

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

Tez Yöneticisi  
Prof. Dr. Fatih ÖZÇELİK

**ANTİKARDİOLİPİN POZİTİF VE NEGATİF OLAN  
SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUS  
HASTALARINDA ERKEN KARDİYAK  
DİSFONKSİYONUN DEĞERLENDİRİLMESİ**

(Uzmanlık Tezi)

**Dr. Ahmet BARUTÇU**

EDİRNE 2010

## **TEŐEKKÜR**

Trakya Üniversitesi Tıp Fakóltesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ndeki ihtisasım süresince eğitimimde emeği geçen başta anabilim dalı başkanı Prof. Dr. Armađan ALTUN'a, tez danışmanım Prof. Dr. Fatih ÖZÇELİK'e ve diğer tüm hocalarıma, asistanlığım süresince güzel ve mutlu günlerimi paylaştığım ve hep birlikte olduğum çalışma arkadaşlarıma, hasta bilgilerine ulaşmamda yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr. Ömer Nuri PAMUK'a, Dr. Elif ÜMİT'e, Dr. Salim DÖNMEZ ve Dr. Erkan AYDOĐDU'ya teőkükür ederim.

## İÇİNDEKİLER

<b>GİRİŞ VE AMAÇ .....</b>	<b>1</b>
<b>GENEL BİLGİLER .....</b>	<b>2</b>
<b>SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUS.....</b>	<b>2</b>
<b>KARDİOLİPİN VE ANTİKARDİOLİPİN ANTİKORLAR.....</b>	<b>10</b>
<b>DOPPLER EKOKARDİYOĞRAFİK DEĞERLENDİRME.....</b>	<b>12</b>
<b>GEREÇ VE YÖNTEMLER.....</b>	<b>25</b>
<b>BULGULAR .....</b>	<b>27</b>
<b>TARTIŞMA.....</b>	<b>38</b>
<b>SONUÇLAR.....</b>	<b>45</b>
<b>ÖZET .....</b>	<b>47</b>
<b>SUMMARY .....</b>	<b>49</b>
<b>KAYNAKLAR .....</b>	<b>50</b>
<b>EKLER</b>	

## KISALTMALAR

<b>ACR</b>	: Amerikan Romatoloji Koleji
<b>AFS</b>	: Antifosfolipid sendromu
<b>AKL</b>	: Antikardiolipin antikoru
<b>Am</b>	: Sol ventrikül lateral anulus geç sistolik velositesi
<b>ANA</b>	: Anti nükleer antikor
<b>Anti-dsDNA</b>	: Anti-double stranded DNA
<b>Anti-SM</b>	: Anti-smooth muscle
<b>ARA</b>	: Amerikan Romatoloji Derneği
<b>AS</b>	: Sol ventrikül septal anulus geç sistolik velositesi
<b>ATPaz</b>	: Adenozin trifosfataz
<b>B2GP</b>	: Beta 2 Glikoprotein
<b>CRP</b>	: C-reaktif protein
<b>DDG</b>	: Doku Doppler görüntüleme
<b>EDZ</b>	: E dalgasının deselerasyon zamanı
<b>E/A</b>	: Mitral nabız dalga Doppler erken dalganın atrial dalgaya oranı
<b>E/E'</b>	: Nabız dalga Doppler E dalgasının doku Doppler erken sistolik velositesine oranı
<b>EKO</b>	: Ekokardiyografi
<b>Em</b>	: Sol ventrikül lateral anulus erken sistolik velositesi
<b>ES</b>	: Sol ventrikül septal anulus erken sistolik velositesi
<b>ET</b>	: Ejeksiyon zamanı

<b>Ig</b>	: İmmünglobulin
<b>IL</b>	: İnterlökin
<b>IVCT</b>	: İzovolumetrik kontraksiyon zamanı
<b>IVRT</b>	: İzovolumetrik relaksasyon :
<b>KAH</b>	: Koroner arter hastalığı
<b>LA</b>	: Sol atrium boyutu
<b>LE hücresi</b>	: Lupus eritematozus hücresi
<b>LV</b>	: Sol ventrikül
<b>LVEDÇ</b>	: Sol ventrikül diyastol sonu çapı
<b>LVEF</b>	: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu
<b>LVEŞÇ</b>	: Sol ventrikül sistol sonu çapı
<b>MI</b>	: Miyokard infarktüsü
<b>MPI</b>	: Miyokard performans indeksi
<b>MRI</b>	: Manyetik rezonans inceleme
<b>NYHA</b>	: New York Kalp Derneği
<b>PAF</b>	: Trombosit aktive edici faktör
<b>RA</b>	: Romatoid artrit
<b>RV</b>	: Sağ ventrikül
<b>SLE</b>	: Sistemik Lupus Eritematozus
<b>SLEDAİ</b>	: Sistemik lupus eritematozus hastalık aktivite indeksi
<b>TDI</b>	: Tissue doppler investigation
<b>TDIs</b>	: Sol ventrikül doku Doppler sistolik ejeksiyon S velositesi
<b>TGF</b>	: Transforming growth faktor
<b>Tc 99</b>	: Teknesyum 99

## GİRİŞ VE AMAÇ

Sistemik lupus eritematozus (SLE) toplumda 5-15/100000 sıklıkta görülen, birçok organ ve sistemi etkileyen, kronik seyirli otoimmün bir hastalıktır. Kadınlarda daha sık görülür. Karmaşık ve multifaktöriyel etyolojisi ve vücudun hemen tüm organ ve sistemlerinin inflamatuvar tutulumu ile karakterize olan SLE seyirinde çeşitli otoantikörler gözlenmektedir (1).

Günümüzde kronik inflamatuvar bir hastalık olarak görülen ateroskleroz, gelişimine neden olduğu kardiyovasküler hastalıklar nedeni ile genel toplumda mortalitenin önde gelen nedenlerinden biri olarak kabul edilmekte; inflamasyon ile ilişkisinden dolayı kronik inflamatuvar hastalıklarda klinik olarak aşikar ya da subklinik aterosklerozun tespiti ve tedavisi ile toplum geneline göre artan mortalitenin önüne geçilmesi hedeflenmektedir(2).

Kardiyovasküler tutulum, sıklıkla rutin görüntüleme yöntemleri tarafından tespit edilememektedir. Bu çalışmanın amacı ekokardiyografik görüntüleme yöntemleri ile SLE tanısı almış kardiyak açıdan asemptomatik hastalarda erken dönemde kardiyak disfonksiyonu tespit etmek, SLE'li hastalarda erken kardiyak disfonksiyon belirteçlerini saptamak ve erken kardiyak disfonksiyon ile antikardiolipin (AKL) ilişkisini araştırmaktır. Ekokardiografi (EKO) noninvaziv ucuz bir tetkiktir. SLE hastalarının takip ve tedavi sürecinde hastalar belli aralıklar ile taranıp erken kardiyak tutulum tespit edilebilirse kardiyak disfonksiyona yönelik tedavi daha erken başlanabilir ve arzulanan mortalite ve morbitide azaltımı sağlanabilir (3).

## **GENEL BİLGİLER**

### **SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUS**

#### **Etyopatogenez**

Sistemik lupus eritematozus, genetik yatkınlığı olan bireylerde hormonal ve çevresel faktörlerin etkisiyle ortaya çıkan, aktivasyon ve remisyon dönemleriyle seyreden kronik otoimmün bir hastalıktır. SLE’de temel patolojinin otoantikolar, immün kompleksler ve T lenfositler tarafından oluşturulan doku hasarı olduğu düşünülmektedir. B lenfositlerde hiperaktivasyon, poliklonal immünoglobulin üretimi; T lenfositlerde sayıca azalma, alt grup oranlarında değişme ve fonksiyonlarında bozulma söz konusudur. Mononükleer fagositoz fonksiyonu ve apoptoz mekanizmalarında defektler, sitokin profilinde değişiklik immünopatogeneizde yer alan diğer önemli noktalardır. SLE’li hastalarda T hücre immün yanıtlarını baskılayan, B hücrelerinin çoğalma ve farklılaşmasını uyaran interlökin (IL)-10’un arttığı, B hücre aktivitesini ve IL-10 üretimini baskılayan transforming growth factor (TGF)- $\beta$ ’nın ise azaldığı gösterilmiştir (4).

#### **Genetik**

En önemli genetik özelliği; monozigotik ikizlerde hastalığın birlikte görülme sıklığının, dizigotik ikizlere göre daha yüksek olmasıdır. Bunun yanısıra kardeşler arasındaki sıklıkta söz konusudur. Olguların %12’sinde aile bireyleri arasında bir veya birkaç bireyde hastalık söz konusudur. SLE’li hastalarda yapılan genetik çalışmalar, bu hastalığın kalıtsal bir hastalık olduğunu ve en az 3-4 genin kalıtımda rol oynadığını göstermiştir (4). SLE’den

sorumlu genlerin hepsi bilinmemektedir ancak bilinen genler olarak; HLA-DR2, -DR3 ve bu genlerin sık olarak birlikte bulunduğu alleller (DR2 için HLA-A3-B7, DR3 için HLA-A1-B8-DQw2.01) sayılabilir (4,5).

### **Çevresel Faktörler**

Sistemik lupus eritematozusta çevresel faktörlerin hastalık immünopatogenezine B hücrelerinde poliklonal aktivasyona ve otoantikor yapımına neden olmak, hücre ölümü yoluyla otoantijenlerin açığa çıkmasını sağlamak gibi çeşitli yollarla katkıda buldukları düşünülmektedir. Ultraviyole ışınları, gıdalar, ilaçlar ve enfeksiyon ajanları hastalık patogenezinde rolü olduğu öne sürülen çevresel etkenlerdir (4,5). En önemli faktör enfeksiyonlardır. Enfeksiyon ajanlarından virüsler SLE patogenezinde rolleri konusunda en çok araştırma yapılan çevresel etkenlerin başında gelmektedirler. Enfeksiyonlar, T hücrelerini modifiye edebilirler. T Helper-1 ve T Helper-2 dengesini T Helper-2 tarafına kaydırarak otoimmüniteyi tetikleyebilirler (5). Östrojenin, antikor yanıtını arttırdığı, testosteronun ise azalttığı bilinmektedir (Bu da hastalığın kadınlarda daha sık görülmesinin bir sebebi olarak düşünülebilir). Östrojenler, B hücrelerinin antikor yapımını ve T hücrelerinin antijenik uyarıya yanıtını artırır, dolaşan immün komplekslerin klirensini azaltırlar. Ultraviyole ışınlarının deoksiribo nükleik asit (DNA)'in antijenik yapısını değiştirerek veya dermal-epidermal yapıyı değiştirerek hastalığın aktivitesini ve deri lezyonlarını arttırdığı düşünülmektedir (4,5).

### **Tanı Kriterleri**

Sistemik lupus eritematozus sınıflaması için, eski adı ile ARA (American Rheumatology Association, Amerika Romatoloji Derneği), yeni adı ile ACR (American College of Rheumatology, Amerika Romatoloji Koleji)'in getirdiği ve 1987 yılında gözden geçirilerek son halini alan tanı kriterleri kullanılmaktadır. Hastada SLE tanısını koymak için bu kriterlerden en az dördünün pozitif olması gerekir (6).

### **Amerikan romatoloji derneğinin sistemik lupus eritematozus tanısı için geliştirdiği kriterler:**

1. Malar raş: Yanaklarda ve burun sırtında düz veya kabarık sabit eritem.
2. Diskoid raş: Deriden kabarık kerotetik skarlar ve foliküler tıkaçlarla seyreden eritemli plaklar.

3. Fotosensitivite.
4. Oral ülserler: Genellikle ağrısız ve muayenede fark edilen oral veya nasal ülserler.
5. Artrit: Ağrı, şişlik veya efüzyonla seyreden, bir veya daha fazla periferik eklemi tutan noneroziv artrit.
6. Serozit:
  - a) Plörit: Tipik plöretik göğüs ağrısı, plevral frotman veya plevral efüzyon bulguları
  - b) Perikardit: Perikard frotmanı veya elektrokardiyografi(EKG)'de veya EKO'da perikardiyal efüzyon bulguları
7. Böbrek tutulumu:
  - a) Proteinüri: Günde 0.5 gramın üzerinde veya 3 pozitiften fazla persistan proteinüri.
  - b) Hücre silindirler: Eritrosit, hemoglobin, granüller, tübüler veya karışık.
8. Nörolojik tutulum:
  - a) Konvülsiyonlar: Metabolik veya ilaca bağlı olmamalı
  - b) Psikoz: Metabolik veya ilaca bağlı olmamalı
9. Hematolojik bozukluk:
  - a) Hemolitik anemi
  - b) Lökopeni <4000/ml en az iki kez
  - c) Lenfopeni <1500/ml en az iki kez
  - d) Trombositopeni <100000/ml (ilaca bağlı olmamalı)
10. İmmünolojik bozukluklar:
  - a) Anti-double stranded DNA (anti-dsDNA ) pozitifliği
  - b) Anti-smooth muscle (SM) pozitifliği
  - c) Aşağıdaki koşullara dayanan antifosfolipid antikor pozitifliği:
    - i. Antikardiyolipin antikorlarının immünglobulin (Ig) G veya IgM alt tiplerinin anormal serum seviyeleri
    - ii. Lupus antikoagulan testlerinin pozitif sonuç vermesi
    - iii. Treponema pallidum immobilizasyon veya floresan treponemal antikor absorpsiyon testleriyle doğrulanmış, son 6 ay içinde yanlış pozitif sonuç vermiş sifilize yönelik serolojik testi olması
11. ANA pozitifliği: 1/80 ve üzeri titrelerde ANA pozitifliği (ilaca bağlı lupus tablosu oluşturabilen ilaçların kullanımı olmamalı.)

## **Sistemik Lupus Eritematozusta Dolaşım Sistemi Tutulumu**

**Perikardit:** Sistemik lupus eritematozusun en sık görülen kalp tutulumu perikardittir. Klinik sıklığı, otopside rastlanma sıklığına göre daha düşüktür; çünkü perikardit klinik olarak genellikle sessiz seyreder. Tipik göğüs ağrısı ve frotman perikarditi düşündürmelidir. Perikardiyal efüzyon genellikle az miktardadır ve nadiren tamponad oluşturacak kadar fazla olur. Sıvının karakteri transüda ya da eksüda vasfında olabilir. Bu sıvıda lupus eritematozus (LE) hücresi ve ANA pozitif olabilir. Ayrıca kompleman seviyesi de düşük olabilir. Perikardiyal efüzyonun en iyi tanı yöntemi EKO ve EKG'dir. Sıvı miktarı fazlaysa üremi ve enfeksiyon mutlaka düşünülmelidir (5).

**Miyokardial hastalık:** Miyokardın tutulumu perikarda oranla daha nadirdir. Nedeni bilinmeyen taşikardi ve kalp yetmezliği durumunda miyokardit düşünülmelidir. Aritmi, EKG'de PR uzaması, ST ve T değişiklikleri görülebilir. Sıklıkla perikarditle birlikte ve bunlara aktif SLE'nin diğer bulguları da eşlik edebilir. Gerçek miyokardiyal tutulum perikardiyal hastalıktan daha az sıklıkta görülür. Yine araştırmalar ve otopsi çalışmaları ile klinik olarak şüphelenilenden daha sık miyokardiyal hastalık olduğu gösterilmiştir. Klinik miyokardit, sıklıkla açıklanamayan taşikardi, konjestif kalp yetmezliği, EKO'da perikardiyal efüzyon veya valvüler hastalık olmaksızın kardiyomegali olması gibi bulgular varlığında düşünülmelidir ve SLE için sıklığı %15'tir.

Ekokardiyografik çalışmalar miyokardiyal fonksiyonun generalize SLE aktivitesinde alevlenmeler ile paralel olarak bozulduğunu göstermektedir. Bu bozukluklar normotansif hastalarda hipertansif hastalara nazaran daha kolay düzeltilebilmektedir. Böylece geçici miyokardit ya da vaskülitte bağlı küçük damarlarda tıkanmaya sekonder artmış lokal iskemi olasılığı akla gelmektedir. Miyokardiyal iskemi riskinin eşzamanlı steroid tedavisi ile arttığı düşünülmektedir (4,5).

**Endokardit:** Sistemik lupus eritematozustaki gerçek sıklığını belirlemek zordur; çünkü endokardite bağlı duyulabilecek sistolik üfürüm, hastalığın kendi sonucu da olabilir ve her zaman organik bir kapak hasarını göstermez. Diyastolik bir üfürümün varlığı aort yetmezliğini düşündürmelidir. Libman-Sacks endokarditi, nonbakteriyel verrüköz endokardittir (4,5). SLE'deki kortikosteroid kullanımının artmasıyla günümüzdeki sıklığı azalmıştır, ancak otopsilere sıklığı %15-60 arasında değişmektedir (5). Kapaklarda EKO

ile saptanan kalınlaşmadan, valvüloplasti gerektirebilecek kapak lezyonlarına kadar geniş bir tutulum olabilir. Kapakların kenarlarında, immunglobülinler, kompleman, mononükleer hücreler, hemotoksilen cisimleri ve fibrin trombüslerinden oluşan küçük vejetasyonlar oluşur. En sık tutulan kapaklar sırasıyla mitral, aort ve triküspit kapaktır. Endokardit iyileşirken fibrozis, nedbeleşme ve/veya kalsifikasyon oluşur. Son yıllarda AKL'nin de kapak bozukluklarına neden olduğu düşünülmektedir. Vakaların %25'inde mitral kapak prolapsusu görülebilir. SLE endokarditinin en önemli komplikasyonu akut ve subakut bakteriyel endokardittir. Aktif seyreden vakalarda pankardit görülebilir. %30-70 vakada perikardit veya miyokardite bağlı olarak ileti bozukluğu gelişebilir. En sık görülen ileti bozukluğu, 1. derece geçici A-V bloktur. SLE'li anneden doğan çocuklarda konjenital kalp bloğu görülebilir. Anti-Ro antikörlerinin çocukta ileti sistemini etkilediği düşünülmektedir (5).

**Koroner arter hastalığı:** Sistemik lupus eritematozusta koroner arter hastalığı (KAH) çoğunlukla ateroskleroz bulgusudur. Aterosklerozun bir diğer nedeni de koroner vaskülitir. Damar cidarında vaskülitte bağlı oluşan hasar ateroskleroz gelişimini kolaylaştırması yanısıra; kortikosteroid tedavisi, hipertansiyon ve lipid bozukluğu da bu süreçte yardımcı olur. Koroner vaskülit çok sık görülmemekle birlikte hastalığın geç dönemlerinde ve ağır SLE karditi ile birlikte görülür. Miyokard infarktüsü SLE'deki geç ölümlerin en sık sebebidir. SLE'de koroner ateroskleroz, hastalıkta yaşam süresi uzadığı için oldukça genç hastalarda görülen bir bulgudur. Koroner arter hastalığının diğer bir nedeni de antifosfolipid sendromu (AFS) olabilir (5).

**Kapaklar:** İleti defektleri ve ritm bozuklukları SLE hastalarında %10'dan fazla görülmez. Libman ve Sacks tarafından tanımlanan klasik endokardit otopsi serilerinde %50 hastada gösterilmiş olmakla birlikte klinik olarak anlamlı lezyon sıklığı çok azdır. Histolojik olarak küçük (1-4 cm) vejetasyonlar (verrüler) proliferen olan ve dejenerasyona uğramış kapak dokusu ile fibrin ve trombüsten oluşmaktadır. Bir çalışmada 132 hasta prospektif olarak EKO ile incelenmiş ve valvüler lezyonların prevalansı %22.7 bulunmuştur. Bu lezyonlar en sık mitral ve aort kapaklarının kenarlarına komşu olarak yerleşmektedir (6).

**Hipertansiyon:** Hipertansiyon SLE'de sıklıkla rastlanan bir bulgudur ve en önemli nedenleri arasında SLE nefriti, kronik böbrek hastalığı ve kortikosteroid kullanımı vardır. Ani başlayan hipertansiyon, SLE'de nefritte alevlenmeyi düşündürmelidir (5).

**Tromboflebit:** Vakaların yaklaşık %10'unda görülür. Daha çok alt ekstremitede görülür ancak pulmoner emboli sıklığı fazla değildir. Tromboflebit AFS'nin bir göstergesi olabilir (5).

### **Sistemik Lupus Eritematozus Hastalık Aktivitesinin Değerlendirilmesi**

Hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi SLE'de hastanın yönetiminde oldukça önemlidir. Ancak bu ölçüme yönelik günümüze kadar net bir fikir birliği yoktu. Liang ve ark. (7) tarafından yapılan bir derlemede 60'dan fazla hastalık aktivitesi indeksi oluşturmaya yönelik çalışma incelenmiştir. Bu sayı bile bir sistemin net kabul görmediğine dair kanıt sayılabilir. Ayrıca bireysel hastalık değerlendirilmesinin gerekliliğinden dolayı altın standart bir sistemin kurulmasının olası olmadığı da ortadır.

Son 12 yılda hastalık aktivitesinin değerlendirilmesine yönelik çok sayıda çalışmalar ortaya konmuştur. Sistemik Lupus Aktivite Ölçütleri (SLAM), Sistemik Lupus Eritematozus Hastalık Aktivite İndeksi (SLEDAI) ve Avrupa Birliği Lupus Aktivite Ölçütü (ECLAM) birbiri ile korele olduğu gösterilmiş global sistemlerdir (8). Bunlar ayrıca hastalık aktivitesinin her sekiz organ ve sistemde değerlendirilmesi konusunda oldukça detaylı olarak geliştirilen İngiliz Adaları Lupus Değerlendirme Grubu (BILAG) sistemi ile oldukça koreledir (9). Bu indekslerin hastalık aktivitesindeki değişiklikler ile korele olduğu gösterilmiştir (10).

### **Sistemik Lupus Eritematozus Hastalık Aktivite İndeksinin Hesaplanması**

Hastanın klinik ve laboratuvar bulgularına göre puanlama yapılır. SLEDAI skoru sekiz organ sistemine göre gruplandırılan 24 kısımdan oluşur. İndeks her organ için önceden belirlenmiş ağırlık dereceleri ile değerlendirilir. Ağırlık hayatı tehdit edici organ tutulumlarında daha yüksektir. SLEDAI'nın değerlendirmesinde belirli bir eşik değer belirlenememiştir (11,12). SLEDAI'nın hesaplanmasına ilişkin puanlama Tablo 1'de özetlenmiştir.

**Tablo 1. Sistemik lupus eritematozus hastalık aktivite indeksinin hesaplanması (11,12)**

Bulgu	Puan	Bulgu	Puan
Nöbet geçirme	8	Proteinüri	4
Psikoz	8	Piyüri	4
Organik beyin sendromu	8	Yeni malar raş	4
Kranial sinir tutulumu	8	Alopesi	4
SLE baş ağrısı	8	Oral ülser	4
Serebrovasküler olay	8	Plörezi	4
Vaskülit (ülser veya gangren)	8	Perikardit	4
Vizüel (retinal değişiklikler)	8	Düşük kompleman	2
Myozit (Kreatin kinaz yüksekliği)	4	Anti dsDNA pozitifliği	2
Artrit (2 eklemde fazla)	4	Ateş	1
İdrarda silendir	4	Trombositopeni	1
Hematüri	4	Lökopeni	1

Anti-dsDNA : Anti-double stranded DNA.

Sistemik lupus eritematozus hastalarının genel özelliklerinin görülme sıklıkları Tablo 2’de özetlenmiştir.

**Tablo 2. Sistemik lupus eritematozusun genel özelliklerinin görülme sıklıkları (13-17)**

Özellik	Dubois Tuffanelli	ve	Estes ve Christian	Thumboo ve ark	Tan	Moss ve ark
<b>Olgu sayısı</b>	520		150	381	177	300
<b>Kadın cinsiyet</b>	89		91	93	94	92
<b>Malar raş</b>	72		81	63	57	74
<b>Diskoid döküntü</b>	72		81	7	18	74
<b>Fotosensitivite</b>	33		38	32	43	48
<b>Alopesi</b>	21		37	41	56	17
<b>Oral ülser</b>	9		7	19	27	28
<b>Artrit/artralji</b>	92		95	62	86	96
<b>Plörezi</b>	45		45	21	52	51
<b>Perikardit</b>	31		45	21	18	51
<b>Renal</b>	40		53	56	51	31
<b>Nöropsikiyatrik</b>	26		59	14	20	25
<b>Hemolitik anemi</b>	12		14	8	18	2
<b>Antinükleer antikor</b>	91		87	93	99	94
<b>Anti-dsDNA antikor</b>	74		82	86	67	60
<b>Romatoid faktör</b>	57		21	27	34	20
<b>Lökopeni</b>	43		66	80	46	42
<b>Lenfopeni</b>	76		81	80	78	77
<b>Trombositopeni</b>	7		19	80	21	18

Anti-dsDNA : Anti-double stranded DNA

## **Sistemik Lupus Eritematozusta Otoantikorlar**

Sistemik lupus eritematozusun temel taşlarından biri dolaşımda nükleer, sitoplazmik ve plazma membran antijenlerine karşı gelişen antikorların varlığıdır. Güncel bir çalışmada, %98 hastada antinükleer antikorlar, %56 hastada ise dsDNA'ya karşı gelişmiş antikorlar olduğu gösterilmiştir (1). SLE'de inflamasyon, steroid kullanımı, artmış geleneksel risk faktörleri (artmış bel çevresi, kilo gibi) ve böbrek hasarı, damar yapısındaki değişimleri başlatır ve ilerletir (18). Bu durum arteriyel sertleşme ve ateroskleroza öncülük eder. İmmün kompleksler arteriyel hasara neden olabilir ve spesifik adezyon moleküllerinin artışı sağlar. Bu adezyon molekülleri monosit, makrofaj ve T lenfositlerin aterogeneze rol almasına katkıda bulunur (19). dsDNA'ya karşı gelişen antikorlar sıklıkla IgG izotipindedir. Glomerulonefritli hastalardan alınan böbrek biyopsilerinde lokal bir immün yanıt ve bunu takip eden inflamasyonu gösteren IgG ve kompleman bileşenleri gözlemlenmiştir. Etkilenen böbrekteki IgG'nin dsDNA'ya özgün olduğu gösterilmiştir. Ek olarak, antikorlar katyonik, klonal olarak kısıtlı ve yüksek afinite göstermektedir (20).

Dolaşımdaki tüm anti-DNA antikorları bu özellikleri göstermez ve bu da bir patojenik altgrup antikorların olduğunu ve bunların özellikle böbrekte lokalize olduğunu düşündürmektedir. Bu birikime ilişkin iki mekanizma söz konusu olabilir. Birincisi, dolaşımda DNA-anti-DNA antikorlarından oluşan immün komplekslerin glomerülde tutulduğunu, komplemanı aktive etmesi ile lokal inflamasyon ve doku hasarına yol açmasıdır.

İkinci olarak, bileşim oluşturmamış anti-DNA antikorları heparan sülfat proteoglikanın glikozaminoglikan yan zinciri olan ve glomerüler bazal membranın temel bileşenlerinden olan heparan sülfat ile çapraz reaksiyona girebilir. Güncel olarak bu bağlanmanın hem DNA hem de histonları içeren kompleksler aracılığı ile gerçekleştirildiği bildirilmektedir. Histonların heparan sülfata afinitesi oldukça yüksektir ve antihiston antikorları da SLE'nin özelliklerinden biridir. İnsan anti-ds-DNA antikorlarının direkt patolojik sonuçlarına ilişkin kanıtlar güncel olarak Ehrenstein ve ark (21) tarafından ortaya konmuştur. DNA'ya karşı antikorlar bir çok hastada gözlemlenirken bazı diğer nükleer antijenler etnik kökenler ile ilişki göstermektedir. Sm'ye karşı antikorlar beyaz ırktan ziyade siyah ırkında gözlenmektedir. Bu ilişki bireyin İnsan lökosit antijeni (HLA) durumu ile de ilişkilidir. Benzer şekilde Afrika-Karayıplı hastaların çoğunda DR2 haplotipi olduğu bildirilmiştir (22). U1RNP'ye karşı antikorlar sıklıkla hafif hastalık ile ilişkilidir, böbrek tutulumu insidansı düşüktür ve DR4 majör histokompatibilite kompleksi (MHC) haplotipi ile ilişki söz konusudur. Ro ve La'ya karşı antikorlar sıklıkla SLE tanısından çok Sjögren

sendromu tanısı ile birlikte görülür. Zaman zaman bu antikorların tükrükte de gözlendiği ancak tükrük bezi infiltrasyonu yok iken semptomlardan önce gözlenmediği bildirilmiştir. Ribozomal P'ye karşı gelişen antikorların SLE ve serebral tutulum ve psikoz ile ilişkili olduğu bildirilmekte ise de bulgular çelişkilidir. C1q'ya karşı antikorlar SLE'de yükselebilir ve proliferatif glomerulonefritin bir göstergesi olduğu bildirilmiştir (23).

## **KARDİOLİPİN VE ANTİKARDİOLİPİN ANTİKORLAR**

### **Kardiyolipin ve Antikardiyolipin Antikorlar Hakkında Genel Bilgiler**

Antijenik olan tek insan fosfoliseridi olan kardiyolipin (bisfosfatidil gliserol), kalp ve iskelet kaslarının metabolik aktif hücrelerinin iç mitokondriyal membranlarının önemli bileşeni olup total lipid oranının yaklaşık %20'sini oluşturmaktadır. (23) Ayrıca yalıtkan görevi görür ve elektron ulaşım zincirinde önemli olan bazı protein komplekslerin etkinliğini stabilize edip proteinleri birbirlerine yapıştırmaktadır (24). Kardiyolipin, dört yağ asit kuyruğundan oluştuğu için çift fosfolipiddir. Çoğu lipidler endoplazmik retikulumda yapılırken, kardiyolipin iç mitokondriyal membran matriksi tarafından yapılmaktadır. Antikardiyolipin (AKL), hücrelerdeki kardiyolipine karşı gelişen antikordur. AKL antikorlarının patojenik mekanizması tam olarak bilinmemektedir. AKL antikorlarının varlığı ile ilişkili klinik komplikasyonlar AFS olarak bilinmektedir. Venöz ve arteriyel tromboz, trombositopeni, spontan abortus, ölü doğum ve prematüre doğumlar, santral sinir sisteminin tutulumu (baş ağrısından serebral tromboza kadar), kemik nekrozunun erken belirtileri ve pulmoner hipertansiyon ile seyredebilir. Kardiyolipin antikorları hastalarda venöz ve arteriyel tromboz gelişmesinde risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Miyokardiyal veya serebral enfarktüs geçiren hastalarda antikardiyolipin antikorlarının yüksek titrede olması, daha ileri vasküler komplikasyonlar için yüksek riski işaret etmesi yanında, klinik durum ve prognozun gözden geçirilmesinde de önemlidir. Koroner arter hastalarında antikardiyolipin antikorların varlığının miyokard hasarı için bir marker ve tekrarlayan kardiyovasküler tromboembolik olaylar için de bir risk faktörü olup bu antikorların varlığı ile miyokard enfarktüsü ve kardiyak ölüm oranının arttığı gösterilmiştir (25). LDL kolesterol AKL'nin trombojenik hedefini oluşturup mikroemboli ve vasküler oklüzyona yol açmaktadır (26).

## **Antifosfolipid Antikorları İçin Analizler**

Antifosfolipid antikorlar için geleneksel testler, lupus antikoagülanı için pıhtılaşma analizleri ve AKL antikorlar için enzime bağlı immünosorbent analizleridir (ELISA). Bu iki metot arasında kısmen uyuşma vardır. AKL antikorlu hastaların %50'sinin lupus antikoagülanına sahip olmasına rağmen lupus antikoagülanlı hastaların %80'i AKL antikorlarına sahiptir. Lupus antikoagülanı ilk olarak 1952'de Conley ve Hartmann tarafından tanımlanmıştır. Lupus antikoagülanı, fosfolipide bağlı koagulasyonu engeller, bu yüzden APTT (activated partialtromboplastin time) ve RVVT (Russell viper venom time) sürelerinde uzama olabilir. Lupus antikoagülan analizlerinin sınırlamaları vardır çünkü onlar heparin ve varfarinle birbirine karıştırılır ve titre ölçmek için güncel bir metot yoktur.

Kardiyolipin, AFS'yi test etmede kullanılan fosfolipid antijendir. Bu fosfolipid en çok mitokondriyal zar da bulunur ve bunun antikorları AFS'li hastalarda sıkça görülen sifiliz için yalancı pozitif venereal disease reference laboratory (VDRL) testinden sorumludur. İlk ölçücü AKL antikor testi 1983'te Hammersmith hastanesinde Haris tarafından bulunmuştur; bu katı fazlı radyoimmün analiz daha sonra uygulaması daha kolay ve güvenilir olan ELISA'ya dönüşmüştür. ELISA ile bakılan AKL antikor düzeyi, tromboembolizm riskinde olan hastalar için lupus antikoagülan analizlerinden daha spesifiktir. Bunun sebebi AKL antikorları aynı zamanda çeşitli trombotik olmayan durumlarda da bulunabilir (örneğin, fenotiyazin, hidralazin, fenitoin veya valproat alan ve sifiliz, Lyme hastalığı, hepatit C ya da human immun deficiency virus (HIV) enfeksiyonu olan hastalarda). Bu antikorlar aynı zamanda normal popülasyonun bir kısmında belki de yaygın viral enfeksiyonlara cevap olarak bulunabilir. Bu gruplarda bulunan AKL antikorları genellikle çok az tromboz riski taşırlar ve muhtemelen düşük titrelerde dir. Kanıtlar bu benin AKL antikorların immunolojik olarak tromboz ve AFS ile ilgili patojenik AKL antikorlarından ayrılabilceğini gösterir. B2-glikoprotein I (B2-GPI), 50 kd fosfolipid bağlı plazma glikoproteindir ki bu komplement kontrol protein ailesinin bir üyesidir. Patojenik AKL antikorları bağlanma için B2-GPI'ye bağlıdır. Aslında, AFS'li hastaların kanlarında ELISA ile tespit edilen AKL antikorları kardiyolipini fark etmezler ama B2-GPI'daki epitoplara bağlanmayı tercih ederler. Aksine benin AKL antikorları kardiyolipine direkt bağlanırlar ve bağlanma için B2-GPI'ye bağımlı olmazlar. Anti B2-GPI antikorları bu iki grubu ayırt etmede yardımcı olurlar. Antikor bağlamada B2-GPI ve fosfolipidin kesin rolü tartışılmaktadır. Hipotezlerden bir tanesi yüzeye bağlı B2-GPI biçimsel bir değişim altına girer ve belli AKL antikorlar neoepitoplara bağlanırlar. Daha muhtemel bir olasılık da şudur; Anti B2-GPI antikorların düşük benzerliğe sahip olmalarına rağmen, iki ya

da çok değerlikli bağlanma, ELISA'da tespit edilebilen zar üstündeki konsantrite olmuş antijenin immobilizasyonundan kaynaklanır. En çok trombozla karıştırılan antikardiyolipin antikor izotipi IgG2'dir, oysa enfeksiyonla alakalı benin AKL'ler tipik olarak IgG1 ve IgG3'lerdir. Son zamanlardaki veriler AKL antikor titresinin ölçümünün kliniksel olarak önemli olduğunu öne sürer çünkü titre, trombo-okluziv olay riskiyle ilişki içindedir (27).

## **DOPPLER EKOKARDİYOĞRAFİK DEĞERLENDİRME**

### **Nabız Dalga Doppler ile Mitral Kapak Akımının Değerlendirilmesi**

Sol ventrikül doluş şekilleri, nabız dalga doppler mitral akım velosite kayıtları kullanılarak değerlendirilir. Mitral akım değerlendirilmesinde kullanılan dört faydalı değişken şunlardır; diyastolik erken doluş zirve velositesi (E), diyastolik geç doluş zirve velositesi (A), E dalgasının deselerasyon zamanı (EDZ) ve A dalga süresidir (A-süre). Normal mitral akım velosite eğimleri, yüklenme durumları, yaş ve kalp hızı gibi durumlardan etkilenmektedir. Normal yaşlanma ile LV relaksasyonu yavaşlar ve böylece E'de tedrici azalma ve A' da artış meydana gelir. Altmış yaşlarında E ve A dalgaları yaklaşık olarak eşit hale gelir. Bu nedenden dolayı insanların çoğunluğunda normal E/A oranı 0.75-1.5 olarak kabul edilir. Erken doluşun deselerasyon zamanı erken diyastoldeki uyumu yansıtır. EDZ'nin normal değeri 220 msn'den düşük olmalıdır (28,29) (Şekil 1,2). Diyastolik fonksiyon bozukluğunun evrelerine ilişkin veriler Tablo 3'de özetlenmiştir.

### **Diyastolik Fonksiyon Bozukluğunun Evreleri**

**Uzamış Gevşeme (Evre 1):** Uzamış gevşemeye neden olan tipik örnekler; sol ventrikül hipertrofisi, hipertrofik kardiyomiyopati ve miyokard iskemisi. Uzamış gevşeme örneğinde İVRT ve EDZ uzar. E hızında azalma, A hızında artma olur ve E/A oranı 1'den küçüktür. A hızındaki artma atrium katkısının arttığının göstergesidir. E/A oranı 1'den küçük olduğunda daima bozulmuş ve uzamış gevşeme vardır, ancak ileri yaş için bu durum fizyolojiktir (Şekil 1,2). Uzamış gevşeme örneğinde pvd (pulmoner ven diyastolik dalgası) E dalga hızı gibi azalır, pvs (pulmoner ven sistolik dalgası) ise artar ve sonuçta pvs/pvd oranı artar. Pva dalga hızı ve süresi genellikle normaldir, ancak sol ventrikül diyastol sonu basıncı yükseldiğinde artmaya başlar. Kalp kateterizasyonu ile eş zamanlı yapılan çalışmalarda, LV diyastol sonu basıncı bu evrede normal değerlerde bulunmuştur (30).

**Yalancı normal Patern (Evre 2):** Uzamış gevşeme örneğinin görüldüğü grade 1 diyastolik fonksiyon bozukluğundan daha ileri diyastolik fonksiyon bozukluklarına geçişte, mitral giriş akım nabız dalga doppler analizinde, normal diyastolik doluş örneğine benzeyen kayıtların alındığı bir dönemle karşılaşılır. E/A oranı 1 ile 1.5 arasındadır ve EDZ normaldir (yani 150 ila 200 msn arasındadır). Bu durum sol atrium basıncındaki orta düzeyde olan artışın, gevşeme bozukluğuna eklenmesi ile oluşur. Burada yalancı normal örnekte LV doluş basıncı normalin üst sınırlarını aşmış olup genelde bu değer 15 mmHg'nın üstü olarak belirlenmiştir.

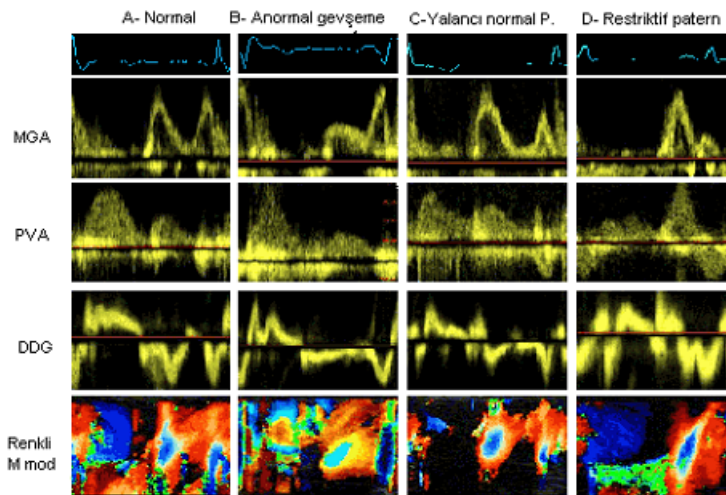
Yalancı normal örneğin, normalden ayrılması oldukça önemlidir. Bu noktada en önemli yardımcılarından biri pulmoner ven akımı nabız dalga Doppler eğrisidir. Sol atriyum doluş basıncındaki artma durumunda pvS dalga hızı azalır, pvD dalga hızı artar ve pvS/pvD oranı tersine döner, pva dalga hızında artma ve süresinde uzama olur. Hastalarda LV anormal boyutları, sistolik fonksiyon bozukluğu veya artmış duvar kalınlığı ile birlikte tespit edilen normal E/A oranı sol atriyum basıncı ile maskelenen bozulmuş gevşemeden şüphelenmemizi sağlayabilir. Ayrıca ayırımın yapılabilmesi için ön yükü düşürücü veya yükseltici çeşitli testler geliştirilmiştir. Valsalva manevrası ve nitrogliserin, yalancı normal örnekte altta yatan sol ventrikül gevşeme bozukluğunu ortaya çıkarabilir. E hızında anlamlı derecede düşme olur, A hızında düşme olmaz veya artma vardır ve sonuçta E/A oranı 1'in altına iner. Böylece yalancı normal örnek uzamış gevşeme örneğine döner. Oysa ki gerçek normal örnekte E ve A hızlarında birlikte, orantılı bir düşüş meydana gelir ve E/A oranı 1-2 arasında seyreder (31).

**Geri Dönüşümlü Restriktif Patern (Evre 3):** Restriktif diyastolik doluş terimi veya restriktif fizyoloji, restriktif kardiyomyopatiden ayrılmalıdır. Restriktif fizyoloji sol ventrikül kompliyansında azalma ve sol atriyum basıncında belirgin artış yapan herhangi bir kalp hastalığı sonucu görülebilir. Sol atriyum basıncında meydana gelen artış sonucunda mitral kapak daha erken açılır. İVRT kısalır ve büyük bir başlangıç mitral giriş basınç farkı ile yüksek E hızı gelişir. LV'nin gevşemesinin bozulmuş olması nedeniyle erken diyastolik basınç hızlı bir artış gösterir. Sol atriyum ve sol ventrikül basınçları erkenden eşitlenir ve bu da kısa bir EDZ'ye neden olur. Atriyal kasılma sol atriyum basıncını artırır, ancak A hızı ve süresi kısadır, çünkü sol ventrikül basıncı önceden hızlı bir şekilde yükselmiştir. Sol ventrikül diyastolik basıncı belirgin yükseldiğinde, diyastol ortasında veya atriyal gevşeme anında diyastolik mitral kaçak görülebilir. Sonuçta restriktif fizyoloji; artmış E hızı (>1m/sn), azalmış A hızı (A<E) ve kısalmış EDZ (<160) ve İVRT (<70 msn) ile karakterizedir. Tipik

olarak E/A oranı 2'den büyüktür. Bu dönemdeki bulgular testlerle geri çevrilebilir olduğundan geri dönüşümlü restriktif örnek olarak adlandırılır (31).

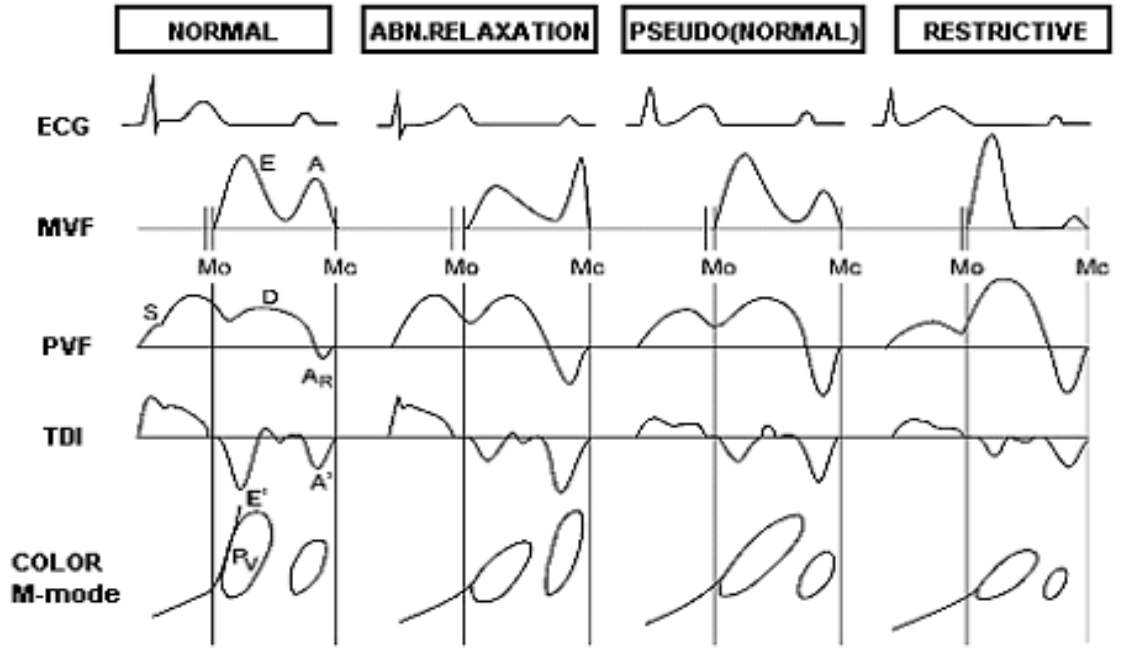
**Geri Dönüşümsüz Restriktif Patern (Evre 4):** Mevcut kalp hastalığının ilerlemesi, LV kompliyansının daha da azalması ve sol atriyum basıncındaki artış sonucu saptanan bulgular testlere cevap vermez hale gelir. Geri dönüşümsüz restriktif örnek olarak adlandırılan bu dönem evre 4 diyastolik fonksiyon bozukluğunu gösterir. Bu bulgu sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğuna bağlı olmaksızın kötü prognozun işaretidir ve New York Kalp Derneği'nin (NYHA) kalp yetersizliği fonksiyonel sınıflamasına göre sınıf 4 ile uyumludur. Restriktif örnekte doluş basıncı çeşitli çalışmalarda 25 mmHg 'nın üzerinde tespit edilmiştir.

Geri dönüşümsüz restriktif örnekte, yüksek sol atriyum basıncı, belirgin olarak azalmış LV kompliyansında hızlı ve kısa süreli yükselişe neden olur ve yükselen LV basıncı A hızının ileri derecede azalmasına neden olur. Aynı zamanda artmış ard yük nedeniyle pva ters akımının kaybolduğu da görülür. Bu dönemde atrium fibrozuna bağlı atrium fonksiyon bozukluğu ve atriyal sistolik yetersizlik tespit edilmiştir. Bazen sağlıklı gençlerde hızlı gevşeme ve hızlı emme nedeniyle yüksek LV doluş basınçlı restriktif örneği taklit eden örneklere rastlanabilir (32,33).



**A:** Normal, **B:** Evre 1 diyastolik fonksiyon bozukluğu, **C:** Evre 2 diyastolik fonksiyon bozukluğu (yalancı normal), **D:** Evre 3-4 diyastolik fonksiyon bozukluğu (Restriktif patern), **MGA:** Mitral giriş akımı, **PVA:** Pulmoner ven akımı; **DDG:** Doku Doppler görüntüleme

**Şekil 1. Normal ve diyastolik fonksiyon bozukluğu evreleri (32)**



MVF: Mitral giriş akımı; PVF: Pulmoner ven akımı; TDI: Doku Doppler görüntüleme mitral anulus hızı; Color M-mode: Renkli M mod görünümü.

**Şekil 2. Normal ve diyastolik fonksiyon bozukluğu evreleri diyagram ile gösterilmiştir (33).**

**Tablo 3. Kanada birliği kılavuzuna göre diyastolik fonksiyon bozukluğunda Doppler incelemesi (33)**

	E/A	EDZ(msn)	pvS/pvD	IVRT	AR(m/sn)	AR-A(msn)
Normal	1-2	150-200	$\geq 1$	70-90	$< 0.35$	$< 20$
Evre 1 uzamış gevşeme	$< 1$	$> 200$	$\geq 1$	$> 90$	$< 0.35$	$< 20$
Evre 2 psödonormal	1-2	$> 200$	$\geq 1$	$< 90$	$\geq 0.35$	$\geq 20$
Evre 3 restriktif geri dönüşümlü	$> 2$	150-200	$0.5 < 1$	$< 70$	$\geq 0.35$	$\geq 20$
Evre 4 restriktif geri dönüşümsüz	$> 2$	$< 150$	$< 0.5$	$< 70$	$\geq 0.35$	$\geq 20$

A: Transmitralatriyal sistolik pik velosite; AR: Pulmoner ven pikatriyal sistolik ters akım velositesi; AR-A: Pulmoner ven pikatriyal sistolik ters akım dalgası ile transmitralatriyal sistoli sırasında oluşan dalgalar arasındaki fark; E: Transmitral erken diyastolik pik velosite; EDZ: Transmitral erken diyastolik dalgasının deselerasyon zamanı; pvS: Pulmoner venöz akım pik sistolik velosite; pvD: Pulmoner venöz akım pik diyastolik velosite.

## **Doku Doppler Görüntüleme**

Bu yöntem myokarttan yansıyan Doppler sinyallerine dayanarak kalp siklusu sırasında miyokard hareketinin kantitatif olarak değerlendirilmesi prensibine dayanmaktadır. İlk kez 1989 yılında Iseaz ve ark. (31) tarafından tanımlanmış, 1992 yılında da Mc Dicken ve ark. (32) tarafından klinik kullanıma sokulmuştur. Miyokardın hareketi yüksek genlikte ve düşük hızda sinyallerin yansımaya yol açarken bunun tersine eritrositlerin hareketi düşük genlikte ve yüksek hızda sinyallere neden olur. Klasik Doppler incelemelerinde kan akım hızının ölçülmesi amaçlandığından dokulardan yansıyan sinyallerin değil, eritrositlerden yansıyanların kaydedilmesi gerekir. Geleneksel ultrason cihazlarında düşük hızdaki sinyalleri ortadan kaldırmak için yüksek geçiş filtreleri kullanılmakta, eritrositlerden yansıyan sinyallerin genliğini artırmak için de gain ayarı yüksek tutulmaktadır. Doku Doppler Görüntüleme (DDG) için yüksek geçiş filtrelerinin devre dışı bırakılması ve gain ayarının azaltılması yeterlidir. Miyokardın ortalama hareket hızının belirlenmesinde standart otokorelasyon yöntemi kullanılır ve bilgiler iki boyutlu ya da M mod formatında renklerle ifade edilir. Miyokard hareketi transdusere doğru ise kırmızı, transduserden uzaklaşıyorsa mavi renktedir. Rengin parlak olması hareket hızındaki artışı yansıtır. Miyokard hareketiyle ilgili veriler spektral nabız Doppler formatında da gösterilebilir ve miyokarda ait Doppler parametreleri ölçülebilir. Tipik bir spektral görüntüde sistol sırasında sol ventrikülün merkezine yönelen bir sinyal (TDIs) ve diyastol sırasında merkezden uzaklaşan iki farklı sinyal; Em: erken diastolde, Am: geç diastolde gözlenir. İzovolümetrik kasılma ve gevşeme dönemlerinde başka sinyaller de kaydedilmektedir (33, 34).

**Doku Dopplerin kullanım alanları:** İstirahat ve stres testi sırasında LV sistolik fonksiyonunun değerlendirilmesi: Çeşitli ekokardiyografik inceleme konumlarında (genellikle apikal dört boşluk ve iki boşluk konumları) örnek volüm 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 verilerin ortalaması alınır. DDG görüntü kalitesinin kötü olmasından çok fazla etkilenmez. Ayrıca bu yöntemle endokard sınırları da daha iyi belirlenebilmektedir. Bu özellikleri ve kantitatif değerlendirmeye olanak tanınması DDG'nin yalnızca istirahatte değil, stres testi sırasında da kullanılmasını sağlamaktadır. DDG; LV'nin diyastolik fonksiyonunun bölgesel ve genel olarak incelenmesi diyastolik zaman aralıklarının ölçümü, farklı inceleme konumlarından elde edilen hız değerlerinin yorumlanması diyastolik

fonksiyonların bölgesel ve genel olarak değerlendirilmesinde yarar sağlar. DDG ile elde edilen sonuçların ön yükten etkilenmemesi diyastolik fonksiyonların yorumlanmasında bir avantaj olarak belirtilmektedir.

**Doku Doppler görüntülemenin avantajları:** 1-Transduser 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 üç dinamiği olan hız, ivme ve yer değiştirme DDG ile kantitatif olarak ölçülebilir.

3-Nabız dalga DDG'nin yüksek zamansal rezolüsyonu nedeniyle hem sistolik hem diyastolik hemodinamik olayları kantitatif olarak analiz edebilir.

4-Miyokardın hem genel hem de segmental sistolik ve diyastolik fonksiyonları kantitatif olarak değerlendirilebilir.

5-Ön yük değişikliklerinden etkilenmez (31-35).

**Doku Doppler görüntülemenin dezavantajları:** 1-Farklı segmentlerden aynı anda kayıt alınamaması

2-Miyokardiyal Doppler hızları, kalbin hareketinden ve akinetik komşu segmentin hareketinden etkilenebilmektedir.

3-Kalbin rotasyon hareketinden etkilenebilmektedir.

4-En önemli dezavantajı açığa bağımlı olmasıdır.

5-Belirgin duvar hareket bozukluğu varlığında bulgular olumsuz etkilenebilmektedir. Bu durumda dört bazal segmentin ortalamasının alınarak değerlendirilmesi uygun bir yaklaşım olacaktır.

6- Belirgin intraventriküler iletim bozukluğu olması hatalı sonuçlara neden olabilir (31-35).

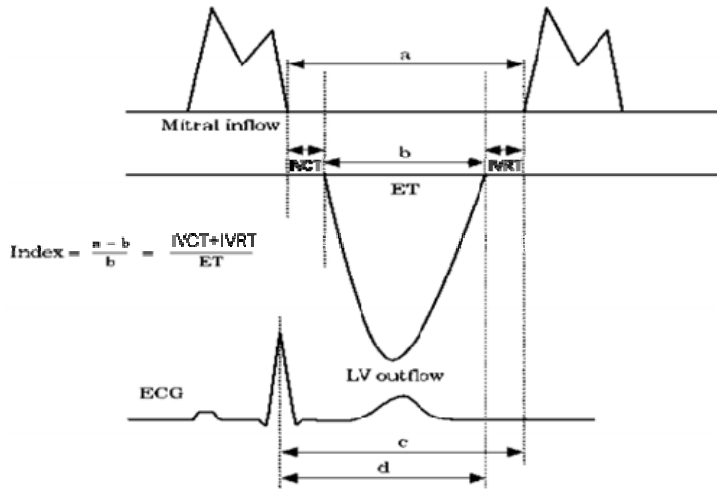
**Miyokard performans indeksinin ölçümü:** Sistolik ve diyastolik bozuklukları genellikle birlikte görülmelerine rağmen, sistolik ve diyastolik ölçümleri birleştiren çok az Doppler ekokardiyografik değişken vardır. Son zamanlarda sistolik ve diyastolik performans birleştiren yeni bir Doppler ekokardiyografik indeks üzerinde durulmuştur. Bu indeks ilk defa Tei ve ark. (36) tarafından kullanılmış, sol ventrikülün sistolik ve diyastolik fonksiyonları noninvaziv olarak tahmin edilmeye çalışılmıştır. MPI, IVRT ve IVCT toplamının ET'ye oranı

olarak tanımlanmıştır. İndeksin normal değeri sol ventrikül için  $0.39 \pm 0.05$  ve sağ ventrikül (RV) için  $0.28 \pm 0.04$  olarak bulunmuştur (40). Sağ ve sol ventrikül indeksleri; normal kişileri, idiyopatik dilate kardiyomyopati, kardiyak amiloidozlu ve primer pulmoner hipertansiyonlu kişilerden ayırt edebilir (37-39). Sol ventrikül indeksinin idiyopatik dilate kardiyomyopati hastalarda (41) RV indeksinin de primer pulmoner hipertansiyonlu hastalarda (42) kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Hemodinamik parametrelerin eldesindeki zorluğa karşın MPI transmitral Doppler analizinden kolayca elde edilir ve zamanla basınç değişimi (dp/dt), gibi değerlerle arasında uyumlu ilişki bulunmuştur (43). MPI hem LV sistolik kontraksiyon hem de diyastolik gevşeme periyodlarını içerisine almaktadır (44). İnvaziv ölçümlerle yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda MPI ile dp/dt arasında yüksek korelasyonlar tespit edilmiş ve miyokardiyal sistolik ve diyastolik disfonksiyon durumunda izovolumetrik zaman intervallerinde uzama ve ejeksiyon zamanında kısalma meydana geldiği gösterilmiştir (38,39,41,43). Lax ve ark. (45), KAH olan ve olmayan vakalarda MPI ile ejeksiyon fraksiyonu arasında anlamlı korelasyon tespit etmiş ve özellikle ekojenitesi iyi olmayan hastalarda MPI'nden yararlanılabileceğini göstermişlerdir. MPI'nin ön ve ard yük, örnek volümün yeri, yaş ve ritimden önemli derecede etkilenmeyişi ve sol ventrikülün gerek sistolik gerekse diyastolik fonksiyonlarına işaret etmesi, ayrıca ölçümün kolaylığı önemini arttırmaktadır (46-49). Ekokardiyografik olarak M-mod ve iki boyutlu inceleme sistolik fonksiyonlar hakkında anlamlı bilgi verirken, Doppler incelemeleri daha çok diyastolik fonksiyonlar üzerine yoğunlaşmaktadır. Aynı şekilde invaziv incelemelerde sistolik ve/veya diyastolik tanı kriterleri yakın bir beraberlik göstermemektedir. Ancak her iki fonksiyon bozukluğunun zaman zaman iç içe girmesi ve birbirinin tanınmasını zorlaştırmaları, bu iki fonksiyonun daha iyi tanınması gerektiğini ve birbirinden bu kadar uzak antiteler olmadığını açıkça göstermektedir. Bu nedenle MPI'nin, IVCT ve IVRT ile doğru, ET ile ters orantılı olmak üzere hem diyastolik ve hem de sistolik fonksiyonlardan etkilenmesi önemini arttırmaktadır (Şekil 3).

Miyokard performans indeksi üç bileşenden oluşmaktadır. Bu üç bileşenden izovolumetrik kasılma zamanı (IVCT), atrioventriküler kapakların kapanıp, semilunar (aort ve pulmoner) kapakların açılmasına kadar devam eder. Bu dönemde LV içi basıncı çok hızlı bir şekilde artarak, aort basıncını yakalayınca kadar devam eder. Yüzey EKG'sinde R dalgasının zirve yaptığı dönem (intriksikoid dönem) başlangıç dönemidir. Bu dönemde ventrikül içindeki hacim sabittir. Sol ventrikül içi basınç, diyastol sonu basınç olan 10-15 mmHg'dan 90-100 mmHg'a kadar yükselmektedir. Böylece, bu dönemde ventriküllerde

kasılma olduğu halde boşalma olmamaktadır. Ultrastrüktürel olarak aktin miyozin kenetlenmesi bu dönemde maksimumdadır. Sitoplazmik kalsiyumun en fazla kullanıldığı dönemdir. Ventrikül içi basınç aort basıncını geçtiği anda aortik kapakların açılması ile bu dönem sona ermektedir. Bu dönem, sol ventrikül miyokard kasılma kusuru, azalmış önyük gibi kalbin performansını etkileyen durumlarda uzamaktadır. Izovolümetrik kasılma döneminden sonra ET başlamaktadır. Semilunar kapakların açılmasıyla başlar. Bu dönemde sol ventrikül içi ve aort içi basınç yükselmeye devam eder. Zirve yaparak düşmeye başlar. Bu dönem sistolik fonksiyonlar hakkında en iyi bilgiyi veren dönemdir. Geleneksel ekokardiyografik yöntemlerde, M mod kullanılmakta, hesaplama yapılırken 100 mm/sn'lik kayıt hızı ile yazdırılarak kapağın açılma ve kapanma dönemleri arasındaki horizontal mesafe hesaplanmaktadır. Yeni yöntem olan MPI'de ise sol ventrikülün apikal uzun aks konumunda iken aortik kapakların hemen altında ventrikül çıkış yoluna konulan örnek volüm ile sol ventrikülün ET kayıtları alınır. Sistolik fonksiyon bozukluğu geliştiğinde ejeksiyon zamanı kısalmaktadır. Çünkü bu dönemi belirleyen en önemli faktör kalbin kasılma elemanlarının doğal özelliğidir. Bu dönemde kalbin kasılma komponentlerinin hepsinin ayrı ayrı önemi mevcuttur. Kısaca göz atacak olursak; intrastoplazmik kalsiyum içeriği, miyokard hücre zarının sempatik uyarılara duyarlılığı, kalsekuestrin konsantrasyonu, endoplazmik retikulum kalsiyum Adenozin trifosfataz (ATPaz) aktivitesi gibi komponentler yer almaktadır. Tüm bu faktörlerin optimum katılımı ile normal düzeyde kardiyak performans sağlanmaktadır. Bu yöntemin en büyük eksikliği atriyal fibrilasyondaki hastalarda kullanılamamasıdır. Atriyal fibrilasyonda atriyal A dalgası mevcut olmadığı için kalbin diyastol sonrası izovolumetrik kontraksiyon zamanına geçişi henüz tespit edilememektedir. MPI'nin üçüncü bileşeni olan IVRT, diyastolik fonksiyonda en önemli parametrelerden biridir. Kontraktil elementlerin çözülmesi miyofibrillerin kasılma öncesi uzunluğa dönmesi, yani miyokardın gevşemesidir. Son derece aktif bir dönem olup, enerji bağımlıdır. Sodyum, potasyum ve kalsiyum pompalarının enerji sarfederek çalışmaları ile yapılabilmektedir. İlk gevşeme aslında sistolde başlamıştır ve bu nedenle sistolik gevşeme adını alır. Diyastolik doluşun ilk 1/3'lük dönemine kadar da devam eder. Geçmişte bununla ilgili çalışmalar yapılmış bu dönemi ifade eden çeşitli parametreler ortaya konmuştur. Girişimsel bir yöntem olan katater ile dp/dt hesaplanması bunlardan birisidir. Sol ventrikül volümü sabit kalmak kaydı ile aortik kapağın kapanmasından, mitral kapağın açılmasına kadar geçen süreye eşittir. Bu süre fono ile kaydedilen aort kapak kapanması ile M mod ile kaydedilen mitral kapak açılımı arasındaki süre olup nabız dalga Doppler yolu ile aort ileri akımın bittiği noktadan mitral diyastolik

akımın başladığı nokta arası olarak da belirlenir. Aort kapağın kapanması ve mitral kapağın açılması üzerine etkili bütün faktörlerden etkilenir. Sol ventrikül basıncındaki azalma etken faktörlerden en önemlisidir. Düşük aort diyastolik basıncı veya yüksek sol atrium basıncı gevşeme hızından bağımsız olarak bu süreyi etkileyerek kısaltırlar. Miyokard iskemisinin en erken bulgusu bu dönemin uzamasıdır. Sitoplazmik kalsiyumun sarkoplazmik retikuluma alınması gerekmektedir. İskemi nedeni ile hücre içinde yeterince üretilip kullanılmayan ATP, zaman içinde gelişen laktik asit birikimi, bu işlevi kısıtlamakta, kasılma elemanlarının birbirinden ayrılma dönemini uzatmaktadır. Bu durumdan sadece iskemi değil, aynı zamanda hipotiroidizm, hipertansiyon, miyokardın doğuştan getirdiği viskosite özelliği de sorumlu olmaktadır. Aort kapağın kapanması ve mitral kapağın açılması üzerine etkili bütün faktörlerden etkilenir. Sol ventrikül basıncındaki azalma etken faktörlerden en önemlisidir. Düşük aort diyastolik basıncı veya yüksek sol atrium basıncı gevşeme hızından bağımsız olarak bu süreyi etkileyerek kısaltırlar (36-43).



IVRT: izovolümetrik relaksasyon zamanı; IVCT: İzovolümetrik kontraksiyon zamanı; ET: Ejeksiyon zamanı; ECG: Elektrokardiyografi; LV: Sol ventrikül.

**Şekil 3. Miyokard performans indeksinin ölçümü: a değeri AV kapakların kapanmasından açılışına kadar geçen süredir. c değeri ise R dalgasının üst ucundan AV kapağın açılmasına kadar geçen süredir. Ejeksiyon zamanı (b değeri) semilunar kapaktan geçen akım süresidir. d değeri ise en yüksek R dalgasının tepesinden ejeksiyon zamanının sonuna kadar olan süredir. MPI şu şekilde hesaplanır:  $MPI=(a-b)/b$ . IVRT, ventrikül ejeksiyonunun bitiminden ventriküler doluşun başlamasına kadar geçen süredir.  $IVRT= c-d$  formülü ile hesaplanır. IVCT, ventrikül doluşun bitiminden ventrikül ejeksiyonunun başlamasına kadar geçen süredir.  $IVCT=(a-b)-IVRT$  formülü ile hesaplanır. Ventrikül fonksiyonunu değerlendirmeye yarayan MPI izovolümetrik zaman aralıklarının toplamının ejeksiyon zamanına oranıdır  $MPI = (IVCT + IVRT) / ET$ .**

### **Miyokard Performans İndeksinin Avantajları:**

- RV ve LV fonksiyonlarını değerlendirmek için kullanılabilir (37-39).
- Sistolik ve diyastolik performansı gösterir (44).
- Ekokardiyografik olarak elde edilmesi kolay ve gözlemciler arası değişkenliği düşük olduğu için herkes tarafından kullanılabilir bir parametredir (36).
- Arteriyel kan basıncından etkilenmez (39).
- Kalp hızı 50 ile 120 atım/dk arasında ise düzeltme gerekmez (36,40,51).
- Sol ventrikül kitle indeksi için önyükten etkilenme normal kişilerde minimal olmasına karşın fonksiyon bozukluğu olanlarda hiç yoktur (52).
- Ventrikül geometrisine bağlı değildir (52).

### **Miyokard performans indeksinin dezavantajları:**

- Kalp hızının 120/dk üzerinde olması durumunda güvenilirliği belli değildir.
- Atriyal fibrilasyonlu hastalarda kullanımı test edilmemiştir.
- RV için ön yük ile ilişkisi henüz bilinmemektedir (52).

**Doku Doppler görüntüleme ile diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesi:** Doku Doppler görüntüleme ile saptanan diyastolik, miyokardiyal veya anuler doku Doppler trasesi, mitral giriş akımının ayna hayali şeklindedir. İlk hız piki erken miyokardiyal doluş hızını (Em), ikinci hız piki ise geç miyokardiyal doluş hızını (Am) yansıtmaktadır. DDG ventriküllerin diyastolik fonksiyonlarının bölgesel veya global olarak değerlendirilmesi mümkündür. Mitral kapak lateral anulustan ölçülen erken diyastolik hız, LV'ün global diyastolik fonksiyonunun bir göstergesidir. Gevşemenin girişimsel parametresi olan gevşeme zaman sabitesi (Tau) ile iyi bir korelasyon gösterir (53). Gevşeme bozukluğunda erken diyastolik hız 8 cm/sn altına iner (54). Global diyastolik fonksiyonu yansıtan mitral giriş akım nabız dalga Doppler hızları henüz değişmemişken DDG ile bölgesel diyastolik fonksiyon bozukluğu saptanabilmektedir (55,56). Diyastolik fonksiyon bozukluğu ilk olarak septumu etkilemektedir. Erken diyastolik anuler hız yaşla birlikte azalır, 60 yaşından sonra  $E/A < 1$  olmaktadır. Bu azalma septumda daha erken dönemde yaklaşık 40-50 yaşlarında meydana gelmektedir (57). Mitral akım nabız dalga Dopplerde olduğu gibi gevşeme bozukluğunda DDG'de E akım hızı azalır,  $E/A < 1$ , İVRT ve EDZ uzar. DDG de Em akım hızı diyastolik fonksiyon bozukluğunun ilerlemesi ile mitral giriş akım E hızında olduğu gibi normalize

olmaz, giderek azalır. Restriktif dolum örneğinde E akım hızı daha da azalmış olarak ölçülür (54-58).

Kalp yetersizlikli olguların yarıya yakınında, izole diyastolik fonksiyon bozukluğu sorumlu tutulmaktadır. Diyastolik fonksiyon bozukluğu iskemik kalp hastalığı, hipertansiyon ve kapak hastalıklarının patofizyolojisinde önemli bir yer tutmaktadır. EKO diyastolik fonksiyon bozukluğunun değerlendirilmesinde sıklıkla başvurulan girişimsel olmayan bir yöntemdir. Bu değerlendirme mitral giriş akımının geleneksel pulsed dalga Doppler incelemesi ile yapılmaktadır. Ancak geleneksel nabız dalga Doppler tekniği ön yük değişikliklerinden etkilenir. Diyastolik fonksiyon bozukluğunun derecesinin ilerlemesi ile ön yük artışına bağlı olarak mitral giriş akımına ait nabız dalga Doppler ölçümleri normalize olmakta diğer bir deyimle yalancı normal dolum örneği oluşmaktadır. Bu durumda pulmoner venöz akımların incelenmesi faydalı olabilir ancak bu akımlar her olguda net olarak elde edilemez. Yalancı normal dolum örneğinin gerçek normal dolum örneğinden ayrımında diğer bir yaklaşım ise valsalva manevrasıdır. Valsalva manevrasının sağlıklı yapılabilmesi için hasta uyumu gerekir. Genel durumu iyi olmayan veya entübe hastalarda manevra gerçekleştirilemez. Bu durumda başvurulabilecek diğer bir yöntem de DDG'dir. Nabız dalga Doppler ile ölçülen E akım hızı diyastolik fonksiyonun ilerlemesi ile giderek azalır. Yalancı normal dolum örneğinde mitral giriş akımı geleneksel nabız dalga Doppler trasesinde E hızındaki kompensatuvar artışa bağlı  $E/A > 1$  bulunur. Oysa DDG ile elde edilen  $E_m$  akım hızı diyastolik fonksiyon bozukluğunun ilerlemesi ile giderek azaldığı için  $E_m/A_m < 1$  bulunur.

Doku Doppler görüntüleme ile ölçülen erken diyastolik anüler hızın, özellikle sol ventrikül fonksiyon bozukluğu olgularda ön yük değişikliklerinden konvansiyonel nabız dalga Dopplere göre daha az etkilenmektedir (59). Ancak son zamanlarda yeni yapılan çalışmalar ışığında DDG'nin ön yükten etkilenip etkilenmediği konusu sorgulanmaya başlanmıştır (60-62). DDG konvansiyonel nabız dalga Doppler kadar olmamakla birlikte ön yük bağımlıdır. Özellikle sağlıklı kalplerde DDG diyastolik hızları ön yükten daha çok etkilenir (63).

Doku Doppler görüntüleme LV dolum basıncının tahmininde de kullanılabilir. Geleneksel nabız dalga Doppler ile ölçülen mitral giriş E akım hızı, hem gevşeme hem de sol atriyal basınçtan etkilenmektedir. DDG ile ölçülen  $E'$  akım hızı ise sol ventrikül gevşemesinin güvenilir bir indeksidir. Teorik olarak gevşemenin etkisi için düzeltme yapıldığında;  $E/E'$  oranı sol atriyal basıncı yansıtır (64,65). Dolayısıyla  $E/E'$  oranı girişimsel olarak saptanan sol ventrikül dolum basıncı ile iyi bir korelasyon gösterir (66). Mitral akım EDZ ve  $E/A$  oranı sol ventrikül dolum basıncının tahmininde kullanılabilir (67). Ancak LV ejeksiyon fraksiyonu

korunmuş olgularda bu parametreler (ejeksiyon fraksiyonu  $>50\%$ ) yanlış sonuç vermektedir (68). E/E' oranı ise ejeksiyon fraksiyonundan bağımsız olarak sol ventrikül diyastol sonu basıncı ile koreledir. E/E' $\geq 15$  olması  $100\%$  özgüllük ile LV dolum basıncının yüksek ( $>15\text{mmHg}$ ) olduğuna işaret etmektedir. E/E' $< 8$  olması ise  $85\%$  özgüllük ile sol ventrikül dolum basıncının normal ( $<10\text{ mmHg}$ ) olduğunu göstermektedir (69).

Yaşlılarda da sol ventrikül diyastol sonu basıncı normal olduğu halde E/E' $>10$  bulunabilmektedir (70). Sol ventrikülün erken dolum evresinde güçlü emme etkisine bağlı olarak sağlıklı genç insanlarda mitral akım geleneksel pulsed dalga doppler trasesinde restriktif dolum örneği görülebilir. Bu olgularda patolojik restriktif dolumdan farklı olarak DDG'de de E' akım hızı azalmamıştır ve E/E' oranı normal sınırlardadır. E' hızı ve E/E' oranı hem kardiyak hastalığı bulunanlarda hem de sağlıklı olanlarda kardiyak mortalitenin öngördürücüsüdür(71). Am sol ventrikül diyastol sonu basıncı ile ters ilişki gösterir. Am hızının  $<5\text{ cm/s}$  olmasının kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatışlar ve kardiyak ölümün öngördürücüsü olduğu gösterilmiştir (72,73).

**Doku Doppler görüntüleme ile sol ventrikül sistolik fonksiyonlarının değerlendirilmesi:** Mitral anülüsün M-mod EKO ile ölçülen longitudinal hareketinin sol ventrikülün global sistolik fonksiyonunu yansıttığı öteden beri bilinmektedir (78). Bölgesel sol ventrikül sistolik fonksiyonlarının değerlendirilmesi geleneksel olarak endokardiyal içe doğru hareket ve duvar kalınlaşmasının ölçümü ile gerçekleştirilmektedir (79). Sol ventrikül ejeksiyon fazı esnasında mitral anülüsün longitudinal kısalması, sol ventrikül sistolik fonksiyonun global bir göstergesi olarak kullanılmıştır (80). Deneysel ve klinik çalışmalar DDG ile ölçülen TDIs'nin sol ventrikülün global sistolik fonksiyonunun güvenilir bir indeksi olduğunu ortaya koymuştur (81,82).

Doku Doppler Görüntüleme, M-mod ölçümünden farklı olarak sadece hareketin amplitüdünü değil aynı zamanda hızı ve akselerasyonu ile ilgili bilgiler de verir. Endokardiyal sınırların belirlenmesine gerek olmadığı için LV volümlerine göre hesaplanan Simpson metodundan hızlı sonuç verir ve ölçümlerin tekrarlanabilirliği daha iyidir. Gulati ve ark.(82) anüler segmentlerin sistolik hız ortalaması ile LVEF arasında anlamlı pozitif ilişki olduğunu göstermişlerdir. Ortalama sistolik hızın  $5.4\text{ cm/sn}$ 'nin üzerinde olması, durumunda  $88\%$  duyarlılık ve  $97\%$  özgüllükle LVEF'nin  $50\%$ ' nin üzerinde olduğunu saptamışlardır.

Diyastolik kalp yetmezlikli olgularda global sistolik fonksiyonun göstergesi olan LVEF değişmeden bölgesel sistolik hızlar azalabilir (83). Hipertansif olgularda global sistolik

fonksiyon normal olduğu halde longitudinal sistolik hızları azalmaktadır (84). Sol ventrikül hipertrofisi ve miyokard iskemisi bulunmayan diyabetik olgularda LVEF normal olmasına rağmen DDG ile ölçülen longitudinal sistolik hızların azaldığı gösterilmiştir. Radyal sistolik hızlar ise normalden daha fazla bulunmuştur. Muhtemelen longitudinal kontraktilitedeki subklinik azalma, radyal kontraktilitedeki artışla kompanse edilmektedir (54,85).

## **GEREÇ VE YÖNTEMLER**

Çalışmada Romatoloji ve Kardiyoloji poliklinikleri ile EKO Laboratuvar verileri değerlendirildi. Son 10 yıldır poliklinik takibi olan hastalar çalışmaya alındı. Romatoloji polikliniğinde EKO yapılmış hastaların laboratuvar, klinik ve ekokardiyografik verileri analiz edildi. Kontrol grubu olarak primer ve sekonder yapısal kalp hastalığı olmayan kontrol amaçlı ya da atipik şikayetleri nedeniyle EKO yapılmış hastaların verileri analiz edildi. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji Bilim Dalı polikliniğinde takip edilen 1997 yılında düzeltilmiş ACR SLE sınıflaması kriterlerinden en az dördünü karşılamakta olan 280 hasta verisi tarandı, çalışma kriterlerine uygun 50 hasta çalışmaya alındı. Çalışmaya ilişkin etik kurul onayı Ek-1 de verilmiştir

### **Dışlama Kriterleri**

Koroner arter hastalığı

Kapak hastalığı

Yapısal kalp hastalığı

Diyabetes mellitus

Hipertansiyon

Herhangi bir nedene bağlı sekonder kalp hastalığı

Atrial fibrilasyon veya atrial flutter

İşlem esnasında sinüs taşikardisi

İşlem esnasında supraventriküler taşikardi

İşlem esnasında ventriküler taşikardi

Yaşı 18'den küçük hastalar

Yaşı 50'den büyük hastalar

Uygun hastalar bulunduktan sonra hastaların klinik verileri incelendi. Nörolojik, hematolojik renal tutulumları ve SLEDAI skoru değerlendirildi. Hastalığın süresi, kullandıkları ilaçlar kaydedildi. AKL pozitif ve negatif olarak iki gruba bölündü. EKO kayıtları retrospektif olarak değerlendirildi. EKO parametlerinde genel kardiyak yapı ve boyutları LVEF, duvar kalınlıkları, kapak yapıları değerlendirildi. Diyastolik disfonksiyon açısından nabız dalga Doppler ile E, A dalgaları ve E/A oranı değerlendirildi. Doku Doppler değerlendirmede; Em, Am, Es, As IVRT, IVCT, ET, TDIs, kaydedildi. MPI hesaplandı. RV fonksiyonları açısından triküspit lateral anulüs hareketi (TAPSE) değerlendirildi.

### **İstatistiksel Değerlendirme**

Verilerin istatistiksel değerlendirilmesi, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Bilgi İşlem Merkezi'ndeki S0064 Minitab Release 13 (Lisans No: wcp1331.00197) programları kullanılarak yapıldı.

İstatistiksel değerlendirmede farklı gruplara ilişkin verilerin karşılaştırılmasında, veriler normal dağılıma uyduğundan eşlenmemiş t testi kullanıldı. Gruplara ilişkin kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare testi, uygun durumda "Fisher's exact test" kullanıldı. Değişkenlerin birbirleriyle ilişkilerinin belirlenmesi için, pearson korelasyon testi uygulandı. İstatistiksel olarak  $p < 0.05$  anlamlı olarak kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmamıza 46 kadın, 4 erkek toplam 50 hasta ile 28 kadın, 2 erkek toplam 30 kontrol alındı. Hastaların yaş ortalamasının  $38.6 \pm 10$ , kontrol grubunun yaş ortalamasının ise  $35.9 \pm 8$  olduğu görüldü. Her iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı ( $p > 0.05$ ). AKL pozitif hastaların vücut kitle indeksi (VKİ)  $23.5 \pm 1.4$  olarak saptandı. AKL negatif hastaların VKİ  $23.07 \pm 1.1$ , kontrol ise  $23.4 \pm 1.3$  idi. Her üç grup arasında VKİ bakımından anlamlı farklılık saptanmadı ( $p > 0.05$ ). Çalışmaya alınan olgularının demografik özellikleri Tablo 4’de özetlenmiştir.

**Tablo 4. Demografik özellikler**

	AKL negatif SLE Hastaları (n=36)	AKL pozitif SLE Hastaları (n=14)	Kontrol Grubu (n=30)	p değeri
<b>Cins (K/E)</b>	33/3	13/1	28/2	0.87
<b>Yaş</b>	$37.6 \pm 10$	$38.2 \pm 9$	$35.9 \pm 8$	0.25
<b>VKİ</b>	$23.5 \pm 1,4$	$23.07 \pm 1,1$	$23.4 \pm 1,3$	0.91

E:Erkek; K:Kadın; n:Hasta sayısı; VKİ:Vücut kitle indeksi; SLE: Sistemik lupus eritematozus,

Eşleşmeli t testi.

### **Hasta Grubu İle Kontrol Grubunun Ekokardiyografi Parametrelerinin Karşılaştırılması**

Hasta grubunun EKO verileri kontrol grubunun EKO verileri ile karşılaştırıldı. E/E’ hasta grubunda  $5.6 \pm 0.7$  olarak bulunurken kontrol grubunda  $4.6 \pm 1.2$  olarak saptandı.

E/E'nün hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu görüldü ( $p<0.001$ ). TDIs hasta grubunda  $10.2\pm 1.4$ , kontrol grubunda  $11.5\pm 0.7$  olarak saptandı. Hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük olduğu görüldü ( $p<0.001$ ). LA hasta grubunda  $30.8\pm 1.9$  bulunurken kontrol grubunda  $28.8\pm 1.7$  idi. LA hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha büyük bulundu ( $p<0.001$ ). Diğer parametreler IVRT, IVCT, Es, Em,AS,Am E/A, TAPSE, LVEDÇ, LVESÇ, LVEF, septal duvar kalınlığı ve arka duvar kalınlığı açısından hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık saptanmadı. Hasta grubu ve kontrol grubunun EKO parametrelerinin karşılaştırılmasına ilişkin veriler Tablo 5'de özetlenmiştir.

**Tablo 5. Hasta grubunun ve kontrol grubunun ekokardiyografik parametrelerinin karşılaştırılması**

Parametre	Hasta grubu n:50	kontrol grubu n:30	p değeri
IVRT	82.7±7.7	85±15	0.362
IVCT	49.9±5.6	46.9±10.5	0.103
ET	278 ±25	284±12	0.191
MPI	0.39 ±0.03	0.40 ±0.06	0.121
E/A	1.39±0.19	1.29±0.31	0.096
E/E'	5.6 ±0.7	4.6 ±1.2	<0.001**
Es	0.12± 0.1	0.12 ±0.3	0.271
As	0.9 ±0.1	0.10 ±0.1	0.081
Em	0.14 ±0.1	0.14 ±0.3	0.93
Am	0.09 ±0.009	0.10 ±0.002	0.09
TDIs	10.2 ±1.4	11.5±0.7	<0.001**
TAPSE	2.4± 0.02	2,4 ±0.02	0.570
LA	30.8± 1.9	28.8 ±1.7	<0.001**
LVEDC	45.1± 3.2	46.2 ±5.04	0.751
LVESC	26.3± 2.8	27 ±3.9	0.080
LVEF	69.1 ±2.5	68.7± 3.8	0.624
Septal kalınlık	7.8 ±0.8	7.4 ±1.2	0.121
Arka duvar kalınlık	7.3± 0.7	7.4 ±1.1	0.595

**Am:** Lateral anulus doku Doppler geç sistolik velositesi; **AS:** Septal anulus doku Doppler geç sistolik velositesi; **Em:** Lateral anulus doku Doppler erken sistolik velositesi; **ES:** Septal anulus doku Doppler erken sistolik velositesi; **E/A:** Nabız dalga Doppler E dalgasının A dalgasına oranı; **ET:** Ejeksiyon süresi, **E/E':**Nabız dalga Doppler E dalgasının lateral anulus erken sistolik velositesine oranı; **IVRT:** İzovolümetrik relaksasyon zamanı; **IVCT:** İzovolümetrik kontraksiyon zamanı; **MPI:** Miyokard performans indeksi; **n:** hasta sayısı; **LA :** Sol atrium boyutu; **LVEDÇ:** Sol ventrikül diyastol sonu çapı; **LVESÇ:** Sol ventrikül sistol sonu çapı; **LVEF:** Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; **TAPSE:** Triküspit kapak lateral anulus hareketi; **TDIs:** Doku Doppler sistolik S velositesi, **VKI:** Vücut kitle indeksi.

Eşlenmemiş t testi, \* $p<0.05$ ; \*\*  $p<0.01$ .

## Antikardiolipin Pozitif ve Negatif Sistemik Lupus Eritematozus Hastalarının Ekokardiyografik Parametrelerinin Karşılaştırılması

Antikardiolipin pozitif ve negatif olan hastaların ekokardiyografik verileri karşılaştırıldı. TDIs, AKL pozitif olan grupta  $9.2 \pm 0.6$ , AKL negatif olan grupta  $10.5 \pm 1.4$  saptandı. TDIs, AKL pozitif SLE hastalarında, AKL negatif SLE hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük bulundu ( $p=0.021$ ). LA, AKL pozitif grupta  $32 \pm 1.2$ , AKL negatif grupta  $31 \pm 1.9$  saptandı. LA, AKL pozitif SLE hastalarında, AKL negatif SLE hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha büyük bulundu ( $p=0.031$ ). Diğer ekokardiyografik parametreler IVRT, IVCT, ET, MPI, E/E, E/A Es, As, Em, Am, TAPSE, LVEDÇ, LVESC, LVEF, septal duvar kalınlığı ve arka duvar kalınlığı açısından her iki grup arasında istatistiksel anlamlı düzeyde farklılık saptanmadı. Hasta gruplarının EKO parametrelerinin karşılaştırılmasına ilişkin veriler Tablo 6’da özetlenmiştir.

**Tablo 6. Antikardiolipin pozitif ve negatif Sistemik Lupus Eritematozus hastalarının ekokardiyografik parametrelerinin karşılaştırılması**

Parametre	Antikardiolipin antikor Negatif n:36	Antikardiolipin antikor Pozitif n:14	p değeri
IVRT	85.4 ±16	84.3 ±15	0.83
IVCT	47.0 ±10	46.8 ±9.8	0.90
ET	269±6.25	280.0± 24	0.55
MPI	0.43± 0.06	0.46 ±0.06	0.26
E/A	1.22±0.31	1.12±0.32	0.31
E/E’	5.5 ±1.1	5.8 ±1.1	0.44
Es	0.13 ±0.03	0.12 ±0.02	0.07
As	0.10 ±0.01	0.11± 0.01	0.11
Em	0.15± 0.03	0.13 ±0.03	0.60
Am	0.10 ±0.02	0.11 ±0.02	0.52
TDIs	10.5 ±1.4	9.2 ±0.6	<b>0.021*</b>
TAPSE	2.4± 0.3	2.2 ±0.3	0.11
LA	31± 1.9	32± 1.2	<b>0.031*</b>
LVEDC	46.2± 4.7	46.2 ±6.1	0.93
LVESC	27.6± 4.0	27.6 ±3.6	0.94
LVEF	68.7± 4.1	68.8± 2.9	0.92
Septal kalınlık	7.5± 1.3	7.2 ±1.2	0.36
Arka duvar kalınlığı	7.4 ±1.2	7.6± 0.9	0.53

**Am:** Lateral anulus doku Doppler geç sistolik velositesi; **AS:** Septal anulus doku Doppler geç sistolik velositesi; **Em:** Lateral anulus doku Doppler erken sistolik velositesi; **ES:** Septal anulus doku Doppler erken sistolik velositesi; **E/A:** Nabız dalga Doppler E dalgasının A dalgasına oranı; **ET:** Ejeksiyon süresi, **E/E’:** Nabız dalga Doppler E dalgasının lateral anulus erken sistolik velositesine oranı; **IVRT:** İzovolümetrik relaksasyon zamanı; **IVCT:** İzovolümetrik kontraksiyon zamanı; **MPI:** Miyokard performans indeksi; **n:** hasta sayısı; **LA :** Sol atrium boyutu; **LVEDC:** Sol ventrikül diyastol sonu çapı; **LVESC:** Sol ventrikül sistol sonu çapı; **LVEF:** Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; **TAPSE:** Triküspit kapak lateral anulus hareketi; **TDIs:** Doku Doppler sistolik S velositesi, **VKI:** Vücut kitle indeksi.

Eşlenmemiş t testi, \* $p<0.05$ ; \*\*  $p<0.01$ .

## **Antikardiolipin Pozitif Sistemik Lupus Eritematozus Hastaları ile Kontrol Grubunun Karşılaştırılması**

Antikardiolipin pozitif SLE hastaları ile kontrol grubunun EKO verileri karşılaştırıldı. AKL pozitif grupta E/E' değeri,  $5.8 \pm 1.1$ , kontrol grubunda  $4.6 \pm 1.2$  saptandı. E/E', AKL pozitif SLE hasta grubunda, kontrol grubuna göre istatistiksel düzeyde anlamlı olarak yüksek saptandı ( $p=0.013$ ). TDIs, AKL pozitif grupta  $9.2 \pm 0.6$ , kontrol grubunda  $10.2 \pm 1.4$  saptandı. TDIs, AKL pozitif SLE hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel düzeyde anlamlı olarak daha düşük bulundu ( $p=0.003$ ). LA, AKL pozitif grupta  $32 \pm 1.2$ , kontrol grubunda  $28.8 \pm 1.7$  olarak saptandı. LA, AKL pozitif SLE hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel düzeyde anlamlı olarak daha büyüktü ( $p=0.007$ ). Diğer ekokardiyografik parametreler IVRT, IVCT, ET, MPI, E/A Es, As, Em, Am, TAPSE, LVEDÇ, LVESÇ, LVEF, septal duvar kalınlığı ve arka duvar kalınlığı açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık saptanmadı. AKL pozitif grupta kontrol grubuna göre sistolik fonksiyon belirteçi TDIs kontrol grubuna göre daha düşük bulundu ( $p=0.003$ ). Diyastolik fonksiyon belirteçi olan LA ve E/E' oranı kontrol grubuna göre daha büyük olarak bulundu (sırasıyla  $p=0.007$  ve  $p=0.013$ ). AKL pozitif SLE hastaları ile kontrol grubunun EKO parametrelerinin karşılaştırılmasına ilişkin veriler Tablo 7'de özetlenmiştir.

**Tablo 7. Antikardiolipin pozitif Sistemik Lupus Eritematozus hastaları ile kontrol grubunun ekokardiyografik parametrelerinin karşılaştırılması**

Parametre	Antikardiolipin antikör Pozitif n:14	kontrol grubu n:30	p değeri
IVRT	84.3 ±15	85±15	0.87
IVCT	46.8 ±9.8	46.9±10.5	0.96
ET	280.0± 24	284±12	0.87
MPI	0.46 ±0.06	0.40 ±0.06	0.65
E/A	1.12±0.32	1.29±0.31	0.09
E/E'	5.8 ±1.1	4.6 ±1.2	<b>0.013*</b>
Es	0.12 ±0.02	0.12 ±0.3	0.87
As	0.11±0.01	0.10 ±0.1	0.37
Em	0.13 ±0.03	0.14 ±0.3	0.10
Am	0.11 ±0.02	0.10 ±0.002	0.11
TDIs	9.2 ±0.6	11.5±0.7	<b>0.003*</b>
TAPSE	2.2 ±0.3	2.4 ±0.02	0.09
LA	32± 1.2	28.8 ±1.7	<b>0.007*</b>
LVEDC	46.2 ±6.1	46.2 ±5.04	0.86
LVESC	27.6 ±3.6	27 ±3.9	0.91
LVEF	68.8± 2.9	68.7± 3.8	0.96
Septal kalınlık	7.2 ±1.2	7.4 ±1.2	0.65
Arka duvar kalınlığı	7.6± 0.9	7.4 ±1.1	0.43

**Am:** Lateral anulus doku Doppler geç sistolik velositesi; **AS:** Septal anulus doku Doppler geç sistolik velositesi; **Em:** Lateral anulus doku Doppler erken sistolik velositesi; **ES:** Septal anulus doku Doppler erken sistolik velositesi; **E/A:** Nabız dalga Doppler E dalgasının A dalgasına oranı; **ET:** Ejeksiyon süresi, **E/E':**Nabız dalga Doppler E dalgasının lateral anulus erken sistolik velositesine oranı; **IVRT:** İzovolümetrik relaksasyon zamanı; **IVCT:** İzovolümetrik kontraksiyon zamanı; **MPI:** Miyokard performans indeksi; **n:** hasta sayısı; **LA :** Sol atrium boyutu; **LVEDC:** Sol ventrikül diyastol sonu çapı; **LVESC:** Sol ventrikül sistol sonu çapı; **LVEF:** Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; **TAPSE:** Triküspit kapak lateral anulus hareketi; **TDIs:** Doku Doppler sistolik S velositesi, **VKI:** Vücut kitle indeksi.

Eşlenmemiş t testi, \*p<0.05; \*\* p<0.01.

### **Antikardiolipin Negatif Sistemik Lupus Eritematozus Hasta Grubu İle Kontrol Grubunun Karşılaştırılması**

Antikardiolipin negatif SLE hasta grubu ile kontrol grubunun ekokardiyografik verileri karşılaştırıldı. E/E' oranı AKL negatif olan SLE hasta grubunda 5.5±1.1, kontrol grubunda 4.6±1.2 saptandı. E/E'oranı AKL negatif SLE hasta grubunda, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu (p=0.016). LA, AKL negatif olan SLE hasta grubunda 30±1.9, kontrol grubunda 28.8±1.7 saptandı. LA, AKL negatif SLE hasta grubunda, kontrol grubuna göre istatistiksel düzeyde anlamlı olarak daha yüksek saptandı (p=0.043). Diğer ekokardiyografik parametreler IVRT, IVCT, ET, MPI, E/A,TDIs, Es, As, Em, Am, TAPSE, LVEDC, LVESC, LVEF, septal duvar kalınlığı ve arka duvar kalınlığı açısından her iki grup arasında anlamlı düzeyde farklılık saptanmadı. AKL negatif hasta

grubunda kontrol grubuna göre diyastolik fonksiyon belirteci LA ve E/E' oranı kontrol grubuna göre daha büyük bulundu (sırasıyla p=0.043 ve p=0.07). AKL negatif SLE hastaları ile kontrol grubunun ekokardiyografik parametrelerinin karşılaştırılmasına ilişkin veriler Tablo 8'de özetlenmiştir.

**Tablo 8. Antikardiolipin negatif Sistemik Lupus Eritematozus hasta grubu ile kontrol grubunun ekokardiyografik parametrelerinin karşılaştırılması**

Parametre	Antikardiolipin antikor negatif n:36	Kontrol grubu n:30	p değeri
IVRT	85.4±16	85±15	0.97
IVCT	47,0±10	46.9±10.5	0.65
ET	269.6±25	284±12	0.59
MPI	0.43±0.06	0.40±0.06	0.37
E/A	1.22±0.31	1.29±0.31	0.10
E/E'	5.5±1.1	4.6±1.2	<b>0.016*</b>
Es	0.13±0.03	0.12±0.3	0.14
As	0.10±0.01	0.10±0.1	0.91
Em	0.15±0.03	0.14±0.3	0.74
Am	0.10±0.02	0.10±0.002	0.89
TDIs	10.5±1.4	11.5±0.7	0.34
TAPSE	2.4±0.3	2.4±0.02	0.96
LA	31±1.9	28.8±1.7	<b>0.043*</b>
LVEDC	46.2±4.7	46.2±5.04	0.92
LVEsC	27.6±4.0	27±3.9	0.97
LVEF	68.7±4.1	68.7±3.8	0.93
Septal kalınlık	7.5±1.3	7.4±1.2	0.86
Arka duvar kalınlığı	7.4±1.2	7.4±1.1	0.95

**Am:** Lateral anulus doku Doppler geç sistolik velositesi; **AS:** Septal anulus doku Doppler geç sistolik velositesi; **Em:** Lateral anulus doku Doppler erken sistolik velositesi; **ES:** Septal anulus doku Doppler erken sistolik velositesi; **E/A:** Nabız dalga Doppler E dalgasının A dalgasına oranı; **ET:** Ejeksiyon süresi, **E/E':**Nabız dalga Doppler E dalgasının lateral anulus erken sistolik velositesine oranı; **IVRT:** İzovolümetrik relaksasyon zamanı; **IVCT:** İzovolümetrik kontraksiyon zamanı; **MPI:** Miyokard performans indeksi; **n:** hasta sayısı; **LA :** Sol atrium boyutu; **LVEDC:** Sol ventrikül diyastol sonu çapı; **LVEsC:** Sol ventrikül sistol sonu çapı; **LVEF:** Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; **TAPSE:** Triküspit kapak lateral anulus hareketi; **TDIs:** Doku Doppler sistolik S velositesi, **VKİ:** Vücut kitle indeksi  
Eşlenmemiş t testi, \*p<0.05; \*\* p<0.01.

### **Sistemik Lupus Eritematozus Hastalık Aktivite İndeksi Skoruna Göre Karşılaştırılması**

Hastalık aktivite indeksine göre gruplar karşılaştırıldı. SLEDAI skoru 6 ve üzerinde olan hastalar yüksek skorlu kabul edildi. SLEDAI skoru 6'dan küçük olan hastalar düşük skorlu kabul edildi. SLEDAI 6 ve üzeri olanlar ve 6'dan küçük olanlar olarak iki gruba bölündü ve ekokardiyografik parametreleri karşılaştırıldı. Çalışma sonucunda TDIs; SLEDAI

skoru  $\geq 6$  olan grupta  $8.9 \pm 0.26$ , SLEDAI skoru  $< 6$  olan grupta  $10.7 \pm 1.3$  olarak saptandı. TDIs SLEDAI skoru  $\geq 6$  olan SLE hasta grubunda, SLEDAI  $< 6$  olan SLE hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük saptandı ( $p < 0.001$ ). AS, SLEDAI skoru  $\geq 6$  olan grupta  $0.10 \pm 0.020$  SLEDAI skoru  $< 6$  olan grupta  $11 \pm 0.01$  olarak saptandı. AS; SLEDAI  $\geq 6$  olan SLE hasta grubunda, SLEDAI  $< 6$  olan SLE hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük olarak saptandı ( $p = 0.018$ ). Diyastolik disfonksiyonun göstergesi olan LA, SLEDAI skoru  $\geq 6$  olan grupta  $32.2 \pm 1.6$ , SLEDAI skoru  $< 6$  olan grupta  $30.2 \pm 1.7$  saptandı. LA; SLEDAI skoru  $\geq 6$  olan SLE hasta grubunda, SLEDAI skoru  $< 6$  olan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha büyük olarak saptandı ( $p < 0.001$ ). Diğer ekokardiyografik parametreler IVRT, IVCT, ET, MPI, E/E', Es, Em, Am, TAPSE, LVEDÇ, LVESC, LVEF, E/A, septal duvar kalınlığı ve arka duvar kalınlığı açısından her iki grup arasında anlamlı düzeyde farklılık saptanmadı. Hasta gruplarının ekokardiyografik parametrelerinin karşılaştırılmasına ilişkin veriler Tablo 9'da özetlenmiştir.

**Tablo 9. Sistemik Lupus Eritematozus Hastalık Aktivite İndeksine göre hasta gruplarının karşılaştırılması**

Parametre	SLEDAI Skoru $< 6$ n:35	SLEDAI Skoru $\geq 6$ n:15	p değeri
IVRT	87.1 $\pm$ 15.7	80.4 $\pm$ 16.04	0.18
IVCT	48.4 $\pm$ 10.1	43.5 $\pm$ 10.7	0.14
ET	268.2 $\pm$ 26.3	284 $\pm$ 12	0.98
MPI	0.45 $\pm$ 0.05	0.42 $\pm$ 0.07	0.68
E/A	1.21 $\pm$ 0.34	1.17 $\pm$ 0.27	0.37
E/E'	5.6 $\pm$ 1.2	5.6 $\pm$ 1.3	0.91
Es	0.12 $\pm$ 0.03	0.10 $\pm$ 0.02	0.19
As	0.11 $\pm$ 0.01	0.10 $\pm$ 0.020	<b>0.018*</b>
Em	0.15 $\pm$ 0.03	0.14 $\pm$ 0.02	0.31
Am	0.10 $\pm$ 0.02	0.11 $\pm$ 0.02	0.11
TDIs	10.7 $\pm$ 1.3	8.9 $\pm$ 0.26	<b>&lt;0.001**</b>
TAPSE	2.4 $\pm$ 0.3	2.3 $\pm$ 0,3	0.75
LA	30.2 $\pm$ 1.7	32.2 $\pm$ 1.6	<b>&lt;0.001**</b>
LVEDC	46.2 $\pm$ 3.4	46.3 $\pm$ 4.1	0.93
LVESC	27.2 $\pm$ 2.8	28.5 $\pm$ 2.6	0.46
LVEF	68.5 $\pm$ 3.9	69.4 $\pm$ 3.6	0.46
Septal kalınlık	7.4 $\pm$ 1.1	7.4 $\pm$ 1.5	0.93
Arka duvar kalınlık	7.4 $\pm$ 1.0	7.6 $\pm$ 1.3	0.62

**Am:** Lateral anulus doku Doppler geç sistolik velositesi; **AS:** Septal anulus doku Doppler geç sistolik velositesi; **Em:** Lateral anulus doku Doppler erken sistolik velositesi; **ES:** Septal anulus doku Doppler erken sistolik velositesi; **E/A:** Nabız dalga Doppler E dalgasının A dalgasına oranı; **ET:** Ejeksiyon süresi, **E/E':**Nabız dalga Doppler E dalgasının lateral anulus erken sistolik velositesine oranı; **IVRT:** İzovolümetrik relaksasyon zamanı; **IVCT:** İzovolümetrik kontraksiyon zamanı; **MPI:** Miyokard performans indeksi; **n:** hasta sayısı; **LA :** Sol atrium boyutu; **LVEDÇ:** Sol ventrikül diyastol sonu çapı; **LVESC:** Sol ventrikül sistol sonu çapı; **LVEF:** Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; **TAPSE:** Triküspit kapak lateral anulus hareketi; **TDIs:** Doku Doppler sistolik S velositesi, **VKI:** Vücut kitle indeksi.

Eşlenmemiş t testi, \* $p < 0.05$ ; \*\*  $p < 0.01$ .

### Hastalık Süresine Göre Hasta Gruplarının Karşılaştırılması

Hastalık süresi 5 yıldan uzun olan hastalar ve 5 yıldan kısa olan hastalar iki grup yapılarak EKO parametreleri karşılaştırıldı. ES hastalık süresi>5 yıl olan grupta  $0.11 \pm 0.03$ , hastalık süresi<5 yıl olan grupta  $0.13 \pm 0.03$  saptandı. ES; hastalık süresi>5 yıl olan SLE hasta grubunda, hastalık süresi <5 yıl olan SLE hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük bulundu ( $p=0.02$ ). Em; hastalık süresi>5 yıl olan grupta  $0.13 \pm 0.02$ , hastalık süresi<5 olan grupta  $0.15 \pm 0.04$  saptandı. Em; hastalık süresi>5 yıl olan SLE hasta grubunda, hastalık süresi<5 yıl olan SLE hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük bulundu ( $p=0.01$ ). LVDC; hastalık süresi>5 yıl olan grupta  $48.1 \pm 3.07$ , hastalık süresi<5 yıl olan grupta  $44.8 \pm 5.7$  saptandı. LVEDC; hastalık süresi>5 yıl olan SLE hasta grubunda, hastalık süresi <5 yıl olan SLE hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha büyük bulundu ( $p=0.01$ ). Diğer ekokardiyografik parametreler IVRT, IVCT, ET, MPI, E/E' LA, AS, AL, TDIs, TAPSE, LVESC, LVEF, E/A, septal duvar kalınlığı ve arka duvar kalınlığı açısından her iki grup arasında anlamlı düzeyde farklılık saptanmadı. Hastalık süresine göre hasta gruplarının EKO parametrelerinin karşılaştırılmasına ilişkin veriler Tablo 10'da özetlenmiştir

**Tablo 10. Hastalık süresine göre hasta gruplarının karşılaştırılması**

Parametre	Hastalık süresi<5 yıl n:29	Hastalık süresi >5 yıl n:21	p değeri
IVRT	83.6±17	87.1±14	0.45
IVCT	45.2±8	49.2±12	0.21
ET	268.3±25	267.2±25	0.84
MPI	0.43±0.06	0.44±0.06	0.85
E/A	1.3±0.27	1.21±0.27	0.08
E/E'	5.5±1.2	5.6±1.3	0.81
ES	0.13±0.03	0.11±0.03	<b>0.02*</b>
AS	0.10±0.01	0.11±0.01	0.06
Em	0.15±0.04	0.13±0.02	<b>0.01*</b>
Am	0.10±0.02	0.11±0.02	0.61
TDIs	10.4±1.3	9.9±1.4	0.23
TAPSE	2.3±0.3	2.4±0.3	0.94
LA	30.2±1.7	31.1±2.1	0.76
LVEDC	44.8±5.7	48.1±3.07	<b>0.01*</b>
LVESC	26.8±4.3	28.7±3.1	0.94
LVEF	69.3±3.5	67.9±4.1	0.23
Septal kalınlık	7.4±1.2	7.5±1.2	0.85
Arka duvar kalınlığı	7.2±1.1	7.5±0.9	0.13

**Am:** Lateral anulus doku Doppler geç sistolik velositesi; **AS:** Septal anulus doku Doppler geç sistolik velositesi; **Em:** Lateral anulus doku Doppler erken sistolik velositesi; **ES:** Septal anulus doku Doppler erken sistolik velositesi; **E/A:** Nabız dalga Doppler E dalgasının A dalgasına oranı; **ET:** Ejeksiyon süresi, **E/E':**Nabız dalga Doppler E dalgasının lateral anulus erken sistolik velositesine oranı; **IVRT:** İzovolümetrik relaksasyon zamanı; **IVCT:** İzovolümetrik kontraksiyon zamanı; **MPI:** Miyokard performans indeksi; **n:** hasta sayısı; **LA :** Sol atrium boyutu; **LVEDC:** Sol ventrikül diyastol sonu çapı; **LVESC:** Sol ventrikül sistol sonu çapı; **LVEF:** Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; **TAPSE:** Triküspit kapak lateral anulus hareketi; **TDIs:** Doku Doppler sistolik S velositesi, **VKI:** Vücut kitle indeksi.

Eşlenmemiş t testi, \* $p<0.05$ ; \*\*  $p<0.01$ .

## Majör Organ Tutulumuna Göre Hasta Gruplarının Karşılaştırılması

Hasta grupları major organ tutulumu olup olmamasına göre iki gruba ayrılarak EKO verileri karşılaştırıldı. Hematolojik, renal, ya da nörolojik en az bir organ tutulumu olan hastalar majör organ tutulumu olan grup olarak alındı. Majör organ tutulumu olan ve olmayan grupların EKO parametreleri IVRT, IVCT, ET, MPI, E/E', E/A, Es, As, Em, Am, TDIs, TAPSE, LA, LVEDÇ, LVESÇ, LVEF, septal duvar kalınlığı ve arka duvar kalınlığı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık olmadığı görüldü. Majör organ tutulumuna göre hasta gruplarının EKO parametrelerinin karşılaştırılmasına ilişkin veriler Tablo 11'de özetlenmiştir.

**Tablo 11. Majör organ tutulumuna göre hasta gruplarının ekokardiyografik parametrelerinin karşılaştırılması**

Parametre	Major organ tutulumu olmayanlar n:31	Major organ tutulumu olanlar n:19	p değeri
IVRT	83±14	87 ±18	0.49
IVCT	44±8	50 ±12	0.08
ET	267.2±25	269.2 ±23	0.83
MPI	0.45±0.06	0.43 ±0.06	0.37
E/A	1.22±0.27	1.16±0.32	0.58
E/E'	5.4±1.2	5.8±1.2	0.28
ES	0.12±0.03	0.12±0.03	0.53
AS	0.10±0.01	0.10±0.02	0.85
Em	0.15±0.03	0.14±0.03	0.72
Am	0.11±0.02	0.10±0.02	0.43
TDIs	10.2±1.4	10.2±1.4	0.90
TAPSE	2.3±0.3	2.4±0.3	0.26
LA	30.8±0.3	30.7±1.9	0.86
LVEDC	46.1±5	46.4±5	0.84
LVESC	27.1±3.2	28.5±3.1	0.20
LVEF	68.8±35	68.6±4.4	0.15
Septal kalınlık	7.4±1.2	7.5±1.3	0.83
Arka duvar kalınlığı	7.4±1.1	7.4±1.1	0.81

**Am:** Lateral anulus doku Doppler geç sistolik velositesi; **AS:** Septal anulus doku Doppler geç sistolik velositesi; **Em:** Lateral anulus doku Doppler erken sistolik velositesi; **ES:** Septal anulus doku Doppler erken sistolik velositesi; **E/A:** Nabız dalga Doppler E dalgasının A dalgasına oranı; **ET:** Ejeksiyon süresi, **E/E':**Nabız dalga Doppler E dalgasının lateral anulus erken sistolik velositesine oranı; **IVRT:** İzovölümetrik relaksasyon zamanı; **IVCT:** İzovölümetrik kontraksiyon zamanı; **MPI:** Miyokard performans indeksi; **n:** hasta sayısı; **LA :** Sol atrium boyutu; **LVEDC:** Sol ventrikül diyastol sonu çapı; **LVESÇ:** Sol ventrikül sistol sonu çapı; **LVEF:** Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; **TAPSE:** Triküspit kapak lateral anulus hareketi; **TDIs:** Doku Doppler sistolik S velositesi, **VKI:** Vücut kitle indeksi.

Eşlenmemiş t testi, \*p<0.05; \*\* p<0.01.

Yaş, VKİ, hastalık süresi, SLEDAI skoru, AKL antikor pozitifliğinin birbirleriyle ve EKO parametreleriyle ilişkisi açısından korelasyon analizi yapıldı. Hastalığın süresi ile Em anlamlı düzeyde negatif ilişkili olduğu saptandı ( $p=0.017$ ,  $r= -0.34$ ). SLEDAI skorunun TDIs ile anlamlı düzeyde negatif ilişkili olduğu saptandı ( $p<0.001$ ,  $r= -0.70$ ). SLEDAI skorunun LA ile anlamlı düzeyde pozitif ilişkili olduğu görüldü ( $p<0.001$ ,  $r=0.60$ ). AKL pozitifliğinin Em ile anlamlı düzeyde negatif ilişkili olduğu görüldü ( $p<0.024$ ,  $r= -0.32$ ). AKL pozitifliğinin Am ile anlamlı düzeyde pozitif ilişkili olduğu saptandı ( $p=0.003$ ,  $r=0.41$ ). Ortalama karotis intima media kalınlığının MPI ile anlamlı düzeyde negatif ilişkili olduğu saptandı ( $p=0.026$ ,  $r=-0.3$ ). AKL antikor pozitifliğinin ortalama karotis intima media kalınlığı ile anlamlı düzeyde pozitif ilişkili olduğu saptandı ( $p=0.011$ ,  $r=0.358$ ). Korelasyon analizine ilişkin veriler Tablo 12’de özetlenmiştir.

**Tablo 12. Yaş, vücut kitle indeksi, hastalık süresi, sistemik lupus eritematozus hastalık aktivite indeksi ve antikardiolipin antikor pozitifliğinin birbirleriyle ve ekokardiografi**

		YAŞ	VKİ	MPI	H.süre	TDIs	LA	Em	Am	SLED Aİ	AKL
<b>VKİ</b>	r	0.167									
	p	0.248									
<b>MPI</b>	r	0.200	-0.091								
	p	0.889	0.530								
<b>Hsüre</b>	r	0.511**	0.104	-0.127							
	p	0.000	0.473	0.850							
<b>TDIs</b>	r	-0.820	-0.047	0.114	-0.145						
	p	0.571	0.745	0.432	0.314						
<b>LA</b>	r	0.217	0.011	-0.176	0.28*	-0.67**					
	p	0.130	0.941	0.232	0.045	0.000					
<b>Em</b>	r	-0.598**	-0.067	-0.34*	-0.34*	0.245	-0.30*				
	p	0.000	0.642	0.016	0.017	0.086	0.036				
<b>Am</b>	r	0.335*	-0.130	-0.113	0.175	-0.357	0.190	-0.70			
	p	0.017	0.368	0.437	0.224	0.011	0.186	0.242			
<b>SLEDAİ</b>	r	0.132	0.021	-0.145	0.200	-0.70**	0.60**	-0.187	0.285		
	p	0.360	0.886	0.315	0.165	0.000	0.000	0.194	0.045		
<b>AKL</b>	r	0.123	-0.229	0.33*	0.049	-0.229	0.205*	-0.32*	0.41**	0.196	
	p	0.394	0.110	0.018	0.737	0.109	0.031	0.024	0.003	0.172	
<b>Mkarotis</b>	r	0.325*	-0.122	-0.3*	0.190	-0.034	0.090	-0.38**	0.120	0.048	0.358*
	p	0.021	0.399	0.026	0.186	0.812	0.535	0.007	0.406	0.744	0.011

**parametreleriyle ilişkisi**

**Am:** Lateral anulus doku Doppler geç sistolik velositesi; **AKL:** Antikardiolipin pozitifliği; **Em:** Lateral anulus doku Doppler erken sistolik velositesi; **Hsüre:**Hastalık süresi; **MPI:** Miyokard performans indeksi; **Mkarotis:** Ortalama karotis intima media kalınlığı; **LA:** Sol atrium boyutu; **TDIs:** Doku Doppler sistolik S velositesi; **VKİ:** Vücut kitle indeksi.

Pearson korelasyon analizi.

## TARTIŞMA

Sistemik lupus eritematozus, genetik ve çevresel etkenleri olan, cilt, eklemler, böbrekler, sinir sistemi, serozal yüzeyler ve kan elemanlarını da etkileyen otoimmün romatizmal bir hastalıktır. SLE’li hastaların prognozundaki ilerlemeler ile birlikte hastalığın bimodal mortalite paterni çizdiği; komplikasyonlardan bahsedilirken geç mortalite fazı ise ağırlıklı olarak kardiyovasküler komplikasyonlara bağlanmıştır. Hastalığın erken mortalite fazında ise kontrol altına alınamayan hastalık ve infeksiyöz nedenler gösterilmiştir.

Ateroskleroz, kardiyovasküler hastalıkların çoğunda temel etyolojiyi teşkil etmektedir. KAH, iskemik gangren, abdominal aort anevrizması, kalp yetersizliği ve inme bu ilişkinin iyi bilindiği hastalıklardır (87). Ateroskleroz ile romatizmal hastalıkların ilişkisi iyi dökümanite edilmiş ve çalışılmıştır. SLE, RA ve AFS gibi otoimmün hastalıklarda aterosklerozun hızlandığı gösterilmiştir (88). Ateroskleroz arteriyel intimanın etkilendiği inflamatuvar bir tablodur. Adaptif ve doğal immünite rol oynamaktadır (89,90).

Antikardiolipin antikorlar kardiolipin ve fosfatidilserin gibi fosfolipitlere karşı reaksiyon veren antikorlar olup, IgG, IgM, IgA ve IgG1-4 subgrupları vardır. Özellikle IgG2 türündeki AKL antikorlarda tromboz riski daha yüksektir. AKL antikorlar ve lupus antikoagulanı büyük oranda beraberlik gösteren otoantikorlardır. Ancak bazı olgularda herhangi biri tek başına pozitif saptanır. SLE’li iskemik kalp hastalıklarının %20’de AKL antikorlar pozitif olarak saptamışsa da bu otoantikorların klinik önemi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır (91).

Güncel araştırmalar ışığında inflamasyonun KAH ve aterosklerozun diğer tutulumlarında anahtar role sahip olduğu bilinmektedir. İmmün hücreler erken aterosklerotik lezyonlarda ön planda yer almakta ve bunların efektör molekülleri lezyonların ilerlemesini arttırmaktadır. Böylece inflamasyonun aktive olması ile akut koroner sendromlar görülmektedir. SLE de ateroskleroz ve kardiyovasküler tutulumla ilişkin pek çok belirteç değerlendirilmiştir. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada SLE de ateroskleroz ile serum makrofaj migrasyon inhibe edici faktör ve Endotelyal lipaz düzeyleri arasındaki ilişki değerlendirilmiş ve ilişki bulunmamıştır (92).

Sistemik lupus eritematozuslu koroner arter hastalarında AKL antikorların varlığının miyokard hasarı için bir belirteç ve tekrarlayan kardiyovasküler tromboembolik olaylar için de bir risk faktörü olduğu saptanmıştır. Bu antikorların varlığı ile miyokard enfarktüsü ve kardiyak ölüm oranının arttığı gösterilmiştir. AKL antikorunun trombojenik hedefini LDL kolesterol oluşturmakta bu şekilde mikroemboli ve vasküler oklüzyona yol açmaktadır (93).

Bir hayvan çalışmasında beta 2 glikoprotein (B2GP) ile immünize edilmiş LDL reseptöründen yoksun singenik farelerden elde edilen lenfositlerin transferi sonrasında alıcı farelerde bu transplantasyonun yapılmadığı farelere göre daha fazla yağlı çizgilenmelerin gözlendiği saptanmıştır. Fakat T hücre sayısı düşük lenfosit popülasyonunun transplantasyonda kullanılması ile bu etki gözlenmemiştir. Bu nedenle T hücre spesifik B2GP aterosklerozu arttırdığı söylenebilir. Bundan dolayı aterosklerozda B2GP otoantijeni bir hedef olarak düşünölmektedir. SLE deki ateroskleroz mekanizmasını incelendiğinde; LDL reseptöründen yoksun farelere AKL antikor verildiğinde; yüksek miktarda fare AKL antikorunun olduğu ve kontrollere göre artmış aterosklerozun saptandığı izlenmiştir (94).

AKL antikorların SLE hastalarındaki kardiyovasküler manifestasyonlarına ilişkin başka bir çalışmada AKL antikorları pozitif olan grupta mitral kapak üzerinde noduller ve mitral kapak yetersizliği daha fazla bulunmuş buna sebep olarak mitral kapak endotel hücre aktivasyonu gösterilmiştir (95).

Ateroskleroz, tıkayıcı trombotik komplikasyonlar olmasa bile AKL ile ilişkili olabilir. Ama geç dönem hastaların, artan bir oranda koroner arter bypass greft reoklüzyonu preoperatif yüksek IgG veya IgM AKL antikorları ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Başka bir çalışmada IgM AKL antikorları koroner anjiyoplasti sonrası yüksek oranda reoklüzyon ile ilişkili bulunmuştur (96).

Özet olarak, IgG AKL antikor titreleri akut inme sonrası veya kalp kapak hastalığı olanlarda genel popülasyona göre daha yüksek titrede bulunmuştur. Farklı izotiplerin önemi belirsiz olmasına karşın IgG yüksekliği IgM veya IgA izotiplerine göre daha tutarlı gibi gözükmektedir. AKL antikor pozitif olan hastalar, tekrarlayan klinik vasküler olaylar ve EKO'da kapak anomalilerinin yaygınlığı nedeniyle tekrarlayan iskemik inme açısından yüksek risk taşımakta oldukları gösterilmiştir. Biyolojik olarak AKL antikoru vasküler endotelial ve endomiyokardiyal hasarın bir belirteci olarak düşünülmektedir. AKL antikoru tarafından tanınan kardiolipin-kofaktör kompleksi yapısal olarak okside LDL'ye benzer. AKL hem okside LDL hemde vasküler endotelle çapraz reaksiyona girer. Kardiolipin ağırlıklı olarak miyokard mitokondri membranının bir bileşenidir, bu sebeple inflamasyon sürecinde AKL antikorlar hücre hasarına neden olabilirler. İmmünolojik kanıtlar AKL antikor sentezinin özerk otoimmün süreçten ziyade antijen bağımlı olduğunu göstermektedir. Eğer AKL antikorlar endovasküler hasara yanıt olarak üretilmişse bu durum yalnız başına koroner arter aterosklerozunun şiddeti ile ilişkili olabilir ve artmış şiddetli hasarı bulunanlarda erken dönemde revaskülirizasyonun başarısızlığı eşlik etmektedir (97).

Ekokardiyografik çalışmalar miyokardiyal fonksiyonun generalize SLE aktivitesinde alevlenmeler ile paralel olarak bozulduğunu göstermektedir. Geçici miyokardit ya da vaskülitte bağlı küçük damarlarda tıkanmaya sekonder artmış lokal iskemi olasılığı akla gelmektedir. Miyokardiyal iskemi riskinin eşzamanlı steroid tedavisi ile arttığı düşünülmektedir (98).

Sistemik lupus eritematozusda daha önce de EKO ile miyokard fonksiyon bozukluğunu gösteren parametreler değerlendirilmiştir fakat AKL antikor ile erken kardiyak fonksiyon bozukluğunun ilişkisi araştırılmamıştır. AKL antikorlarının kardiyovasküler sisteme etkilerini araştıran pek çok çalışma mevcut olmasına rağmen miyokard fonksiyon bozukluğunu gösteren EKO parametrelerine etkilerini araştıran detaylı bir çalışma yoktur. Biz de AKL antikor pozitif hastalarda yukarıda belirtilen sebeplerle kardiyak fonksiyonların daha erken bozulabileceğini düşünerek AKL pozitif hastalarda genel EKO parametrelerinin yanısıra Doppler ve doku Doppler parametrelerini incelemeyi planladık. Doppler ve doku Doppler parametreleri farklı kollajen doku hastalıklarında da sol ve sağ ventrikül fonksiyonlarını değerlendirme amacı ile kullanılmıştır (99).

Bizim çalışmamızda hastaların verileri incelendiğinde daha önceki çalışmalara paralel olarak AKL antikor pozitifliğinin ortalama karotis intima media kalınlığı ile anlamlı düzeyde

pozitif ilişkili olduğu görüldü. Fakat kapak tutulumu yönünden AKL pozitif SLE hastaları ile hem AKL negatif SLE hastaları hem de kontrol grubu arasında farklılık yoktu.

AKL antikor pozitif ve negatif SLE hastaları karşılaştırıldığında AKL pozitif olan grupta sol ventrikül longitudinal fonksiyonlarından sistolik fonksiyonun göstergesi olan TDIs normal sınırlar içerisinde olmasına rağmen AKL negatif gruba göre daha düşük olarak bulundu. Diyastolik fonksiyon göstergesi LA boyutu, yine beklenen sınırlar içerisinde olmasına rağmen AKL negatif olan gruba göre daha büyük olarak saptandı. AKL antikor pozitifliğinin sol ventrikül longitudinal fonksiyonlarını yansıtan Em ile anlamlı düzeyde negatif ilişkili olduğu, Am ile anlamlı düzeyde pozitif ilişkili olduğu bulundu. Sağ ventrikül fonksiyonları açısından gruplar arasında herhangi bir farklılık saptanmadı.

Sol ventrikül longitudinal fonksiyonlarındaki bu azalmanın AKL antikor pozitifliği olan hastalarda oluşabilen subklinik ateroskleroz ve inflamasyona sekonder hücre hasarına bağlı olduğunu düşünmekteyiz

Yaptığımız çalışma kardiyak yönden asemptomatik SLE'li hastalarda sistolik ve diyastolik sol ventrikül longitudinal fonksiyon bozukluğu erken dönemde tespit etmemizi sağlayabilir. DDG yöntemleri miyokardiyal fonksiyon bozukluğu iki boyutlu EKO'nun normal bulduğu ama hastalığın evreleriyle değişen bazı bulguları daha erken dönemde değerlendirmemizi sağlayabilir. DDG yöntemleri asemptomatik miyokard fonksiyon bozuklukluklarını tespit etmek için kullanılan noninvaziv tekniklerdir. DDG yöntemleri sol ventrikül fonksiyon bozukluğunu erken dönemde saptanmasını ve subklinik kardiyovasküler hastalık açısından riskli hastaları belirlenmesine olanak sağlar. (100,101).

Bizim çalışmamızla SLE'li hastalarda bu metodların kullanılabilirliğini ve sonuçta daha detaylı bilgiler edinilebileceğini gösterdik. Kardiyak morbidite ve mortalitenin prognostik göstergesi olan sol ventrikül fonksiyon bozukluğu prevalansı SLE'li hastalarda artış göstermektedir. SLE, sol ventrikülde direkt olarak yapısal ve fonksiyonel bozukluğa neden olabilen ve yine bu grup hastada vaskülit, miyokardit, ateroskleroz ve preklinik düzeyde koroner arter hastalığına kadar gidebilen inflamatuvar süreci kapsayan bir mekanizmaya sahiptir (102-104).

Sistemik lupus eritematosus hastalarındaki miyokard bozukluklarından en göze çarpanı miyokardittir (105). Bununla beraber, kortikosteroid tedavisinin kullanımına başlanmasından bu yana otopsi yapılan SLE hastalarındaki vaskülit ve miyokardit bulguları

daha nadir görülmeye başlanmıştır (106). Son zamanlarda SLE hastalarında miyokardit oranının olguların %7-10'unda yer aldığı bildirilmiştir. (107).

Çalışmamızda ayrıca SLE hastaları SLEDAI skoru, hastalık süresi ve major organ tutulumu olup olmasına göre değerlendirildi. SLE hasta grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında; sistolik fonksiyon belirteci TDIs kontrol grubuna göre daha düşük bulundu. Diyastolik fonksiyon bozukluğu göstergesi LA boyutu, ve E/E' oranının hasta grubunda daha yüksek olduğu görüldü. SLEDAI'ye göre hastalar karşılaştırıldığında SLEDAI skoru 6'dan büyük olan hastalarda sistolik fonksiyonun göstergesi olan TDIs, SLEDAI skoru 6'dan küçük olan hastalara göre daha düşük olarak saptandı. Diyastolik fonksiyon bozukluğu göstergesi LA boyutu, SLEDAI skoru 6 ve üzerinde olan hastalarda SLEDAI skoru 6'dan küçük olan hastalara göre daha büyük olarak saptandı. Hastalık süresi 5 yıldan uzun hastalarda ES ve Em hastalık süresi 5 yıldan daha kısa olan hastalara göre daha düşük olduğu görüldü. LVEDÇ hastalık süresi 5 yıldan uzun olan hastalarda daha büyük olarak saptandı. Hastalar major organ tutulumuna göre gruplandırıldığında major organ tutulumu olan ve olmayan gruplar arasında EKO parametreleri arasında farklılık saptanmadı. Yaş, VKİ, hastalık süresi, ve SLEDAI skorunun birbirileriyle ve EKO parametreleriyle yapılan korelasyon analizi sonucunda; hastalığın süresi ile Em arasında anlamlı düzeyde negatif ilişki olduğu saptandı. SLEDAI skorunun TDIs ile anlamlı düzeyde negatif ilişkili olduğu bulundu. SLEDAI skorunun LA boyutu ile anlamlı düzeyde pozitif ilişkili olduğu görüldü. Ortalama karotis intima media kalınlığının MPI ile anlamlı düzeyde negatif ilişkili olduğu saptandı. Sağlıklı grupla karşılaştırılan SLE'li hastalarda kardiyak MR görüntüleme yöntemi ile yapılan çalışmalarda T2 sekansında relaksasyon zamanı önemli derecede uzamış olarak gösterilmiştir. (108) Sintigrafi ve MR görüntüleme yöntemleri miyokardit ya da miyokardiyal inflamasyonu tanıma yönünden kullanılabilir ama rutinde sıklıkla kullanılan görüntüleme yöntemleri değildirler. Ayrıca MR pahalı bir inceleme yöntemidir, sintigrafide anlamlı düzeyde radyasyon sorunu mevcuttur. SLE'deki miyokardiyal hasar; subklinik ateroskleroz, hipertansiyon, renal hasar, valvuler hasar ve klorokin tarzı ilaçların toksik etkisine bağlı olabilir (102,103,109). Ama oluşacak bu hasarın prevalansı ve ilişkide olduğu faktörler az bilinmektedir. Klinik çalışmalar ve yapılan otopsilerde SLE'li hastalarda subklinik düzeyde ateroskleroz artışı olduğu gösterilmiştir (109). Erken ateroskleroz gelişimi ile ventriküler yeniden yapılanma ve sonrasında sol ventrikül fonksiyon değişiklikleri olabilmektedir (110,111). KAH yönünden %6-10'luk riskteki SLE'li genç kadın hastalarda miyokard infarktüsü riski %50 dolaylarında artmıştır (102,112). Koroner arter hastalığı gelişiminde

epimiyokardiyal koroner arterlerin ateroskleroza, trombotik olaylar ya da vazospazmi da içeren farklı mekanizmalar rol almaktadır (113). Bruce ve ark. (114) yaptığı bir çalışmada SPECT tekniği ile SLE'li hastalarda KAH'ın şiddetini ve derecesini belirlemede %35 hastada miyokard perfüzyon anormalliğinin olduğu gösterilmiştir. Önceki çalışmalarda, asemptomatik lupus hastalarında Tc-99 sestamibi miyokard perfüzyon yöntemi kullanılarak miyokard perfüzyon anormalliklerinin yüksek insidansı gösterilmiştir (115). DDG yöntemlerinin SLE hastalarında KAH'ın prognozu ya da tanısı için değerli olup olmadığını ortaya çıkarmak için karşılaştırmalı daha fazla prospektif çalışma yapılmalıdır. Sol ventrikül duvar kalınlığı ile hacminin artmasının, LVEF'nin azalmasının ve diyastolik dolunun bozulmasının ekokardiyografik olarak kanıtını da içeren sol ventrikül yapı ve fonksiyonundaki değişiklikler SLE'nin kardiyak belirtileri olarak bildirilmiştir (107,116-118).

Bizim çalışmamızda SLE'li hastaların iskemik kalp hastalıkları yönünden asemptomatik olmasına rağmen, hastalarda azalan longitudinal sol ventrikül fonksiyonları bir preklinik iskemik miyokard hasarının yansıması olabilir. Normal LVEF ve kardiyak outputa rağmen DDG yöntemleri SLE hastalarında sol ventrikülün sistolik ve diyastolik fonksiyonlarındaki azalmayı saptayabilir. Çalışmamızda diyastolik fonksiyon bozukluğunu primer olarak yansıtan E/E' oranı ve LA boyutunu daha yüksek olarak saptadık. Lee ve ark. (117), Sasson ve ark. (119), Fujimoto ve ark. (110) bulguları ile bizim sonuçlarımızın benzer olduğu görüldü. Gin ve ark. (120) SLE'li hastalardaki kalp fonksiyonlarını değerlendirmek için TDI görüntüleme yöntemini kullanarak SLE'li hasta grubunda sol ventrikül fonksiyon bozukluğuna bir eğilim gözlemişlerdir. Bu eğilim istatistiksel açıdan her ne kadar önemli olmasa da SLE hasta grubunda LVEF ve mitral anulusun pik sistolik DDG değerlerini daha düşük bulmuşlardır. Cruzer ve ark. (116) yaptığı çalışmada, kontrol grubuyla karşılaştırılan 50 SLE'li hastada sol ventrikül duvar kalınlığının ve sol ventrikül hacminin artmış olduğunu saptamışlardır. LVEF'sini ise daha düşük bulmuşlardır. Bizim sonuçlarımıza benzer sonuçlar çıkaran Yip ve ark. (121) tarafından yapılan araştırmada da SLE'li hastaların sol ventrikül bazal segmentlerinde TDI kullanılarak uzun ve kısa eksen fonksiyon bozukluğu bulunduğu gösterilmiştir.

Yukarıda anlatıldığı gibi, DDG değerlerindeki azalmanın SLE'li hastalarda kardiyak hasarın bir belirteci olduğu gösterilmiştir. Chow ve ark. (122) pediatrik başlangıçlı genç erişkin SLE'li hastalarda strain rate inceleme ile bakılan longitudinal fonksiyon değerlerinin önemli derecede azaldığını bulmuşlardır. Longitudinal miyokard fonksiyonundaki azalmanın daha yüksek derecedeki aktivite skorlarıyla ilişkili olduğunu gözlemledik., Sonuç olarak,

asemptomatik SLE'li hastalarda, AKL antikor pozitif olduğunda, SLEDAI skoru arttıka ve hastalık süresi uzadıka longitudinal sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonları normal sınırlar içerisinde olmasına karşın sağlıklı popülasyona göre azalmıştır. Longitudinal sol ventrikül fonksiyonu, miyokard hasarlanma derecesiyle ilişkilidir. Sol ventrikül hasarlanmasının bir çok sebebi olabilir. Bu nedenle bu hasta grubunun klinik süreci dikkatli bir şekilde takip edilmelidir. AKL antikor pozitifliği olan bu hasta grubunda sol ventrikül longitudinal fonksiyon bozukluğunun uzun dönem araştırılması klinik ve tedavi için değerli bilgiler sağlayabilir. Dahası modern EKO görüntüleme tekniklerinin kullanımı da (strain, ,strain rate, twist torsiyon, speckle tracking) SLE hastalarındaki kardiyak bulguları daha iyi anlamamızı sağlayacaktır.

## SONUÇLAR

Çalışmaya Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalında SLE tanısı ile izlenen 50 hasta ve kontrol grubu olarak 30 sağlıklı birey alındı. Çalışmada hastaların EKO parametreleri Kardiyoloji Anabilim Dalında analiz edildi. Hasta ve kontrol grubunun verileri karşılaştırıldı. AKL pozitif ve negatif olan hastaların EKO parametreleri erken fonksiyon bozukluğu açısından karşılaştırıldı.

1.Hasta grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında; sistolik belirteç TDIs, hasta grubunda anlamlı düzeyde daha düşük olarak bulundu

2.Hasta grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında diyastolik fonksiyon bozukluğunun göstergesi olan LA boyutu ve E/E'oranı hasta grubunda anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu.

3. AKL antikor pozitif ve negatif SLE hastaları karşılaştırıldığında, AKL pozitif olan grupta sistolik fonksiyonun göstergesi olan TDIs, anlamlı düzeyde daha düşük olduğu görüldü.

4. AKL antikor pozitif ve negatif SLE hastaları karşılaştırıldığında AKL pozitif olan grupta diyastolik fonksiyon bozukluğu göstergesi olan LA boyutu, anlamlı düzeyde daha büyük olarak bulundu.

5. AKL pozitif grupta kontrol grubuna göre sistolik fonksiyon belirteci TDIs daha düşük bulundu. Diyastolik fonksiyon bozukluğunun belirteci olan LA boyutu ve E/E' oranı daha yüksek olarak saptandı.

6. AKL negatif hasta grubunda kontrol grubuna göre diyastolik fonksiyon bozukluğunun belirteci olan LA boyutu ve E/E' oranı daha büyük bulundu.

7. Hastalık aktivite indeksine göre hastalar karşılaştırıldığında; SLEDAI skoru 6'dan büyük olan hastalarda sistolik fonksiyon belirteçleri As ve TDIs; SLEDAI skoru 6'dan küçük olan hastalara göre anlamlı düzeyde daha küçük olarak saptandı. Diyastolik fonksiyon bozukluğunun göstergesi olan LA boyutu, SLEDAI skoru 6'dan büyük hastalarda, SLEDAI skoru 6'dan küçük olan hastalara göre anlamlı düzeyde daha büyük olarak bulundu.

8. Hastalık süresine göre değerlendirmede hastalık süresi 5 yıldan uzun hastalarda sistolik fonksiyon belirteçleri Es ve Em hastalık süresi 5 yıldan daha kısa olan hastalara göre anlamlı düzeyde daha küçük olduğu görüldü. LVEDÇ hastalık süresi 5 yıldan uzun olan hastalarda anlamlı düzeyde daha büyük olarak saptandı.

9. Hastalar majör organ tutulumuna göre gruplandırıldığında majör organ tutulumu olan ve olmayan grup arasında EKO parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık olmadığı görüldü.

10. Yaş, VKİ, hastalık süresi, SLEDAI ve AKL antikor pozitifliğinin birbirleriyle ve EKO parametreleriyle yapılan korelasyon analizi sonucunda hastalığın süresi ile Em anlamlı düzeyde negatif ilişkili olduğu saptandı.

11. SLEDAI skorunun TDIs ile anlamlı düzeyde negatif ilişkisi olduğu görüldü.

12. SLEDAI skorunun LA ile anlamlı düzeyde pozitif ilişkili olduğu görüldü.

13. AKL antikor pozitifliğinin Em ile anlamlı düzeyde negatif ilişkili bulundu

14. AKL antikor pozitifliğinin As ile anlamlı düzeyde pozitif ilişkili olduğu saptandı.

15. Ortalama karotis intima media kalınlığının MPI ile anlamlı düzeyde negatif ilişkili olduğu bulundu

16. AKL antikor pozitifliğinin ortalama karotis intima media kalınlığı ile anlamlı düzeyde pozitif ilişkili olduğu saptandı.

## ÖZET

Çalışmamızda kardiyak açıdan asemptomatik sistemik lupus eritematozus hastalarında antikardiolipin antikor pozitifliği ile erken kardiyak fonksiyon bozukluğu arasındaki ilişkiyi araştırmayı planladık. Çalışmaya 50 hasta ve 30 kontrol grubu alındı. Sistemik lupus eritematozus hastaları antikardiolipin pozitif ve negatif olarak iki gruba bölündü. Çalışmamızda standart Doppler ve doku Doppler görüntüleme parametreleri analiz edildi. Sonuçta antikardiolipin pozitif olan grupta sistolik fonksiyon göstergesi olan doku Doppler sistolik ejeksiyon S dalgası daha düşük olarak bulundu ( $p=0.021$ ). Diyastolik fonksiyon bozukluğunun göstergesi olan sol atrium boyutu antikardiolipin pozitif olan grupta daha büyük bulundu ( $p=0.031$ ). Antikardiolipin antikor pozitifliğinin Em ile anlamlı düzeyde negatif ilişkili olduğu görüldü ( $p<0.024$ ,  $r=-0.32$ ). Antikardiolipin antikor pozitifliğinin ortalama karotis intima media kalınlığı ile anlamlı düzeyde pozitif ilişkili olduğu saptandı ( $p=0.011$ ,  $r=0.358$ ). Sonuç olarak kardiyak açıdan asemptomatik antikardiolipin antikor pozitif sistemik lupus eritematozuslu hastalarda longitudinal sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonları normal sınırlar içerisinde olmasına karşın sağlıklı popülasyona göre azalmıştır. Longitudinal sol ventrikül fonksiyonu, miyokard hasarlanma derecesiyle ilişkilidir. Sol ventrikül longitudinal fonksiyonlarındaki bu azalmanın antikardiolipin antikor pozitifliği olan hastalarda oluşabilen subklinik ateroskleroz ve inflamasyona sekonder hücre hasarına bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

**Anahtar Kelimeler:** Sistemik lupus eritematozus, Doku Doppler inceleme, Antikardiolipin antikor, Erken kardiyak fonksiyon bozukluğu

# **EVALUATION OF EARLY CARDIAC DISFUNCTION IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS WITH OR WITHOUT ANTICARDIOLIPIN ANTIBODIES**

## **SUMMARY**

We aimed to investigate anticardiolipin positive or negative asymptomatic systemic lupus erythematosus patients' early cardiac dysfunction by using echocardiography.. Fifty patients providing the exclusion criteria who has performed echocardiography before were investigated. Control group was consisted of thirty patients who have never been investigated by echocardiography because of any primary or secondary cardiac disease. In our study standart Doppler and tissue Doppler were investigated. Patients were divided into two groups such as anticardiolipin positive or negative. Echocardiographic data's of patients were compared between each other and between the control group.. In results as an indicator of systolic functions, systolic S wave by tissue doppler was statistically decreased in anticardiolipin positive group than the anticardiolipin negative group. And as an indicator of dystolic disfunctions; left atrium dimensions statistically were greater in the anticardiolipin positive group than the negative group. In conclusion, the longitudinal left ventricule systolic and diastolic functions are in normal ranges at asymptomatic systemic lupus erythematosus patients according to the healthy population but also there is a reduction. Longitudinal left ventricule functions are considerably related with the changing damage degree. It is

demonstrated that the decrease at tissue doppler imaging is a marker of cardiac impairment. We think that the decrease of left ventricular longitudinal functions is due to the subclinical atherosclerosis and inflammation which causes secondary cell injury in anticardiolipin antibody positive systemic lupus erythematosus patients

**Key words:** Systemic lupus erythematosus, Tissue doppler , Anticardiolipin antibody, Early cardiac dysfunction

## KAYNAKLAR

1. Isenberg D. Systemic Lupus Erythematosus. In: Isenberg D, Maddison P, Woo P, Glass D, Breedveld F (Eds.). Oxford Textbook of Rheumatology 3<sup>rd</sup>ed. London: Oxford University Press; 2004. p.819-48.
2. Burger-Kentischer A, Goebel H, Seiler R, Fraedrich G, Schaefer HE, Dimmeler S et al. Expression of macrophage migration inhibitory factor in different stages of human atherosclerosis. *Circulation* 2002;105(13):1561-6.
3. Buss SJ, Wolf D, Korosoglou G, Max R, Weiss CS, Fischer C et al. Myocardial Left Ventricular Dysfunction in Patients with Systemic Lupus Erythematosus: New Insights from Tissue Doppler and Strain Imaging *J Rheumatol* 2010;37(1):79-86.
4. Oksel F Klinik Romatoloji El Kitabı. Sistemik Lupus Eritematozus. Doğanavşargil E, Gümüşdiş G (Editörler). İzmir: İzmir Güven Kitabevi, 2003.s.237-65.
5. Koniçe M, Sistemik Lupus Eritematozus. Karaaslan Y (Yayın Koordinatörü). Klinik Romatoloji. Ankara: Medico Graphics, 1996:1.baskı. s.113-31.
6. Tan E, Cohen A, Fries J, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF et al. The 1987 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1987;25(6):1271-77.
7. Liang MH, Corzillius M, Bae SC, Fortin P, Esdaile JM, Abrahamowicz M. A conceptual framework for clinical trials in SLE and other multisystem diseases. *Lupus* 1999;8(8):570-80.
8. Bencivelli W, Vitali C, Isenberg DA, Smolen JS, Snaith ML, Sciuto M et al. Disease activity in systemic lupus erythematosus: report of the Consensus Study Group of the European Workshop for Rheumatology Research. III. Development of a computerised clinical chart and its application to the comparison of different indices of disease activity. The European Consensus Study Group for Disease Activity in SLE. *Clin Exp Rheumatol* 1992;10(5):549-54.

9. Hay EM, Bacon PA, Gordon C, Isenberg DA, Maddison P, Snaith ML et al. The BILAG index: a reliable and valid instrument for measuring clinical disease activity in systemic lupus erythematosus. *Q J Med* 1993;86(7):447-58.
10. Gladman DD, Goldsmith CH, Urowitz MB, Bacon P, Bombardier C, Isenberg D et al. Sensitivity to change of 3 Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Indices: international validation. *J Rheumatol* 1994;21(8):1468-71.
11. Mok MY, Wu HJ, Lo Y, Lau CS. The relation of interleukin 17 (IL-17) and IL-23 to Th1/Th2 cytokines and disease activity in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2010;37(10):2046-52.
12. Liang MH, Socher SA, Larson MG, Schur PH. Reliability and validity of six systems for the clinical assesment of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1999;32(9):1107-18.
13. IDubois EL, Tuffanelli DL. Clinical Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. Computer Analysis of 520 Cases. *JAMA* 1964;190:(7)104-11.
14. Estes D, Christian CL. The natural history of systemic lupus erythematosus by prospective analysis. *Medicine (Baltimore)* 1971;50(2):85-95.
15. Thumboo J, Fong KY, Chng HH, Koh ET, Chia HP, Leong KH et al. The effects of ethnicity on disease patterns in 472 Orientals with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1998;25(7):1299-304.
16. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982;25(11):1271-7.
17. Moss KE, Ioannou Y, Sultan SM, Haq I, Isenberg DA. Outcome of a cohort of 300 patients with systemic lupus erythematosus attending a dedicated clinic for over two decades. *Ann Rheum Dis* 2002;61(5):409-13.
18. Selzer F, Sutton-Tyrrell K, Fitzgerald S, Tracy R, Kuller L, Manzi S. Vascular stiffness in women with systemic lupus erythematosus. *Hypertension* 2001;37(4):1075-82.
19. Lozada C, Levin RI, Huie M, Hirschhorn R, Naime D, Whitlow M et al. Identification of C1q as heat-labile serum cofactor required for immune complexes to stimulate endothelial expression of the adhesion molecules E-selectin and intercellular and vascular cell adhesion molecules 1. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92(18):8378-82.
20. Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, Fortin P, Liang M, Urowitz M et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1996;39(3):363-9.
21. Ehrenstein MR. Antinuclear antibodies and lupus: causes and consequences. *Rheumatology* 1999;38(8):691-3.

22. Olsen ML, Arnett FC, Reveille JD. Contrasting molecular patterns of MHC class II alleles associated with the anti-Sm and anti-RNP precipitin autoantibodies in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1993;36(1):94-104.
23. Krebs, Hauser and Carafoli. Asymmetric distribution of phospholipids in the inner membrane of beef heart mitochondria. *J Biol Chem* 1979; 254(12):5308-16.
24. Zhang, Mileyskoykaya and Dowhan. Gluing the respiratory chain together: cardiolipin is required for supercomplex formation in the inner mitochondrial membrane. *J Biol Chem* 2002;277(46):4353-56.
25. Vaarala O, Manttari M, Manninen V, Tenkanen L, Puurunen M, Aho K et al. Anticardiolipin antibodies and risk of myocardial infarction in a prospective cohort of middle-aged men. *Circulation* 1995;91(1):23-7.
26. Koike T. Autoantibodies and thrombosis. *Hokkaido J Med Sci* 1997;72(3):485-90.
27. Keswani SC, Chauhan N. Antiphospholipid syndrome. *J Royal Soc Med* 2002;95(7):336-42
28. Garcia MJ, Thomas JD, Klein AL. New Doppler echocardiographic applications for the study of diastolic function. *J Am Coll Cardiol* 1998;32(4):865-75.
29. Naguch SF. Estimation of left ventricular filling pressures by Doppler echocardiography. *ACC Curr J Rev* 2002;11(9):41-5.
30. Garcia MJ, Thomas JD, Klein AL. New Doppler echocardiographic applications for the study of diastolic function. *J Am Coll Cardiol* 1998;32(4):865-75.
31. Miyatake K, Okamoto M, Kinosito N, Owa M, Nakasone I, Sakakibara H et al. Augmentation of left atrial contribution of left ventricular inflow with aging as assessed by intracardiac doppler flowmetry. *Am Coll Card* 1984;53(2):586-89.
32. Brunnazzi MC, Chirillo F, Pasquillani M, Gemelli M, Franceschini-Grisolia E, Longhini C et al. Estimation of left ventricular diastolic pressures from precordial pulsed wave doppler analysis of pulmonary venous and mitral flow. *Am Heart* 1994;128(6):293-98.
33. J.R.T.C. Roelandt, MD, M. Pozzoli, MD. Non-invasive assessment of left ventricular diastolic function and filling pressure. *JAMA* 2003;289(14):194-202.
34. Isaz K. What are we actually measuring by Doppler tissue imaging? *J Am Coll Cardiol* 2000;36(10):897-9.
35. Aoki M, Harada K, Tanaka T. Quantitative assessment of right ventricular function using Doppler tissue imaging in fetuses with and without heart failure *J Am Soc Echocardiography* 2004;17(5):28-35.
36. Tei C. New non-invasive index for combined systolic and diastolic ventricular function. *J Am Coll Cardiol* 1995;26(6):135-36.

37. Tei C, Dujardin KS, Hodge DO, Baily KR, McGoon MD, Tajik AJ, Seward SB. Doppler echocardiographic index for assesment of global right ventricular function. *J Am Soc Echocardiography* 1996;9(4):838-47.
38. Tei C, Dujardin KS, Hodge DO. Doppler index combining systolic and diastolic performance: clinical value in cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 1996;28(6): 664-6
39. Tei C, Ling LH, Hodge DO, Baily KR, Oh JK, Rodeheffer Rj et al. New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: a simple and reproducible measure of cardiac function- a study in normals and dilated cardiomyopathy. *J Cardiol* 1995;26(11):357-66.
40. Eidem BW, Tei C, O'Leary PW, Cetta F, Seward JB. Nongeometric quantitative assesment of right and left ventricular function: Myocardial performance index in normal children and patients with Ebstein anomaly. *J Am Soc Echocardiogr.* 1998;11(3):849-856.
41. Dujardin KS, Tei C, Yeo TC, Hodge DO, Rossi A, Seward JB. Prognostic value of a Doppler index combining systolic and diastolic performance in idiopathic-dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1998;2(7):1071-76.
42. Yeo TC, Dujardin KS, Tei C. Value of Doppler derived index combining systolic and diastolic time intervals in predicting outcome in primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 1998;81(10):1157-61.
43. Ulucay A, Tatlı E Myocardial performance index *Anadolu Kardiyol Derg* 2008;8(2):143-8
44. Tei C, Nishimura RA, Seward CB. Non-invasive Doppler-derived myocardial performance index: correlation with simultaneous measurements of cardiac catheterization measurements. *J Am Soc Echocardiogr* 1997;10(5):169-78.
45. Nishimura RA, Housmans PR, Hatle LK, Tajick AJ. Assesment of diastolic function of the heart: Background and current application of Doppler echocardiography. Part I: physiologic and pathophysiologic features. *Mayo Clin Proc* 1989;64(12):71-81.
46. Lax JA, Berman AM, Cianciuli TF, Morita LA, Masoli O, Prezioso HA. Estimation of the ejection fraction in patients with myocardial infarction obtained from the combined index of systolic and diastolic left ventricular function: a new method. *J Am Soc Echocardiogr* 2000;13(6):116-23.
47. Bornstein A, Gaas WH, Harrington J. Assesment of cardiac effect of hemodialysis with systolic time intervals and echocardiography. *Am J Cardiol* 1983;51(4):332-35.
48. Hurrel DG, Nishimura RA, Ilstrup DM, Appleton CP. Utility of preload alteration in assesment of left ventricular filling pressure by Doppler echocardiography. A simultaneous catheterization and Doppler echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1997;30(8):459-67.
49. Nishimura RA, Abel MD, Hatle LK, Tajick AJ. Relation of pulmonary vein to mitral flow velocity by transesophageal Doppler echocardiography. Effect of different loading conditions. *Circ* 1990;81:1448-97.

50. Stodart MF, Pearson AC, Kern MJ, Ratcliff J, Mrosek DG, Labovitz AJ. Influence of alteration in preload on pattern of left ventricular diastolic filling as assessed by Doppler echocardiography in humans. *Circ* 1989;79(6):1226-36.
51. Poulsen SH, Nielsen JC, Anderson HR. The influence of heart rate on the Doppler derived myocardial performance index. *J Am Soc Echocardiogr*. 2000;13(7):379-84.
52. Moller JE, Poulsen SH, Egstrup K. Effect of preload alteration on a new Doppler echocardiographic index of combined systolic and diastolic performance. *J Am Soc Echocardiogr* 1999;12(3):1065-1072.
53. Oki T, Tabata T, Yamada H, Wakatsuki T, Shinohara H, Nishikado A. Clinical application of pulsed doppler tissue imaging for assessment of abnormal ventricular relaxation. *J Am Cardiol* 1997;79(7):921-8.
54. Oğuzhan A. Doku doppler görüntüleme, Klinik ekokardiyografi ve diğer görüntüleme yöntemleri, *MN med* 2007(1):53-70
55. Ramdos G, Pai RG, Konvvaljit S. Amplitudes durations and timings of apically directed left ventricular myocardial velocities: I. Their normal pattern and coupling to ventricular filling and ejection. *J Am Soc Echocardiogr* 1998;11:105-11.
56. Garcia-Fernandez MA, Azevedo J, Moreno M, Bermejo J, Moreno N. Regional left ventricular dysfunction evaluated by pulsed-tissue doppler echocardiography. *Echocardiography* 1999;16(4):491-98.
57. Alam M, Wardell J. Anderson E, Samad BA, Nordlander R. Characteristic of mitral and tricuspid annular velocities determined by pulsed wave Doppler tissue imaging in healthy subjects. *J Am Soc Echocardiogr* 1999;12(8):618-27.
58. Buğra Z. Doku Doppler ekokardiyografi. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005; 1(42):51-3.
59. Sohn D-W, Cbai IH, Lee DJ, Kim HC, Kim HS, Oh BH et al. Assessment of mitral annulus velocity by Doppler tissue imaging in evaluation of left ventricular diastolic function. *J Am Coll Cardiol* 1997;30(4):474-81.
60. Agmon Y, Oh JK, McCarthy IT, Khandheria BK, Bailey KR, Seward JB. Effect of volume reduction on mitral annular diastolic velocities in hemodialysis patients. *Am J Cardiol* 2000;85(5):665-69.
61. Dinçer I, Kumbasar D, Nergisoglu G, Atmaca Y, Kutlay S, Akyurek O et al. Assessment of left ventricular diastolic function with doppler tissue imaging: effect of preload and place of measurements. *Int J Cardiovasc Imaging* 2002;18(7):155-64.
62. Oğuzhan A, Arınç H. Abacı A, Topsakal R, Kemal Eryol N, Ozdogru I ve ark. Preload dependence of doppler tissue imaging derived indexes of left ventricular diastolic function. *Echocardiography* 2005;22(12):320-28

63. Fistenberg MS, Greenberg NL, Main ML, Drinko JK, Odabashian JA, Thomas JD et al. Determinants of diastolic myocardial tissue Doppler velocities: influences of relaxation and preload. *J Appl Physiol* 2001;90(9):299-306
64. 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(3):1527-33
65. Oğuzhan A, Abacı A, Eryol NK. Doku doppler görüntülemesi: sol ventrikül diyastol sonu basıncının noninvazif tahmininde yeni bir teknik. *T Kard Der Ars* 2000;28(1):82-3.
66. Nagueh SF, Mikati I, Kopelen HA, Middleton KJ, Quinones MA, Zoghbi WA. Doppler estimation of left ventricular filling pressure in sinus tachycardia: a new application of tissue doppler imaging. *Circ* 1998;98(5):1644-52.
67. Nishimura RA, Appleton CP, Redfield MM, Ilstrup DM, Holmes DR Jr, Tajik AJ. Noninvasive doppler echocardiographic evaluation of left ventricular filling pressure in patients with cardiomyopathies: a simultaneous doppler echocardiographic and cardiac catheterization study. *J Am Coll Cardiol* 1996;28(4):1226-34
68. Gotz CR, Manolios M, Thohan V, Nagueh SF. Impact of left ventricular ejection fraction on estimation of left ventricular filling pressures using tissue Doppler and flow propagation velocity. *Am J Cardiol* 2002;91(6):780-86.
69. Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, Miller FA, Oh JK, Redfield MM et al. Clinical utility of doppler echocardiography and tissue doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: a comparative simultaneous doppler catheterization study. *Circulation* 2000;102(3):1788-94.
70. Tighe DA, Vinch CS, Hill JC, Meyer TE, Goldberg RC, Aurigemma GP. Influence of age on assessment of diastolic function by Doppler tissue imaging. *Am J Cardiol* 2003;91(8):254-60.
71. Wang M, Yip GW, Wang AY, Zhang Y, Ho PY, Tse MK et al. Peak early diastolic mitral annulus velocity by tissue doppler imaging adds independent and incremental prognostic value. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(10):820-27.
72. Yamamoto T, Oki T, Yamada H, Tanaka H, Ishimoto T, Wakatsuki T et al. Prognostic value of the atrial systolic mitral annular motion velocity in patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Am Soc Echocardiogr* 2003;15(8):333-41.
73. Talner NS. Large ventricular septal defects in infants. *Prog Ped Cardiol* 2002;14(5):153-62.
74. Mc Dicken WN, Sutherland GR, Moran CM, Gordon L. Colour Doppler velocity imaging of the myocardium. *Ultrasound Med Biol* 1992;18(5):651-4
75. Güzelsoy D, Okay T, Binak K, Yeni ekokardiyografi yöntemleri. Güzelsoy D (editör) *Teknik kardioloji* 2. baskı, İstanbul 200s.54-7

76. Miyatake K, Yamagishi M, Tanaka N, Uematsu M, Yamazaki N, Mine Y et al. New method for evaluating left ventricular wall motion by color-coded tissue Doppler imaging. *J Am Coll Cardiol* 1995;25(9):717-24
77. Nishimura RA, Abel MD, Hatle HK, Tajik J. Relation of pulmonary vein to mitral flow velocities by transesophageal doppler echocardiography;Effect of different loading condition *Circ* 1990;81(7):148-49.
78. Zaky A. Grabhorn L, Feigenbaum H. Movement of the mitral ring:a study in ultrasound cardiography. *Cardiovasc Res* 1967;1(9):121-22.
79. Beckman S, Schartl M, Bocksch W, Fleck E. Diagnosis of coronary artery disease and viable myocardium by stress echocardiography. *Am J Cardiol* 1995;12(6)10-18.
80. Pai RG, Bodenheimer MM, Pai SM, Koss JH, Adamick RD. Usefulness of systolic excursion of the mitral annulus as an index of left ventricular systolic function. *Am J Cardiol* 1991;67(10):222-24.
81. Gorcsan J, Strum DP, Mandarino WA, Gulati VK, Pinsky MR. Quantitative assessment of alterations in regional left ventricular contractility with color-coded tissue doppler echocardiography with sonomicrometry and pressure-volume relations. *Circulation* 1997;95(6):2423-47.
82. Fukuda K. Oki T, Tabata T, Iuchi A, Ito S. Regional left ventricular wall motion abnormalities in myocardial infarction and mitral annular descent velocities studied with pulsed doppler imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 1998;11(4):841-45.
83. Gulati VK, Katz WE, Follansbee WP, Gorcsan J. 3<sup>rd</sup>. Mitral annular descent velocity by tissue doppler echocardiography as a index of global left ventricular function. *Am J Cardiol* 1996;77(2):979-84.
84. Yip G, Zhang Y, Tan PY, Wang M, Ho PY, Brodin LA et al. Left ventricular long axis function in diastolic heart failure is reduced in both diastole and systole: time for redefinition. *Heart* 2002; 87(9):121-3.
85. Yu CM, Lin H. Yang H, Kong SL, Zhang Q, Lee SW. Progression of systolic abnormalities in patients with isolated diastolic heart failure and diastolic dysfunction. *Circulation* 2002;105(5):1195-6.
86. Fang ZY, Lcano R. Marwick TH. Relationship between longitudinal and radial contractility in subclinical diabetic heart disease. *Clin Sci* 2004;106(7):53-9.
87. Petri M, Perez-Gutthann S, Spence D, Hochberg MC. Risk factors for coronary artery disease in patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1992;93(5):513-9.
88. Aranow C, Ginzler EM. Epidemiology of cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2000;9(3):166-9.
89. Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE, Conte CG, Medsger TA, Jr., Jansen-McWilliams L et al. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic

- lupus erythematosus: comparison with the Framingham Study. *Am J Epidemiol* 1997;145(5):408-15.
90. Manzi S. Systemic lupus erythematosus: a model for atherogenesis? *Rheumatology (Oxford)* 2000;39(4):353-9
  91. Lecerf V, AlhencGelas M, Laurian C. Antiphospholipid antibodies and atherosclerosis. *Am J Med* 1992;92(5):575-6.
  92. Ümit EG. Sistemik lupus eritematozuslu hastalarda ateroskleroz ve ilişkili faktörlerin değerlendirilmesi. (tez). Edirne: Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2010.
  93. Muir KW. Anticardiolipin antibodies and cardiovascular disease *J R Soc Med* 1995;88(8):433-36
  94. Sherer Y, Zinger H, Shoenfeld Y. Atherosclerosis in systemic lupus erythematosus *Autoimm* 2010;43(1):98–102.
  95. Farzaneh-Far A, Roman MJ, Lockshin MD, Devereux RB, Paget SA, Crow MK et al. Relationship of antiphospholipid antibodies to cardiovascular manifestations of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2006;54(12):3918-25.
  96. Tsakiris DA, Marbet GA, Burkart F, Duckert F. Anticardiolipin antibodies and coronary heart disease. *Eur Heart J* 1992;13:1645-8.
  97. Vaarala O, Alftan G, Jauhainen M, Leirisalo Repo M, Aho K et al.. Crossreaction between antibodies to oxidised low-density lipoprotein and to cardiolipin in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1993;341 :923-5.
  98. Klemp P, Cooper RC, Strauss FJ, Jordaan ER, Przybojewski J, Nel N. Anticardiolipin antibodies in ischaemic heart disease. *Clin Exp Immunol* 1988;74(4):254-7.
  99. Yılmaztepe MA. Sistemik sklerodemalı hastalarda soğuk stresin sağ ventrikül fonksiyonları üzerine etkisi (tez). Edirne: Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2009
  100. Abraham TP, Dimaano VL, Liang HY. Role of tissue Doppler and strain echocardiography in current clinical practice. *Circ* 2007;116(6):2597-609.
  101. Yu CM, Sanderson JE, Marwick TH, Oh JK. Tissue Doppler imaging: a new prognosticator for cardiovascular diseases. *J Am Coll Cardiol* 2007;49(11):1903-14.
  102. Abusamieh M, Ash J. Atherosclerosis and systemic lupus erythematosus. *Cardiol Rev* 2004;12(7):267-75.
  103. Asanuma Y, Oeser A, Shintani AK, Turner E, Olsen N, Fazio S et al. Premature coronary-artery atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2003;349(24):2407-15.
  104. Manger K, Kusus M, Forster C, Ropers D, Daniel WG, Kalden JR et al. Factors associated with coronary artery calcification in young female patients with SLE. *Ann Rheum Dis* 2003;62(4):846-50.

105. Doherty NE, Siegel RJ. Cardiovascular manifestations of systemic lupus erythematosus. *Am Heart J* 1985;110(12):1257-65.
106. Bidani AK, Roberts JL, Schwartz MM, Lewis EJ Immunopathology of cardiac lesions in fatal systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1980;69(6):849-58.
107. Omdal R, Lunde P, Rasmussen K, Mellgren SI, Husby G. Transesophageal and transthoracic echocardiography and Doppler-examinations in systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol* 2001;30(5):275-81.
108. Singh JA, Woodard PK, Davila-Roman VG, Waggoner AD, Gutierrez FR, Zheng J et al. Cardiac magnetic resonance imaging abnormalities in systemic lupus erythematosus: a preliminary report. *Lupus* 2005;14(10):137-44.
109. Doria A, Shoenfeld Y, Wu R, Gambari PF, Puato M, Ghirardello A et al. Risk factors for subclinical atherosclerosis in a prospective cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2003;62(3):1071-7.
110. Fujimoto S, Kagoshima T, Nakajima T, Dohi K. Doppler echocardiographic assessment of left ventricular diastolic function in patients with systemic lupus erythematosus. *Cardiology* 1994;85(8):267-72.
111. Roman MJ, Shanker BA, Davis A, Lockshin MD, Sammaritano L, Simantov R et al. Prevalence and correlates of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2003;349(4):2399-406.
112. Petri M, Perez-Gutthann S, Spence D, Hochberg MC. Risk factors for coronary artery disease in patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1992;93(9):513-9.
113. Esdaile JM, Abrahamowicz M, Grodzicky T, Li Y, Panaritis C, du Berger R et al. Traditional Framingham risk factors fail to fully account for accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2001;44(7):2331-7.
114. Bruce IN, Burns RJ, Gladman DD, Urowitz MB. Single photon emission computed tomography dual isotope myocardial perfusion imaging in women with systemic lupus erythematosus. Prevalence and distribution of abnormalities. *J Rheumatol* 2000;27(6):2372-7.
115. Schillaci O, Lagana B, Danieli R, Gentile R, Tubani L, Baratta L et al. Technetium-99m sestamibi single-photon emission tomography detects subclinical myocardial perfusion abnormalities in patients with systemic lupus erythematosus. *Eur J Nucl Med* 1999;26(3):713-7.
116. Crozier IG, Li E, Milne MJ, Nicholls MG. Cardiac involvement in systemic lupus erythematosus detected by echocardiography. *Am J Cardiol* 1990;65(11):1145-8.
117. Lee SW, Park MC, Park YB, Lee SK. E/E' ratio is more sensitive than E/A ratio for detection of left ventricular diastolic dysfunction in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2008;17(8):195-201.

118. Pieretti J, Roman MJ, Devereux RB, Lockshin MD, Crow MK, Paget SA et al. Systemic lupus erythematosus predicts increased left ventricular mass. *Circulation* 2007;116(6):419-26.
119. Sasson Z, Rasooly Y, Chow CW, Marshall S, Urowitz MB. Impairment of left ventricular diastolic function in systemic lupus erythematosus. *Am J Cardiol* 1992;69(2):1629-34.
120. Gin PL, Wang WC, Yang SH, Hsiao SH, Tseng JC. Right heart function in systemic lupus erythematosus: insights from myocardial Doppler tissue imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2006;19(5):441-9.
121. Yip GW, Shang Q, Tam LS, Zhang Q, Li EK, Fung JW et al. Disease chronicity and activity predicts subclinical left ventricular systolic dysfunction in patients with systemic lupus erythematosus. *Heart* 2009;95(7):980-7.
122. Chow PC, Ho MH, Lee TL, Lau YL, Cheung YF. Relation of arterial stiffness to left ventricular structure and function in adolescents and young adults with pediatric-onset systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2007;34(10):1345-52.

## **EKLER**

Ek 1

T.C. TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI  
BİLİMSEL ARAŞTIRMA DEĞERLENDİRME KOMİSYONU  
Edirne, Türkiye

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYIBAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	TÜTFEK 2010/36				
	PROTOKOL ADI	Antikordiolipin Pozitif ve Antikardiolipin Negatif olan Lupus Hastalarının Erken Kardiyak Disfonksiyonun Değerlendirilmesi ve Sağlıklı Popülasyonla Karşılaştırılması				
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI / ADI	Prof. Dr. Fatih ÖZÇELİK				
	ARAŞTIRMA MERKEZİ					
	DESTEKLEYİCİ					
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	<input checked="" type="checkbox"/> Tek Merkez <input type="checkbox"/> Ulusal	<input type="checkbox"/> Çok Merkez <input type="checkbox"/> Uluslararası			
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 05/ 09					Tarih: 07.09.2010
	Üniversitemiz Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalında Görevli Prof. Dr. Fatih ÖZÇELİK'in sorumluluğunda yapılması planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Arş. Gör. Dr. Ahmet BARUTÇU'nun araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, araştırmaya ilişkin giderlerin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödetilmediği koşullarda gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel standartlar açısından sakınca bulunmadığına mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.					
DEĞERLENDİRME KOMİSYONU BİLGİLERİ						
ÇALIŞMA ESASI	Helsinki Bildirgesi, Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TÜBADK Yönergesi					
ÜYELER						
Ünvan/Ad/ Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki(*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Cem UZUN Başkan *	KBB	T.Ü.T.F.KBB A.D	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Ümit N. BAŞRAN Başkan Yardımcısı	Çocuk Cerrahisi	T.Ü.T.F. Çocuk Cerrahisi A.D	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Esin KARLIKAYA Raportör	Tıp Tarihi ve Deontoloji	T.Ü.T.F Tıp Tarihi ve Etik A.D	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. H. Nezhir DAĞDEVİREN Üye	Aile Hekimliği	T.Ü.T.F. Aile Hekimliği A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Tunç KUTOĞLU Üye	Anatomi	T.Ü.T.F. Anatom AD	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Necdet SÜT Üye	Biyoistatistik	T.Ü.T.F. Biyoistatistik A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Ülfet VATANSEVER ÖZBEK Üye	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Çocuk Sağ. ve Hastalıkları A.D.	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Hasan ÜMİT Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Ufuk USTA Üye	Patoloji	T.Ü.T.F. Patoloji A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Ayşe ÇAYLAN Üye	Aile Hekimliği	T.Ü.T.F. Aile Hekimliği A.D.	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Hilmi TOZKIR Üye	Tıbbi Biyoloji	T.Ü.T.F. Tıbbi Biyoloji A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	

\*Araştırma ile ilişki  
\*\*Toplantıda Bulunma

Doç. Dr. H. Nezhir DAĞDEVİREN  
Dekan V.