyak tutulumun erken tesbitinde ekokardiyografinin önemini göstermiştir. Ekokardiyografik olarak diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesinde hem konvansiyonel Doppler hem de DDG yöntemleri kullanılabilir. Yapılan bir çalışmada sklerodermalı hastalarda sol ventrikül diyastolik fonksiyonları, hem konvansiyonel Doppler yöntemi ile E/A oranları ölçülerek global olarak, hem de doku Doppler ekokardiyografi ile bölgesel olarak değerlendirilmiştir. DDG yöntemi konvansiyonel Doppler ekokardiyografiye göre çok daha fazla sayıda hastada sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu olduğunu göstermiştir (77). Benzer şekilde yapılan bir başka çalışmada, sklerodermalı hastalarda her iki ventrikülün sistolik ve diyastolik fonksiyonları bölgesel ve global olarak değerlendirilmiştir. Lateral, septal, anterior ve inferior bölgelerde ayrı ayrı S, E' ve A' dalga hızları ile E'/A' oranları ölçülerek bölgesel, daha sonra da 4 değerlerin ortalaması alınarak global değerlendirme için kullanılmıştır. Sağ ventrikül bölgesel sistolik ve global diyastolik fonksiyonlarında bozulma saptanmıştır. Bununla birlikte sol ventrikülde global sistolik ve diyastolik fonksiyonlarda değişiklik tesbit edilmemesine rağmen, bölgesel olarak sol ventrikülde sistolik ve diyastolik disfonksiyon tesbit edilmiştir. DDG yöntemi global bozulmanın henüz ortaya çıkmadığı aşamada, bölgesel değerlendirme imkanı ile kardiyak tutulumun erken

dönemde tesbit edilmesine olanak sağladığından, bu tekniğin kullanılması konvansiyonel Doppler ekokardiyografiye üstünlük oluşturmıştır (75). Bizim çalışmamızda sklerodermalı hastalarda hem konvansiyonel Doppler, hem de DDG yöntemi ile diyastolik fonksiyonlar değerlendirilmiş olup, her iki ventrikülde de diyastolik disfonksiyon varlığı gösterilmiştir. Sklerodermalı grupta E ve E' dalga hızları daha yavaş, E/A ve E'/A' oranları daha düşük, deselerasyon zamanı, İVRZ ve miyokardiyal relaksasyon zamanları daha uzun bulunmuştur.

DDG ile hesaplanan sol ventriküle ait E' dalga hızının 8 cm/sn altında olması, diyastolik disfonksiyonun her evresinde kullanılabilen, erken tanıda önemli bir parametre olarak kabul edilmektedir (76). Bizim çalışmamızda E' dalga hızı, sklerodermalı hastalarda kontrol grubuna göre, her iki ventrikül için de anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. DDG yöntemi konvansiyonel Doppler incelemeye göre daha hassas bir metod olarak görülmektedir. Sklerodermalı hastalarda DDG ile prelinik dönemde kardiyak hasarın erken teşhis edilmesi, gerekli tedavilerin başlanması ve miyokart hasarının ilerlemesini önlemek açısından önemli olabilir.

Bizim çalışmamızda kullanılan sistolik disfonksiyon varlığını gösteren parametreler; ejeksiyon zamanının kısalması, İVKZ'nin uzaması, S dalga hızı ile İVA değerinin azalmasıdır. Doku Doppler ekokardiyografi ile ölçülen sol ventriküle ait miyokardiyal sistolik dalga (S) hızının > 7.5 cm/sn olması, ejeksiyon fraksiyonunun normal olduğunu gösteren bir parametredir (71,76). Bizim çalışmamızda sklerodermalı hasta grubunda sol ventriküle ait S dalga hızı < 7.5 cm/sn ölçülmüştür. Yapılan bir başka çalışmada, $S > 12$ cm/sn ölçülen sklerodermalı hastaların, hastaneye yatış sıklığının daha az olduğu görülmüştür (73). Ayrıca ejeksiyon fraksiyonu normal olan hastalarda dahi S dalga hızının, sistolik fonksiyonları değerlendirmede daha ayrıntılı bilgi verebileceği gösterilmiştir (76,78). Yapılan 2 farklı çalışmada ise, sağ ventriküle ait S dalga hızları DDG yöntemi ile değerlendirmiş ve sklerodermalı hastalarda daha düşük bulunmuştur. Ancak her 2 çalışmada da sklerodermalı hastaların daha yüksek pulmoner arter basınçlarına sahip olmalarının sonuçları etkileyebileceği düşünülmüştür (73,75). Bizim çalışmamızda ise, S dalga hızları sklerodermalı hasta grubunda daha düşük olmasına rağmen,

pulmoner arter basınçları açısından iki grup arasında fark yoktu. Bu bulgular; sklerodermalı hastalardaki sistolik disfonksiyonun intramiyokardiyal damarlardaki hasara bağlı gelişen miyokardiyal iskemi veya kollajen birikimine bağlı fibrozis sonucunda geliştiğini düşündürebilir.

Ejeksiyon faz indeksi olarak kullanılan S dalga hızı, sistolik fonksiyonları değerlendirmede kullanılabilmekle birlikte, yük bağımlıdır. İzovolumetrik kontraksiyon fazı sırasında ölçülebilen İVA değeri ise yükten bağımsız, miyokardiyal kontraktiliteyi değerlendirmede yol gösterici bir parametre olarak kullanılmaktadır (79). Turhan ve arkadaşlarının kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan hastalarda, İVA ve S dalga hızının sağ ventrikül sistolik fonksiyonların güvenilir bir göstergesi olarak kullanılabileceğini göstermişlerdir (80). Bu çalışmada İVA ve S dalga hızları arasında iyi bir korelasyon varlığı ile İVA değerinin sistolik disfonksiyonu değerlendirmede S dalga hızından daha duyarlı olduğu gösterilmiştir. Pauliks ve arkadaşları atriyal septal defektli hastalarda defekt kapatıldıktan sonra oluşan volüm değişiklikleri nedeni ile S dalga hızının azaldığını, ancak İVA değerinin değişmediğini göstermişlerdir (81). Bu çalışmalar İVA'nın, yükten bağımsız, iyi bir kontraktilite göstergesi olduğu görüşünü desteklemektedir (79-81). Çalışmamızda sağ ve sol ventrikül sistolik fonksiyonlarını değerlendirmek için S dalga hızı ölçümlerine ek olarak daha önce sklerodermalı hastalarda hiç bakılmamış olan İVA ölçümleri yapılmıştır. Sonuçta sklerodermalı hastalarda S dalga hızları ve İVA ölçümleri kontrol grubuna göre daha düşük bulunarak, her iki ventrikülde sistolik disfonksiyon varlığı gösterilmiştir.

Biz bu çalışmada her iki ventrikülün sistolik ve diyastolik fonksiyonlarını ayrı ayrı değerlendirdiğimiz gibi, her iki ventrikülün global fonksiyonlarını değerlendirmek için MPI' yi kullandık. Miyokart performans indeksi, hem sistolik hem de diyastolik ventrikül fonksiyonlarını global olarak gösterdiği gibi, önyük ve ardyük gibi faktörlerden de etkilenmemektedir (1). MPI hem konvansiyonel Doppler ekokardiyografi, hem de DDG yöntemi ile hesaplanabilmektedir. Konvansiyonel Doppler ekokardiyografi ile ölçülen MPI'nin bazı dezavantajları vardır. Konvansiyonel Doppler ile ölçülen MPI'nin yükten etkilenebildiğini gösteren

alışmalar mevcuttur (82,83). Ayrıca konvansiyonel Doppler ekokardiyografi yöntemi ile MPI hesaplanırken, kullanılan zaman intervalleri aynı kardiyak siklustan alınmadığı için, kalp hızındaki değışiklikler sınırlayıcı olabilmektedir. Bununla birlikte DDG yöntemi ile MPI hesabında, aynı kardiyak siklustaki zaman intervallerini kullanmak mümkündür (84). Güllülü ve arkadaşlarının çalışmasında, sklerodermalı hastalarda sadece konvansiyonel Doppler ekokardiyografi yöntemi ile, her iki ventriküle ait MPI ölçülmüştür. Sol ventriküle ait MPI kontrol grubuna göre daha yüksek bulunurken, sağ ventrikül MPI açısından fark saptanmamıştır (1). Doku Doppler ekokardiyografi kullanılarak MPI ölçümlerinin yapıldığı çok az sayıda çalışma vardır. Yapılan bir çalışmada, sklerodermalı hastalarda DDG yöntemi ile sadece sağ ventriküle ait MPI ölçülmüş ve bizim çalışmamıza benzer şekilde yüksek MPI değerleri bulunmuştur (73). Bizim alışmamızda hem konvansiyonel Doppler, hem de doku Doppler ekokardiyografi yöntemleri kullanılarak her iki ventriküle ait MPI değerleri hesaplanmıştır. Konvansiyonel Doppler yöntemi ile hesaplanan MPI'nin normal referans değerleri, sol ventrikül için 0.39 ± 0.05 , sağ ventrikül için 0.28 ± 0.04 olarak kabul edilmektedir (49,54). Bizim alışmamızda kontrol grubunun MPI değerleri belirtilen referans aralıklarına yakın değerlerde bulunmuştur. Her iki yöntemle de ölçülen, hem sağ ventrikül, hem de sol ventrikül MPI değerleri ise, sklerodermalı hastalarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur. Bu bulgular sklerodermalı hastaların sistolik + diyastolik global fonksiyonlarının, her iki ventrikül için de deprese olduğunu düşündürmektedir.

Erken dönem sistolik ve diyastolik disfonksiyonu göstermede etkili olan PW DDG yönteminin bazı teknik sınırlamaları vardır. Bunların en başında PW DDG ile elde edilen hız ölçümlerinin rotasyonel kuvvetlerden etkilenmesi gelmektedir. 'Strain rate' görüntüleme tekniğı, rotasyonel kuvvetlerden etkilenmeyen, segmental olarak doku deformasyonunu değerlendirebilen yeni bir yöntemdir (80). Çalışmamızda DDG yöntemi ile görüntüler elde edildiğinden, ölçümlerin rasyonel kuvvetlerden etkilenmesi ve duyarlılığının azalması muhtemeldir. 'Strain rate' görüntüleme tekniğı ile yapılacak çalışmalarda bu sınırlama ortadan kalkabilecektir.

Sonuç olarak çalışmamızda, daha önceki çalışmalardan farklı olarak, sklerodermalı hastalarda hem sağ, hem de sol ventrikülün hem sistolik, hem de diyastolik fonksiyonları birlikte değerlendirilmiştir. Sklerodermalı hastalarda her iki ventriküle ait sistolik ve diyastolik disfonksiyon varlığı ortaya konulmuştur. Yine çalışmamızda sklerodermalı hastalarda, ilk kez İVA ölçümleri yapılarak her iki ventrikülün sistolik fonksiyonları değerlendirilmiştir. İVA değerinin düşük bulunması erken miyokardiyal tutulumun belirlenmesi açısından önemli olabilir. Ayrıca çalışmamızda MPI ölçümleri konvansiyonel Doppler ekokardiyografi yanı sıra, daha önceki çalışmalardan farklı olarak her iki ventrikül için de DDG yöntemi kullanılarak hesaplanmıştır. Sklerodermalı hastalarda MPI değerinin yüksek olması her iki ventrikülde global bir disfonksiyon varlığını ortaya koymuştur. Bu bulguların tesbit edilmesi, sklerodermalı hastaların görünüşte kardiyak açıdan asemptomatik olsalar dahi, erken miyokardiyal tutulumun tesbit edilmesi ve gerekli tedavinin uygulanması ile hastalığın ilerlemesinin durdurulması açısından önemlidir.

Çalışmamız kesitsel bir çalışma niteliğinde olup, sınırlı sayıda hasta ve kontrol grubunu içermektedir. Bu bulguların daha büyük çalışmalarla desteklenmesi, sklerodermalı hastaların prognozuna yönelik olarak gerekli önlemlerin alınması açısından yol gösterici olacaktır.

6. ÖZET

Sklerodermalı Hastalarda Kalbin Global Fonksiyonlarının Ekokardiyografik Doku Doppler ekokardiyografi ve Miyokart Performans İndeksi ile Değerlendirilmesi

Amaç: Skleroderma yaygın vasküler lezyonlar, derinin fibrozisi ile giden ve akciğer, böbrek, kalp gibi organları tutan bir bağ dokusu hastalığıdır. Kalp tutulumu olması kötü prognozla ilişkilidir. Kardiyak tutulum neticesinde perikardiyal efüzyon, supraventriküler ve ventriküler aritmiler, ileti sistemi defektleri, kapak problemleri, miyokart iskemisi, miyokart hipertrofisi ve kalp yetmezliği gelişebilir. Kardiyopulmoner tutulumun erken tanısı uygun tedavinin düzenlenmesi ve hastalığın erken dönemlerinde gerekli önlemlerin alınması açısından önemlidir.

Materyal-Metod: Bu çalışmada sol ve sağ ventrikül fonksiyonları 31 sklerodermalı ve 21 sağlıklı kontrol grubunda konvansiyonel ekokardiyografi, doku Doppler ekokardiyografi ve miyokart performans indeksi kullanılarak değerlendirildi. Miyokardiyal sistolik dalga (S), izovolumetrik akselerasyon (İVA) değeri, ejeksiyon zamanı (EZ) ve izovolumetrik kontraksiyon zamanı (İVKZ) sistolik fonksiyonları değerlendirmek için ölçüldü. Erken diyastolik (E ve E') ve geç diyastolik (A ve A') dalgaları, E/A ve E'/A' oranları, izovolumetrik relaksasyon zamanı (İVRZ), deselerasyon zamanı (DZ) ise diyastolik fonksiyonları değerlendirmek için ölçüldü.

Bulgular: Çalışmamızda mitral S dalgası, her iki ventriküle ait ejeksiyon zamanları, sağ ventriküle ait İVA değeri, mitral ve triküspit E/A - E'/A' oranları, mitral ve triküspit E' ölçümleri sklerodermalı hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde daha düşüktü ($p<0.0001$). Triküspit S dalgası, sol ventrikül İVA değerleri de sklerodermalı hasta grubunda anlamlı şekilde daha düşük saptandı ($p<0.05$). Mitral DZ, her iki ventriküle ait miyokardiyal RZ değerleri ile mitral İVKZ ise sklerodermalı hastalarda anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0.0001$). Bunlara ek olarak kontrol grubu ile kıyaslandığında sağ ventrikül miyokart performans indeksi

sklerodermalı hasta grubunda anlamlı şekilde yüksek ölçüldü ($p<0.0001$), ayrıca sol ventriküle ait miyokart performans indeksi de sklerodermalı hasta grubunda artmıştı ($p<0.001$).

Sonuç: Çalışmamızda sklerodermalı hastalarda global olarak sol ve sağ ventrikül fonksiyonları deprese bulunmuş ve diyastolik ve sistolik fonksiyon bozuklukları her iki ventrikülde görülmüştür.

Anahtar Sözcükler: Skleroderma, Miyokart performans indeksi, Doku Doppler ekokardiyografi

7. SUMMARY

Detection of Cardiac Global Myocardial Functions in Scleroderma Patients by Tissue Doppler Echocardiography and Myocardial Performance Index

Objective: Scleroderma is a connective tissue disease characterized by diffuse vascular lesions and fibrosis of the skin and major organs including lungs, kidneys and heart. When cardiac involvement appears clinically evident, it is recognized as a poor prognostic factor. All cardiac structures may be involved, resulting in pericardial effusion, supraventricular and ventricular arrhythmias, conduction system defects, valvular impairment, myocardial ischemia, myocardial hypertrophy and heart failure. The early detection of cardiopulmonary involvement in scleroderma is clearly desirable both for optimal treatment and for implementation of preventive measures in the early stages of the disease.

Materials and methods: In this study, left and right ventricular functions were examined in 31 scleroderma patients and 21 healthy controls. Conventional and tissue Doppler echocardiography and myocardial performance indexes (Tei index) were used as measures of left and right ventricular global functions. Myocardial systolic wave (S) velocity, isovolumetric acceleration (IVA), ejection time (ET) and isovolumetric contraction time (IVCT) were calculated as systolic indices. Early diastolic (E) velocity, late diastolic (A) velocity, Em/Am ratio, isovolumetric relaxation time (IVRT), deceleration time (DT) were determined as diastolic measurements.

Results: In our study mitral S wave velocity, ejection time for both ventricles, right ventricular IVA, mitral and tricuspid E/A – E'/A' ratio, mitral and tricuspid E' were significantly lower in scleroderma group compared with control group ($p < 0.0001$). Tricuspid S wave velocity, left ventricular IVA values were lower in the scleroderma patients ($p < 0.05$). Mitral DT, myocardial IVRT, mitral IVCT were significantly higher in patients with scleroderma ($p < 0.0001$). In addition right ventricular

myocardial performance index was significantly increased in scleroderma patients compared with control group ($p<0.0001$) and also left ventricular myocardial performance index was increased in scleroderma group ($p<0.001$).

Conclusions: Based on our findings in this study, in scleroderma patients the global left and right ventricular functions were depressed and diastolic and systolic function abnormalities were seen in both right and left ventricles.

Key Words: Scleroderma, myocardial performance index, tissue doppler echocardiography

8. KAYNAKLAR

- 1- Güllülü S, Kaderli AA, Ekbül A, et al. Tissue doppler echocardiography and myocardial performance index in patients with scleroderma. *The Journal of International Medical Research* 2005; 33: 417-424.
- 2- Medsger TA. Systemic sclerosis (scleroderma): clinical aspects. In: Koopman WJ. *Arthritis and Allied Conditions: a Textbook of Rheumatology*, vol. II, 13th edition. Philadelphia: Williams & Wilkins, 1997; 1433 – 1465.
- 3- Deswal A, Follansbee WP. Cardiac involvement in scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am* 1996; 22: 841 – 860.
- 4- Coghlan JG, Mukerjee D. The heart and pulmonary vasculature in scleroderma: clinical features and pathobiology. *Curr Opin Rheumatol* 2001; 13: 495 – 499.
- 5- Ferri C, Di Bello V, Martini A, et al. Heart involvement in systemic sclerosis: an ultrasonic tissue characterisation study. *Ann Rheum Dis* 1998; 57: 296 – 302.
- 6- Medsger TA. Systemic sclerosis (scleroderma), eosinophilic fasciitis, and calcinosis. In: McCarty DJ. *Arthritis and Allied Conditions: a Textbook of Rheumatology*, 11th edition. Philadelphia: Lea & Febiger, 1989; 1118 – 1165.
- 7- James TN. De subitaneis mortibus. VIII. Coronary arteries and conduction system in scleroderma heart disease. *Circulation* 1974; 50: 844 – 856.
- 8- D'Angelo WA, Fries JF, Masi AT, Shulman LE. Pathologic observations in systemic sclerosis (scleroderma). A study of fifty-eight autopsy cases and fifty-eight matched controls. *Am J Med* 1969; 46: 428 – 440.

- 9- Follansbee WP, Miller TR, Curtiss EI, Orie JE, Bernstein RL, Kiernan JM, et al. A controlled clinicopathologic study of myocardial fibrosis in systemic sclerosis (scleroderma). *J Rheumatol* 1990; 17: 656 – 662.
- 10- Kazzam E, Waldenstrom A, Landelius J, Hallgren R, Arvidsson A, Caidhal K. Noninvasive assessment of left ventricular diastolic function in patients with systemic sclerosis. *J Intern Med* 1990; 228: 183 – 192.
- 11- Pace L, Capelli L, Bove E, et al. Left ventricular diastolic function in systemic sclerosis: assessment by radionuclide angiography. *J Nucl Med* 1992; 33: 68 – 72.
- 12- Maione S, Valentini G, Giunta A, et al. Evaluation of cardiac structures and function in systemic sclerosis by Doppler echocardiography. *Cardiology* 1991; 79: 165 – 171.
- 13- Valentini G, Vitale DF, Giunta A, et al. Diastolic abnormalities in systemic sclerosis: evidence for associated defective cardiac functional reserve. *Ann Rheum Dis* 1996; 55: 455 – 460.
- 14- Plazak W, Zabinska-Plazak E, Wojas-Pelc A, et al. Heart structure and function in systemic sclerosis. *Eur J Dermatol* 2002; 12: 257 –262.
- 15- Denton CP, Cailes JB, Phillips GD, et al. Comparison of Doppler echocardiography and right heart catheterization to assess pulmonary hypertension in systemic sclerosis. *Br J Rheumatol* 1997; 36: 239 – 243.
- 16- Denton CP, Black CM. Scleroderma and related disorders: therapeutic aspects. *Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol* 2000; 14: 17 – 35.
- 17- Desco M, Antoranz JC. Technical principles of Doppler tissue imaging. In: Garcia-Fernandez MA, Zamorano JL, Azevedo J. *Doppler Tissue Imaging*. New York: McGraw-Hill, 1997; 7 – 21.

- 18- Palka P, Lange A, Fleming AD, et al. Doppler tissue imaging: myocardial wall motion velocities in normal subjects. *J Am Soc Echocardiogr* 1995; 8: 659 – 668.
- 19- Sutherland GR, Stewart MJ, Groundstroem KW, et al. Color Doppler myocardial imaging: a new technique for the assessment of myocardial function. *J Am Soc Echocardiogr* 1994; 7: 441 – 458.
- 20- Meluzin J, Spinarova L, Bakala J, et al. Pulsed Doppler tissue imaging of the velocity of tricuspid annular systolic motion. *European Heart Journal* 2001; 22: 340–348
- 21- Jimenez SA, Derk CT. Following the molecular pathways toward an understanding of the pathogenesis of systemic sclerosis. *Ann Intern Med* 2004; 140: 37-50.
- 22- Steen VD, Oddis CV, Conte CG, et al. Incidence of systemic sclerosis in Allegheny County, Pennsylvania: A twenty-year study of hospital diagnosed cases, 1963-1982. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 441-445.
- 23- Laing TJ, Gillespie BW, Toth MB, et al. Racial differences in scleroderma among women in Michigan. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 734-742
- 24- Mayes MD. Epidemiology of systemic sclerosis and related diseases. *Curr Rheumatol* 1997; 9: 557-561
- 25- Johnson RW, Tew MB, Arnett FC. The genetics of systemic sclerosis. *Curr Rheumatol Rep* 2002; 4: 99-107.
- 26- Reveille JD, Durban E, MacLeod-St Clair MJ, et al. Association of amino acid sequences in the HLA-DQB1 first domain with antitopoisomerase I autoantibody response in scleroderma (progressive systemic sclerosis). *J Clin Invest* 1992;90: 973-80.
- 27- Denton CP, Black CM. Scleroderma – clinical and pathological advances. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2004; 18: 271-290.

- 28- D'Alessio S, Fibbo G, Cinella M, et al. Matrix metalloproteinase 12-dependent cleavage of urokinase receptor in systemic sclerosis microvascular endothelial cells results in impaired angiogenesis *Arthritis Rheum* 2004; 50: 3275-3285.
- 29- White B, Yurovsky W. Oligoclonal expansion of V delta 1+ gamma/delta T-cells in systemic sclerosis patients. *Ann N Y Acad Sci* 1995; 756: 382-391.
- 30- Kahaleh MB, LeRoy EC. Interleukin-2 in scleroderma: correlation of serum level with extent of skin involvement and disease duration. *Ann Intern Med* 1989; 110: 446-450.
- 31- Hasegawa M, Fujimoto M, Kikuchi K, Takehara K. Elevated serum levels of interleukin 4 (IL-4), IL-10 and IL-13 in patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1997; 24: 328-332.
- 32- Haustein UF. Systemic sclerosis-scleroderma. *Dermatol Online J* 2002; 8: 3.
- 33- Block JA, Sequeira W. Raynaud's phenomenon. *Lancet* 2001; 357: 2042-2048.
- 34- Lock G, Holstege A, Lang B, Scholmerich J. Gastrointestinal manifestations of progressive systemic sclerosis. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 763-771.
- 35- Matucci-Cerinic M, D'Angelo S, Denton CP, Vlachoyiannopoulos P, Silver R. Assessment of lung involvement. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21: 19-23.
- 36- Sataloff RT, Spiegel JR, Rosen DC. Vocal fold consequences of scleroderma. *Ear Nose Throat J* 1996; 75: 12-13.
- 37- Steen V. The heart in systemic sclerosis. *Curr Rheumatol Rep* 2004; 6: 137-140.
- 38- Shor R, Halabe A. New trends in the treatment of scleroderma renal crisis. *Nephron* 2002; 92: 716-718.
- 39- Poncelet AN, Connolly MK. Peripheral neuropathy in scleroderma. *Muscle Nerve* 2003; 28: 330-335

- 40- Bertinotti L, Bracci S, Naci F, et al. The autonomic nervous system in systemic sclerosis. A review. Clin Rheumatol 2004; 23: 1-5.
- 41- Masi AT, Rodnan GP, Medsger TA Jr, et al. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Arthritis Rheum 1980; 23: 581-590.
- 42- Jablonska S, Blaszczyk M. Differential diagnosis of scleroderma-like disorders. In: Clements PJ, Furst DE. Systemic sclerosis, 1st edition. Baltimore, William&Wilkins, 1996; 99-120.
- 43- LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, et al. Scleroderma (systemic sclerosis): Classification, subsets and pathogenesis. J Rheumatol 1988; 15: 202-207.
- 44- Valentini G, Della Rossa A, Bombardieri S. European multicenter study to define disease activity variables and development of preliminary activity indices. Ann Rheum 2001; 60: 592-598.
- 45- Medgesker TA Jr, Silman AJ, Steen VD, Black C, et al. A disease severity scale for systemic sclerosis: development and testing. J Rheumatol 1999; 26: 2159-2167.
- 46- Calguneri M, Apras S, Ozbalkan Z, et al. The efficacy of oral cyclophamide plus prednisolone in early diffuse systemic sclerosis. Clin Rheumatol 2003; 22: 289-294.
- 47- Hachulla E, Coghlan JG. A new era in the management of pulmonary arterial hypertension related to scleroderma: endothelin receptor antagonism. Ann Rheum Dis 2004; 63: 1009-1014.
- 48- Farge D, Passweg J, Van Laar JM, et al. Autologous stem cell transplantation in the treatment of systemic sclerosis: report from the EBMT/EULAR Registry. Ann Rheum Dis 2004; 63: 974-981.
- 49- Narin A. Sol ventrikül sistolik fonksiyonları. Erol Ç, Özkan M. Klinik Ekokardiyografi. 1. Baskı: Ankara, MN Medikal&Nobel, 2007; 203-215.

- 50- Aurigemma GP, Douglas PS, Gaash WG. Quantitative evaluation of the left ventricular structure, wall stress and systolic function. In: Otto C. The Practice of Clinical Echocardiography. 2nd edition: Philadelphia, WB Saunders Company, 2002; 65-87.
- 51- Florance H, Sheehan FH. Quantitative evaluation of regional left ventricular systolic function. In: Otto C. The Practice of Clinical Echocardiography. 2nd edition: Philadelphia, WB Saunders Company, 2002; 88-112.
- 52- Reynolds T. Echocardiographer's pocket reference. 2nd edition, Phoenix, Arizona Heart Inst, 2001; 216.
- 53- Vuille C, Weyman AE. Left ventricle: general considerations, assesment of chamber size and function. In: Weyman AE. Principles and Practice of Echocardiography. Second edition, Pennsylvania: Leas&Febiger, 1994; 575-624.
- 54- Berning J, Steensgaard-Hansen F. Early estimation of risk by echocardiographic determination of wall motion index in an unselected population with acute miyocardial infarction. Am J Cardil 1990; 65: 567-576.
- 55- Feigenbaum H, Armstrong WF, Ryan T. Evaluation of systolic and diastolic function of the left and right ventricles. In: Feigenbaum H, Armstrong WF, Ryan T. Feigenbaum's Echocardiograhya, 6th edition, Philadelphia: Lipincott Williams-Wilkins. 2005; 64-169.
- 56- Mc Dicken WN, Sutherland GR, Moran CM, Gordon L. Colour Doppler velocity imaging of the myocardium. Ultrasound Med Biol 1992; 18: 651-654.
- 57- Turhan S, Tulunay C, Gursoy A, et al. Effects of thyroxine therapy on right ventricular systolic and diastolic function in patients with subclinical hypothyroidism: a study by pulsed wave tissue Doppler imaging. J Clin Endocrinol Metab. 2006; 91: 3490-3493.

- 58- Miyatake K, Yamagishi M, Tanaka N, et al. New method for evaluating left ventricular wall motion by color-coded tissue Doppler imaging. *J. Am Coll Cardiol* 1995; 25: 717-724.
- 59- De Boeck BW, Cramer MJ, Oh JK, Van Der Aa RP, Jarasma W. Spectral pulsed Tissue Doppler imaging in diastolic relaxation of the left ventricle. *Am Heart J* 2003; 146: 411-419.
- 60- Isaaz K. What are we actually measuring by Doppler tissue imaging? *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 897-909.
- 61- Garcia MJ, Thomas JD, Klein AL. New Doppler echocardiographic applications for the study of diastolic function. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 865-875.
- 62- Champion HC. The heart in scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am* 2008; 34: 181-190.
- 63- Clements P. Systemic sclerosis (scleroderma) and related disorders: clinical aspects. *Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol* 2000; 14: 1.
- 64- Deswal A, Follansbee W. Cardiac involvement in scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am* 1996; 22: 841-849.
- 65- Kahan A, Devaux J, Amor B, et al. Nifedipine and thallium-201 myocardial perfusion in progressive systemic sclerosis. *N Engl J Med* 1986; 314: 1397-1407.
- 66- Fisher M, Mathai S, Champion H, et al. Clinical differences between idiopathic and scleroderma-related pulmonary hypertension. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 3043-3052.
- 67- Steen V, Follansbee W, Conte C, et al. Thallium perfusion defects predict subsequent cardiac dysfunction in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 677-685.

- 68- Follansbee W, Zerbe T, Medsger TJ. Cardiac and skeletal muscle disease in systemic sclerosis (scleroderma): a high risk association. *Am Heart J* 1993; 125: 194-203.
- 69- Langley R, Treadwell E. Cardiac tamponade and pericardial disorders in connective tissue diseases: case report and literature review. *J Natl Med Assoc* 1994; 86: 149-156.
- 70- Zakopoulos N, Kotsis V, Gialafos E, et al. Systemic sclerosis is not associated with clinical or ambulatory blood pressure. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21: 199-211.
- 71- Lindqvist P, Caidahl K, Neuman-Andersen G, et al. Disturbed right ventricular diastolic function in patients with systemic sclerosis: a Doppler tissue imaging study. *Chest* 2005; 128: 755-763.
- 72- Nakajima K, Taki J, Kawano M, et al. Diastolic dysfunction in patients with systemic sclerosis detected by gated myocardial perfusion SPECT: an early sign of cardiac involvement. *J Nucl Med* 2001; 42: 183-188.
- 73- Hsiao SH, Lee CY, Chang SM, Lin SK, Liu CP. Right heart function in scleroderma: insights from myocardial Doppler tissue imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2006; 19: 507-514.
- 74- Plazak W, Zabinska-Plazak E, Wojas-Pelc A, et al. Heart structure and function in systemic sclerosis. *Eur J Dermatol* 2002; 12: 257-262.
- 75- Can I, Onat AM, Aytemir K, et al. Detecting subclinical biventricular impairment in scleroderma patients by use of pulsed-wave tissue Doppler imaging. *Tex Heart Inst J* 2009; 36: 31-37.
- 76- Meune C, Avouac J, Wahbi K, et al. Cardiac involvement in systemic sclerosis assessed by tissue-doppler echocardiography during routine care: A controlled study of 100 consecutive patients. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 1803-1809.

- 77- Rosato E, Maione S, Vitarelli A, et al. Regional diastolic function by tissue Doppler echocardiography in systemic sclerosis: correlation with clinical variables. *Rheumatol Int* 2008, Epub.
- 78- Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, Zoghbi WA, Quinones MA. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1527-1533.
- 79- Vogel M, Schmidt MR, Kristiansen SB, et al. Validation of myocardial acceleration during isovolumic contraction as a novel noninvasive index of right ventricular contractility: comparison with ventricular pressure-volume relations in an animal model. *Circulation* 2002; 9: 1693-1699.
- 80- Turhan S, Dinçer I, Ozdol C, et al. Value of tissue Doppler myocardial velocities of tricuspid lateral annulus for the diagnosis of right heart failure in patients with COPD. *Echocardiography* 2007; 24: 126-133.
- 81- Pauliks LB, Chan KC, Chang D, et al. Regional myocardial velocities and isovolumic contraction acceleration before and after device closure of atrial septal defects: a color tissue Doppler study. *Am Heart J* 2005; 150: 294-301.
- 82- Lutz JT, Giebler R, Peters J. The 'TEI-index' is preload dependent and can be measured by transoesophageal echocardiography during mechanical ventilation. *Eur J Anaesthesiol* 2003; 20: 872-877.
- 83- Cheung MM, Smallhorn JF, Redington AN, Vogel M. The effects of changes in loading conditions and modulation of inotropic state on the myocardial performance index: comparison with conductance catheter measurements. *Eur Heart J* 2004; 25: 2238-2242.
- 84- Harada K, Tamura M, Toyono M, et al: Comparison of the right ventricular Tei index by tissue Doppler imaging to that obtained by pulsed Doppler in children without heart disease. *Am J Cardiol* 2002; 90: 566–569.