

T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**‘SOL VENTRİKÜL NONCOMPACTION’ TANILI
HASTALARIN BİRİNCİ DERECE
YAKINLARINDA SOL VENTRİKÜL HAREKET
PATERNİ VE DİĞER STRAIN
EKOKARDİYOGRAFI ÖZELLİKLERİNİN
KARDİYOMİYOPATİNİN ERKEN TANISINDA
ÖNGÖRDÜRÜCÜLÜĞÜNÜN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Onur AKHAN

DANIŞMAN

Prof. Dr. Filiz ÖZERKAN ÇAKAN

İZMİR - 2018

TEŞEKKÜR

Kardiyoloji asistanlık eğitimim süresince mesleki gelişimimde emeği olan başta anabilim dalı başkanımız **Prof. Dr. Oğuz Yavuzgil** ve tez danışman hocam **Prof. Dr. Filiz ÖZERKAN ÇAKAN** olmak üzere tüm değerli hocalarıma,

geçirdiğimiz eğitim süresi boyunca birlikte çalıştığımız, desteklerini ve dostuklarını her zaman hissettiğim başta **Dr. Mustafa DOĞDUŞ** olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma,

tezimin her kademesinde ciddi desteği ve özverisinden dolayı **Uzm. Dr. Emre DEMİR**'e,

tez hasta grubuna hasta bulma sırasında yardımlarını esirgemeyen **Prof. Dr. Sanem Nalbantgil**, **Prof. Dr. Cahide Soydaş Çınar**, **Prof. Dr. Meral Kayıkçıoğlu** ve **Doç. Dr. Selen Bayraktaroğlu**'na,

tezime hasta alımı sırasında desteklerini esirgemeyen başta ekokardiyografi laboratuvarı çalışanları olmak üzere tüm hemşire ve personelimize,

tezimin her aşamasında fikirlerinden büyük fayda gördüğüm ve tezimin tamamlanması konusunda yardımcı olan tüm arkadaşlarıma,

ve eğitim hayatım boyunca büyük destekleri ve fedakarlıklarıyla her zaman yanımda olan, varlıklarıyla güven bulduğum sevgili **AİLEME** sonsuz teşekkürlerimle...

Dr. Onur AKHAN

İzmir - 2018

İÇİNDEKİLER

Giriş ve Genel Bilgiler.....	1
Amaç ve Hipotez.....	34
Gereç ve Yöntem	35
Bulgular	40
Tartışma	54
Kısıtlılıklar	59
Sonuçlar.....	60
Özet (Türkçe ve İngilizce).....	61
Referanslar.....	63

KISALTMALAR

EF	: Ejeksiyon fraksiyonu
SV	: Sol Ventrikül
SVEF	: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu
RVEF	: Sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu
RAAS	: Renin anjiotensin aldosteron sistemi
KAH	: Koroner arter hastalığı
KEF-KY	: Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği
DEF-KY	: Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği
FK	: Fraksiyonel kısalma
HT	: Hipertansiyon
AF	: Atrial fibrilasyon
PND	: Paroksizmal nokturnal dispne
BB	: Beta blokör
ACEİ	: Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü
ARB	: Anjiotensin reseptör blokörü
ANP	: Atrial natriüretik peptid
BNP	: Brain natriüretik peptid
NYHA	: New York Kalp Yetmezliği Derneği
AHA	: Amerika Kalp Derneği
HFSA	: Amerika Kalp Yetmezliği Derneği
ESC	: Avrupa Kalp Derneği
ICD	: İmplant edilebilen kardiyoverter defibrilatör
CRT	: Kardiyak resenkronizasyon tedavisi
EKG	: Elektrokardiyografi
EKO	: Ekokardiyografi
PAAG	: Arka- ön akciğer grafisi
VT	: Ventriküler taşikardi
LVH	: Sol ventrikül hipertrofisi
CMR	: Kardiyak manyetik rezonans görüntüleme
BT	: Bilgisayarlı tomografi
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
DKM	: Dilate kardiyomiyopati

İDKM	: İdiyopatik dilate kardiyomiyopati
ADKM	: Ailesel dilate kardiyomiyopati
HKM	: Hipertrofik kardiyomiyopati
RKM	: Restriktif kardiyomiyopati
NCKM	: Noncompaction kardiyomiyopati
ARVC/D	: Aritmojenik sağ ventrikül kardiyomiyopatisi/displazisi
LMNA	: Lamin A/C
OD	: Otozomal dominant
OR	: Otozomal resesif
TTN	: Titin
MYH	: Miyozin
EÜTF	: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
VEV	: Ventriküler ekstra vuru
SVDSÇ	: Sol ventrikül diyastol sonu çapı
SVSSÇ	: Sol ventrikül sistol sonu çapı
AKA	: Aort kapak açıklığı
SVDSH	: Sol ventrikül diyastol sonu hacim
SVSSH	: Sol ventrikül sistol sonu hacim
SA	: Sol atriyum çapı
VYA	: Vücut yüzey alanı
VKİ	: Vücut kitle indeksi
ASE	: Amerikan Ekokardiyografi Derneği
FR	: Frame hızı
APLAX	: Apikal uzun aks
A4B	: Apikal dört boşluk
A2B	: Apikal iki boşluk
SAX-AP	: Apikal kısa aks
SAX-MV	: Mitral kapak kısa aks
SAX-PM	: Papiller kas kısa aks
OAD	: Oral anti diyabetik
FMF	: Ailesel akdeniz ateşi
TNT	: Troponin T
SCN5A	: Sodyum kanal 5 alfa alt birimi
DM	: Diabetes mellitüs

Strain	:	miyokard deformasyonu
Strain rate	:	miyokard deformasyon hızı
Longitudinal strain	:	bazalden apekse doğru olan miyokardiyal deformasyonu
Radyal strain	:	sol ventrikül kavitesi merkezine doğru olan radyal deformasyon hareketi (kalınlaşma)
Sirkumferensiyel strain	:	Kısa aks görüntüde izlenen sirküler miyokard dokusunun kısalması
GLS	:	Global longitudinal strain
GLSr	:	Global longitudinal strain rate
GCS	:	Global sirkümferensiyel strain
GCSr	:	Global sirkümferensiyel strain rate
GRS	:	Global radyal strain
GRSr	:	Global radyal strain rate
Twist	:	Sistolik fazda apikal ve bazal segmentler arasındaki ortalama rotasyon net farkı
Torsiyon	:	Twistin bazal ve apikal segmentler arasındaki mesafeye normalize edilmesi
RBR	:	‘Rigid Body Rotation’

TABLÖLAR

Tablo 1	: Tipik kalp yetersizliğinde semptom ve bulgular
Tablo 2	: DEF-KY, Orta-Sınır EF-KY, KEF-KY tanımları
Tablo 3	: ACC/AHA yapısal kalp yetersizliği evrelemesi ile NYHA fonksiyonel kalp yetersizliği sınıflamasının karşılaştırması
Tablo 4	: Başlangıçta etyolojisi anlaşılamamış kardiyomiyopatili 1230 hastanın detaylı değerlendirmesinde saptanan etiyolojik nedenlerinin oranları
Tablo 5	: INTERMACS Sınıflaması
Tablo 6	: En az bir LVNC saptanmış olan hasta veya ailedeki genlerle birlikte hasta ve ailelerin fenotik karakterizasyonu açısından potansiyel olarak kullanılabilecek EKG, EKO, CMR, biyokimyasal ve diğer özellikleri
Tablo 7	: Çalışma gruplarının demografik veriler, vital bulgular ve EKG özellikleri açısından değerlendirilmesi
Tablo 8	: Çalışma gruplarının başvuru sırasındaki kalp ritmi, fonksiyonel sınıfı ve başvuru şikayetleri açısından değerlendirilmesi
Tablo 9	: Eşlik Eden Hastalıklar
Tablo 10	: Kapak Patolojileri
Tablo 11	: İlaç kullanımı ve ICD implantasyonu
Tablo 12	: Temel Ekokardiyografi Verileri (Temel ölçümler)
Tablo 13	: Temel Ekokardiyografi Verileri [SVEF ve Sağ Ventrikül EF(RVEF) değerleri]
Tablo 14	: Strain Ekokardiyografi Verileri
Tablo 15	: Çalışma gruplarının rotasyon, twist ve RBR hareket paterni açısından değerlendirilmesi
Tablo 16	: Çalışma gruplarının kalp yetersizliği sınıflandırılması ve bu sınıflandırmalarda strain ilişkisinin karşılaştırılması
Tablo 17	: RBR hareket paterni görülen ve görülmeyen grupların karşılaştırılması

ŞEKİLLER

- Şekil 1 : Kalbin Rotasyon Hareketi (Yönler apikal bölgeden bakılacak şekilde gösterilmiştir.)
- Şekil 2 : Kalbin Twist Hareketi (Normal ve kardiyomiyopatili kalplerin twist paterni yönler apikal bölgeden bakılacak şekilde gösterilmiştir.)
- Şekil 3 : Kalbin Rotasyon Hareket Paternleri (Normal ve RBR hareket paterninin değişik tipleri gösterilmiştir.)
- Şekil 4 : Çalışma Gruplarının Cinsiyet Dağılımları
- Şekil 5 : Normal Hareket - Rotasyon Paterni
- Şekil 6 : ‘Rigid Body Rotation(RBR)’ Hareket Paterni
- Şekil 7 : Çalışma Gruplarının Apikal Rotasyon Dereceleri
- Şekil 8 : Çalışma Gruplarının Bazal Rotasyon Dereceleri
- Şekil 9 : Çalışma Gruplarının Net Twist Dereceleri

1. GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER

1.1. KALP YETERSİZLİĞİ

1.1.1. Tanım ve Terminoloji

Kalp yetersizliği, yapısal ve fonksiyonel kardiyak anormallikler sonucu kalbin doku ve organların oksijen ihtiyacını karşılayamaması ya da istirahat veya stres sırasında kalp içi basınçların artması ile ilişkili olarak klinik olarak hastaların tipik semptom (dispne, ayak bileği ödemi, yorgunluk gibi) ve bulguları (juguler venöz dolgunluk, pulmoner raller ve periferik ödem gibi) taşıdığı bir sendrom olarak tanımlanmaktadır[1].

Toplumların ortalama yaşam sürelerinin uzaması, miyokard infarktüsü sonrası sağ kalımın artması ve diğer hastalıklara bağlı mortalitenin azalması sonucu kalp yetersizliği insidansı yüksek kalmaya devam etmektedir. Yaşam boyu kalp yetersizliği gelişme riski %20 civarındadır[2]. Tedavideki ilerlemelere rağmen kalp yetersizliğine bağlı mortalite hızı da yüksek kalmaya devam etmektedir. Bu durum risk altındaki kişilerin belirlenmesi ve risk azaltılmasına yönelik yapılacak girişimleri önemli kılmaktadır[3]. Tanımından bağımsız olarak kalp yetersizliği yaşla beraber hızlı bir artış göstermektedir[3; 4; 5]. Kalp yetersizliği prevalansı framingham çalışmasında 50-59 yaş aralığında yaklaşık %0,8 iken, 80-89 yaş aralığındaki erkeklerde %6,6, kadınlarda ise %7,9'a yükselmektedir[6; 3]. Gelişmiş ülkelerde kalp yetersizliği görülme oranı %1-2 iken, prevalans 70 yaş üzerindeki popülasyonda %10'a kadar yükselir. Kalp yetersizliği hastalarının ise önemli bir kısmını ise düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği (DEF-KY) grubu ($EF < \% 40$) oluşturur[7].

1.1.2. Kalp yetersizliği patofizyolojisi

Hastalarda sol ventrikül (SV) kontraksiyonu azalması sonrası SV'de dilatasyon gelişerek atım hacmi (stroke volume) korunmaya çalışılır ve sonrasında kalp artmış olan bir hacmin daha düşük bir kısmını pompalar. Sistolik disfonksiyon derecesi artmasıyla birlikte ejeksiyon fraksiyonu (EF) düşüşü başlar[8].

Kalbin desteklenmesinde kardiyak hasar ve stres artışı kısa süreli olarak yardımcı olsa da bu durum zaman içinde sistemik bir yanıtı sebep olur. Bu sistemik yanıt neticesinde kalbin fonksiyon ve yapısındaki bozulma süreklilik kazanmaya başlar. Kalp yetersizliğinde altta

yatan nedenler, sonrasında görülen kompensatuar değişiklikler, genetik yapı, çevresel faktörler ve komorbid durumların etkileşimi sonrası hastanın kliniği şekillenmektedir[9].

Miyokard hasarı neticesinde sağ kalan miyositlerde ve ekstrasellüler dokuda bazı uyumsuz değişiklikler oluşur ve bu değişiklikler sonucunda kontraktilite azalır ve sol ventrikül genişlemesi görülür. Bu durum miyokardın yeniden şekillenmesi olarak tanımlanmıştır[10]. Bu değişikliklerin temelindeki mekanizma ise; primer patolojinin süregelenliği ile birlikte sempatik sinir sistemi ve renin-anjiyotensin- aldosteron sistemindeki (RAAS) aktivasyon durumudur[11]. Miyokardın yeniden şekillenmesi ve nörohumoral sistemde görülen aktivasyon durumu klinik kalp yetersizliği sendromunun oluşmasına neden olur. Kardiyak rezervi azalmış olan hastalarda atriyum ve sol ventrikül başta olmak üzere kalp boşluklarının senkronize çalışması, ortaya çıkan semptomların sınırlandırılması açısından büyük önem taşır. Atrial fibrilasyon (AF) gelişimi ve özellikle sol dal bloğu gibi iletim sistemi defektleri klinik durumda kötüleşmeye sebep olur[12].

1.1.3. Kalp yetersizliği tanısı[1]:

DEF-KY (Düşük EF'li Kalp Yetersizliği) için gereken koşullar:

- 1- *Kalp Yetersizliği Olasılığının Değerlendirilmesi (Klinik öykü, tipik kalp yetersizliği semptomları, fizik muayene bulguları(Tablo 1), ekg anormallikleri)*
- 2- *Düşük SVEF (SVEF < %40)*

ORTA SINIR EF-KY (Orta Sınır EF'li Kalp Yetersizliği) için gereken koşullar:

- 1- *Kalp Yetersizliği Olasılığının Değerlendirilmesi (Klinik öykü, tipik kalp yetersizliği semptomları, fizik muayene bulguları(Tablo 1), ekg anormallikleri)*
- 2- *SVEF (% 40-49)*
- 3- *Natriüretik peptit seviyelerinin artmış olması ve aşağıdaki faktörlerden birinin eşlik etmesi*
 - a) *İlişkili yapısal kalp hastalığı (SV hipertrofisi, sol atriyum büyümesi)*
 - b) *Diyastolik disfonksiyon*

KEF-KY (Korunmuş EF'li Kalp Yetersizliği) için gereken koşullar:

- 1- *Kalp Yetersizliği Olasılığının Değerlendirilmesi (Klinik öykü, tipik kalp yetersizliği semptomları, fizik muayene bulguları(Tablo 1), ekg anormallikleri)*
- 2- *SVEF ($\geq$ %50)*
- 3- *Natriüretik peptit seviyelerinin artmış olması ve aşağıdaki faktörlerden birinin eşlik etmesi*
 - a) *İlişkili yapısal kalp hastalığı (SV hipertrofisi, sol atriyum büyümesi)*
 - b) *Diyastolik disfonksiyon*

Tablo 1: Tipik kalp yetersizliğinde semptom ve bulgular[1]

Semptomlar	Bulgular
Tipik	Spesifik
• Nefes alamama • Ortopne • Paroksizmal noktürnal dispne • Egzersiz kapasitesinin azalması • Yorgunluk, bitkinlik • Bilek şişliği	• Juguler venöz basınç artışı • Hepatojuguler Reflü • Üçüncü kalp sesi (Gallo ritmi) • Apikal vurunun laterale doğru yer değiştirmesi
Daha az tipik	Daha az spesifik
• Gece öksürüğü • Hırıltılı solunum • Boğulma hissi • İştah azlığı • Konfüzyon • Depresyon • Çarpıntı • Halsizlik • Senkop • Bendopne (Öne eğilmekle olan nefes darlığı)	• Kilo alımı (>2 kg/hafta) • Kilo kaybı (İleri kalp yetersizliği) • Doku kaybı (Kaşeksi) • Kardiyak üfürüm • Periferik ödem • Pulmoner krepatasyon • Taşikardi • Düzensiz Nabız • Takipne • Cheyne Stokes Solunumu • Hepatomegali • Asit • Soğuk ekstremiteler • Oliguri • Nabız basıncının daralması

1.1.4. Kalp yetersizliğinin sınıflandırılması:

Semptomların ciddiyeti ile ventrikül fonksiyonları arasında ilişki bulunsa da net bir doğrusal ilişki bulunmamaktadır, yani aradaki ilişki zayıftır. Semptomların ciddiyeti ile yaşama süresi arasında ise net doğrusal bir ilişki vardır; hafif semptomatik olanlarda dahi mortalite riskinde ciddi artış vardır[13; 14; 11]. Kalp yetersizliğinin sınıflandırılması(Tablo 2) ise şu şekilde yapılmaktadır[1, 15]:

Tablo 2: DEF-KY, Orta-Sınır EF-KY, KEF-KY tanımları.

Sınıflama	EF (%)	Açıklama
I. Düşük EF’li kalp yetersizliği	≤ 40	Sistolik kalp yetersizliği olarak da tanımlanmaktadır. Randomize klinik çalışmalarda genelde bu grup çalışılmıştır. Günümüze kadar özellikle bu grupta etkili tedaviler bulunmuştur.
II. Orta-Sınır EF kalp yetmezliği	41 -49	Primer olarak hafif bir sistolik fonksiyon bzuokluğu olmakla birlikte diyastolik disfonksiyon özellikleri de göstermektedirler.
III. Korunmuş EF kalp yetmezliği KEF-KY	>50	Ayrıca diyastolik kalp yetersizliği olarak da tanımlanmaktadır. Günümüze kadar gösterilmiş etkili bir tedavi tam olarak tanımlanamamıştır.

ACC/AHA kalp yetersizliği sınıflamasına göre, kalp yetersizliği gelişimi ve ilerlemesi süreklilik gösteren bir patoloji olarak gösterilmiştir. Bu sınıflandırmada derecelendirme tek yönde ilerleme gösterir, bir kere semptomlarda ilerleme oldu mu evrede yükselme olur, semptomatik düzelme olsa dahi evrede gerileme olmaz[2]. NYHA fonksiyonel kalp yetersizliği sınıflaması mortalitenin bağımsız bir göstergesi olarak kabul edilmektedir[16]. Tablo 3’te bu iki sınıflama karşılaştırmalı olarak gösterilmiştir[2, 16]. Miyokard infarktüsü sonrası hastanın klinik durumunun ciddiyetini göstermek için ise Killip sınıflaması kullanılmaktadır[17].

Tablo 3: ACC/AHA yapısal kalp yetersizliği evrelemesi ile NYHA fonksiyonel kalp yetersizliği sınıflamasının karşılaştırması.[15]

ACCF/AHA Kalp Yetersizliği evresi		NYHA Fonksiyonel sınıflaması	
A	Kalp yetersizliği için yüksek riskli, kalp yetersizliği semptomları ya da yapısal kalp hastalığı yok	Yok	
B	Yapısal kalp hastalığı var, kalp yetersizliği semptom ya da bulgusu yok	I	Fiziksel aktivite kısıtlaması yok. Sıradan fiziksel aktivite kalp yetersizliği semptomlarına neden olmaz.
C	Yapısal kalp hastalığı ile birlikte mevcut durumda ya da daha öncesinden kalp yetersizliği semptomları vardır.	I	Fiziksel aktivite kısıtlaması yok. Sıradan fiziksel aktivite kalp yetersizliği semptomlarına neden olmaz.
		II	Fiziksel aktivitede hafif kısıtlanma olurken istirahatte semptom yoktur. Sıradan fiziksel aktivite kalp yetersizliği semptomlarına neden olur.
		III	Fiziksel aktivitede belirgin kısıtlılık vardır. İstirahatte semptom yoktur fakat hafif aktivite ile kalp yetersizliği semptomları vardır.
D	Özellikle müdahale gerektiren refrakter kalp yetersizliği	IV	İstirahatte kalp yetersizliği semptomları vardır ya da semptomsuz herhangi bir fiziksel aktivite gerçekleştirilememektedir.

1.1.5. Kalp Yetersizliği Etyolojisi

Kalp yetersizliği nedenleri[1, 18]:

- 1- Koroner arter ilişkili durumlar; iskemi, enfarkt
- 2- Kronik basınç yüklenmesi ilişkili durumlar; hipertansiyon, tıkalı kapak hastalıkları
- 3- Kronik hacim yüklenmesi ilişkili durumlar; kapak yetersizlikleri, intrakardiyak şantlar (soldan sağa), ekstrakardiyak şantlar
- 4- İskemik olmayan dilate kardiomyopatiler; ailesel veya genetik bozukluklar (HKM, DKM, NCKM, ARVC/D...)

- 5- Kalp tutulumu olan infiltratif bozukluklar, toksik madde veya ilaçlar, viral veya diğer enfeksiyöz ajanlar
- 6- Hız ve ritim bozuklukları; kronik taşiaritmi ve bradiaritmi durumları
- 7- Pulmoner kalp hastalıkları; kor pulmonale, pulmoner vasküler bozukluklar
- 8- Yüksek atım yaratan patolojik durumlar
- 9- Metabolik bozukluklar; tirotoksikoz, nutrisyonel bozukluklar (beriberi)
- 10- Yüksek kan akımı ihtiyacı gerektiren durumlar; sistemik arteryo-venöz şantlar, kronik anemi

Koroner arter hastalığı sistolik kalp yetersizliği hastalarının önemli bir kısmından (yaklaşık %60) sorumlu olarak gösterilmektedir[19]

Aşağıdaki tabloda başlangıçta etiyoloji net anlaşılamamış kardiyomiyopatili hastaların detaylı değerlendirilmesi sonrası saptanan etiyolojik durumlar belirtilmiştir(Tablo 4).

Tablo 4: Başlangıçta etiyolojisi anlaşılamamış kardiyomiyopatili 1230 hastanın detaylı değerlendirmesinde saptanan etiyolojik nedenlerinin oranları[20]:

TANI	YÜZDESİ
İdiopatik	%50
Miyokardit	%9
İskemik kalp hastalığı	%7
İnfiltratif hastalıklar	%5
Peripartum kardiyomiyopati	%4
Hipertansiyon	%4
HIV enfeksiyonu	%4
Bağ dokusu hastalığı	%3
Madde kullanımına bağlı	%3
Doxorubicin	%1
Diğerleri (Ailesel, restriktif, kapak hastalıklarına bağlı...)	%10

1.1.6. Kalp Yetersizliği Tanısında Kullanılan Tetkikler

1. Elektrokardiyografi

Sinüs taşikardisi, sinüs bradikardisi, atriyal fibrilasyon, ventriküler taşikardi, iskemi/enfarkt bulguları (patolojik Q dalgası, iskemik T negatifliği...), sol ventrikül hipertrofisi, atriyo-ventriküler blok, QRS voltaj kaybı ve dal blokları kalp yetersizliğinde sık rastlanan elektrokardiyogram bulgularıdır[1, 8].

Kardiyak ritim, kalp hızı, p-QRS morfolojisi, ST-T değişiklikleri, patolojik Q varlığı; kardiyak hastalık varlığı, kompensasyon durumu, kalp yetersizliği etyolojisi ve tedavinin yönlendirilmesi açısından değerli bilgiler verir[8]. Akut bulgular ile başvuran hastalarda EKG’de herhangi bir patoloji bulunmamış ise kalp yetersizliği ihtimali çok düşüktür(< %2) [21; 22]. Kronik şikayetlerle başvuranlarda ise EKG’de patoloji saptanmamış olması durumunun negatif prediktif değeri daha düşüktür (kalp yetersizliği olma ihtimali < %10-14) [1].

2. Arka - ön akciğer grafisi (PAAG)

Dekompanse kalp yetersizliğinde klasik olarak bilateral kelebek kanadı şeklinde merkezden periferiye uzanan alveolar opasiteler ve hiler dolgunluk görülebilmektedir. En belirgin akciğer grafisi bulguları ise peribronşiyal dansiteler ve akciğer üst loblarında vasküler gölgelerin belirginleşmesidir. Ayrıca plevral efüzyon, sağ minör fissur gölgesinin belirginleşmesi ve kardiyomegali gibi diğer bulgular da görülebilmektedir.

İnterstisyel sıvı birikimi sonucu gelişen, plevral yüzeye uzanan, ince çizgi şeklindeki opasiteler ise Kerley - B çizgileri olarak isimlendirilmiştir[18].

3. Kardiyak manyetik rezonans görüntüleme (CMR)

CMR; hacim, kitle, duvar hareket ölçümlerinin doğruluğu ve tekrarlanabilirliği açısından altın standart olarak kabul edilmektedir[1, 8]. CMR özellikle inflamatuvar ve infiltratif durumları göstermede, kardiyomiyopati (HKM, NCKM, ARVC/D,...) ve yapısal kalp hastalığı şüphesinde, aritmilerde, kardiyak tümör varlığında, perikardiyal hastalıklar ve konjenital hastalık değerlendirilmesinde güvenilir bir tetkiktir[23, 24]. Özellikle ekokardiyografinin (EKO) yetersiz kaldığı, ekojenitenin yetersiz olduğu ve doku özelliğinin

önemli olduğu durumlarda tanıda önemli bir alternatif görüntüleme yöntemidir[25]. Kardiyak MRG'nin ana kısıtlılığı metal implant bulunan kişilere yapılamamasıdır. Ayrıca kontrast madde olarak kullanılan gadolinyum maddesi böbrek yetmezliği varlığında nefrojenik sklerozan fibrozise neden olabilir[8].

4. Bilgisayarlı tomografi (BT)

Bilgisayarlı tomografinin ana kullanım alanı koroner arterlerin görüntülenmesidir[26]. Görülebilecek yan etkiler ise radyasyon maruziyeti ve sonrasında olabilecek durumlar ve kontrast kullanımı ilişkili böbrek yetmezliğidir. Koroner BT anjiyografi tıkalı koroner hastalığını belirlemede yüksek negatif prediktif değer ve yüksek sensitiviteye sahiptir[8]. Miyokard dokusu hakkında EKO'dan daha üstün bilgiler sunmaktadır. Fakat hem BT hem de MR görüntülemenin ölçüm doğrulukları yüksek kalp hızlarında azalmaktadır[15].

5. Miyokard perfüzyon sintigrafisi (SPECT)

Miyokard perfüzyon sintigrafisi koroner arter hastalığı şüphesinde, viabilite ve iskeminin varlığının araştırılmasında kullanılır. Ventriküler hacim ve EF hakkında bilgi GATED SPECT ile edinilebilir[27]. İskemik ve noniskemik ayrımı yapmada duyarlı olmakla birlikte özgüllükleri düşüktür[28].

6. Pozitron emülsiyon tomografi (PET)

Miyokard perfüzyon sintigrafisi gibi iskemi ve viabilite araştırılmasında kullanılmaktadır[29]. Nükleer tetkikler bilgisayarlı tomografi gibi radyasyon maruziyeti oluşturmaktadır fakat kontrast ajan kullanımı yoktur[8].

7. Kateterizasyon

Özellikle restriktif ve konstriktif kardiyomiyopati ayrımında hemodinamik ölçümler, miyokardit ve infiltratif hastalıkların tanısında ise biyopsi alınması aracılığıyla tanıya yardımcı olmaktadır[30].

8. Ekokardiyografi

Hastanın klinik öyküsü, fizik bakışı, EKG ve PAAG bulgularının değerlendirilmesi sonrası kalp yetersizliği şüphesi durumunda ayırıcı tanının yapılmasında, kardiyak hastalık

risk faktörleri olan hastaların kardiyak fonksiyonlarının değerlendirilmesinde ve sistemik hastalıkların kardiyak tutulumunu göstermede ekokardiyografi temel görüntüleme yöntemidir [1, 8]. Kalp yetersizliği tanı ve takibinde, yukarıda belirtilen özelliklerinin yanında ulaşılabilirliği ve kolay elde edilmesi sayesinde en sık kullanılan görüntüleme yöntemi olmuştur.

İlk ultrasonografik kardiyak görüntüleme 1954'te [31] yapılmış olup, kardiyak morfolojik ve fonksiyonel görüntülerin elde edilmeye başlanması ise iki boyutlu (2B) EKO [32] kullanımı ile 1970'li yılların sonunda gerçekleşmiştir. Daha sonraları M- Mod, Doppler, renkli Doppler, doku Doppler, transözofajiyal, strain ve en nihayetinde üç boyutlu ekokardiyografik görüntüleme yöntemleri ortaya çıkmıştır. Ekokardiyografideki bu gelişim sayesinde kardiyak morfolojik, hemodinamik ve fonksiyonel değerlendirmeler daha iyi yapılmaya başlanmıştır.

1.1.7. Tedavi

Nörohumoral sistem aktivasyonunun baskılanması ve miyokardın yeniden şekillenmenin engellenmesi kalp yetersizliği tedavisinde temel hedefler olarak belirlenmiştir[11]. 1990'lı yıllardan önce semptomatik kötüleşme nedeniyle sık hastane yatışları olmaktaydı ve hastaların yaklaşık %60-70'i 5 yıl içinde ölmekteydi[33]. Kalp yetmezliğinin etkin tedavisi ile morbidite ve mortalite sonlanım noktalarında iyileşmeler olmuş ve morbidite ve mortalite oranlarında yaklaşık %20-30 azalma sağlanmıştır[34]. Kalp yetersizliği ile ilgili büyük çalışmalara bakıldığında düşük EF'li hasta grubu olarak genelde EF < %35 olanlar alınmıştır. (ESC 2016 kılavuzundaki tanıma göre düşük EF sınırı %40 olarak belirlenmiştir.) Şimdiye kadar çıkmış olan kalp yetersizliği tedavileri genellikle bu grup üzerinde etkindir[1, 8]. Kalp yetersizliğinde tedavinin amacı; klinik semptomların azaltılması, hastaneye yatış sıklığının azaltılması ve ölümün engellenmesidir. Tedavinin temelini farmakolojik tedavi oluşturmakla birlikte, bunun yanında hayat tarzı değişikliği önerileri de önem arz etmektedir. Seçilmiş hasta gruplarında kardiyak resenkronizasyon tedavisi, implante edilebilir yardımcı kalp cihazları ve cerrahi (konstruktif perikardit, HKM cerrahisi veya kalp nakli...) gerekebilir[11].

Diüretikler

Diüretikler özellikle düşük EF'li KY hastaların konjesyon ilişkili bulgu ve semptomlarının kontrolü ve ödemin çözülmesinde etkilidir[1, 35]. Kalp yetmezliği hastalarında kuru ağırlığı elde edebilmek için gereken en düşük doz tercih edilir. Dirençli vakalarda kombinasyon düşünülebilir. Günlük kilo takibi tedavi etkinliği için oldukça önemlidir[11]. Kronik kalp yetersizliğinde ölüm riskini azalttığı, egzersiz kapasitesinde arttırdığı gösterilse de randomize kontrollü çalışmalarda mortalite ve morbidite üzerine etkileri çalışılmamıştır[36,37].

Digoksin

Sistolik kalp yetersizliği olan hastaların alındığı büyük bir çalışmada, mevcut tedaviye ek olarak digoksin verildiğinde hastane yatışlarında %28 azalma sağlanmış fakat bu azalma mortalitede gösterilememiştir[37]. ESC kalp yetmezliği 2016 kılavuz önerisi doğrultusunda kalp yetersizliği ve tüm nedenlere bağlı hastane yatışlarını azaltmak amacıyla EF < %40 olan, ACEİ ve MRA alan fakat beta blokörleri (BB) tolere edemeyen veya BB almasına rağmen semptomatik olmaya devam eden hastalarda kullanılması digoksin kullanılması düşünülebilir (sınıf IIb endikasyon)[1].

PUFA (polyunsaturated fatty acids)

Konu ile ilgili yapılan bir çalışmada omega-3 PUFA verilmiş olan kalp yetersizliği hastalarında kardiyovasküler komplikasyonlarda ve kalp yetersizliği ilişkili ölümlerde küçük bir azalma sağlandığı gösterilmiştir[38]. Başka bir çalışmada ise plaseboya üstünlüğü gösterilememiştir[39]. ESC kalp yetersizliği 2016 kılavuzu doğrultusunda optimal medikal tedavi alan kalp yetersizliği hastalarında mortaliteyi ve kalp yetersizliğine bağlı hastane yatışlarını azaltmak için kullanılması düşünülebilir (sınıf IIb endikasyon)[1].

İvabradin

Sinüs düğümündeki *If* kanallarını inhibe ederek kalp hızı azaltır. Bu nedenle yalnız sinüs ritmindeki hastalarda kullanılmalıdır. Optimal kalp yetersizliği tedavisi alan, EF < %35, NYHA sınıf II-IV, kalp hızı >70 olan hastalara verildiğinde hastane yatışı ve mortalite birleşik sonlanımında azalma sağladığı gösterilmiştir fakat kalp yetersizliğine bağlı mortalitede anlamlı azalma sağlayamamıştır[40, 41]. Bu grup hastalarda, 'BB tolere

edilebilen en yüksek dozunu alanlarda veya BB tedavisini tolere edemeyenlerde düşünülmelidir(sınıf IIa endikasyon).’ şeklinde ESC kalp yetmezliği 2016 kılavuz önerisi vardır[1].

Hastalığın İlerlemesini Modifiye Eden Ajanlar

Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri (ACEİ)

Kalp yetersizliği tedavisinde ilk tercih ilaçlardır. Sol ventrikül boyutlarını küçültür, EF’yi artırır ve semptomları azaltırlar[35; 42]. Tüm sistolik disfonksiyonlu hastalara verilmeleri önerilmektedir[11]. Ayrıca miyokard infarktüsü insidansını azaltırlar[43]. Beta blokör ajanlarla beraber birbirini tamamlayıcı etki gösterirler. ACEİ sol ventrikül yeniden şekillenmesi üzerinde ılımlı etkiye sahipken, beta blokör ajanlar sıklıkla EF’de önemli artış sağlarlar. BB çalışmaları genellikle ACEİ alan ve semptomatik kalmaya devam etmekte olan grup üstünde yapıldığı için, ACEİ sıralamada başlanan ilk tercih ilaç olmaya devam etmektedir[1, 8]. ACEİ’nin asemptomatik sistolik disfonksiyonu olan hastalarda kalp yetersizliği gelişme riskini, kalp yetersizliği nedeni hastane yatışlarını ve ölümleri azaltmak amaçlı verilmesi de önerilmektedir.

Anjiyotensin reseptör blokörleri (ARB)

ACEİ ile karşılaştırıldıklarında ARB’lerin benzer etkinlik gösterdiği ortaya koyulmuştur[44]. Genellikle ACEİ’lere alternatif olarak öksürük gibi yan etkiler geliştiğinde kullanılmaktadırlar[11]. NYHA sınıf II-IV hastalarında mineralokortikoid reseptör antagonistlerinin (MRA) bu durumda daha fazla mortalite yararı gösterdikleri için, ancak MRA’ların kontraindike olduğu durumlarda ACEİ ve BB’lere ek olarak da tercih edilebilirler[1, 45].

Anjiyotensin reseptör neprilisin inhibitörü (ARNI)

RAA sistemi ve nötral endopeptidaz sistemi üzerine etkili yeni bir terapötik ajandır. Bu konudaki ilk ajan LCZ696 olup valsartan ve sacubutril kombinasyonundan oluşmaktadır. Neprilisin inhibisyonu ile natriüretik peptidler, bradikinin ve diğer peptidlerin yıkımı azalmaktadır. Dolaşımdaki atriyal ve brain natriüretik peptidler etkisini natriüretik peptid reseptörleri üzerinden göstermekte olup cGMP üretimini artırarak direzi ve natriüzezi artırıcı, miyokardiyal relaksasyonu rahatlatıcı ve remodelling gelişmesi geriye dönüştürücü etkiler

yapmaktadır. ANP ve BNP ayrıca RAAS'i bloke etmektedirler. ESC 2016 kalp yetersizliği kılavuzunda, optimal medikal tedaviye rağmen semptomatik kalmaya devam eden düşük EF'li kalp yetmezliği hastalarında hastane yatışları ve ölümü azaltmak amaçlı ACEİ ile değiştirilmesi Sınıf I endikasyon olarak önerilmektedir[1, 46].

Beta Blokörler

Etiyolojiden bağımsız olarak ACEİ ile beraber ilk basamak tedavide yer almaktadırlar[35; 42]. Sol ventrikül sistolik fonksiyonlarını artırırlar(Bu artış EF'de ortalama % 5-10'luk bir artış olarak gösterilmiştir.)[11]. Üç kontrollü çalışmada beta blokör ajanlar (bisoprolol[47], karvedilol[48], metoprolol cr/xl[49]) hastaneye yatışları azaltmış ve mortalitede yaklaşık %34'lük bir azalma sağlamışlardır. Bir başka BB olan nebivolol ile de hastaneye yatışlarda azalma gösterilmiştir[50]. Hemodinamik olarak stabil olan ve perfüzyonu bozulmamış kişilerde dekompanzasyon ataklarında kesilmemelidirler[51].

Mineralokortikoid reseptör antagonistleri/ aldosteron reseptör antagonistleri (MRA)

Spirolakton ve eplerenon mineralokortikoid reseptörler antagonisti olup aldosterone ve diğer steroid hormone reseptörlerine değişik afinitelerde bağlanmaktadır. Spirolakton [52] ve eplerenon [53] kullanımının total mortalite, kalp yetmezliğine bağlı mortalite ve hastane yatışlarını azalttığı gösterilmiştir. ACEİ ve BB kullanmasına rağmen; düşük EF, NYHA sınıf II- IV tüm hastalara önerilmektedirler[1].

Hidralazin ve isosorbid dinitrat

İki çalışmanın retrospektif subgrup analizinde siyahların beyazlar kadar ACEİ'e iyi yanıt vermediği, fakat beyazlara oranla isosorbid dinitrat ve hidralazin kombinasyonuna daha iyi yanıt gösterdiği saptanmıştır[54; 55]. Yine NYHA sınıf III-IV hastalarında yapılan randomize plasebo kontrollü bir çalışmada kendi Afro-amerikalılarda hidralazin ve isosorbid dinitrat tedavisinin hayat kalitesini arttırdığı, hastaneye yatışları azalttığı ve yaşam süresini uzattığı gösterilmiştir[56].

İmplant edilebilir kardiyoverter-defibrilatör (ICD)

Kalp yetersizliği hastalarında ölümlerin önemli bir kısmı hafif semptomlara sahip olmalarına rağmen aniden ve beklenmedik şekilde olmaktadır. Bu ölümlerin sebeplerinin başında ise ventriküler aritmiler gelmektedir. Aritmiye bağlı ölüm oranı hafif semptomatik olanlarda daha fazla görülmektedirken, ciddi semptomatik hastalarda pompa yetmezliğine bağlı ölüm oranı daha fazla görülmektedir[11]. Sekonder koruma amacıyla kardiyak arrest veya hemodinamik instabilite yaratan ventriküler taşikardi (VT) gelişen ve komorbid hastalıklar nedeniyle yaşam beklentisi bir yılın altında olmayan kişilere yaşam kalitesi de göz önüne alınarak EF'ye bakılmaksızın ICD implante edilmelidir[57; 58]. Primer koruma amacıyla en az üç aylık bir optimal medikal tedavi altında, EF < %35, NYHA sınıf II-III, yaşam beklentisi bir senenin üzerinde olan kişilere ICD implantasyonu yapılmalıdır[1; 59].

Kardiyak resenkronizasyon tedavisi (CRT)

Atrial senkronize biventriküler uyarımı ile kısa sürede atım hacminde artma sağlanması ve mitral yetersizliğinde azalma sağlanması sonrası kardiyak performansta artma sağlar[35; 42]. Bu yöntemin hastane yatışlarında, semptomlarda ve mortalitede azalma sağladığı randomize çalışmalarda gösterilmiştir[60; 61]. CRT tedavisinden en fazla fayda gören grup sinüs ritmi, EF < %35, NYHA sınıf II, III ve mobilize olabilen sınıf IV, LBBB (sol dal bloğu) ve QRS > 150 msn olan hasta grubudur. LBBB olmayan iletim defekti, QRS 130-150 msn ve ritmin AF olması durumlarında yararın azaldığı gösterilmiş olup uygun durum kombinasyonları ile kullanılabileceği belirtilmektedir. Kalp nakli veya destek cihazları planlananlar dışında yaşam beklentisi bir seneden uzun olmalıdır[1, 8].

Yapay Kalp Destek Cihazları

Medikal tedaviyle stabil duruma gelmeyen kronik ve akut kalp yetmezliği hastalarında, yetersizlik gösteren ventrikülün yükünü almak, boşalmasını sağlamak ve doku ve organların perfüzyonunu devam ettirmek amacıyla kullanılabilir. Uygun hastaların seçimi sırasında INTERMACS sınıflaması(Tablo 5) kullanılmaktadır[1, 8, 62].

Tablo 5: INTERMACS Sınıflaması[62]

Düzyey	Klinik Durum	NHYA Sınıfı	Optimal Mekanik Destek Zamanı
1	Şok - Preşok	IV	Saatler içinde
2	Genel durumda hızlı bozulma	IV	Günler - hafta
3	İnotropik destek altında stabil hasta	IV	Haftalar
4	İstirahatte semptomatik hasta	Ambulatuvar IV	Haftalar - birkaç ay
5	Egzersiz intoleransı	Ambulatuvar IV	Haftalar - aylar
6	Sınırlı egzersiz	IIIB	Aylar
7	İlerlemiş sınıf III semptom	III	

Kardiyak Transplantasyon

Refrakter kalp yetersizliğinde en son tedavi modalitesi olarak kabul edilmektedir. Cerrahiye engel başka ciddi bir hastalığı olmayan ve operasyon sonrası yoğun medikal tedaviye ve takibe uyum sağlayabilecek hastalarda nakil açısından uygunluk kriterleri sağlanması sonrası uygulanabilir[1, 8, 62].

1.2. KARDİYOMİYOPATİ

Kardiyomiyopati 1980 yılında WHO (World Health Organization) tarafından nedeni bilinen spesifik kalp hastalıklarından ayırmak amacıyla, nedeni bilinmeyen kalp kası hastalıkları olarak tanımlanmıştır[63]. 1995 yılında ise bu tanım kardiyak disfonksiyonla ilişkili miyokard hastalıkları olarak düzenlenmiştir. Bu raporda WHO/ISFC (International society and federation of cardiology) etyoloji ve dominant patofizyolojiye göre kardiyomiyopatileri beş gruba sınıflamıştır[64]:

- 1- Dilate kardiyomiyopati (DKM)
- 2- Hipertrofik kardiyomiyopati (HKM)
- 3- Restriktif kardiyomiyopati (RKM)
- 4- Aritmojenik sağ ventrikül kardiyomiyopati/ displazisi (ARVK/D)
- 5- Sınıflandırılmayan kardiyomiyopatiler

Kardiyomiyopatiler primer yani kalbe sınırlı olabilecekleri gibi, sekonder yani kalp tutulumu olan sistemik bir hastalığın parçası da olabilirler[65].

1.2.1 Dilate Kardiyomiyopati (DKM)

Sol ventrikülde veya her iki ventrikülde ventrikülün genişlemesi ve miyokardiyal kontraksiyonda azalma ile karakterizedir. İdiopatik, ailesel/genetik, viral, immune, alkolik/toksik, iskemik hasar veya anormal yüklenme koşulları ile açıklanamayan miyokard hasarı ilişkili olabilir. Spesifik bir öyküsü bulunmamaktadır. Genellikle ilerleyicidir. Genetik dışında bilinen DKM nedenlerinin dışlanması sonrasında idiyopatik dilate kardiyomiyopati (İDKM) olarak tanımlanır. Genellikle konjestif kalp yetersizliği, aritmi, iletim sistemi hastalıkları ve tromboembolik olaylar, inme gibi semptom ve bulgularla ortaya çıkar[64, 66].

1.2.2 Hipertrofik Kardiyomiyopati (HKM)

Sol ve/veya sağ ventrikül hipertrofisi ile karakterize olup genellikle septum olmak üzere asimetric tutulum gösterir[67]. Sol ventrikül hacmi normal veya azalmış olarak bulunabilir. Otozomal dominant olarak ailesel genetik yapı üstündür. Sarkomerik protein genlerindeki mutasyonlar hastalığı sebep olmaktadır[68]. Gevşek bağ doku etrafında miyosit hipertrofisi ve düzensizliğini içeren tipik morfolojik bulguları bulunmaktadır. Aritmi ve ani kardiyak ölüm yaygındır[69].

1.2.3 Restriktif Kardiyomiyopati (RKM)

Normal veya normale yakın sistolik fonksiyon ve duvar kalınlıkları ile kardiyak boşlukların hacim ve diyastolik fonksiyonlarını kısıtlayan ve her iki ventrikülde de görülebilen bir kardiyomiyopatidir. İntersitisyel fibrosis görülebilir. İdiopatik veya amiloidoz, endomiyokardiyal hastalıklarla ilişkili olabilmektedir[64].

1.2.4 Aritmojenik Sağ Ventrikül Kardiyomiyopati/Displazisi (ARVK/D)

Sağ ventrikül miyokardının progresif olarak fibröz ve yağ doku değişimi ile ilerleyen, öncelikle tipik olarak bölgesel başlayıp sonrasında yaygın sağ ve bazen sol ventrikül tutulumunun izlenebildiği bir kardiyomiyopatidir[70]. Otozomal dominant geçişin izlendiği ailesel form yaygın olsa da resesif formu da tanımlanmıştır. Özellikle genç hastalarda aritmi ve ani kardiyak ölüm sık olarak görülmektedir[71].

1.2.5 Sınıflandırılmayan Kardiyomiyopatiler

Sınıflandırılmayan kardiyomiyopatiler herhangi bir gruba tam olarak uygun olmayan fibroelastoz, nonkompakte miyokard, hafif dilatasyonla birlikte izlenen sistolik disfonksiyon ve mitokondriyal tutulum gibi nadir görülen durumları içermektedir.

Bazı hastalıklar (amiloidoz, sistemik hipertansiyon...) birden fazla kardiyomiyopatinin özelliklerini gösterebilirler[64].

Spesifik Kalp Hastalıkları / Kardiyomiyopatiler

Spesifik kardiyak ve sistemik hastalıklar ilişkili kalp kası hastalıkları ile tanımlamada da belirtildiği gibi bu grupların dışında tutulmuş olup iskemik, valvüler, hipertansif, inflammatuar, metabolik, genel sistemik hastalıklar, musküler distrofi, nöromusküler hastalıklar, sensitivite/toksik reaksiyonlar ve peripartum kardiyomiyopati gibi çeşitli tipleri bulunmaktadır. Peripartum kardiyomiyopatinin ise heterojen bir grup olabileceği belirtilmiştir[64].

1.3. NONCOMPACTION KARDİYOMİYOPATİ (NCKM)

1.3.1. Noncompaction Tanımı

Noncompaction, belirgin ventrikül trabekülasyon artışı, ince kompakt bir tabaka ve epikardiyal koroner arterlerden ayrı olacak şekilde ventrikül kavitesiyle devamlılığı olan derin trabeküller arası girintilerden oluşan bir ventriküler duvar anatomi patolojisidir[72]. Tanım olarak sol ventriküle ait olarak adlandırılrsa da sağ ventrikülü de kapsayabilir, sadece sağ ventrikülü içeren tipi de mevcuttur[73, 74].

1.3.2. Noncompaction Tarihçesi

Bu durum ilk kez 1984 yılında 33 yaşındaki bir kadın hastanın iki boyutlu ekokardiyografi ile değerlendirilmesi sonrası sol ventrikül içerisindeki sinusoidlerin devamlılığının gösterildiği olgu sunumunda ortaya koyulmuştur[75]. Bir yıl sonrasında ilk kez 15 yaşındayken akut kalp yetersizliği göstermiş olan 21 yaşındaki bir kadın olgu raporlanmıştır. Hastanın anjiyografik görüntülemesinde sol ventrikül duvarının iç kısmında bal peteği şeklinde bir görünüm ortaya koyulmuştur[76]. Ekokardiyografik görüntülemesinde ise hipokinetik sol ventrikülün kalınlaşmış duvarının içerisinde kanal benzeri yapılar

gösterilmiştir. O olguda ilk kez bugün noncompaction olarak tanımlanan persiste sinusoidler hastanın otopsisinde gösterilmiştir[77].

1.3.3. Noncompaction Kardiyomiyopati Sıklığı

Sol ventriküler noncompaction prevalansı net olarak bilinmese de değişik çalışmalarda yaklaşık 1/1000 - 1/5000 olarak gösterilmiştir. Bu da noncompaction kardiyomiyopatiyi nadir hastalıklar grubuna sokmaktadır[78]. (Nadir hastalıklar tanımı ülkeden ülkeye farklılık gösterse ve net olarak tanımlanmış olmasa da prevalansın ABD’de 1/1500, Avrupa’da 1/2000, Japonya’da ise 1/2500 değerinden daha düşük olması durumu olarak kabul edilmiştir. Tıp literatüründe bu oranlar 1/1000 ile 1/200000 arasında değişmektedir[79, 80].)

1.3.3. Noncompaction Kardiyomiyopati Sınıflandırılması

Amerika Kalp Derneği(AHA) sol ventrikül nonkompaction kardiyomyopatiyi genetik bir kardiyomiyopati olarak sınıflamakla birlikte Avrupa Kardiyoloji Derneği(ESC) bu durumu sınıflandırılmayan kategorisine koymuştur[81, 82]. Ayrıca yakın zamanlı yapılmış olan MOGE(S) sınıflandırmasında bu durumun normal sol ventrikül boyutu ve duvar kalınlığı ve korunmuş sistolik ve diyastolik fonksiyonla ilişkili olabileceği gibi, hipertrofik kardiyomyopati(HKM), restriktif kardiyomyopati(RKM), dilate kardiyomyopati(DKM) veya aritmojenik sağ ventrikül kardiyomyopati(ARVD) ile birlikte olabileceğini ortaya koymuştur. Bu tanımlama ise noncompaction kardiyomyopatinin tek başına bir kardiyomyopati olarak tanımlanmasındaki belirsizlikleri ortaya koymuştur[83, 84].

Elimizdeki bilgi ve terminolojiye göre noncompaction kardiyomiyopati şu şekilde sınıflandırılabilir[85]:

1) *İzole sol ventrikül noncompaction kardiyomiyopati*

Noncompaction morfolojisinin normal sol ventrikül sistolik/diyastolik fonksiyon, boyut ve duvar kalınlığı ile birlikte olması durumudur. Bu durumun genetik yapısı bilinmemekle birlikte, bu hastaların uzun dönem takipleri kardiyomiyopati gelişimi açısından bir gösterge olabilir.

2) *Başlangıçta sol ventrikül dilatasyonu ve disfonksiyonu ile birlikte olan sol ventrikül noncompaction kardiyomiyopati*

Çocukluk dönemi kardiyomiyopatilerinden Barth Sendromu gibi örnekler mevcuttur.

3) *Dilate KMP, Hipertrofik KMP, Restriktif KMP veya ARVK/D için tanı kriterlerini karşılayan noncompaction kardiyomiyopati grubu*

Bu grupta hem kardiyomiyopati, hem noncompaction durumu söz konusudur. Aile çalışmalarında bu iki klinik durumun tüm aile veya bazı etkilenmiş aile bireylerinde tamamen farklı durumlar olarak görülebileceği gibi aynı fenotipin parçası şeklinde de görülebileceğini ortaya koymuştur.

4) *Konjenital kalp hastalıkları ilişkili sol ventrikül noncompaction*

Patent ductus arteriosus, atriyal septal defekt, ventriküler septal defekt veya daha ciddi hastalıklarla ilişkili olup bu grup sporadik veya ailesel olabilir.

5) *Sol ventrikül noncompaction ilişkili sendromlar*

Bu grup sporadik veya ailesel olabilir. Ailesel olan grupta en az bir nesilde monogenik defekt veya kromozom anomali bulunması gerekmektedir.

6) *Kazanılmış ve genellikle geri dönüşümlü olarak görülen izole sol ventrikül noncompaction*

Orak hücre anemisi, hamilelik, atletler, kronik böbrek yetmezliği gibi durumlarda gözlenmektedir. Bu duruma yönelik gözlemlerde embriyogenez ilişkili hipotez ile birlikte kazanılmış patojenik mekanizmalar, fenotik ilişkili trabeküler gen veya epigenetik faktörler saptanmıştır.

7) *Sağ ventriküler noncompaction*

Sol ventriküler noncompaction ile birlikte görülen durumu içermektedir.

1.3.4. Noncompaction Kardiyomiyopati Etiyolojisi

Normal kalplerde trabeküller kontraksiyon aracılığıyla erken sistolik ejeksiyon fazında mekanik bir kaldıraç görevi görmektedirler[86, 87]. Trabeküller ise erken embriyonik gelişme sırasında oluşmaktadırlar. Bu hipoteze göre erken embriyonik dönemde endomiyokardiyal tabaka kompakte olamamaktadır[86]. Bu hipotez konjenital kalp hastalıklarındaki noncompaction durumunu veya tipik noncompaction kardiyomiyopati durumlarını açıklayabilir, fakat geri dönüşümlü noncompaction kardiyomiyopati durumlarını açıklayamaz. Gebelikte, atletlerde, orak hücreli anemide ve kronik böbrek yetmezliğinde fizyolojik adaptasyon sonucu edinilmiş olarak gözlenebilir[87]. Patolojik yüklenme durumlarına bağlı olarak miyokardda patolojik yeniden şekillenme sonucu ilgili durum oluşabilmektedir[85, 88]. Genel olarak ele alınacak olursa bu durumu açıklayacak tek ve net bir patojenik hipotez bulunmamaktadır ve altta yatan heterojen sebepler mevcuttur[85].

1.3.5. Noncompaction Kardiyomiyopati Tanısı

Asemptomatik bireylerde sol ventrikül noncompaction oranı giderek artmaktadır[89]. Bu nedenle sol ventrikül noncompactionda çok parametrelili (elektrokardiyografi, ekokardiyografi, stres testi, 24 saat holter ekg değerlendirilmesi ve kardiyak manyetik rezonans(CMR) görüntüleme) değerlendirme yapılmalıdır[90].

Tanı kriterleri nonkompakte ve kompakte kısımların kalınlık oranları, kütleleri ve hacimleri üzerine dayanmaktadır. Nonkompakte segmentlerin sayısı sol ventrikül nonkompaction yayılımı hakkında ek bilgi verebilir. Bilgisayarlı tomografi(BT) anjiyografi, kardiyak mr(CMR) görüntülemenin kontraendike olduğu durumlar veya ekokardiyografi ve kardiyak mr görüntülemenin yeterli bilgi vermediği durumlarda kullanılabilir. Nonkompakte miyokard dokunun tanımlanmasında kardiyak mr görüntüleme ekokardiyografiden üstün olsa da nonkompakte ve kompakte oranının ekokardiyografi, kardiyak mr ve bt anjiyografi ile değerlendirilmesinin duyarlılık ve özgüllüğünün ortaya koyulmasında bu konuda altın standart referansların olmaması nedeni zorluklar mevcuttur[85].

Yukarıda belirtildiği gibi sol ventrikül noncompaction tanısında ekokardiyografi ve kardiyak mr görüntüleme ön planda bulunmaktadır. Kardiyak mr görüntülemeye tanı kriterleri olarak trabeküler kitlenin %20 ve daha fazla olması ve kompakte olmayan kısmın kompakte

kısma oranının 2.3 ve daha fazla olması olarak kabul edilmiştir. Ayrıca bölgesel duvar hareketlerinin tayini ve geç godolinum tutulumu ilişkili çalışmalar da mevcuttur[91].

Ekokardiyografi kriterlerini ayrıntılı olarak değerlendirecek olursa Chin, Jenni, Stollberger ve Belanger isimli 4 farklı kriter tanımlaması bulunmaktadır. Bu kriterlere ayrı ayrı göz atacak olursak[91];

1) Chin Kriterleri

- Morfolojik olarak trabekülasyon artışı ve derin trabeküller arası girintilerin bulunması, trabeküllerin en belirgin olarak sol ventrikül apeksinde bulunması ve en az olarak mitral kapak seviyesinde bulunması durumu
- Ölçümlerin parasternal uzun aks ve apikal 4 boşluk seviyesinden diastol sonu fazda alınması
- Epikarddan girintilerin tabanına kadar olan ölçüm ile trabeküllerin üst seviyesine kadar olan mesafenin ölçümlerinin oranının alınması, ölçümün 0.5 ve daha az olması ve özellikle bazalden apekse kadar azalması

2) Jenni Kriterleri

- 2 tabakalı yapının gösterilmesi (kompakt tabaka ve trabeküller arası girintilerin bulunduğu trabeküler endokardiyal tabaka)
- Yapısal bozuklukların sol ventrikül lateral duvarında belirgin olmakla birlikte azalarak apeks ve mid-inferior duvarda bulunması
- Ölçümlerin kısa aks ve sistol sonu fazda alınması
- Trabekülasyonun en fazla olduğu bölümde kompakte olmayan kısmın kompakte olan kısma oranının 2.3 ve üzerinde olması (ortalama değer olarak 3.5 verilmiş olup minimum ve maksimum görülen değerler olarak 2.3 ve 5 verilmiş.)
- Trabeküller arası girintiler ile sol ventrikül kavitesi arasında ters ve düz kan akımının gösterilmesi

3) Stollberger Kriterleri:

- Trabekülasyon miktarının artışı ve bu durumun en fazla sol ventrikül apeksinde bulunması

- Sol ventrikül apeksinden papiler kas seviyesine kadar uzanan 3 adet trabeküler yapının gösterilmesi
- İntertrabeküler boşlukların gösterilmesi

4) Belanger Kriterleri:

- Kompakte olan ve olmayan kısımların en fazla olan lineer uzunluğunun ölçülmesi ve kompakte olmayan kısmın planimetrik hesabı
- Herhangi bir kesitten apikal trabekülasyonların gösterilmesi(özellikle apikal 4 boşluk kesitten)

Noncompaction tanısında farklı kriterler kullanılmasına ve her kriterin kendine göre kısıtlılıkları rağmen ekokardiyografik olarak en sık kullanılan tanı yöntemi Jenni kriterleridir[92].

Mevcut ekokardiyografi kriterlerinin de hasta sayılarının az olması, teknik kısıtlılıklar, etnik çeşitliliğin etkisi, gözlemciler arasında farklılıklar olması nedeni kısıtlılıkları mevcuttur.

Sol ventrikül noncompaction tanılı olgularda hipokinetik segmentlerin özellikle apeksten bazal bölümlere doğru, septal duvardan lateral duvara, epikardiyumdan endokardiyuma doğru yayılması trabeküler yapının kompakte olması durumunun bazal bölgelerden apekse doğru yayılması durumu ile örtüşmektedir. Bu durum mevcut ekokardiyografi kriterlerine ek olarak noncompaction tanılı olgularda bölgesel fonksiyonel değerlendirmenin önem kazandığı gösterilmiştir.

Bölgesel deformasyonun gösterilmesi amaçlı doku dopler görüntüleme çalışmaları, 2 ve 3 boyutlu ‘speckle-tracking’ ve ‘strain’ ekokardiyografi çalışmaları bulunmaktadır. Nonkompakte kalplerde erken LV disfonksiyonunun araştırılması veya deformasyon belirteçlerinin ortaya koyulması ve bu durumunun eş zamanlı kardiyomyopati ile birlikte olması duumunun araştırılması amaçlı klinik çalışma ihtiyacı bulunmaktadır. Strain ekokardiyografi ile ilişkili ayrı bir kısımda bu durum ayrıntılandırılacaktır.

Sol ventrikül noncompaction görüntülemesinde ön plana çıkan yeni bir metod ise 3 boyutlu ekokardiyografidir. 3 boyutlu ekokardiyografi, 2 boyutlu ekokardiyografiye göre daha iyi bir uzaysal çözünürlük sağlamakta ve teknik kısıtlılıkları azaltmada önem kazanmaktadır. 3 boyutlu ekokardiyografi ile sol ventikülün yapısı daha net olarak ortaya koyulmakta, sol

ventrikül ile ilişkili niteliksel ölçümler daha net olarak yapılabilmekte ve sol ventrikül duvar hareketleri daha net olarak ortaya koyulabilmektedir[91].

1.3.6. Noncompaction Kardiyomiyopati Genetiği ve Fenotiple İlişkisi

Kardiyomiyopatisi olan ve sol ventrikül noncompaction bulguları olan hastalara ayrıca LVNC ilişkili sendromlardan birine sahip olup izlemde tarama sırasında tesadüfen LVNC saptanması durumunda genetik danışma ve testleri içeren genetik değerlendirme yapılmalıdır[91, 93, 94].

Tıbbi genetik değerlendirme antropometrik profil, yüz, cilt, göz, kaş, iskelet ve sinir sistemi de araştırmakla birlikte dikkatli fenotik değerlendirme sol ventrikül noncompaction ilişkili sendromlarda tekrarlayan ekstrakardiyak özellikleri gösterebilir. Tabloda en az bir LVNC saptanmış olan hasta veya ailedeki genlerle birlikte hasta ve ailelerin fenotipik karakterizasyonu açısından potansiyel olarak kullanılabilecek EKG, EKO, CMR, biyokimyasal ve diğer özellikler belirtilmiştir(Tablo 6):

Tablo 6: En az bir LVNC saptanmış olan hasta veya ailedeki genlerle birlikte hasta ve ailelerin fenotik karakterizasyonu açısından potansiyel olarak kullanılabilecek EKG, EKO, CMR, biyokimyasal ve diğer özellikleri[85]

	Elektrokardiyografi	Genler	İlişkili Kardiyak Hastalık	İndeks	Kalıtım
EKG	AV Blok	<i>LMNA</i>	DKM	E veya K	AD
		<i>SCN5A</i>	DKM/LQT	E veya K	AD
		<i>DMPK</i>	İleti Hastalığı ile birlikte DKM	E veya K	AD
	Kısa PR ± WPW	<i>MtDNA</i>	Dilate HKM	E veya K	Mitokond.
	QRS voltaj yüksekliği	<i>Sarcomer genleri</i>	HKM	E veya K	AD
	Sick Sinus Syndrome	<i>SCN5A</i>	Atrial DKM	E veya K	AR
		<i>HCN4, SCN5A</i>	DKM; Brugada S, LQTS,	E veya K	AD; AR
	Bradikardi	<i>HCN4</i>	Brugada Sendromu, SSS	E veya K	AD
	CPVT	<i>RYR2, CASQ2</i>	Aritmiler	E veya K	AD, AR
	Brugada paterni	<i>HCN4, SCN5A</i>	Brugada Sendromu/DKM	E veya K	AD
	QT uzaması	<i>SCN5A</i>	LQTS/DKM	E veya K	AD
	TTE AND CMR	Genler	İlişkili Kardiyak Hastalık	İndeks	Kalıtım
GÖRÜNTÜLE	Konjenital KH: PDA; ASD; VSD; Fallot Tetralojisi; Ebstein anomalisi;	<i>DTNA</i>	KKH ve DKM	E veya K	AD
		<i>ACTC1</i>	KKH veya DKM veya HKM	E veya K	AD
		<i>MYH7</i>	KKH, HKM veya DKM	E veya K	AD
		<i>Kromozomal defektler</i>	Malformasyon sendromları ile birlikte veya izole konjenital kalp hastalıkları	E veya K	İzole veya ailesel

	Hipoplastik Sol Kalp Sendromu; Aort Koarktasyonu; Çift çıkışlı sağ ventrikül; Triküspid atrezisi; Pulmoner stenoz or atrezi; Biküspid aort kapak, İzole veya KKH ve KMP ile birliktelik				
	BİYOKİMYA	Genler	İlişkili Kardiyak Hastalık	İndeks	Kalıtım
LABORATUVAR DEĞERLERİ	> CK Düzeyleri (Sürekli veya döngüsel)	DMD	DMD, BMD, XL-DKM	E	XR
		LMNA	DKM	E veya K	AD,AR
		LDB3	DKM, Miyopatiler	E veya K	AD
		DAG-iliskili genler	DKM, Miyopatiler	E veya K	AD, AR, XLR
		MYH7	Miyosin depo miyopatileri	E veya K	AD
		G4.5	Barth Sendromu (mitopati +) (DKM)	E	XLR
		DMPK	DKM	E veya K	AD
	> CK Düzeyleri (Genellikle hafif artış)	DMD defekti olan sağlıklı taşıyıcılar	Nadir geç başlangıçlı DKM	K	XLR
	> CK Düzeyleri	Muscle Dystrophies/Myopathies	DKM + DMD, BMD ve X-DKM	E	XLR
	> Laktat düzey artışı	Mitokondriyal proteinleri kodlayan nükleer genler ve MtDNA	Dilated HKM	E	AD, AR, XL, Mitokond.
	Homosistüri	MMACHC	DKM(?)	E veya K	AR
	Hipokolesterolmei	G4.5	Barth Sendromu (DKM)	E	XR
	Hipoglisemi	NNT	Ailesel Glukokortikoid Eksiklikleri (FGD) (HKM)	E veya K	AR
	Methylglutaconic asidüri /organik asidüri	G4.5	Barth Sendromu (DKM)	E	XR
		DNAJC19	DKM	E veya K	AR
	Methylmalonic asidüri	MMACHC	DKM(?)	E veya K	AR
	Nötropeni (hafif, orta, şiddetli)	G4.5	Barth Syndrome (DKM)	E	XR
	Hypomagnezemi	MtDNA genleri	Dilate HKM	E veya K	Mitokond.
	Myoglobinüri	MtDNA genleri	Dilate HKM	E veya K	Mitokond.
	KARDİYAK OLMAYAN ÖZELLİKLER	GenLER	İlişkili Kardiyak Hastalık	İndeks	Kalıtım
KARDİYAK	Nörosensoriyal İşitme Kaybı	MtDNA genleri	Dilate HKM	E veya K	Mitokond.
	Kriptojenik İnme	MtDNA genleri	Dilate HKM	E veya K	Mitokond.
		GLA	Anderson Fabry Hastalığı	E veya K	X
	Fahr Sendromu	MtDNA genleri	MtDNA ilişkili hatsalık/sendromlar	E veya K	Mitokond.
	Katarakt	DMPK	Miyotonik distrofide DKM	E veya K	AD
	Oküler Özellikler: kornea	Mitokondriyal	Mitokondriyal hastalıklarda	E veya K	AD, AR, XL,

	(keratoconus..), iris (atrofi...), lens (katarakt ve kırılma defektleri), silier cisimcik (epitel disfonksiyonu...), retina (pigmenter retinopati, maküler dejenerasyon...), koroid (atrofi), optik sinir (optik atrofi), bulb motilitesi (nistagmus), ekstraoküler kaslar (ilerleyici eksternal oftalmopleji...)	<i>proteinleri kodlayan nükleer genler ve MtDNA defektleri</i>	HKM ve DKM		Mitokond.
	Büyüme ve gelişme geriliği, beslenme problemleri, mikrosefali	<i>ARFGEF2</i>	Mikrosefalinin eşlik ettiği periventriküler heterotopideki DKM	E veya K	AR
	Ataksi + DKM (DCMA)	<i>DNAJC19</i>	DKM	E veya K	AR
	Glukokortikoid Eksikliği	<i>NNT</i>	HKM	E veya K	AR
	Miyopati/Distrofi	<i>Çoklu genler</i>	DKM, daha az sıklıkla HKM	E veya K	AD, AR, XLR
	Diabet	<i>MtDNA genler</i>	Dilate HKM	E veya K	Mitokond.
	Brakidaktili, ciddi ayak tutulumu	<i>LMNA</i>	DKM	E veya K	AD
	Yüz, el ve iskelet sistemi malformasyonları	<i>RSK2</i>	Coffin-Lowry sendromunda RKM	E > K	XD
	Öğrenme yetersizliği, mental retardasyon	<i>MtDNA genleri</i>	MELAS and diğer mitokondriyal hastalıklar	E veya K	Mitokond.
		<i>LAMP2</i>	Danon hastalığı	E	XR
		<i>RSK2</i>	Coffin-Lowry sendromunda RKM	E veya K	XD
	Oksipital kemgin kutanöz kollejenomasi	<i>LMNA</i>	Laminopatilerde DKM	E veya K	AD
	Hipergonadotropik Hipogonadizm (Malouf S.)	<i>LMNA</i>	Malouf Ssendromu	E veya K	AD
	Valproate indüklenmiş beyin psödoatrofisi	<i>MtDNA genler</i>	Epilepside valproate toksisitesi	E veya K	Mitokond.
	Corpus callosum hipoplazisi	<i>YWHAЕ (14-3-3ε)</i>	DKM	E veya K	AD
	Lipodistrodi (Dunningham tipi)	<i>LMNA</i>	Dunningham	E veya K	AD
	Prematür yaşlanma sendromu	<i>LMNA</i>	Progeria	E veya K	AD
	Cilt gerginliği artışı, Restriktif Dermopati	<i>LMNA</i>	Restriktif Dermopati	E veya K	AR
	Ciddi diş anomalilerinin eşlik ettiği hipoplastik çene	<i>LMNA</i>	Coffin-Lowry sendromunda DKM	E veya K	AR
	PATOLOJİ	Genler	İlişkili Kardiyak Hastalık	İndeks	Kalıtım
EN	Endokardiyal Fibroz	<i>G4.5</i>	Barth Semdromu + DKM	E	XR
	Histositoid KMc	<i>MtDNA genes</i>	Mitokondriyal hastalıklarda	E veya K	Mitokond.

			Dilate HKM		
	Nuclear LaminAC ekspresyon kaybı	<i>LMNA</i>	Laminopatiler (DKM)	E veya K	AD
	Dystrophin ekspresyon kaybı, sarcolemma	<i>DMD</i>	Distrophinopatiler (DKM)	E	XR
	LAMP2 ekspresyon kaybı	<i>LAMP2</i>	Danon Hastalığında dilate hipokinetik fenotip ilişkili HKM	E	X
	Mitokondriyal proliferasyon ve anormallikler	<i>MtDNA genleri</i>	Dilate HKM	E veya K	Mitokond.
		<i>G4.5</i>	DKM	E	XR
		<i>Mitokondriyal proteinleri kodlayan nükleer genler</i>	DKM	E veya K	AR, AD, XL

Noncompaction kardiyomiyopatinin görüntüleme bazlı bir tanı olması, tanı kriterleri için ortak bir görüş birliği olmaması, noncompaction durumunun kardiyomiyopatinin sebebi mi yoksa kardiyomiyopatiye eşlik eden bir durum olup olmadığının değerlendirilmesinin net olmaması, noncompaction durumunun genetik temeli ilişkili belirsizlikler nedenli olarak önümüzdeki yıllarda bu konuda bilimsel topluluklar tarafından tanı kriterleri için bir görüş birliği ortaya konması, izole noncompaction durumunun kardiyomiyopati olarak tanımlanmasında dikkat edilmesi gereken noktalarla ilgili sol ventrikül noncompaction görülen kişiler ve yakınlarını da içerecek şekilde gözlemsel ve prospektif çalışma ihtiyacı duyulmaktadır. Bu klinik ve genetik verilerin toplanması genotip - fenotip ilişkisini ortaya koyulması beklenmekte olup bu kişilere klinik yaklaşımların netleşmesine sebep olacaktır[91].

Mevcut tabloda sağlıklı bir bireyi LVNC olarak tanımlamadan önce, bu durumun hastaya yaşam boyu etkisi, sağlık sistemine etkisi ve kontrollerinin nasıl düzenleneceği göz önüne alınarak abartılı tanı koyulmasının önüne geçilmesi amacıyla hastanın senkop, aritmi, kalp yetmezliği gibi medikal öyküsü, elektrokardiyogramı, kardiyak görüntülemesi (EKO, CMR...) ve genetik testlerini içeren kapsamlı bir değerlendirilmesi yapılması ve sonrasında LVNC kardiyomiyopati, basınç ve hacim yüklenmesine bağlı patolojik remodelling veya atlet ve gebelerde görülebilen fizyolojik, geri dönüşümlü remodelling sınıflarından hangisinin içerisinde yer alacağı belirlenmelidir[92].

1.3.7. Noncompaction Kardiyomiyopati Genetik Taraması

LVNC saptanan hastaların genetik zemini net olarak bilinmemesine rağmen çalışmalarda bu tanıyı almış olan hastalarda aile taramasının gerekliliği belirtilmiştir[91]. Fakat konu hakkında herhangi bir görüş birliği bulunmamaktadır.

Konu ile ilgili benzer durumları içermesi nedenli konu ile ilgili idiyopatik ve iki ya da daha fazla yakın aile üyesi tanı almış hastaların oluşturduğu ailesel kardiyomiyopati hastalarındaki aile taraması hakkındaki öneriler durum ile ilgili yol gösterici olabilir.

Bu grupta histolojik çalışma, PVO2 ve kardiyak otoantikör saptanması gibi değerlendirmeleri içeren taramalarda normal sistolik fonksiyonla beraber SV dilatasyonu olanların en az üçte birinde gizli(latent) kardiyomiyopati olduğu gösterilmiştir. İzlem çalışmalarında da SV dilatasyonu ve/veya hafif kontraksiyon bozukluğu olanların %10 kadarında 5 senelik takipte DKM geliştiğini göstermiştir. Sol ventrikül fonksiyonlarının değişik EKO teknikleri ve MR görüntüleme ile detaylı incelenmesi ile erken kardiyomiyopati hastaların daha iyi belirlenmesini sağlayabileceği gösterilse de hastalığın sensitif ve spesifik belirteçleri daha ortaya konulamamıştır[95].

Tarama sıklığı ile ilgili Amerikan Kalp Yetmezliği Cemiyeti'nin 2009 yılında yayınlamış olduğu önerilerine bakacak olursak[96]:

- 1- Üç kuşak aile öyküsü alınmalı, pedigri oluşturulmalı
- 2- Hastanın birinci derece yakınlarla klinik tarama yapılmalı; öykü, fizik bakı, EKG, EKO, CK-MM(sadece ilk taramada).

Klinik tarama sıklığı:

- 1- Yapılmış olan genetik test ve/veya klinik tarama negatifse; çocukluk çağından itibaren 3 - 5 senede bir tarama yapılmalı
- 2- Ailede mutasyon saptanmışsa; çocukluk çağında senelik, daha sonra 1-3 senede bir
- 3- Hastada semptom ve bulguların ortaya çıkması halinde tarama yapılmalı
- 4- Herhangi bir klinik tarama testi anormal çıkan risk altındaki birinci derece yakınlarda senelik tarama yapılmalı
- 5- Eğer tarama sonucu ailede ADKM saptanırsa, aile üyelerine daha sık tarama yapılmalı

- 6- *Genetik neden saptanırsa, taşıyıcılar daha sık taranmalı*
- 7- *Yapılan genetik tarama sonucu indeks vakada saptanan genetik bozukluk açısından test edilip negatif bulunan aile üyelerinin artık takibi önerilmemektedir.*
- 8- *Gen pozitif aile üyeleri hastalığın semptomları, değişken olan ekspresyon ve azalmış penetrans hakkında bilgilendirilmeli ve takip sıklığına karar verilmelidir.*

2016 yılında konu ile yayınlanmış olan bir makalede de mevcut önerilerin kullanımının devamlılığından bahsedilmiştir[97].

Klinik taramanın temeli; Kardiyomiyopati hastaların tedavi edilebilir olması, tedavi ile yaşam süresinin uzaması ve hayat kalitesinin artırılmasıdır[98]. Bu tarama sayesinde başlanacak tedavi ile hastalığın ortaya çıkışı ve ilerleyişi geciktirilebilir[99].

Genetik taramada aynı pedigrinde kardiyomiyopatinin farklı fenotipleri (HKM, DKM, restriktif kardiyomiyopati) görülebilmektedir. Nadir olarak görülmekte olan bu durum için sarkomerik mutasyonların görülmesi tipiktir[100].

Mümkün olduğunca yapılacak genetik test muhtemel sorumlu olduğu düşünülen genleri hedeflemelidir[101]. Fakat klinik ve genetik heterojenite nedenli genetik test hastalığa neden olduğu bilinen tüm genleri kapsamalıdır. Sınırlı klinik ekspresyona neden olan çok fazla gen olması nedenli bu yaklaşım zorunludur[102]. Genetik test, fenotip olarak etkilendiği en belirgin olan aile üyesine yapılmalıdır[96]. Mendelyen hastalıkların önemli bir kısmı herhangi bir proteinde meydana gelen nadir görülen mutasyonlar sonucu oluşurlar. Bu mutasyonların %85'i ise kodlama(exon) bölgelerinde gelişmektedir. Kodlama bölgeleri insan genomunun %1'lik kısmını oluşturur. Bu bölgelerde yapılacak gen sekans analizi nadir görülen ve/veya yeni tanımlanacak mutasyonların belirlenmesi için etkin bir yaklaşım olarak görülmektedir[103; 104].

1.4. STRAIN EKOKARDİYOĞRAFI

Geleneksel ekokardiyografi yöntemleri olarak kullanılan; M-mod, iki boyutlu gri skala, doppler, renkli doppler ve doku doppler teknikleri kardiyak fonksiyonların değerlendirilmesi ve kardiyak patolojilerin saptanması amacıyla kullanılmakta olan pratik ve ulaşılabilir tekniklerdir. Değerlendirmenin görsel yapılması, operatör bağımlı olması, kalbin pasif ve aktif hareketlerini net olarak ayıramaması kısıtlayıcı özellikleridir. Primer kardiyak

patolojilerde ve kardiyak tutulum görülen sistemik hastalıklarda, kardiyak tutulumun kliniğe yansımadan önce saptanması isteği yeni tekniklerin geliştirilmesi ihtiyacını doğurmuştur. Bu doğrultuda kullanılabilen Kardiyak MR görüntüleme(CMR) subklinik kardiyak patolojileri göstermede yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir fakat kısıtlı ulaşılabilirlik ve zaman alıcı olması nedeni klinik pratikte yaygın kullanımını engellemektedir.

Görsel olarak değerlendirilen EF hesaplaması operatör bağımlı olup gözlemci-içi ve gözlemciler arası anlamlı değişkenlik gösterir. Miyokardiyal bölgesel değerlendirme subjektif, görsel yapılan endokardiyal içe hareket ve miyokardiyal kalınlaşma esasına dayanır[105; 106]. Hafif kardiyomiyopati durumlarında hastalık başlangıcında hafif sistolik disfonksiyon gelişebilmesine rağmen EF korunmuş olabilir. Hastalığın erken başlangıç döneminde patolojinin saptanıp sonrasında tedavinin erken başlanması hastalığın ilerlemesini durdurması açısından oldukça değerlidir[107].

Strain ekokardiyografi strain deformasyon ölçütü olup, doku boyutundaki değişim miktarının ilk boyuta oranıdır ve yüzde(%) ile ifade edilir. Strain rate ise doku boyutundaki değişim hızının ölçütüdür. Strain rate deformasyon miktarının zamana oranı ile elde edilir, saniyedeki değişim miktarı olup, 's' ile ifade edilir[108]. Genel olarak bakıldığında zirve sistolik strain rate klinik kardiolojide kullanılmakta olan ve lokal kontraktıl fonksiyonu en yakın doğrulukla ölçen parametredir. Strain ile karşılaştırıldığında strain rate için hacim ve basınç yükü bağımlılığı daha azdır[108]. Fakat strain rate sinyalleri parazitli ve daha az tekrarlanabilir olması nedeni çoğu klinik çalışmada strain kullanılmaya devam edilmektedir[109]. Miyokard fonksiyonunun daha iyi anlaşılabilmesi için miyokard duvar hareketi ile duvar deformasyonunun ayrımı önemlidir[109; 110; 111]. Velosite ve doku yer değişimi duvar hareketlerini gösterir, strain ve strain rate ise duvar deformasyonunu göstermektedir. Doku hareket ölçütleri (velosite, yer değişim) miyokardiyal segmentlerin aktif ve pasif hareketlerini ayıramaz, fakat deformasyon analizi (strain ve strain rate) miyokardiyal segmentlerin aktif ve pasif hareketlerini ayırabilir[112].

Lagrangian strain (E): Bazal uzunluğa göre herhangi bir andaki deformasyon miktarıdır.

$$E = (L - L_0) / L_0$$

Natural strain (E) : Bilinen iki zaman aralığındaki deformasyon miktarıdır.

$$E(t) = (L(t) - L(t_0)) / L(t_0) \quad [113]$$

$$\text{Strain rate (E')} = E / \Delta t$$

Kalbin 3 boyutlu deformasyonu strain ile değerlendirilebilir:

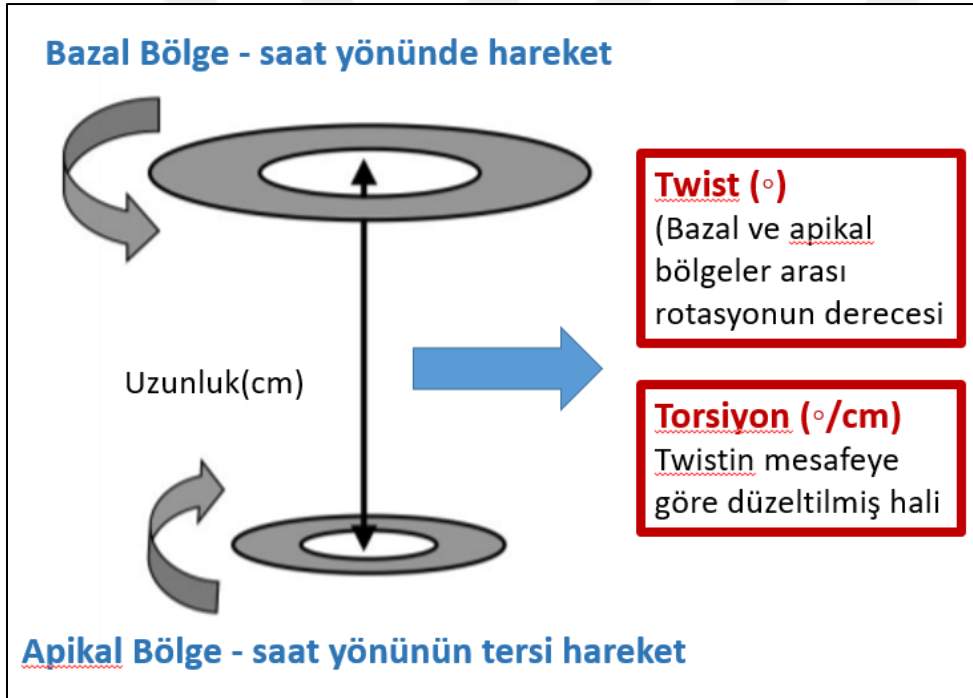
Longitudinal yönde: uzama - kısılma

Radyal yönde: kalınlaşma - incelme

Sirkumferensiyel yönde: uzama - kısılma hareketleri yapar.

Kalbe apeksten bakıldığı zaman ise bazal bölge ile apikal bölge arasındaki torsiyon hareketi gözlemlenmektedir. Apeks sistolde saat yönünün tersine dönerken, bazal bölge saat yönünde döner, aradaki net hareket farkı torsiyon olarak ifade edilir (Şekil 1)[108].

Şekil 1: Kalbin Rotasyon Hareketi (Yönler apikal bölgeden bakılacak şekilde gösterilmiştir.) [108]



1.4.1. Doku Doppler Görüntüleme strain (DDG)

Strain ekokardiyografi ilk başta doku Doppler görüntüleme (DDG) aracılığıyla doku Doppler hızlarından strain rate ve strain hesaplanarak ortaya çıkmıştır. Sonrasında ise speckle tracking ile strain ölçümü yapılmaya başlanmıştır[114; 115].

DDG strain $E = V1 - V2 / L$

V1: 1 noktasındaki hız, V2: 2 noktasındaki hız, L: iki nokta arasındaki mesafe

Açı bağımlıdır, 20 derece üzerindeki açılarda değerler anlamlı derecede düşük ölçülmektedir[107].

DDG strained gözlemciler arası % 10-15 değişkenlik gösterilebilir. Sonomikrometri (invaziv altın standart) ve Üç boyutlu (3B) tagged CMR (non invaziv altın standart) ile ölçümleri valide edilebilmektedir[116; 117].

DDG strain görüntülemeye en az 3 kardiyak döngü kaydedilmeli, yüksek frame rate, ideal olarak 130 üzerinde FPS gerekmektedir.

1.4.2. Speckle tracking strain (2B strain, Benek İzlem Strain)

2 boyutlu gri skala görüntü üzerinden sistem speckle'leri (kernels) takip ederek dokunun yer değiştirmesini (displacement), yer değiştirme hızını (velosite), deformasyonu (strain), deformasyon hızını (strain rate) ve ayrıca sol ventrikül rotasyonunu ölçebilir.

2B strain ve DDG strain ölçümleri aynı değerleri vermemekle beraber (2B strain), birbirleri ile korele değerler vermektedirler[118]. Sol ventrikül için 2B strain değerlerinin tekrarlanabilirliği DDG straine göre daha yüksektir. 2B strain ölçümleri gözlemci-içi %3,6-5,3 ve gözlemciler arası %7-11,8 aralıklarında değişim göstermektedir[112]. 2B strain 3D tagged kardiyak manyetik rezonans görüntüleme (CMR) ile karşılaştırılmış ve ölçümlerin CMR ile iyi korelasyon gösterdiği görülmüştür($r = 0.87$, $p < 0.001$)[119].

Ultrason dalgalarının miyokard ile etkileşimi sonucu 'speckles' olarak tanımlanan akustik paternler oluşmaktadır. Speckles'ler 20-40 piksel boyutunda akustik belirteçlerdir ve bu belirteçler tüm miyokard boyunca eşit dağılım gösterirler. Ultrasonik görüntü dahilinde frame frame takip edilebilirler[118]. Bu speckles'lerin zaman içindeki yer değişimleri takip edilerek doku velositeleri ve strain hesaplanabilir[120]. Bu metod Doppler prensibine dayanmadığı için açıdan bağımsızdır[119]. Yayımlanmış verilerde bu metodun kullanılarak yapıldığı radyal strainin longitudinal strain kadar tekrarlanabilir olmadığını göstermiştir[121; 122].

1.4.3 Görüntü elde edilmesi

1. EKG kaydı ile beraber 2B gri skala görüntüler nefes tutturularak elde edilmelidir.
2. Gerçek apikal ve kısa aks görüntüler elde edilmeli, stabil anatomik yapılar esas alınmalıdır.
3. Kısa aks görüntülerin standardizasyonu için bazal seviye görüntü mitral kapak uçlarını içermelidir. Apikal seviye görüntüler ise papiller kasların distalinden, end sistolik obliterasyonun geliştiği seviyenin hemen proksimalinden alınmalıdır. Kısa aks görüntülerde dikkat edilmesi gereken nokta görüntünün mümkün olduğunca sirküler olması gerekliliğidir.

Longitudinal strain için, A2B, A4B ve apikal uzun aks görüntüler gerekmektedir. Radyal ve sirkumferensiyel strain için ise, parasternal kısa kas görüntülerinden; mitral kapak seviyesi, papiller kas seviyesi ve apikal seviye görüntüleri gerekmektedir.[109] Optimal frame rate ise tartışmalı bir konudur[123]. Literatürde sol ventrikül için 50-80[123], 60-110 [124], 50-70 [112; 107], tek duvar kayıtlarında ise 70-110 [123] gibi değerlerin önerildiği görülmektedir. Görüntü kaydının en az 3 kardiyak atımı içermesi gerekmektedir. Yüksek frame rate görüntü alımı uzaysal çözünürlükte (spatial resolution) azalmaya neden olabilir[123]. Düşük frame rate görüntülerde ise uzaysal çözünürlük artmaktadır fakat STS (speckle tracking software) akustik paternleri frameden frame takip esasına göre izlediği için çok düşük frame hızlarında iki ardışık frame arasında akustik paternler takip alanının dışına çıkabilir ve bu durum başarısız takibe neden olabilir[125; 126]. Zamansal (temporal) ve uzaysal (spatial) çözünürlük arasındaki dengeyi sağlamak amacıyla sektör açısı olabildiğince dar olmalı, sadece görüntüyü kapsayacak kadar geniş tutulmalıdır[123]. Doğru bir analiz için ise yüksek görüntü kalitesi gerekmektedir. Yeni jenerasyon software programları geliştirildikçe bu sınırlayıcı faktörlerin etkisinin azaldığı görülmüştür[107].

1.4.4. Klinik kullanımı

Hipertansiyon [127], DM [128; 129], KAH [130; 131], kalp kapak hastalıkları [132], kalp yetersizliği [133], mekanik dissenkroni [134], kardiyomiyopatiler [135] kalp transplantasyonu ve kemoterapi sonrası [136] gibi neredeyse tüm kalp hastalıklarında kullanılmaya başlanmıştır.

1.4.5. Noncompaction Kardiyomiyopatide Strain Ekokardiyografi

Noncompaction kardiyomiyopatide mevcut tanı indekslerinin hiçbirisi sol ventrikül disfonksiyonunu içermemektedir. Bu hastalarda daha önceki bölümlerde de bahsedildiği gibi sol ventrikül fonksiyon ve hemodinamileri normal olarak bulunabilir. Bölgesel deformasyonun gösterilmesi amaçlı doku dopler görüntüleme çalışmaları, 2 ve 3 boyutlu ‘speckle-tracking’ ve ‘strain’ ekokardiyografi çalışmaları bulunmaktadır. Nonkompakte kalplerde erken LV disfonksiyonunun araştırılması veya deformasyon belirteçlerinin ortaya koyulması ve bu durumunun eş zamanlı kardiyomiyopati ile birlikte olması durumunun araştırılması bu konu hakkındaki çalışmaların önemini ortaya koymaktadır[91].

Noncompaction kardiyomiyopatinin idiyopatik dilate kardiyomiyopatiden ayrımında longitudinal strainin değeri olabileceği gösterilmiştir[137]. Noncompaction kardiyomiyopatide özellikle daha kötü ortalama global longitudinal strain ile düşük ejeksiyon fraksiyonun ilişkisi başka bir çalışmada gösterilmiştir[138]. Noncompaction kardiyomiyopati ile ilişkili 3 boyutlu strain çalışmalarında sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonundan bağımsız olarak strain parametrelerinde azalma görülmüştür ve bu azalmanın sadece nonkompakte alanlarla sınırlı olmadığı gösterilmiştir[139]. Ayrıca sol ventrikül torsiyonunun bazal ve apeks seviyesinde tek yönlü olduğu gösterilmiş ve bu durum ‘Rigid Body Rotation(RBR)’ olarak tanımlanmıştır. Bu durumun noncompaction kardiyomiyopatili hastalarda görüldüğü ve altta yatan nedenin kalbin embriyonik gelişiminde zıt yönlü dizilmiş liflerden oluşan kompakt miyokard haline gelmeden dönüşümün bozulması olabileceği düşünülmüştür. Şekil 2’de kalbin normal twist paterni ile birlikte kardiyomiyopatilerdeki twist paterni gösterilmiştir[140].

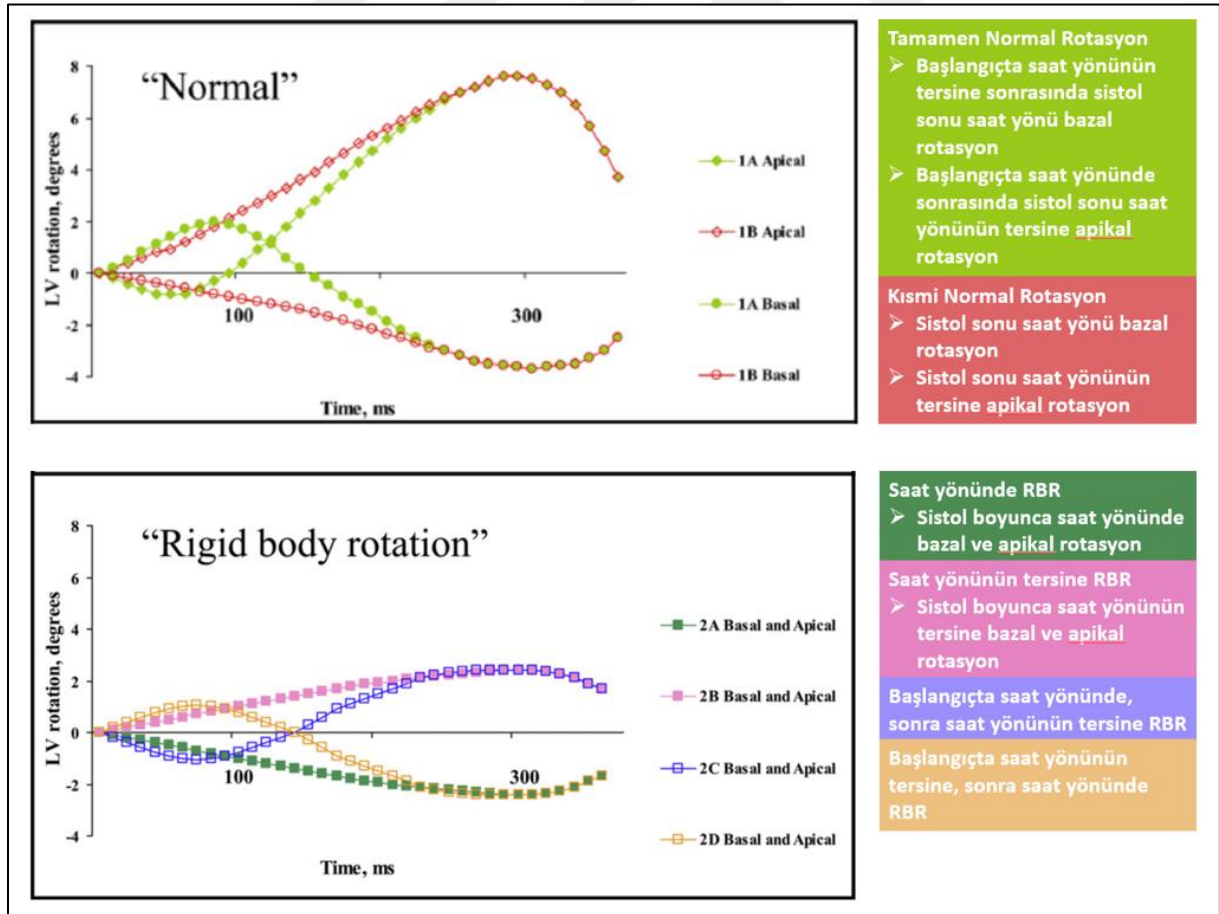
Farklı şekillerde RBR hareket paterni görülebilmektedir. Şekil 3’te kalbin normal rotasyon paterni ile RBR hareket paterninin değişik tipleri gösterilmiştir[141].

Ventrikülün bazal ve apeks seviyesinde tek yönlü hareketinin yeni bir tanı kriteri olabileceği çalışmalarda belirtilmiş, hatta bu durumun sol ventrikül noncompaction tanılı olguların yakınlarında da görülebileceği belirtilmiştir[141, 142, 143].

Şekil 2: Kalbin Twist Hareketi (Normal ve kardiyomiyopatili kalplerin twist paterni yönler apikal bölgeden bakılacak şekilde gösterilmiştir.) [140]

Normal Sol Ventrikül			Normal bazal rotasyon Normal apikal rotasyon 'Normal Twist'
Hipertrofik Kardiyomiyopati			Bazal rotasyon ↑ Normal apikal rotasyon 'Twist ↑'
Dilate Kardiyomiyopati			Bazal Rotasyon ↓ Apikal Rotasyon ↓ 'Twist ↓'
Noncompaction Kardiyomiyopati			Bazal ve apikal rotasyonun aynı yönde olması 'Rigid Body Rotation(RBR)'

Şekil 3: Kalbin Rotasyon Hareket Paternleri (Normal ve RBR hareket paterninin değişik tipleri gösterilmiştir.) [141]



AMAÇ

‘Sol ventrikül noncompaction’ tanılı hasta ve bu hastaların birinci derece yakınlarının ventrikül hareket paterni ve diğer strain özellikleri ile değerlendirilerek (genotip - fenotip ilişkisinin ortaya koyulması da hedeflenerek), bu özelliklerin kardiyomiyopatinin erken tanısı açısından öngördürücülüğünün ortaya koyulması

HİPOTEZ

1. Sol ventrikül noncompaction tanılı olgularda, 3-boyutlu ekokardiyografi ile bakılan ‘strain’ değerlerinde sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonundan bağımsız olarak azalma, torsiyon ve diyastolik disfonksiyon ilişkili parametrelerde bozulma görülmektedir.
2. Sol ventrikül noncompaction etiyolojisi net olarak belirlenemese de genetik temeli bir kardiyomiyopati olarak tanımlanması nedeni bu hasta grubunda aile taraması önerilmektedir ve bu hasta grubunun birinci derece yakınlarının ekokardiyografik olarak değerlendirilmesi sonrası subklinik kardiyomiyopati durumunun ortaya koyulabileceği öngörülmektedir.
3. Sol ventrikül noncompaction erken tanısına yönelik olarak yeni görüntüleme yöntemlerinin saptanması durumunda, bu popülasyona yönelik daha yakın klinik takip ve erken tıbbi müdahale mümkün olabilecektir.

1. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız kesitsel, olgu-kontrol çalışması olarak planlanmıştır.

2.1. Hasta Grubunun Özellikleri

Çalışmaya EÜTF Kardiyoloji Anabilim Dalı'na başvurmuş olup ekokardiyografi ve kardiyak manyetik rezonans görüntüleme tetkikleri ile sol ventrikül noncompaction tanısı alan(geri dönüşümlü ve kazanılmış nedenlere bağlı olmayan, ekojenitesi uygun, bilgilendirilmiş onam formunu imzalamış olan hastalar) 32 hasta ve bu hastaların kriterlere uygun 30 birinci derece (anne, baba, kardeşler, çocuklar) yakını, çalışma anlatıldıktan ve gönüllü onam formları alındıktan sonra çalışmaya dahil edildi.

2.1.1. Dahil Edilme Kriterleri

1. Birinci derece (anne, baba, kardeşler, çocuklar) yakınında noncompaction saptanmış bireyler
2. 18 - 65 yaş aralığında olanlar
3. Bilgilendirilmiş gönüllü formunu imzalayan noncompaction hastalarının birinci derece yakınları

2.1.2. Dışlama Kriterleri

1. İskemik kardiyomiyopati
2. Semptomatik tedavi gerektiren aritmi varlığı
3. HIV
4. Bağ dokusu hastalığı (organ tutulumu olan)
5. Kardiyotoksik etkisi bilinen kemoterapötik ilaç kullanım öyküsü
6. Erkeklerde günde >50 gr ve kadınlarda günde >40 gr kronik alkol kullanımı öyküsü
7. VKİ >35 kg/m² olması
8. Yeterli kalitede ekokardiyografik görüntüleme sağlanamaması
9. İnfiltratif hastalık öyküsü varlığı (amiloidoz, sarkoidoz, depo hastalıkları)
10. Miyokardit öyküsü varlığı
11. Geri dönüşümlü ve kazanılmış nedenlere bağlı noncompaction tanısı alan hasta grubu (atlet, orak hücreli anemi ve kronik böbrek yetmezliği durumu...)
12. Peripartum kardiyomiyopati öyküsü olması

13. Konjenital kalp hastalığı varlığı
14. Primer orta-ciddi kalp kapak hastalığı varlığı
15. Hormonal sistem hastalıkları (tedaviye dirençli veya son organ tutulumu olan tiroid hastalıkları, feokromositoma, büyüme hormonu bozuklukları)
16. CRT-D implantasyon öyküsü
17. Kardiyak operasyon öyküsü (SV destek cihazı, kalp nakli...)

2.2. Kontrol Grubunun Özellikleri

Bilinen kardiyak hastalık öyküsü olmayan çalışma grubu ile benzer yaş ve cinsiyette olan bireyler olarak belirlendi. Dışlama kriterleri çalışma grubu ile aynı olarak belirlendi. Kontrol grubu toplam 31 kişiden oluşmakta olup, bu kişiler EÜTF hastanesinde çalışan personel, öğrenci, stajyer, intörn, asistan ve yakınları arasından seçildi. Çalışma grubu ile benzer olarak, çalışma anlatıldı ve gönüllü onam formları alındı.

2.3. Çalışma Yöntemi

Çalışmayı kabul eden noncompaction kardiomyopati tanılı hasta, birinci derece yakınları ve sağlıklı gönüllülerin, hazırlanmış olan olgu rapor formunun; yaş, cinsiyet, boy, kilo, vücut yüzey alanı, vücut kitle indeksi, başvuru şikayetleri, eşlik eden hastalıklar, varsa almakta oldukları ilaç tedavisi, aile öyküsü, operasyon öyküsü şeklinde verilerin olduğu ilk bölümü detaylı şekilde dolduruldu.

Noncompaction kardiomyopatinin iskemik durumlardan ayırımı açısından hastaların koroner anjiyografi öyküsü varsa bu tetkiklerin sonuçları açısından da değerlendirme yapıldı.

Çalışmaya dahil edilen tüm kişilerin kan basıncı ve kalp hızı gibi vital bulguları ve EKG analizleri(kalp hızı, ritm, QRS genişliği, dal bloğu durumu) analizleri yapıldı.

2.3.1 Görüntü alınması

Transtoraksal ekokardiyografi (VIVID E9 PRO, GE, M5S prob, 1.5 - 4.5 MHz) ile standart ekokardiyografik ölçümler (Aort kapak açıklığı, aort kök, sinüs valsalva, asendan aorta, sol atriyum, intraventriküler septum, sağ ventrikül, SVDSC, SVSSC, M-Mod ile FK,

Modifiye Simpson yöntemi ile EF, Mitral inflow akım E-A, TAPSE, SağV Sm, Lateral ve Septal duvar Sm, Em, Am ölçümleri ve detaylı kapak değerlendirmeleri) yapıldı.

Standart ekokardiyografik değerlendirme açısından 2015 yılı ASE (Amerikan ekokardiyografi derneği) normal referans değerleri kullanıldı[144].

Çalışmaya alınan hastaların 2 boyutlu strain analizleri yapıldı. Mevcut strain analizlerinde GLS, GLSr, GCS, GCSr, GRS, GRSr ve rotasyon açısından değerlendirmeler yapıldı. Strain ekokardiyografi analizlerinin normal referans değerleri ile kıyaslanması açısından 2017 yılında yapılmış olan ‘The CARDIA Study’ referans alındı[145].

Strain analizi için:

1. Görüntü kayıtları EKG kaydı eşliğinde yapıldı, her görüntü kaydı üç kardiyak vuru olacak şekilde alındı.
2. Parasternal kısa akstan; mitral kapak (SAX-MV), papiller kas (SAX-PM) ve apikal (SAX-AP) seviye görüntüleri alındı.
3. Mitral kapak seviyesi kesiti; mitral kapak uçlarından olacak şekilde alındı.
4. Apikal seviye kesiti; papiller kasların görüntüden çıktığı nokta ile sistolde kollabe olan apeks kısmı arasından alındı. Çalışmalarda önerildiği üzere mevcut apikal kesitten bir kot veya 2 kot altı görüntüleri değerlendirmeye alındı[141, 142, 143, 145].
5. Apikal kesitten; apikal dört boşluk (A4B), apikal iki boşluk (A2B) görüntüleri alındı[145].
6. Görüntüler genel olarak 50-80 frame rate (fr) aralığında alındı.
7. Alınan görüntüler kayıt edilerek, EchoPAC PC arşivine gönderildi.

2.3.2 Görüntü analizi

Alınan görüntüler EchoPAC PC programı, speckle tracking yöntemi kullanılarak deformasyon analizi yapıldı. Alınan her kesit görüntü, program tarafından otomatik olarak altı segmente bölündü. Bunun sonucunda kalp toplam 18 segmente bölündü ve her segment için program strain ve strain rate değerleri oluşturdu. Kesitlerde, program strain analizi ‘uygun’ ya da ‘uygun değil’ şeklinde her segment için tanımlama oluşturdu. Her kesit için en fazla bir segmentin ‘uygun değil’ şeklinde tanımlandığı görüntüler değerlendirmeye alındı, birden fazla segmentin ‘uygun değil’ şeklinde tanımlanan kesitler değerlendirme dışı bırakıldı.

1. Longitudinal strain - strain rate

Longitudinal strain - strain rate analizi için; apikal dört boşluk (A4B) ve apikal 2 boşluk (A2B) görüntüleri kullanıldı. Yapılan görüntü analizlerinde A4B ve A2B kesitleri için programın otomatik olarak oluşturduğu zirve ortalama anlık sistolik longitudinal strain değerleri alındı. Ortalama global longitudinal strain değerini yine program otomatik olarak, her iki kesitin aritmetik ortalamasını alarak oluşturdu. Global ortalama strain ve strain rate değerleri için mevcut iki kesitten kabul edilebilir ölçümün ortalaması alındı.

Strain rate analizi için, strain değerlendirmesine benzer şekilde çalışıldı ve programın oluşturduğu otomatik strain rate değerlerinin aritmetik ortalaması alındı.

2. Sirküferensiyel strain - strain rate

Sirküferensiyel strain - strain rate analizi için; parasternal kısa aksın mitral kapak, papiller kas ve apikal seviye kesit görüntüleri kullanıldı.

Sirküferensiyel strain ve strain rate; her kesitte programın oluşturduğu zirve sistolik strain ve strain rate altı segment değerinin aritmetik ortalaması alınarak, çalışılan kesit için ortalama zirve sistolik strain ve strain rate değerleri bulundu. Global değerler için ise 18 segmentin aritmetik ortalaması alındı.

3. Radyal strain - strain rate

Sirküferensiyel strain analizi için alınan aynı kesitler radyal strain için de kullanıldı.

Radyal strain ve strain rate; her kesitte programın oluşturduğu zirve sistolik strain ve strain rate altı segment değerinin aritmetik ortalaması alınarak, çalışılan kesit için ortalama zirve sistolik strain ve strain rate değerleri bulundu. Global değerler için ise 18 segmentin aritmetik ortalaması alındı.

4. Torsiyon - Twist

Torsiyon - twist analizi için; mitral kapak ve apikal seviye kesit görüntüleri kullanıldı. Alınan her kesit için strain analizi yapıldığında, program tarafından bazal kesit için saat yönünde ve apikal kesit için saat yönünün tersi yönde olan rotasyon değerleri oluşturuldu. Her iki kesit değerlendirmesi tamamlandığında yine program tarafından otomatik olarak, her

kesitin rotasyonunu ve anlık farklarını belirten twist derecesini gösteren grafiksel çizimi oluşturuldu. Sistolik twist miktarı için aort kapak kapanma anındaki değer manuel olarak seçildi.

5. İstatistiksel Analiz

Çalışmada toplanan verilerin analizi SPSS 23 (Statistical Package for Social Sciences - IBM) programı kullanılarak yapıldı.

Tanımlayıcı istatistikler:

- Kategorik değişkenler için sayı ve yüzdeler
- Sayısal değişkenler için ortalama ve standart sapma olarak sunuldu.

Çalışmalarda gruplar arası karşılaştırmalarda student t testi, ki kare testi ve ce fisher testi kullanıldı.

İstatistiksel anlamlılık düzeyini belirlemek için, %95 güven aralığında ve $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

3. BULGULAR

3.1 Çalışma ve Kontrol Gruplarının Karakteristik Özellikleri

Çalışma için hastanemizde son 12 yılda (2006-2018 yılları) yapılmış olan kardiyak MR görüntülemeler(CMR) incelenmiş olup inceleme sonucunda toplam 64 adet raporda noncompaction lehine ifade bulunmuştur. Bu hastaların raporlarının detaylı değerlendirilmesi sonrası aşağıdaki nedenlerden dolayı(dışlama kriterleri göz önüne alınarak) kliniğimizde MR görüntüleme ile tanı almış 19 hasta çalışmaya dahil edilebilmiştir*:

- Koroner arter hastalığı (5 Hasta)
- Şüpheli NC tanısı(Kriterleri net olarak karşılmayan grup) (4 Hasta)
- Ölçümlerin(NC/C oranının) yetersiz olması - verilmemesi (6 Hasta)
- Primer kapak hastalığı (2 Hasta)
- Bağ doku hastalığı (1 Hasta)
- Distrofin Gen Mutasyonu (1 Hasta)
- Nörofibrmatosis Tip 1 (1 Hasta)
- Peripartum KM (3 Hasta)
- İzole RV NC (1 Hasta)
- CRT - D implantasyon öyküsü (6 Hasta)
- LVAD operasyonu (5 Hasta)
- Exitus (4 Hasta)
- Konjenital anomali (3 Hasta)
- Yetersiz ekojenite (4 Hasta)
- Ulaşılamayan hasta (8 Hasta)
- Kalp nakli (3 Hasta)

*Bazı hastaların birden fazla grupta bulunması durumu söz konusudur.

Bu hasta grubunun dışında dış merkezde yapılmış CMR ile tanı almış 3 hasta çalışmaya dahil edilmiş olup CMR görüntülemesi olmayan 10 hasta da ekokardiyografik tanısı olması nedeniyle çalışmaya dahil edilmiştir. Tüm hastaların ekokardiyografik kayıtları alınmış olup sadece EKO ile tanı almış hastaların CMR tetkik istekleri de yapılmıştır.

Toplamda 32 hastanın demografik verileri değerlendirildiğinde yaş, kilo ve VYA açısından gruplar arasında istatistiksel farklılık gözlemlenmedi. Boy ve VKİ açısından yapılan analizlerde ise anlamlı farklılıklar izlendi.

Hasta yakını grubunun vücut kitle indeksi, her iki gruba kıyaslandığında yüksekti ve bu farklılıklarda istatistiksel anlamlılık izlendi.

Tüm gruplar arasında sistolik kan basınçları arasında istatistiksel anlamlılık gözlemlense de, diyastolik kan basınçlarında belirgin farklılık izlenmedi. Çalışma gruplarının ortalama kalp hızları benzer olarak gözlenmiş olup QRS süreleri değerlendirildiğinde kontrol grubunda sırasıyla hasta yakını ve olgu grubuna doğru gidildikçe artış gözlenmekle beraber istatistiksel farklılık saptanmamıştır (Tablo 7).

Tablo 7: Çalışma gruplarının demografik veriler, vital bulgular ve EKG özellikleri açısından değerlendirilmesi

Değişkenler	OLGU (N=32)		HASTA YAKINI (N=30)		KONTROL GRUBU (N:31)		P *	P **	P ***
	Ort ± Std	Min-Max	Ort ± Std	Min-Max	Ort ± Std	Min-Max			
Yaş (yıl)	36,22±13,52	18-65	40,43±15,06	18-65	36,10±9,36	21-56	0,055	0,440	0,092
Boy (cm)	168,31±8,17	150-182	165,37±6,69	152-180	174,77±9,99	152-195	0,075	0,001	0,001
Kilo (kg)	69,22±15,51	46-115	74,27±14,08	42-103	70,90±11,86	41-94	0,092	0,314	0,159
VKİ (kg/m ²)	24,33±4,60	16,91-34,71	27,34±5,99	15,81-41,78	23,13±2,91	16,97-31,43	0,015	0,019	0,002
VYA (m ²)	1,79±0,22	1,38-2,41	1,84±0,18	1,37-2,15	1,85±0,19	1,31-2,24	0,178	0,128	0,391
Sist. Basınç (mmHg)	118,16±22,49	73-168	120,33±14,99	90-146	116,84±11,93	84-138	0,032	0,041	0,019
Diast. Basınç (mmHg)	70,13±14,30	50-107	70,10±11,34	43-90	71,16±8,55	54-85	0,007	0,363	0,341
Kalp Hızı (/dk)	73,25±14,31	53-121	73,50±11,46	49-91	74,65±10,32	59-108	0,076	0,124	0,128
Ekg: QRS Süresi (msn)	103,06±28,09	70-200	90,47±11,76	72-124	86,06±10,19	70-114	0,137	0,258	0,279

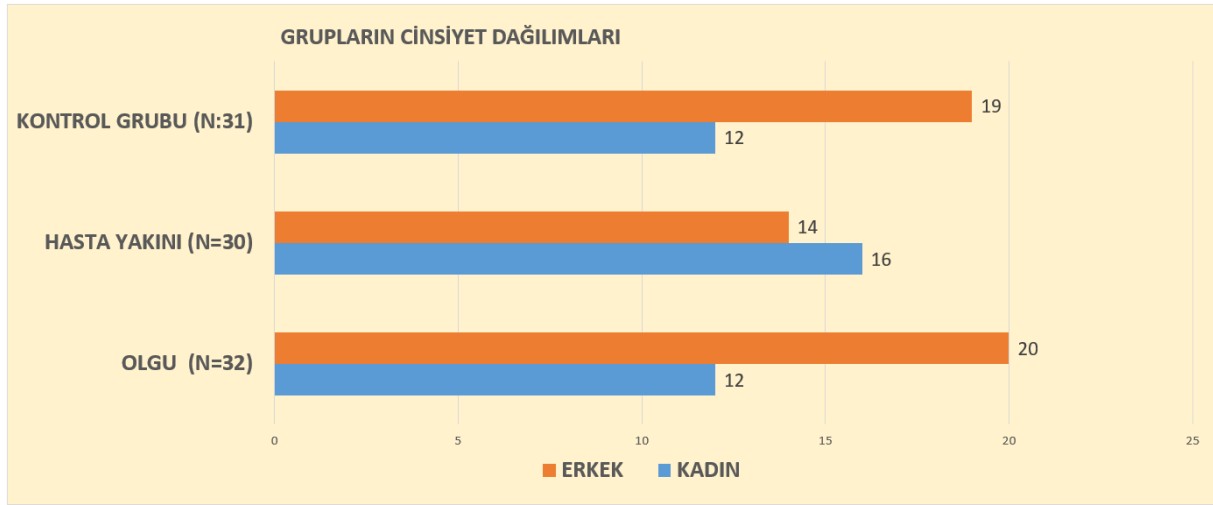
P *: Olgu Grubu ile Hasta Yakını Grubu'nun karşılaştırılması

P **: Olgu Grubu ile Kontrol Grubu'nun karşılaştırılması

P ***: Hasta Yakını Grubu ile Kontrol Grubu'nun karşılaştırılması

Çalışma gruplarının cinsiyet gruplarının dağılımına bakıldığında olgu grubunda 32 hastanın 20'si erkek ve 12'si kadın, hasta yakını grubunda 30 kişinin 14'ü erkek ve 16'sı kadın, kontrol grubundaki 31 kişinin ise 19'u erkek 12'si kadın olduğu görülmektedir (Şekil 4)

Şekil 4: Çalışma Gruplarının Cinsiyet Dağılımları



3.2 Başvuru Şikayetleri

Başvuru sırasında olgu grubundaki hastaların 30'u sinüs ritminde ve 2 tanesi pace ritmindeydi. Hasta yakını ve kontrol grubundaki hastaların tamamı ise normal sinüs ritmindeydi.

Olgu grubundaki hastaların fonksiyonel sınıflarının değerlendirilmesi sonrası, olgu grubundaki hastaların 16'sının(%50) sınıf I, 13'ünün(%40,6) sınıf II ve 3'ünün(%9,4) sınıf III bulgularla başvurduğu gözlemlendi.

Başvuru yakınmaları değerlendirildiğinde olgu grubunda sırasıyla nefes darlığı(%34,4), çarpıntı(%28,1) ve göğüs ağrısı(%18,8) yakınmaları izlendi. Diğer gruplarda ise en fazla çarpıntı yakınmaları mevcuttu.

Tüm çalışma gruplarında asemptomatiklik durumunun değerlendirilmesi sonrası, olgu grubunda 12 hastanın(%37,5), hasta yakını grubunda 20 kişinin(%66,6) ve kontrol grubunda 25 kişinin(%80) asemptomatik olduğu gözlemlendi.

Hastaların başvuru sırasındaki kalp ritmi, fonksiyonel sınıfı ve başvuru yakınmaları Tablo 8'de gösterilmiştir.

Tablo 8: Çalışma gruplarının başvuru sırasındaki kalp ritmi, fonksiyonel sınıfı ve başvuru şikayetleri açısından değerlendirilmesi

Değişkenler		OLGU (N=32)		HASTA YAKINI (N=30)		KONTROL GRUBU (N:31)		p *	p **	p ***
		n	%	n	%	n	%			
Ritim	NSR	30	93,8	30	100,0	31	100,0	0,214	0,332	-
	AF	0	0	0	0,0	0	0,0			
	PACE Ritmi	2	6,3	0	0,0	0	0,0			
Dal Bloğu	LBBB	6	18,7	0	0	0	0			
NHYA Sınıfı	1	16	50,0	30	100,0	31	100,0	0,035	0,001	-
	2	13	40,6	0	0,0	0	0,0			
	3	3	9,4	0	0,0	0	0,0			
Çarpıntı	Var	9	28,1	5	16,7	4	12,9	0,325	0,458	0,632
	Yok	23	71,9	25	83,3	27	87,1			
Göğüs Ağrısı	Var	6	18,8	2	6,7	2	6,5	0,256	0,625	0,289
	Yok	26	81,3	28	93,3	29	93,5			
Nefes Darlığı	Var	11	34,4	3	10,0	0	0,0	0,374	0,449	-
	Yok	21	65,6	27	90,0	31	100,0			
Senkop	Var	1	3,1	0	0,0	0	0,0	0,822	0,632	-
	Yok	31	96,9	30	100,0	31	100,0			
Ortopne	Var	4	12,5	0	0,0	0	0,0	0,121	0,121	-
	Yok	28	87,5	30	100,0	31	100,0			
Aseptomatik		12	37,5	20	66,6	25	80			

P *: Olgı Grubu ile Hasta Yakını Grubu'nun karşılaştırılması

P **: Olgı Grubu ile Kontrol Grubu'nun karşılaştırılması

P ***: Hasta Yakını Grubu ile Kontrol Grubu'nun karşılaştırılması

3.3 Eşlik Eden Hastalıklar

Olgı grubundaki hastaları yarısında koroner anjiyografi tetkiki yapıldığı ve sonuçlarının normal sınırlarda olduğu gözlemlendi. Diğer eşlik eden durumlar Tablo 9'da belirtilmiştir:

Tablo 9: Eşlik Eden Hastalıklar

Değişkenler		OLGU (N=32)		HASTA YAKINI (N=30)		KONTROL GRUBU (N:31)		p *	p **	p ***
		n	%	n	%	n	%			
HT	Var	9	28,1	2	6,7	0	0,0	0,023	0,037	0,085
	Yok	23	71,9	28	93,3	31	100,0			
DM	Var	2	6,3	4	13,3	0	0,0	0,593	0,475	0,021
	Yok	30	93,8	26	86,7	31	100,0			
KAH	Var	0	0,0	2	6,6	0	0,0	0,180	0,193	0,523
	Yok	32	100,0	28	93,4	31	100,0			
KAG	Yok	16	50,0	28	93,3	31	100,0	0,012	0,113	0,080
	Normal	16	50,0	0	0,0	0	0,0			
	KAH	0	0,0	2	6,7	0	0,0			
KKY	Var	21	65,6	2	6,7	0	0,0	0,233	0,339	0,189
	Yok	11	34,4	28	93,3	31	100,0			
Kapak Hastalığı	Var	13	40,6	2	6,7	0	0,0	0,003	0,012	0,045
	Yok	19	59,4	28	93,3	31	100,0			
Aritmi (?)	Var	9	28,1	1	3,3	0	0,0	0,033	0,027	0,039
	Yok	23	71,9	29	96,7	31	100,0			
Akciğer Patolojisi	Var	3	9,4	2	6,7	0	0,0	0,114	0,282	0,478
	Yok	29	90,6	28	93,3	31	100,0			
Anemi	Var	5	15,6	2	6,7	1	3,2	0,258	0,367	0,683
	Yok	27	84,4	28	93,3	30	96,8			
Diğer - Kardiyak Olmayan Hastalıklar	Var	11	34,4	7	23,3	1	3,2	0,842	0,606	0,639
	Yok	21	65,6	23	76,7	30	96,8			

P *: Olgı Grubu ile Hasta Yakını Grubu'nun karşılaştırılması

P **: Olgı Grubu ile Kontrol Grubu'nun karşılaştırılması

P ***: Hasta Yakını Grubu ile Kontrol Grubu'nun karşılaştırılması

*Aritmi(?) : Aritmi tanısı kesin olmayan hastaların beyanına göre alınmış bilgiler

3.4 Kapak Hastalığı

Çalışmanın dışlama kriterlerinde primer kapak hastalıkları yer almaktaydı. Primer kapak patolojilerinin dışlanması sonrası çalışma gruplarında yer alan kapak patolojileri Tablo 10'da gösterilmiştir:

Tablo 10: Kapak Patolojileri

Değişkenler		OLGU (N=32)		HASTA YAKINI (N=30)		KONTROL GRUBU (N:31)	
		n	%	n	%	n	%
MY	1 ⁰ -2 ⁰	22	68,8	29	96,7	31	100,0
	3 ⁰ -4 ⁰	10	31,3	1	3,3	0	0,0
AY	1 ⁰ -2 ⁰	30	6,3	30	100,0	31	100,0
	3 ⁰ -4 ⁰	2	93,8	0	0,0	0	0,0
PY	1 ⁰ -2 ⁰	32	0,0	30	100,0	31	100,0
	3 ⁰ -4 ⁰	0	100,0	0	0,0	0	0,0
TY	1 ⁰ -2 ⁰	24	25,0	1	3,3	31	100,0
	3 ⁰ -4 ⁰	8	75,0	29	96,7	0	0,0

P *: Olgu Grubu ile Hasta Yakını Grubu'nun karşılaştırılması

P **: Olgu Grubu ile Kontrol Grubu'nun karşılaştırılması

P ***: Hasta Yakını Grubu ile Kontrol Grubu'nun karşılaştırılması

3.5 İlaç kullanımı ve ICD implantasyonu

Olgu grubundaki hastaların %78,1'inin beta blokör, %75'inin ACE inhibitörü ve %40'ının MRA kullandığı izlendi. Hastaların herhangi bir koroner arter hastalığı öyküsü olmamasına rağmen %31,3 oranında antiagregan kullanımının olduğu izlendi. Ayrıca olgu grubunda hiçbir hastanın AF tanısı olmamasına rağmen %15,6 oranında antikoagulan kullanımı izlendi. Bu durumun intrakardiyak trombus gibi diğer durumlar ile ilişkili olabileceği düşünüldü.

Olgu grubundaki hastaların %15,6'sının ICD implantasyon öyküsü mevcuttu.

İlaç kullanımı ve ICD implantasyonu ile ilgili bilgiler Tablo 11'de gösterilmiştir

Tablo 11: İlaç kullanımı ve ICD implantasyonu

Değişkenler		OLGU (N=32)		HASTA YAKINI (N=30)		KONTROL GRUBU (N:31)		p *	p **	p ***
		n	%	n	%	n	%			
Antiagregan	Var	10	31,3	2	6,7	0	0,0	0,003	0,002	0,004
	Yok	22	68,8	28	93,3	31	100,0			
BB	Var	25	78,1	3	10,0	0	0,0	0,023	0,044	0,387
	Yok	7	21,9	27	90,0	31	100,0			
ACEİ/ARB	Var	24	75,0	3	10,0	0	0,0	0,002	0,031	0,274
	Yok	8	25,0	27	90,0	31	100,0			
MRA	Var	13	40,6	0	0,0	0	0,0	0,418	0,469	0,582
	Yok	19	59,4	30	100,0	31	100,0			
Diüretik	Var	9	28,1	0	0,0	0	0,0	0,001	0,001	0,031
	Yok	23	71,9	30	100,0	31	100,0			
Antikoagulan	Var	5	15,6	0	0,0	0	0,0	0,021	0,019	0,044
	Yok	27	84,4	30	100,0	31	100,0			
Sigara: Paket Yıl	Var	12	37,5	3	10,0	14	45,2	0,003	0,001	0,029
	Yok	20	62,5	27	90,0	17	54,8			
	Ort	7,45 ±12,2	-	45,0 ±9,81	-	30,6 ±4,7	-			
ICD	Var	5	15,6	0	0,0	0	0,0	0,358	0,179	0,574
	Yok	27	84,4	30	100,0	31	100,0			

P *: Olgu Grubu ile Hasta Yakını Grubu'nun karşılaştırılması

P **: Olgu Grubu ile Kontrol Grubu'nun karşılaştırılması

P ***: Hasta Yakını Grubu ile Kontrol Grubu'nun karşılaştırılması

3.6 EKO ve kardiyak MR (CMR) verilerinin kıyaslanması

Çalışmanın başlangıcında değerlendirilmiş olan 64 kardiyak MR(CMR) tetkikinin NC/C oranı ortalama olarak 2,9 olarak gözlenmiş olup bu değerlerin 2.3 ve 4 değerleri arasında olduğu gözlemlendi. Çalışmaya dahil edilen hastaların MR sonuçları da benzer şekilde izlendi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların ekokardiyografik değerlendirilmesi sonrası ise ortalama değer 2,7 olup bu değer 2,3 ile 3,4 değerleri arasında olduğu izlendi.

Hastaların kardiyak MR ve EKO tetkiklerinin değerlendirilmesi sonrası trabekülasyon artışının en belirgin lateral duvar, apeks ve mid-inferior bölgelerde olduğu gözlemlendi.

Hastaların Jenni kriterlerinde yer almakta olan trabeküller arası kan akımı açısından değerlendirilmesinde ise olgu grubundaki hastaların 29'unda(%90,6) trabeküller arası kan akımı izlendi.

Olgu grubundaki hastaların ekokardiyografik değerlendirilmesinde 5 hastada(%15,6) yağ yastığı izlendi.

3.7 Temel Ekokardiyografi Verileri

Çalışma gruplarının temel ekokardiyografik verileri Tablo 12’de gösterilmiştir. Çalışma gruplarının kıyaslanması sonrası FK(Fraksiyonel kısalma), sağ ventrikül ve sol atriyum ölçümlerinde anlamlı farklılıklar izlenmiştir.

Tablo 12: Temel Ekokardiyografi Verileri (Temel ölçümler)

Değişkenler	OLGU (N=32)	HASTA YAKINI (N=30)	KONTROL GRUBU (N=31)	P *	P **	P ***
	Ort ± Std	Ort ± Std	Ort ± Std			
Aort Kapak Açıklığı (mm)	1,86±0,27	1,85±0,23	1,99±0,21	0,442	0,018	0,007
Aort Kök (mm)	2,13±0,29	2,08±0,23	2,19±0,20	0,725	0,235	0,028
Sinüs Valsalva (mm)	2,73±0,27	2,76±0,34	2,57±0,33	0,330	0,017	0,374
Asendan Aorta (mm)	3,10±0,34	3,07±0,41	3,02±0,31	0,311	0,170	0,263
Sol Atriyum(LA) (mm)	3,88±0,72	3,29±0,45	3,20±0,33	0,001	0,019	0,001
SVDSÇ (mm)	5,53±0,95	4,61±0,61	4,53±0,42	0,001	0,163	0,308
SVSSÇ (mm)	4,37±1,15	3,05±0,60	2,88±0,43	0,001	0,001	0,106
IVS (mm)	1,02±0,15	0,87±0,12	0,87±0,09	0,002	0,001	0,035
Sağ Ventrikül(RV) (mm)	2,48±0,47	2,25±0,27	2,38±0,21	0,021	0,001	0,022
FK (%)	0,22±0,10	0,34±0,07	0,36±0,08	0,002	0,001	0,001
E	82,50±28,14	87,47±26,1	83,52±16,08	0,236	0,001	0,708
A	64,81±23,20	68,67±19,01	67,03±16,16	0,138	0,003	0,247
E/A	1,45±0,77	1,36±0,50	1,52±0,34	0,295	0,430	0,689
Deselerasyon Zamanı (msn)	150,47±24,13	152,6±18,14	148,5±36,65	0,347	0,063	0,411
Septal S (cm/s)	7,13±2,66	9,17±1,76	9,48±1,69	0,003	0,313	0,474
Septal E (cm/s)	8,78±4,86	10,47±3,68	13,94±2,76	0,064	0,258	0,098
Septal A (cm/s)	6,66±2,43	9,91±2,84	9,77±1,98	0,001	0,002	0,003
Lateral S (cm/s)	7,69±2,71	10,31±2,62	10,68±2,71	0,058	0,011	0,066
Lateral E (cm/s)	10,03±5,30	13,73±4,37	17,10±4,17	0,002	0,232	0,365
Lateral A (cm/s)	6,78±3,36	10,47±2,82	10,03±2,70	0,001	0,101	0,270
E/E'	11,04±7,41	7,51±1,83	5,54±1,26	0,001	0,001	0,001

P *: Olgu Grubu ile Hasta Yakını Grubu'nun karşılaştırılması

P **: Olgu Grubu ile Kontrol Grubu'nun karşılaştırılması

P ***: Hasta Yakını Grubu ile Kontrol Grubu'nun karşılaştırılması

Diyastolik disfonksiyon açısından bakılan E/A ve deselerasyon zamanı değerlerinde istatistiksel açıdan anlamlılık gözlenmezken, E/E' oranlarının kontrol grubundan sırasıyla hasta yakını ve olgu grubuna doğru artmakta olduğu ve istatistiksel açıdan anlamlılık olduğu gözlenmiştir.

Çalışma gruplarının LVEF ve RVEF açısından yapılan değerlendirmeleri ise Tablo 13'te gösterilmiştir. Olgu grubundaki hastaların ortalama LVEF değerinin %43,2 olduğu, hasta yakını grubunda ve kontrol grubunda bu değer sırasıyla %60,9 ve %64,2 olduğu ve aralarında istatistiksel farklılıkların olduğu görülmüştür. Ayrıca olgu grubundaki hastaların %15,6'sında RVEF'nin deprese olduğu izlendi.

Tablo 13: Temel Ekokardiyografi Verileri [SVEF ve Sağ Ventrikül EF(RVEF) değerleri]

Değişkenler	OLGU (N=32)	HASTA YAKINI (N=30)	KONTROL GRUBU (N:31)	P *	P **	P ***
	Ort ± Std	Ort ± Std	Ort ± Std			
TAPSE (mm)	21,4±5,1	25,3±4,6	26,1±2,8	0,012	0,002	0,185
RVSM (cm/s)	11,8±2,7	13,9±2,7	14,3±1,9	0,001	0,001	0,297
TRV (m/s)	2,4±0,5	1,9±0,3	1,5±0,2	0,004	0,001	0,236
SPAP (mmHg)	29,6±13,4	22,3±3,9	16,7±2,1	0,001	0,001	0,037
SVDSH (ml)	160,7±54,0	119,4±27,6	109,4±24,4	0,001	0,001	0,044
SVSSH (ml)	94,9±49,7	47,4±21,7	38,8±11,8	0,001	0,001	0,011
EF(Simpson) (%)	43,2±16,0	60,9±7,2	64,2±5,7	0,001	0,001	0,023

Değişkenler	OLGU (N=32)		HASTA YAKINI (N=30)		KONTROL GRUBU (N:31)		P *: Olgu Grubu ile Hasta Yakını Grubu'nun karşılaştırılması
	n	%	n	%	n	%	P **: Olgu Grubu ile Kontrol Grubu'nun karşılaştırılması
RVEF(deprese)	5	15,6	0	0,0	0	0,0	P ***: Hasta Yakını Grubu ile Kontrol Grubu'nun karşılaştırılması
RVEF(normal)	27	84,4	30	100,0	31	100,0	

3.8 Strain Ekokardiyografi Verileri

Çalışma gruplarının strain değerlerinin karşılaştırılması sonrası kontrol grubundan sırasıyla hasta yakını ve olgu gruplarına gidildikçe strain ve strain rate değerlerinde bozulma(azalma) gözlenmiş olup tüm gruplar arasında istatistiksel anlamlılık mevcuttur(Tablo 14).

Tablo 14: Strain Ekokardiyografi Verileri

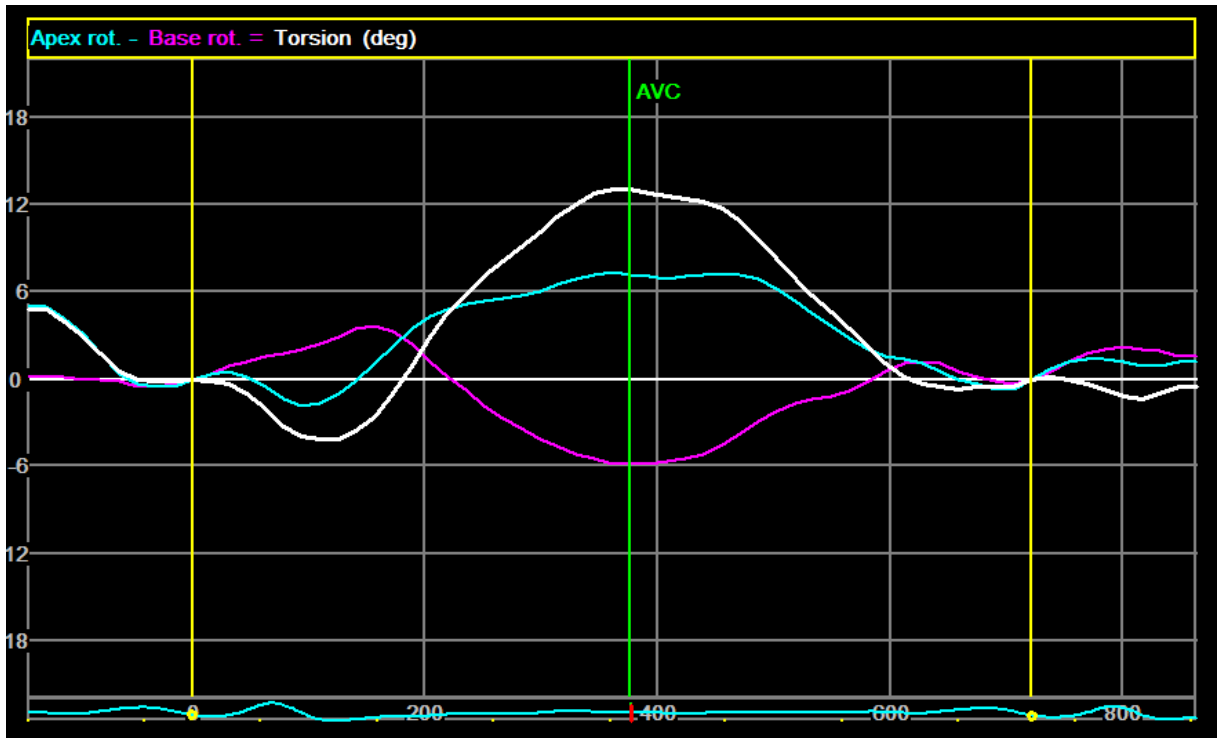
Değişkenler	OLGU (N=32)		HASTA YAKINI (N=30)		KONTROL GRUBU (N:31)		p *	p **	p ***
	Ort ± Std	Min-Max	Ort ± Std	Min-Max	Ort ± Std	Min-Max			
GLS (%) (-)	11,6±5,5	3,7-23,7	18,6±3,6	10,2-22,4	20,7±19,7	14,6-24,4	<0,001	<0,001	0,002
GLSr (s ⁻¹) (-)	0,8±0,3	0,3-1,4	1,1±0,1	0,6-1,2	1,16±1,3	0,9-1,2	<0,001	<0,001	0,009
GCS (%) (-)	11,9±4,5	5,7-20,7	17,1±3,1	8,9-22,7	18,2±15,5	13,1-23,8	<0,001	<0,001	0,003
GCSr (s ⁻¹) (-)	1,1±0,2	0,6-1,3	1,2±0,1	0,8-1,3	1,3±1,2	1,2-1,4	<0,001	<0,001	0,001
GRS (%) (+)	23,8±12,1	6,9-57,2	37,1±6,2	22,7-46,8	39,8±39,2	26,9-51,4	<0,001	<0,001	0,002
GRSr (s ⁻¹)	1,4±0,2	0,8-1,8	1,7±0,1	1,4-1,8	1,8±1,8	1,5-2,1	<0,001	<0,001	0,001

P *: Olgu Grubu ile Hasta Yakını Grubu'nun karşılaştırılması
P **: Olgu Grubu ile Kontrol Grubu'nun karşılaştırılması
P ***: Hasta Yakını Grubu ile Kontrol Grubu'nun karşılaştırılması

3.9 Rotasyon ve Twist Değerleri

Çalışmamızda daha önce belirtildiği gibi PSKA görüntülerin mitral kapak seviyesi ve apikal seviye kesitlerinin değerlendirmesi tamamlandığında program tarafından otomatik olarak, her kesitin rotasyonunu ve anlık farklarını belirten twist derecesini gösteren grafiksel çizimi oluşturuldu. Sistolik twist miktarı için aort kapak kapanma anındaki değer manuel olarak seçildi. Şekil 5’te normal hareket paternine ait grafik gösterilmiştir.

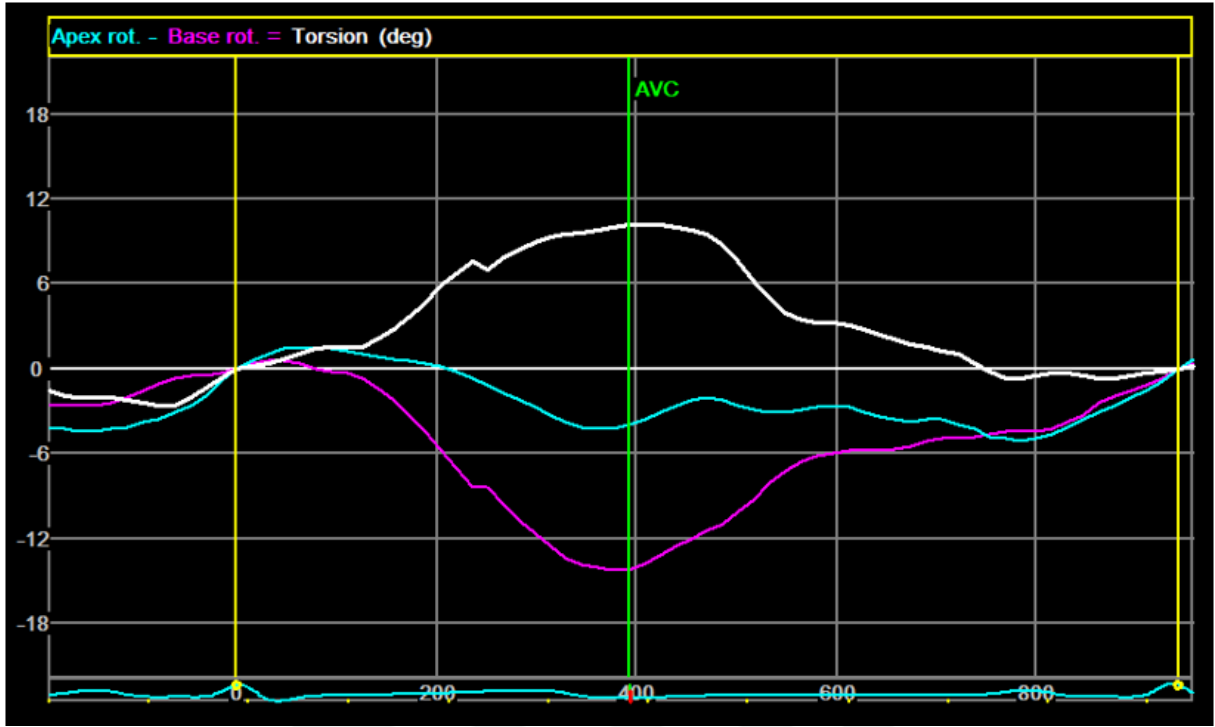
Şekil 5: Normal Hareket - Rotasyon Paterni



Çalışma grupları daha önce tanımlanmış olan ‘Rigid Body Rotation(RBR)’ hareket paterni açısından değerlendirildi(Şekil 6). Olgu grubunda 17 hastada(%53,1), hasta yakını grubunda ise 9 kişi(%30) RBR hareket paterni gözlenmiş olup kontrol grubunda bu hareket paterni gözlenmedi.

Olgu grubundaki RBR hareket paterni gösteren 17 hastanın 10’unda total hareketin saat yönünde(-), 7’sinde saat yönünün tersine(+) olduğu görüldü. Hasta yakını grubundaki RBR hareket paterni gösteren 9 hastanın ise 5’inde saat yönünde ve 4’ünde saat yönünün tersine hareket gözlemlendi.

Şekil 6: 'Rigid Body Rotation(RBR)' Hareket Paterni



Kontrol grubundan sırasıyla hasta yakını ve olgu grubuna ilerledikçe apikal rotasyon derecesi, bazal rotasyon derecesi ve net twist derecesi değerlerinde azalma görüldü.

Olgu grubunun hasta yakını ve kontrol grubu ile karşılaştırılması sonrası apikal rotasyon derecesi ve net twist derecesi açısından anlamlı farklılıklar saptandı, bazal rotasyon derecelerinde ise anlamlılık izlenmedi. Ayrıca hasta yakını ve kontrol gruplarının karşılaştırılmasında hasta yakını grubunda rotasyon derecelerinde düşüş izlense de anlamlı farklılık saptanmadı(Tablo 15).

Çalışma gruplarının apikal rotasyon dereceleri(Şekil 7), bazal rotasyon dereceleri(Şekil 8) ve net twist dereceleri(Şekil 9) aşağıda yer alan ilgili şekillerde gösterilmiştir.

Tablo 15: Çalışma gruplarının rotasyon, twist ve RBR hareket paterni açısından değerlendirilmesi

Değişkenler		OLGU (N=32)		HASTA YAKINI (N=30)		KONTROL GRUBU (N:31)		p *	p **	p ***
		n	%	n	%	n	%			
Apeks	EKSİ	11	34,4	5	16,7	0	0,0	0,003	0,056	0,049
	ARTI	21	65,6	25	83,3	31	100,0			
Bazal	EKSİ	23	71,9	26	86,7	31	100,0	0,002	0,077	0,147
	ARTI	9	28,1	4	13,3	0	0,0			
Net Twist Derecesi	EKSİ	6	18,8	2	6,7	-	-	0,004	-	-
	ARTI	26	81,3	28	93,3	-	-			
RBR	YOK	15	46,9	21	70,0	31	100,0	0,001	0,001	0,007
	VAR	17	53,1	9	30,0	0	0,0			
RBR Yönü (İkisi de Aynı Yönde Olanlar)	EKSİ	10	-	5	-	-	-	0,003	-	-
	ARTI	7	-	4	-	-	-			

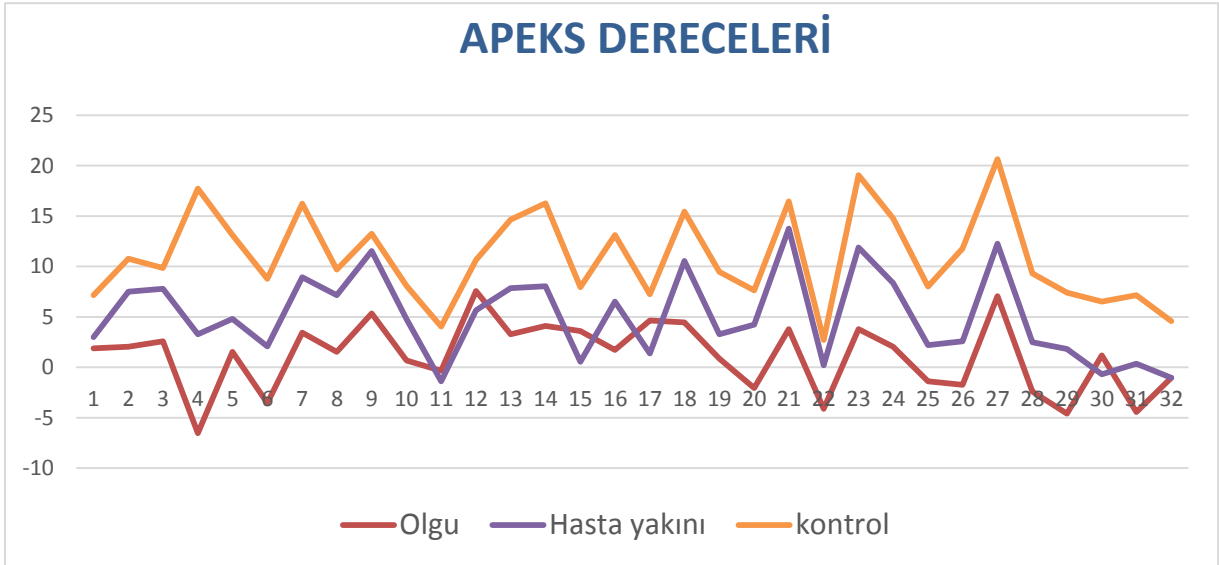
Değişkenler	OLGU (N=32)	HASTA YAKINI (N=30)	KONTROL GRUBU (N:31)	p *	p **	p ***
	Ort ± Std	Ort ± Std	Ort ± Std			
Apeks Rotasyon Derecesi	1,19±3,4	4,18±3,53	5,92±2,58	0,002	0,001	0,078
Bazal Rotasyon Derecesi	(-)2,72±4,33	(-)4,37±3,23	(-)4,53±1,35	0,354	0,241	0,510
Net Twist Derecesi	3,59±4,79	7,15±5,95	10,45±2,41	0,011	0,001	-

P *: Olgı Grubu ile Hasta Yakını Grubu'nun karşılaştırılması

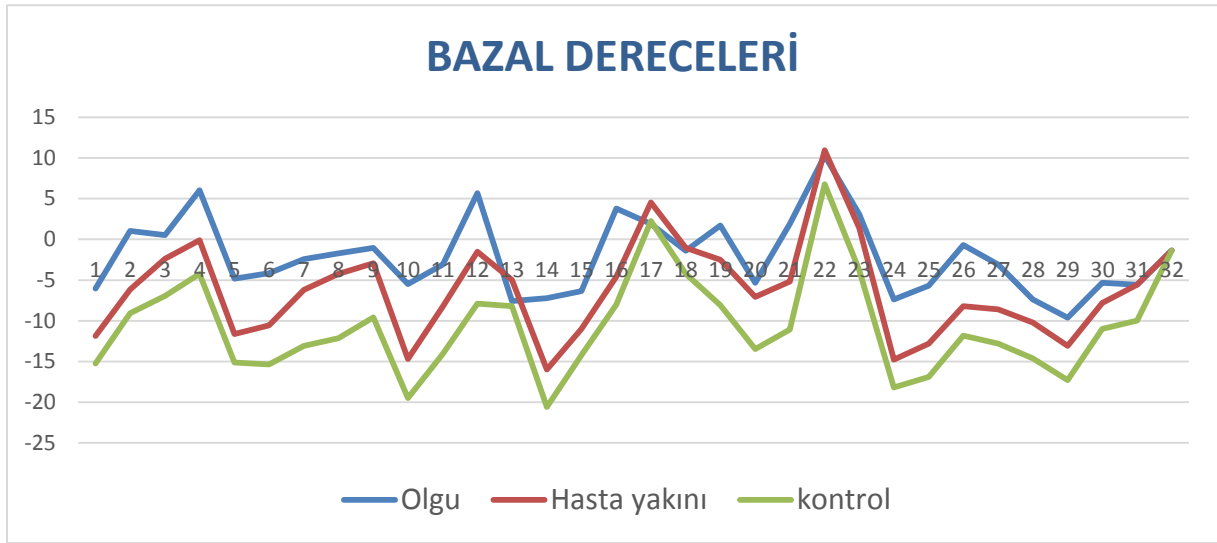
P **: Olgı Grubu ile Kontrol Grubu'nun karşılaştırılması

P ***: Hasta Yakını Grubu ile Kontrol Grubu'nun karşılaştırılması

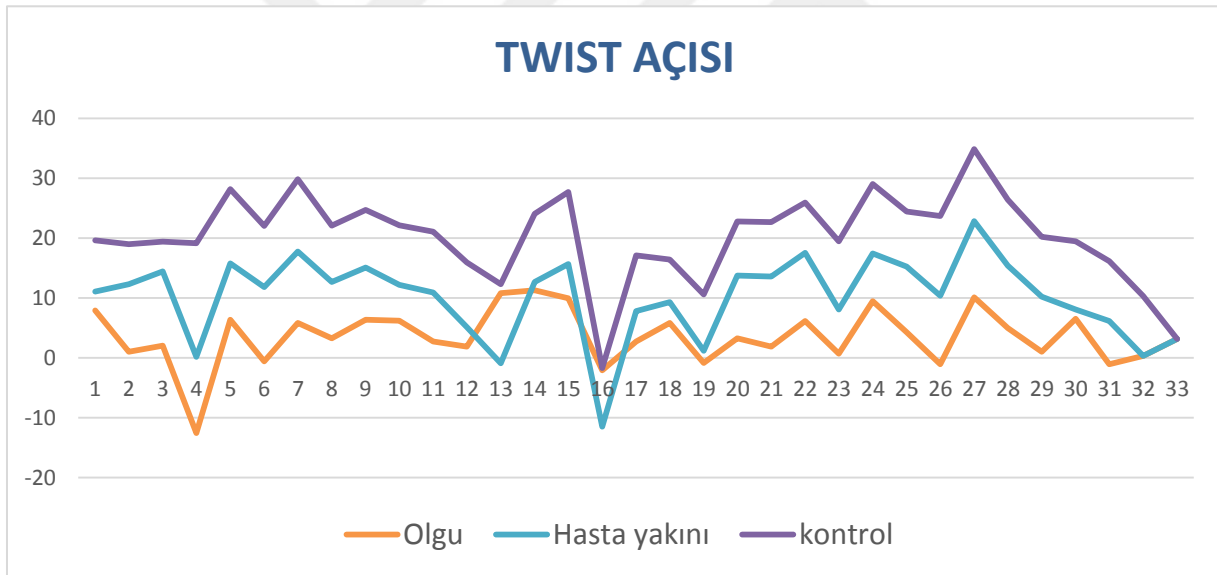
Şekil 7: Çalışma Gruplarının Apikal Rotasyon Dereceleri



Şekil 8: Çalışma Gruplarının Bazal Rotasyon Dereceleri



Şekil 9: Çalışma Gruplarının Net Twist Dereceleri



3.10 Kalp yetersizliği sınıflandırılması ve RBR Hareket Paterni

Olgu grubunda RBR hareket paterni gösteren 17 hastanın 9'unun düşük, 1'inin orta sınır ve 7'sinin korunmuş EF'li KY sınıfında yer aldığı izlendi. Hasta yakını grubunda ise RBR görülen 9 kişinin 3'ü düşük, 1'i orta sınır ve 5'inin korunmuş EF'li grupta olduğu izlendi.

3.11 Çalışma Gruplarının SVEF Değerlerinin Strain Değerleri ile İlişkisi

Çalışma gruplarının SVEF ile strain değerleri ile ilişkisine bakıldığında tüm gruplarda SVEF ile strain değerleri arasında ilişki gözlemlendi. EF değerlerinde düşme görüldükçe strain değerlerinde düşme görülmesi durumu tüm kalp yetersizliği gruplarında gözlenmiş olup tüm gruplarda istatistiksel anlamlılık izlendi(Tablo 16).

Tablo 16: Çalışma gruplarının kalp yetersizliği sınıflandırılması ve bu sınıflandırmalarda strain ilişkisinin karşılaştırılması

	Değişkenler	HFrfEF (LVEF<%40)		HFmrEF (LVEF:%40-49)		HFpEF (LVEF>%50)	
		Ort ± Std	p	Ort ± Std	p	Ort ± Std	p
OLGU GRUBU (N:32)	GLS (%-) (-)	7,46±1,93	0,001	9,54 ±3,33	0,001	17,70±3,63	0,001
	GLSr (s ⁻¹) (-)	0,54±0,15	0,001	0,76 ±0,17	0,001	1,15±0,21	0,001
	GCS (%-) (-)	8,48±1,78	0,001	11,51 ±3,99	0,001	16,50±2,96	0,001
	GCSr (s ⁻¹) (-)	0,90±0,21	0,001	1,14 ±0,11	0,001	1,22±0,10	0,001
	GRS (%+)	16,47±6,95	0,001	23,43 ±10,33	0,001	33,15±12,09	0,001
	GRSr (s ⁻¹)	1,28±0,19	0,001	1,42 ±0,23	0,001	1,51±0,19	0,001
HASTA YAKINI GRUBU (N=30)	GLS (%-) (-)	11,16±0,81	0,001	10,45±0,77	0,001	18,67±2,45	0,001
	GLSr (s ⁻¹) (-)	0,64±0,02	0,001	0,61±0,03	0,001	1,12±0,08	0,001
	GCS (%-) (-)	8,92±1,97	0,001	11,71±1,88	0,001	17,62±2,55	0,001
	GCSr (s ⁻¹) (-)	0,87±0,29	0,001	1,28±0,33	0,001	1,28±0,03	0,001
	GRS (%+)	22,74±13,86	0,001	42,34±12,65	0,001	37,42±5,73	0,001
	GRSr (s ⁻¹)	1,37±0,17	0,001	1,61±0,12	0,001	1,74±0,08	0,001
KONTROL GRUBU (N:31)	GLS (%-) (-)	-	-	-	-	20,7±19,7	0,001
	GLSr (s ⁻¹) (-)	-	-	-	-	1,16±1,3	0,001
	GCS (%-) (-)	-	-	-	-	18,2±15,5	0,001
	GCSr (s ⁻¹) (-)	-	-	-	-	1,3±1,2	0,001
	GRS (%+)	-	-	-	-	39,8±39,2	0,001
	GRSr (s ⁻¹)	-	-	-	-	1,8±1,8	0,001

3.12 RBR paterni görülen ve görülmeyen grupların kıyaslanması

Olgu ve hasta yakını gruplarındaki RBR hareket paterni görülen ve görülmeyen hastaların karşılaştırılması sonrası aşağıdaki bulgular izlendi(Tablo 17):

- Olgu grubunda RBR görülen grupta VKİ istatistiksel anlamlı olarak düşük gözlenirse de, benzer durum hasta yakını grubunda izlenmedi.
- Her iki grupta SVEF, GLS, GLSr değerleri RBR olan grupta anlamlı olarak daha düşük iken GRS ve GRSr değerleri anlamlı olarak daha yüksekti.
- Her iki grupta bazal rotasyon dereceleri RBR görülen grupta anlamlı olarak daha düşük iken, apikal rotasyon derecelerinde bu durum sadece olgu grubunda görüldü.

- Her iki çalışma grubunda da RBR görülen ve görülmeyen gruplar arasında net twist açısı arasından anlamlı farklılıklar gözlenmemiş olmakla birlikte olgu grubunda RBR görülenlerde net twist açısı düşme eğilimindeyken, hasta yakını grubunda artma eğilimindeydi.

Tablo 17: RBR hareket paterni görülen ve görülmeyen grupların karşılaştırılması

Değişkenler	OLGU (N=32)		p	HASTA YAKINI (N=30)		p
	RBR (YOK) Ort ± Std	RBR (VAR) Ort ± Std		RBR (YOK) Ort ± Std	RBR (VAR) Ort ± Std	
Yaş (yıl)	33,93±11,59	38,23±15,08	0,124	39,29±14,77	43,11±16,28	0,378
Cinsiyet (Kadın)	8 (%25)	4 (%12,5)	0,258	14 (%46,66)	2(%6,66)	0,474
VKİ (kg/m ²)	24,52±4,99	24,16±4,38	0,031	27,12±6,31	27,85±5,50	0,052
Sist. Basınç (mmHg)	117,0±25,48	119,17±20,23	0,547	121,90±15,52	116,66±13,81	0,748
Diast. Basınç (mmHg)	70,93±15,70	69,41±13,38	0,489	71,24±12,34	67,44±8,63	0,786
Kalp Hızı (/dk)	71,53±13,31	74,76±15,38	0,823	74,50±12,46	78,32±11,54	0,524
SVDSH (ml)	5,52±0,78	5,52±1,09	0,365	4,51±0,54	4,78±0,75	0,564
SVSSH (ml)	4,31±0,94	4,42±1,33	0,227	2,92±0,25	3,33±1,01	0,423
EF(Simpson) (%)	44,80±16,08	41,82±16,28	0,002	62,10±3,86	58,11±11,73	0,033
E/A	1,54±0,85	1,37±0,71	0,059	1,36±0,49	1,36±0,57	0,289
E/E'	11,98±9,09	10,21±5,71	0,118	7,14±1,81	8,34±1,64	0,078
GLS (%) (-)	12,77±6,18	10,61±4,96	0,003	18,82±2,68	16,62±3,51	0,002
GLSr (s ⁻¹) (-)	0,87±0,36	0,75±0,31	0,045	1,12±0,09	1,01±0,23	0,011
GCS (%) (-)	12,35±4,57	11,62±4,59	0,086	17,05±2,38	17,31±4,54	0,114
GCSr (s ⁻¹) (-)	1,12±0,17	1,01±0,24	0,055	1,28±0,03	1,23±0,14	0,215
GRS (%) (+)	22,74±11,58	24,76±12,89	0,036	37,88±5,68	35,25±7,36	0,041
GRSr (s ⁻¹)	1,34±0,25	1,43±0,18	0,016	1,75±0,08	1,66±0,12	0,022
Apeks Rotasyon Derecesi	2,36±3,01	(-)0,18±2,57	0,021	4,01±3,25	4,06±3,28	0,056
Bazal Rotasyon Derecesi	(-)3,33±4,02	(-)0,98±5,03	0,002	(-)4,68±3,41	(-)4,06±3,14	0,003
Twist Açısı	5,69±3,01	1,73±2,13	0,231	4,86±5,06	6,04±4,12	0,063

TARTIŞMA

Sol ventrikül noncompaction kardiyomiyopati nadir görülen hastalıklar grubunda olmakla birlikte prevalansı giderek artmaktadır[78].

Etiyolojisi net olmamasına karşın yaklaşık %17-50 oranında ailesel kardiyomiyopati öyküsü olması bu hasta grubu ve yakınlarının yakın takibi ve genotip-fenotip ilişkisinin aydınlatılması gerekliliğini ortaya koymuştur[146]. Çalışmamızda da SV NC tanılı olguların %31'inde ailede kalp yetersizliği öyküsü bulunduğu izlenmiştir.

Mevcut tanı kriterlerinde daha çok morfolojik özellikler üzerinde durulsa da net bir görüş birliği bulunmamaktadır ayrıca sistolik disfonksiyon ve deformasyon ölçütleri bu tanı kriterlerinde içerisinde bulunmamaktadır[91].

Çalışmamızda NCKM tanılı hasta ve bu hastaların birinci derece yakınlarının ventrikül hareket paterni ve diğer strain özellikleri ile değerlendirilerek (genotip-fenotip ilişkisinin ortaya koyulması da hedeflenerek), bu özelliklerin kardiyomiyopatinin erken tanısı açısından öngördürücülüğünün ortaya koyulması hedeflenmiştir.

Demografik Veriler

Çalışmamızda hasta grubunda kadın cinsiyet oranı %37 ve ortalama yaş 36 olarak bulunmuş olup 2018 yılında van Wanning ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada bu oran %45 ve ortalama yaş ise 45 olarak belirtilmiştir[146].

Çalışma grupların kıyaslaması sonrası sistolik kan basıncında istatistiksel anlamlı farklılıklar saptanmıştır. Hasta yakını grubunda her iki gruba göre ve olgu grubunda kontrol grubuna göre yüksek değerler saptanmış olup 2014 yılında Peters ve ark. yapmış olduğu çalışmada olgu grubunda tansiyon değerlerinin daha düşük olduğu gösterilmiştir[143]. Mevcut saptanan durum vücut kitle indeksi ve eşlik eden hastalıklarda görülen farklılıklar ile ilişkili gözlenmiş olabilir.

Elektrokardiyografik Özellikler

Hasta grubunun elektrokardiyografik özelliklerine bakıldığında %6 hastada pace ritmi, %18 hastada LBBB paterni gözlenmiş olup LBBB görülme oranı diğer çalışmalarla benzer bulunmuştur. Fakat çalışmamızda olgu grubunda AF tanılı olgu yoktur, benzer çalışmalarda ise hasta grubunda %5-6 oranında AF görüldüğü belirtilmiştir[141, 146].

Kontrol grubu, hasta yakını ve hasta grubuna ilerledikçe sırasıyla QRS süresinde uzama görülse de istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Benzer çalışmalarda konu ile ilişkin anlamlılık olduğu görülmüştür[141, 146].

Başvuru Şikayetleri

Çalışmamızda hastalar ön planda nefes darlığı, çarpıntı ve göğüs ağrısı şikayetleri ile başvurmakta olup hastaların %37.5'inin asemptomatik olduğu gözlemlendi. Çarpıntı yakınmalarının hasta yakını ve kontrol grubunda da görülmesi nedeni çarpıntı subjektif bir bulgu olarak yorumlanabilir[143].

Çalışmamızda NHYA fonksiyonel sınıf 3 bulgularla başvuran hastaların %9 oranında olduğu görülürken, benzer çalışmada bu oran %16 olarak bulunmuştur[143].

Ekokardiyografik Özellikler

Çalışma grupları arasında SVEF, FK değerlerinde kontrol grubundan sırasıyla hasta yakını ve olgu grubuna gidildikçe istatistiksel olarak anlamlı derecede azalma gözlemlendi.

Diyastolik disfonksiyon açısından E/A oranında anlamlı farklılık saptanmazken, E/E' oranlarında anlamlılık gözlenmiştir. Bu durum hastalarda EF düştükçe ve kardiyomiyopati ilerledikçe E/E' değerlerinin daha güvenilir olduğu konusunda fikir verdirebilir.

Hasta, hasta yakını ve kontrol gruplarının strain özelliklerinin kıyaslanması sonrası ejeksiyon fraksiyonu ile ilişkili şekilde GLS, GCS, GRS ve strain rate değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı olarak azalmalar gösterildi. Peters ve ark. - Cortes ve ark. yapmış

olduğu çalışmalarda da benzer ilişki gösterilmiştir[143,147]. Gösterilen bu ilişkinin hastanın kalp yetersizliği sınıflamasından bağımsız olduğu gösterildi.

Hasta yakını ve kontrol grubu karşılaştırıldığında EF, FK ortalamaları normal referans sınırlarda kalmakla birlikte hasta yakını grubunda anlamlı derecede düşük olmasının, hastalığı taşıyan bireylerin yakınlarında da sistolik fonksiyonlarda etkilenmenin başladığı ile ilgili bir gösterge olabileceği düşünüldü.

Strain özellikleri açısından hasta yakını ve kontrol grubunun kıyaslanması sonrasında ortaya çıkan farklılıklar da bu konuyu destekleyici özellikler taşımaktadır.

Hasta yakınlarında, kontrol grubuna göre eşlik eden hastalık durumu ve VKİ ilgili anlamlı farklılıklar bu sonuçlara etki etmiş olabilir.

Rotasyon Değerleri

Konu ile yapılan çalışmalarda hasta ve kontrol grubunun karşılaştırılmaları sonrasında hasta gruplarında kontrol gruplarına göre rotasyon dereceleri ve net twist derecesinde azalma izlenmiş olup bu durumun istatistiksel olarak anlamlı olduğu gösterilmiştir[143,147]. Çalışmamızda da rotasyon dereceleri ve net twist açısındaki değişim benzer şekilde gösterilmiştir.

Hasta yakını ve kontrol gruplarının karşılaştırılması sonrası ise ilgili değerlerde kontrol grubunda azalma olduğu gösterilmiş olsa da bu iki grup değerleri arasında istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır. Rotasyon değerleri açısından hasta yakını ve kontrol gruplarının kıyaslanması sonrasında ortaya çıkan farklılıklar hastalığı taşıyan bireylerin yakınlarında da etkilenmenin başlamış olabileceği konusunda bir gösterge olabilir.

‘Rigid Body Rotation(RBR)’ Hareket Paterni

van Dalen ve ark. yapmış olduğu 2011 yılında yapmış olduğu çalışmada RBR görülme oranı %83 olarak gösterilmiş olup, çalışmamızda ise 2014 yılında Peters ve ark. yapmış olduğu çalışmaya benzer şekilde %53 oranında saptanmıştır[141,143].

Çalışmalar arasındaki farklılıklara bakıldığında Peters ve ark. yaptığı çalışmada ailesel kardiyomiyopati tanılı olgular mevcut değildi. Ayrıca kardiyak MR görüntüleme kullanılmadığı için hatalı tanı oranlarının yüksek olabileceği belirtilmiştir. Ayrıca diğer çalışmalardan farklı olarak RBR hareket paterni tüm sistol boyunca ventrikülün aynı yönlü hareketi olarak tanımlanmıştır. Bu nedenlerden dolayı Peters çalışmasında oranlar düşük izlenmiş olabilir[143]. Çalışmamızda %68 hastada kardiyak MR görüntüleme tanı ve doğrulama testi olarak kullanılmıştır.

van Dalen ve ark. yaptığı çalışmada ise %47 oranında ailesel NCKM'li olgu bulunmaktaydı ve bu olguların hepsinde RBR olduğu gözlemlendi. İlk kez bu çalışmada NCKM'li olguların yakınlarında da RBR paterni görülebileceği belirtilmiştir. Fakat bu çalışmada RBR görülen hasta yakınlarının hepsinin aynı zamanda KM tanısı vardı[143]. Çalışmamızda ise hasta yakınının NCKM tanısı olması durumu görüldüğünde bu kişiler olgu grubuna dahil edilip hasta yakını grubundan çıkarılmıştır. Yani hasta yakını grubumuzda NC KM tanılı olgu bulunmamaktaydı. Ayrıca çalışmamızda aile öyküsü bulunması durumu da daha önce belirtildiği gibi %31 oranındadır. İlgili çalışma ile görülen farklılıklar bahsedilen nedenlere bağlı olabileceği düşünüldü.

Çalışmamızda RBR görülmüş olan 17 hastanın 6'sında(%43) aile öyküsü mevcuttu. Aile öyküsü olan 10 hastanın 6'sında(%60) RBR gözlemlendi. Hasta yakınları grubunda ise %30 oranında RBR olduğu gösterildi.

Olgu ve hasta yakınlarında RBR görülen ve görülmeyen grupların kıyaslanması sonrası:

- Her iki grupta SVEF, GLS, GLSr değerleri RBR görülen grupta anlamlı olarak daha düşük olarak gözlemlendi($p<0,05$). Peters ve ark. yapmış olduğu çalışmada ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi[143].
- Her iki grupta GRS ve GRSr değerleri ise RBR görülen grupta anlamlı olarak daha yüksekti. Peters çalışmasında da benzer durum gösterilmiş olup bu durumun kompanseuar bir mekanizma olabileceği sorgulanmış fakat bu artışın kompanseasyonu sağlayacak düzeyde olmadığı düşünülmüştür[143].

- Her iki grupta bazal rotasyon dereceleri RBR görülen grupta anlamlı olarak daha düşük iken, apikal rotasyon derecelerinde bu durum sadece olgu grubunda görüldü.
- Her iki çalışma grubunda da RBR görülen ve görülmeyen gruplar arasında net twist açısı arasından anlamlı farklılıklar gözlenmemiş olmakla birlikte olgu grubunda RBR görülenlerde net twist açısı düşme eğilimindeyken, hasta yakını grubunda artma eğilimindeydi. Peters çalışmasında RBR görülen ve görülmeyen gruplar arasındaki rotasyon dereceleri ve net twist derecelerinin belirtilmemiş olduğu gözlemlendi[143].
- Yaş, cinsiyet, vital bulgular ve diğer eko verileri ile anlamlı ilişki saptanmadı.

Özellikle hasta yakını ve kontrol grupları olmak üzere her üç çalışma grubunun strain özelliklerinin değerlendirilmesi, strain değerlerinde anlamlı farklılıkları gözlenmesi ve RBR hareket paterni açısından hasta ve hasta yakını gruplarının kıyaslanması sonrasında bu hareket paterninin hasta yakınlarında da görülmüş olmasının; çalışmamızın amacına uygun şekilde sol ventrikül noncompaction tanı olguların ve yakınlarının değerlendirilmesi, hastalığın genotip - fenotip ilişkisinin ortaya koyulması ve bu özelliklerin kardiyomiyopatinin erken tanısında öngördürücülüğünün ortaya koyulması açısından fikir verdiği ve katkı sağladığı düşünülebilir.

RBR hareket paterni SV yüklenme durumlarından etkilenebilmektedir. Örneğin ön yükü artıran durumlar twist paternini artırırken, ard yükü artıran durumlar twist paternini azaltmaktadır. Ayrıca duvar gerilimi, oksidatif stres, nörohumoral faktörler, sitokinler ve apoptoz durumlarının da RBR hareket paterni üzerine etkileri mevcuttur. RBR ile ilgili diğer tartışmalı durumlar ise azalmış twist görülen kişilerde ileriki zamanda RBR görülüp görülmeyeceğinin net olmaması, hasta yakınında görülmüş olan RBR durumunun ileriki zamanda NCKM'ye ilerleyip ilerlemeyeceği ve bu kişilerde takip gerekmediğidir[143].

Strain ekokardiyografi analizi, genetik teste alternatif olmamakla birlikte yüksek risk taşıyan bireyleri saptamak açısından tamamlayıcı olabilir. Bu nedenlerden dolayı strain parametrelerinin NCKM gelişimini öngördürme yeteneğinin belirlenmesi açısından takip çalışmalarına ihtiyaç vardır.

KISITLILIKLAR

Çalışma tek merkezli çalışma ve tek operatör tarafından yapıldı.

Nadir görülen hasta grubunda yer alan bir hastalık ile ilgili çalışma olması nedeni kısıtlı sayıda hasta değerlendirilmeye alındı.

Strain analizlerinin öncelikle 3 boyutlu olarak yapılması planlansa da çalışmanın başlangıcında kliniğimizde yaşanmış olan 3 boyutlu prob arızası nedeni çalışma yöntemi 2 boyutlu ekokardiyografi ve strain analizleri üzerinden ilerlemiştir.

Çalışmanın gereç ve yönteminde yer almamakla birlikte bu hasta grubunun etiyolojisi net olmaması ve çalışmanın giriş kısmında belirtilen nedenlerden dolayı genetik analiz planı çalışma açısından tamamlayıcı bir rol oynayabilirdi, fakat genetik açıdan analizler ciddi maliyet gerektirmesi nedeni yapılamadı.

Noncompaction kardiyomiyopatinin etiyolojisi net aydınlatılamamış olması ve sınıflandırmanın kesin olarak ortaya koyulamamış olması nedeni hasta seçiminde yapılmış olabilecek bias durumları (Örneğin peripartum kardiyomiyopatili olgular genellikle geri dönüşlü olmaları nedeni çalışmaya dahil edilmemiştir. Fakat günümüzde bazı peripartum kardiyomiyopatili olgularda bu durumun gerilemediği görülmüştür.) çalışmanın kısıtlılıkları olarak düşünülebilir.

SONUÇLAR

Noncompaction kardiyomiyopati, genetik ve embriyojenik özellikleri olmakla birlikte etiyolojisi net olarak aydınlatılamamış bir kardiyomiyopatidir.

Mevcut tanı kriterlerinde daha çok morfolojik özellikler üzerinde durulsa da net bir görüş birliği bulunmamaktadır ayrıca sistolik disfonksiyon ve deformasyon ölçütleri bu tanı kriterlerinde içerisinde bulunmamaktadır.

Çalışmamızda NCKM tanılı hasta ve bu hastaların birinci derece yakınlarının ventrikül hareket paterni ve diğer strain özellikleri ile değerlendirilerek (genotip-fenotip ilişkisinin ortaya koyulması da hedeflenerek), bu özelliklerin kardiyomiyopatinin erken tanısı açısından öngördürücülüğünün ortaya koyulması hedeflenmiştir.

Her üç grubun strain ekokardiyografi analizlerinde strain değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı azalmalar görülmüş olması, bu durumun kontrol grubundan sırasıyla hasta yakını ve olgu grubuna gidildikçe belirginleşmesi ve hasta grubunda görülen duvar hareket paterninin hasta yakınlarında da görülmüş olmasının bu öngördürücülüğe katkı sağlayabileceği düşünüldü.

Hasta ve hasta yakını gruplarının RBR hareket paterni açısından kıyaslanması sonrasında bu hareket paterninin hasta yakınlarında da görülmüş olması kardiyomiyopatinin erken tanısı açısından öngördürücü olabilir.

Strain ekokardiyografi analizi, genetik teste alternatif olmamakla birlikte yüksek risk taşıyan bireyleri saptamak açısından tamamlayıcı olabilir. Bu nedenlerden dolayı strain parametrelerinin NCKM gelişimini öngördürme yeteneğinin belirlenmesi açısından takip çalışmalarına ihtiyaç vardır.

NCKM hasta, hasta yakınları ve kontrol grubu olmak üzere üç grubun demografik veriler, temel ekokardiyografi, strain ekokardiyografi ve duvar hareket paternleri açısından kıyaslanmış olması nedeni çalışmamızın literatüre bu konuda katkı sağlamış olduğu düşünülebilir.

ÖZET

Giriş ve Amaç: Noncompaction kardiyomiyopatide mevcut tanı indekslerinin hiçbirisi sol ventrikül disfonksiyonunu içermemektedir. Bu hastalarda sol ventrikül fonksiyon ve hemodinamileri normal olarak bulunabilir. Bölgesel deformasyonun gösterilmesi amaçlı doku dopler görüntüleme çalışmaları, 2 ve 3 boyutlu ‘speckle-tracking’ ve ‘strain’ ekokardiyografi çalışmaları bulunmaktadır. Çalışmamızın amacı; ‘Sol ventrikül noncompaction’ tanılı hasta ve bu hastaların birinci derece yakınlarının ventrikül hareket paterni ve diğer strain özellikleri ile değerlendirilerek bu özelliklerin kardiyomiyopatinin erken tanısı açısından öngördürücülüğünün ortaya koyulmasıdır.

Metod: Kesitsel, olgu kontrollü çalışmaya 32 NCKM hastasının, 30 birinci derece yakını ve 31 sağlıklı gönüllü alındı. Tüm hastalar temel ekokardiyografi, strain ölçümleri ve ventrikül duvar hareket paterni açısından değerlendirildi. İstatistiksel analizde student t testi, ki kare testi ve ce fisher testleri kullanıldı. Tüm analizlerde $p<0.05$ anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Olgu ve kontrol grupları arasında yaş, kilo ve VYA açısından fark yoktu. Kontrol grubundan sırasıyla hasta yakını ve olgu grubuna gidildikçe EF, FK, E/E’, GLS, GLSr, GCS, GCSr, GRS, GRSr değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş izlendi(Hasta yakını ve kontrol EF $p=0,023$, diğer tüm durumlar için $p<0,01$). Tüm gruplarda EF ile strain değerleri arasında anlamlı bağlantı izlendi($p<0,001$). Rotasyon değerlerine bakıldığında yine kontrol grubundan sırasıyla hasta yakını ve olgu grubuna gidildikçe düşüş izlendi fakat anlamlı farklılık olgu ve diğer gruplar arasında izlenip, hasta yakını ve kontrol grupları arasında izlenmedi. Olgu grubunda 17 hastada ‘Rigid Body Rotation(RBR)’ hareket paterni izlenmiş olup mevcut patern hasta yakını grubunda 9 kişide izlendi. RBR görülen ve görülmeyen hastaların karşılaştırılması sonrası RBR görülen grupta EF, GLS, GLSr ve bazal rotasyon değerleri anlamlı olarak daha düşük, GRS ve GRSr değerleri ise daha yüksek olarak izlendi.

Sonuç: Her üç çalışma grubunun strain özelliklerinin değerlendirilmesi, anlamlı farklılıklar gözlenmesi ve RBR hareket paterni açısından elde edilen bulgular hastalığın genotip - fenotip ilişkisinin ortaya koyulması ve bu özelliklerin kardiyomiyopatinin erken tanısında öngördürücülüğünün ortaya koyulması açısından fikir verdiği ve katkı sağladığı düşünülebilir.

Anahtar Kelimeler: Noncompaction Kardiyomiyopati, Strain Ekokardiyografi, Rigid Body Rotation

SUMMARY

Introduction and Aim: None of the diagnostic indices present in noncompaction cardiomyopathy involve left ventricular dysfunction. Left ventricular function and hemodynamics can be normal in these patients. For demonstrating regional deformation Tissue Doppler imaging studies, 2 and 3 dimensional 'speckle-tracking' and 'strain' echocardiography studies are available. The aim of this study is to evaluate 'Left ventricular noncompaction' patients and first degree relatives of these patients with respect to ventricular motion pattern and other strain characteristics, and demonstrate the predictive capabilities of these features for early diagnosis of cardiomyopathy.

Method: This cross-sectional, case-control study included 32 NCCM patients, 30 first-degree relatives and 31 healthy volunteers. All patients were evaluated for baseline echocardiography, strain measurements, and ventricular wall motion pattern. Student t test, chi square test and ce fisher tests were used for statistical analysis. In all analyzes, $p < 0.05$ was considered significant.

Results: There was no difference between the case and control groups in terms of age, weight and BSA. There was a statistically significant decrease in EF, FS, E / E' , GLS, GLSr, GCS, GCSr, GRS and GRSr values from the control group to the patient relatives and the patient group, respectively (patient relatives and control EF $p = 0.023$, for all other groups $p < 0.01$). There was a significant correlation between EF and strain values in all groups ($p < 0.001$). When the rotation values were examined, the decrease was observed from the control group to the patient relatives and the patient group, respectively, but no significant difference was observed between the patient and the other groups and not between the patient relatives and control groups. In the case group, 'Rigid Body Rotation' (RBR) movement pattern was observed in 17 patients and the present pattern was observed in 9 patients in the patient relatives group. EF, GLS, GLSr and basal rotation values were significantly lower and GRS and GRSr values were higher in the group with RBR after comparison of patients with and without RBR pattern.

Conclusion: It may be considered that the evaluation of the strain characteristics of all three study groups, observations of significant differences and findings in terms of RBR motion pattern contribute to reveal the genotype - phenotype relation of disease and to suggest that these features are predictive of early diagnosis of cardiomyopathy.

Key words: Noncompaction Cardiomyopathy, Strain Echocardiography, Rigid Body Rotation

REFERANSLAR

- [1] Piotr Ponikowski, Adrian A. Voors, Stefan D. Anker, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2016: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart* 37 (2016) 2129-2200.
- [2] B.H.a.W.H.W. Tang, *Heart failure with systolic dysfunction*, Lipincot Williams & wilkins, 2009.
- [3] K.K. Ho, J.L. Pinsky, W.B. Kannel, et al. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *J Am Coll Cardiol* 22 (1993) 6A-13A.
- [4] M.M. Redfield, S.J. Jacobsen, J.C. Burnett, et al. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA* 289 (2003) 194-202.
- [5] R.S. Vasan, E.J. Benjamin, D. Levy, Prevalence, clinical features and prognosis of diastolic heart failure: an epidemiologic perspective. *J Am Coll Cardiol* 26 (1995) 1565-1574.
- [6] A. Heimdal, A. Støylen, H. Torp, T. Skjaerpe, Real-time strain rate imaging of the left ventricle by ultrasound. *J Am Soc Echocardiogr* 11 (1998) 1013-1019.
- [7] M. Jessup, S. Brozena, *Heart failure*. *N Engl J Med* 348 (2003) 2007-2018.
- [8] J.J. McMurray, S. Adamopoulos, S.D. Anker, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 14 (2012) 803-869. Bonow, Mann, Zipes, Libby, *Braunwald's Heart Disease*, Ninth ed., (2012) 487-504.
- [9] Bonow, Mann, Zipes, Libby, *Braunwald's Heart Disease*, Ninth ed., (2012) 487-504.

- [10] P. Abrahamsson, J. Dobson, C.B. Granger, et al. Impact of hospitalization for acute coronary events on subsequent mortality in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 30 (2009) 338-345.
- [11] G.S. Francis, S.R. Goldsmith, T.B. Levine, et al. The neurohumoral axis in congestive heart failure. *Ann Intern Med* 101 (1984) 370-377.
- [12] J.J. McMurray, Clinical practice. Systolic heart failure. *N Engl J Med* 362 (2010) 228-238.
- [13] J. Chen, S.L. Normand, Y. Wang, H.M. Krumholz, National and regional trends in heart failure hospitalization and mortality rates for Medicare beneficiaries, 1998-2008. *JAMA* 306 (2011) 1669-1678.
- [14] S.M. Dunlay, M.M. Redfield, S.A. Weston, et al. Hospitalizations after heart failure diagnosis a community perspective. *J Am Coll Cardiol* 54 (2009) 1695-1702.
- [15] C.W. Yancy, M. Jessup, B. Bozkurt, et al. A.A.T.F. Members, 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* (2013).
- [15] B.K. Madsen, J.F. Hansen, K.H. Stokholm, et al. Chronic congestive heart failure. Description and survival of 190 consecutive patients with a diagnosis of chronic congestive heart failure based on clinical signs and symptoms. *Eur Heart J* 15 (1994) 303-310.
- [17] U.N. Khot, G. Jia, D.J. Moliterno, et al. Topol, Prognostic importance of physical examination for heart failure in non-ST-elevation acute coronary syndromes: the enduring value of Killip classification. *JAMA* 290 (2003) 2174-2181.
- [18] Bonow, Zipes, Libby, Braunwald's Heart Disease, Ninth ed., ELSEVIER (2012) 543-577.
- [19] G.P. Aurigemma, W.H. Gaasch, Clinical practice. Diastolic heart failure. *N Engl J Med* 351 (2004) 1097-1105.

- [20] G.M. Felker, R.E. Thompson, J.M. Hare, et al. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *N Engl J Med* 342 (2000) 1077-1084.
- [21] A.P. Davie, C.M. Francis, L. Caruana, et al. Assessing diagnosis in heart failure: which features are any use? *QJM* 90 (1997) 335-339.
- [22] J.T. Thomas, R.F. Kelly, S.J. Thomas, et al. Utility of history, physical examination, electrocardiogram, and chest radiograph for differentiating normal from decreased systolic function in patients with heart failure. *Am J Med* 112 (2002) 437-445.
- [23] J. Schwitter, A.E. Arai, Assessment of cardiac ischaemia and viability: role of cardiovascular magnetic resonance. *Eur Heart J* 32 (2011) 799-809.
- [24] P.J. Kilner, T. Geva, H. Kaemmerer, et al. Recommendations for cardiovascular magnetic resonance in adults with congenital heart disease from the respective working groups of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 31 (2010) 794-805.
- [25] T.D. Karamitsos, J.M. Francis, S. Myerson, et al. The role of cardiovascular magnetic resonance imaging in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 54 (2009) 1407-1424.
- [26] J.M. Miller, C.E. Rochitte, M. Dewey, et al. Diagnostic performance of coronary angiography by 64-row CT. *N Engl J Med* 359 (2008) 2324-2336.
- [27] G.A. Beller, R.C. Heede, SPECT imaging for detecting coronary artery disease and determining prognosis by noninvasive assessment of myocardial perfusion and myocardial viability. *J Cardiovasc Transl Res* 4 (2011) 416-424.
- [28] P.G. Danias, G.I. Papaioannou, A.W. Ahlberg, et al. Usefulness of electrocardiographic-gated stress technetium-99m sestamibi single-photon emission computed tomography to differentiate ischemic from nonischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 94 (2004) 14-19.
- [29] R.S. Beanlands, G. Nichol, E. Huszti, D. Humen, et al. F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging-assisted management of patients with severe left ventricular dysfunction and suspected coronary disease: a randomized, controlled trial (PARR-2). *J Am Coll Cardiol* 50 (2007) 2002-2012.

- [30] L.T. Cooper, K.L. Baughman, A.M. Feldman, et al. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology. Endorsed by the Heart Failure Society of America and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 50 (2007) 1914-1931.
- [31] I. Edler, C.H. Hertz, The use of ultrasonic reflectoscope for the continuous recording of the movements of heart walls. 1954. *Clin Physiol Funct Imaging* 24 (2004) 118-136.
- [32] A.J. Tajik, J.B. Seward, D.J. Hagler, et al. Two-dimensional real-time ultrasonic imaging of the heart and great vessels. Technique, image orientation, structure identification, and validation. *Mayo Clin Proc* 53 (1978) 271-303.
- [33] P.A. McKee, W.P. Castelli, P.M. McNamara, et al. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. *N Engl J Med* 285 (1971) 1441-1446.
- [34] P.S. Jhund, K. Macintyre, C.R. Simpson, et al. Long-term trends in first hospitalization for heart failure and subsequent survival between 1986 and 2003: a population study of 5.1 million people. *Circulation* 119 (2009) 515-523.
- [35] K. Dickstein, A. Cohen-Solal, G. Filippatos, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur J Heart Fail* 10 (2008) 933-989.
- [35] Faris RF, Flather M, Purcell H, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Diuretics for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;2:CD003838.
- [36] Faris R, Flather M, Purcell H, Henein M, Poole-Wilson P, Coats A. Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: a meta analysis of randomised controlled trials *Int J Cardiol* 2002;82:149–158.

- [37] The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. The Digitalis Investigation Group. *N Engl J Med* 336 (1997) 525-533.
- [38] L. Tavazzi, A.P. Maggioni, R. Marchioli, et al. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 372 (2008) 1223-1230.
- [39] B. Rauch, R. Schiele, S. Schneider, F. et al. OMEGA, a randomized, placebo-controlled trial to test the effect of highly purified omega-3 fatty acids on top of modern guideline-adjusted therapy after myocardial infarction. *Circulation* 122 (2010) 2152-2159.
- [40] K. Swedberg, M. Komajda, M. Böhm, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 376 (2010) 875-885.
- [41] Bohm M, Borer J, Ford I, Gonzalez-Juanatey JR, Komajda M, Lopez-Sendon J, Reil J-C, Swedberg K, Tavazzi L. Heart rate at baseline influences the effect of ivabradine on cardiovascular outcomes in chronic heart failure: analysis from the SHIFT study. *Clin Res Cardiol* 2013;102:11–22.
- [42] S.A. Hunt, W.T. Abraham, M.H. Chin, et al. 2009 focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation* 119 (2009) e391-479.
- [43] Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med* 325 (1991) 293-302.
- [44] C.B. Granger, J.J. McMurray, S. Yusuf, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 362 (2003) 772-776.

- [45] J.N. Cohn, G. Tognoni, V.H.F.T. Investigators, A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 345 (2001) 1667-1675.
- [46] McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR, PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N.Engl J Med* 2014;371:993–1004.
- [47] A. Maisel, C. Mueller, K. Adams, et al. State of the art: using natriuretic peptide levels in clinical practice. *Eur J Heart Fail* 10 (2008) 824-839.
- [48] M. Packer, A.J. Coats, M.B. Fowler, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 344 (2001) 1651-1658.
- [49] Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 353 (1999) 2001-2007.
- [50] M.D. Flather, M.C. Shibata, A.J. Coats, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 26 (2005) 215-225.
- [51] G. Jondeau, Y. Neuder, J.C. Eicher, et al. Beta-blocker CONTinuation Vs. INTerruption in patients with Congestive heart failure hospitalized for a decompensation episode. *Eur Heart J* 30 (2009) 2186-2192.
- [52] B. Pitt, F. Zannad, W.J. Remme, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 341 (1999) 709-717.
- [53] F. Zannad, J.J. McMurray, H. Krum, et al. Group, Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 364 (2011) 11-21.
- [54] J.N. Cohn, D.G. Archibald, S. Ziesche, et al. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med* 314 (1986) 1547-1552.

- [55] J.N. Cohn, G. Johnson, S. Ziesche, et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 325 (1991) 303-310.
- [56] A.L. Taylor, S. Ziesche, C. Yancy, et al. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N Engl J Med* 351 (2004) 2049-2057.
- [57] A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. The Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. *N Engl J Med* 337 (1997) 1576-1583.
- [58] Connolly SJ, Gent M, Roberts RS, Dorian P, Roy D, Sheldon RS, Mitchell LB, Green MS, Klein GJ, O'Brien B. Canadian implantable defibrillator study (CIDS) : a randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. *Circulation* 2000;101:1297–1302.
- [59] A.J. Moss, W.J. Hall, D.S. Cannom, et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. *N Engl J Med* 335 (1996) 1933-1940.
- [60] M.R. Bristow, L.A. Saxon, J. Boehmer, et al. Comparison of Medical Therapy, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators, Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 350 (2004) 2140-2150.
- [61] J.G. Cleland, J.C. Daubert, E. Erdmann, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 352 (2005) 1539-1549.
- [62] T. Yagdi, S. Nalbantgil, M. Ozbaran. Heart transplantation: preoperative evaluation, perioperative management, postoperative follow-up. *Arch Turk Soc Cardiol* 2015;43(1):95-108
- [63] Report of the WHO/ISFC task force on the definition and classification of cardiomyopathies. *Br Heart J* 44 (1980) 672-673.

- [64] P. Richardson, W. McKenna, M. Bristow, et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies. *Circulation* 93 (1996) 841-842.
- [65] B.J. Maron, J.A. Towbin, G. Thiene, et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation* 113 (2006) 1807-1816.
- [66] M. Ray E. Hershberger, Ana Morales, MS, CGC, Dilated Cardiomyopathy Overview, GeneReviews (2013).
- [67] Wigle ED, Sasson Z, Henderson MA, Ruddy TD, Fulop J, Rakowski H, Williams WG. Hypertrophic cardiomyopathy: the importance of the site and the extent of hypertrophy: a review. *Prog Cardiovasc Dis.* 1985;**28**:1-83.
- [68] Seidman CE, McKenna WJ, Watkins HC, Seidman JG. Molecular genetic approaches to diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy. In: Braunwald E, ed. *Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine*. New York, NY: WB Saunders Co, 1992:77-83.
- [69] Maron BJ, Bonow RO, Cannon RO, Leon MB, Epstein SE. Hypertrophic cardiomyopathy: interrelations of clinical manifestations, pathophysiology, and therapy: parts 1 and 2. *N Engl J Med.* 1987;**316**:780-789, 844-852.
- [70] McKenna WJ, Thiene G, Nava A, Fontaliran F, Blomstrom-Lunqvist C, Fontaine G, Camerini F. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. Task Force of the Working Group Myocardial and Pericardial Disease of the European Society of Cardiology and of the Scientific Council on Cardiomyopathies of the International Society and Federation of Cardiology. *Br Heart J.* 1994;**71**:215-218.
- [71] Thiene G, Nava A, Corrado D, Rossi L, Pennelli N. Right ventricular cardiomyopathy and sudden death in young people. *N Engl J Med.* 1988;**318**:129-133. *Med.* 1987;**316**:780-789, 844-852.

- [72] Jenni R, Oechslin EN, van der Loo B. Isolated ventricular non-compaction of the myocardium in adults. *Heart* 2007;93:11–5
- [73] Ulusoy RE, Kucukarslan N, Kirilmaz A, et al. Noncompaction of ventricular myocardium involving both ventricles. *Eur J Echocardiogr* 2006;7:457–60.
- [74] Ranganathan A, Ganesan G, Sangareddi V, et al. Isolated noncompaction of right ventricle—a casereport. *Echocardiography* 2012;29:E169–72.
- [75] Goebel N, Jenni R, Grüntzig A R. Persistierende myokardiale Sinusoide. *Fortschr Röntgenstr* 1985;142:692–693.
- [76] Jenni R, Goebel N, Tartini R. *et al* Persisting myocardial sinusoids of both ventricles as an isolated anomaly: echocardiographic, angiographic, and pathologic anatomical findings. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1986;9:127–131.
- [77] Chin T K, Perloff J K, Williams R G. *et al* Isolated noncompaction of left ventricular myocardium: a study of eight cases. *Circulation* 1990;82:507–513.
- [78] R. Ronderos, G. Avegliano, E. Borelli, et al. Estimation of Prevalence of the Left Ventricular Noncompaction Among Adults. *Am J Cardiol*. 2016 Sep 15;118(6):901-905
- [79] Rare Disease Act of 2002
- [80] "Useful Information on Rare Diseases from an EU Perspective" (PDF). European Commission. Retrieved 19 May 2009
- [81] Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2006;113:1807–16.

- [82] Elliott P, Andersson B, Arbustini E, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2008;29:270–6.
- [83] Arbustini E, Narula N, Dec GW, et al. The MOGE(S) classification for a phenotype-genotype nomenclature of cardiomyopathy: endorsed by the World Heart Federation. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:2046–72.
- [84] Arbustini E, Weidemann F, Hall JL. Left ventricular noncompaction: a distinct cardiomyopathy or a trait shared by different cardiac diseases? *J Am Coll Cardiol* 2014;64:1840–50.
- [85] Eloisa Arbustini, MD,a Valentina Favalli, BME, PHD,a Nupoor Narula, MD,a,b Alessandra Serio, MD, PHD,a Maurizia Grasso, BD, PHDa Left Ventricular Noncompaction A Distinct Genetic Cardiomyopathy? State-The-Art-Of-Review *J Am Col Cardiology* 2016
- [86] Samsa LA, Yang B, Liu J. Embryonic cardiac chamber maturation: trabeculation, conduction and cardiomyocyte proliferation. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2013;163C:157–68.
- [87] Hofer M, Stöllberger C, Finsterer J. Acquired noncompaction associated with myopathy. *Int J Cardiol* 2007;121:296–7
- [88] Oechslin E, Jenni R. Nosology of noncompaction cardiomyopathy: the emperor still wears clothes! *Can J Cardiol* 2017;33:701–4
- [89] Gati S, Chandra N, Bennett RL, et al. Increased left ventricular trabeculation in highly trained athletes: do we need more stringent criteria for the diagnosis of left ventricular non-compaction in athletes? *Heart* 2013;99:401–8.
- [90] D’Ascenzi F, Pelliccia A, Natali BM, et al. Exercise-induced left-ventricular hypertrabeculation in athlete’s heart. *Int J Cardiol* 2015;181:320–2.
- [91] Lakshmi H. Chebrolu MD1 | Anjlee M. Mehta MD2 | Navin C. Nanda MD3 Noncompaction cardiomyopathy: The role of advanced multimodality imaging

techniques in diagnosis and assessment DOI: 10.1111/echo.13435 WILEY
Echocardiography

- [92] Erwin Oechslin and Rolf Jenni Left Ventricular Noncompaction From Physiologic Remodeling to Noncompaction Cardiomyopathy Volume 71, Issue 7, February 2018 DOI: 10.1016/j.jacc.2017.12.031
- [93] Charron P, Arad M, Arbustini E, et al. Genetic counselling and testing in cardiomyopathies: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2010;31:2715–26.
- [94] Hoedemaekers YM, Caliskan K, Michels M, et al. The importance of genetic counseling, DNA diagnostics, and cardiologic family screening in left ventricular noncompaction cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Genet* 2010;3:232–9.
- [95] D. Fatkin, m.o.t.C.C.G.D.C.W. Group, Guidelines for the diagnosis and management of familial dilated cardiomyopathy. *Heart Lung Circ* 20 (2011) 691-693
- [96] Hershberger RE, Lindenfeld J, Mestroni L, Seidman CE, Taylor MR, Towbin JA, et al. Genetic evaluation of cardiomyopathy--a Heart Failure Society of America practice guideline. *Journal of cardiac failure*. 2009 Mar; 15(2):83–97.
- [97] Mary Sweet BA, Matthew R.g. Taylor and Luisa Mestroni Diagnosis, prevalence, and screening of familial dilated cardiomyopathy. *Expert Opin Orphan Drugs* PMC 2016 Aug 17 PMC4988677
- [98] E.L. Burkett, R.E. Hershberger, Clinical and genetic issues in familial dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 45 (2005) 969-981.
- [99] R.E. Hershberger, Cardiovascular genetic medicine: evolving concepts, rationale, and implementation. *J Cardiovasc Transl Res* 1 (2008) 137-143.
- [100] J. Mogensen, R.T. Murphy, T. Kubo, et all. Frequency and clinical expression of cardiac troponin I mutations in 748 consecutive families with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 44 (2004) 2315-2325.

- [101] C. Rapezzi, E. Arbustini, A.L. Caforio, et al. Diagnostic work-up in cardiomyopathies: bridging the gap between clinical phenotypes and final diagnosis. A position statement from the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 34 (2013) 1448-1458.R.E.
- [102] A. Serio, N. Narula, T. Kodama, V. Favalli, E. Arbustini, Familial dilated cardiomyopathy. Clinical and genetic characteristics. *Herz* 37 (2012) 822-829.
- [103] B. Meder, J. Haas, A. Keller, et al. Targeted next-generation sequencing for the molecular genetic diagnostics of cardiomyopathies. *Circ Cardiovasc Genet* 4 (2011) 110-122.R.E. Hershberger, J. Lindenfeld, L. Mestroni, et al. Genetic evaluation of cardiomyopathy--a Heart Failure Society of America practice guideline. *J Card Fail* 15 (2009) 83-97.R.E.
- [104] M.L. Metzker, Sequencing technologies - the next generation. *Nat Rev Genet* 11 (2010) 31-46.
- [105] R. Hoffmann, H. Lethen, T. Marwick, et al. Analysis of interinstitutional observer agreement in interpretation of dobutamine stress echocardiograms. *J Am Coll Cardiol* 27 (1996) 330-336.
- [106] P.A. Pellikka, S.F. Nagueh, A.A. Elhendy, et al. American Society of Echocardiography recommendations for performance, interpretation, and application of stress echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 20 (2007) 1021-1041.
- [107] G.C. Nesbitt, S. Mankad, Strain and strain rate imaging in cardiomyopathy. *Echocardiography* 26 (2009) 337-344.
- [108] T.P. Abraham, V.L. Dimaano, H.Y. Liang, Role of tissue Doppler and strain echocardiography in current clinical practice. *Circulation* 116 (2007) 2597-2609.
- [109] S. Mondillo, M. Galderisi, D. Mele, M. Cameli, et al. Echocardiography Study Group Of The Italian Society Of Cardiology (Rome, Speckle-tracking echocardiography: a new technique for assessing myocardial function. *J Ultrasound Med* 30 (2011) 71-83.

- [110] A. Stoylen, A. Heimdal, K. Bjornstad, et al. Strain Rate Imaging by Ultrasound in the Diagnosis of Regional Dysfunction of the Left Ventricle. *Echocardiography* 16 (1999) 321-329.
- [111] G.R. Sutherland, M.J. Stewart, K.W. Groundstroem, et al. Color Doppler myocardial imaging: a new technique for the assessment of myocardial function. *J Am Soc Echocardiogr* 7 (1994) 441-458.
- [112] M. Dandel, H. Lehmkuhl, C. Knosalla, et al. Strain and strain rate imaging by echocardiography - basic concepts and clinical applicability. *Curr Cardiol Rev* 5 (2009) 133-148.
- [113] J. D'hooge, A. Heimdal, F. Jamal, et al. Regional strain and strain rate measurements by cardiac ultrasound: principles, implementation and limitations. *Eur J Echocardiogr* 1 (2000) 154-170.
- [114] L.N. Bohs, G.E. Trahey, A novel method for angle independent ultrasonic imaging of blood flow and tissue motion. *IEEE Trans Biomed Eng* 38 (1991) 280-286.
- [115] K. Kaluzynski, X. Chen, S.Y. Emelianov et al. Strain rate imaging using two-dimensional speckle tracking. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* 48 (2001) 1111-1123.
- [116] T. Edvardsen, B.L. Gerber, J. Garot, et al. Quantitative assessment of intrinsic regional myocardial deformation by Doppler strain rate echocardiography in humans: validation against three-dimensional tagged magnetic resonance imaging. *Circulation* 106 (2002) 50-56.
- [117] S. Urheim, T. Edvardsen, H. Torp, et al. Myocardial strain by Doppler echocardiography. Validation of a new method to quantify regional myocardial function. *Circulation* 102 (2000) 1158-1164.
- [118] G. Perk, P.A. Tunick, I. Kronzon, Non-Doppler two-dimensional strain imaging by echocardiography--from technical considerations to clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr* 20 (2007) 234-243.

- [119] B.H. Amundsen, T. Helle-Valle, T. Edvardsen, et al. Noninvasive myocardial strain measurement by speckle tracking echocardiography: validation against sonomicrometry and tagged magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 47 (2006) 789-793.
- [120] M. Leitman, P. Lysyansky, S. Sidenko, et al. Two-dimensional strain-a novel software for real-time quantitative echocardiographic assessment of myocardial function. *J Am Soc Echocardiogr* 17 (2004) 1021-1029.
- [121] S. Langeland, J. D'hooge, P.F. Wouters, et al. Experimental validation of a new ultrasound method for the simultaneous assessment of radial and longitudinal myocardial deformation independent of insonation angle. *Circulation* 112 (2005) 2157-2162.
- [122] Y. Notomi, P. Lysyansky, R.M. Setser, et al. Measurement of ventricular torsion by two-dimensional ultrasound speckle tracking imaging. *J Am Coll Cardiol* 45 (2005) 2034-2041.
- [123] A.J. Teske, B.W. De Boeck, P.G. Melman, et al. Echocardiographic quantification of myocardial function using tissue deformation imaging, a guide to image acquisition and analysis using tissue Doppler and speckle tracking. *Cardiovasc Ultrasound* (2007) 5-27.
- [124] K. Serri, P. Reant, M. Lafitte, et al. Global and regional myocardial function quantification by two-dimensional strain: application in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 47 (2006) 1175-1181.
- [125] V. Behar, D. Adam, P. Lysyansky, et al. Improving motion estimation by accounting for local image distortion. *Ultrasonics* 43 (2004) 57-65.
- [126] J. Korinek, J. Kjaergaard, P.P. Sengupta, et al. High spatial resolution speckle tracking improves accuracy of 2-dimensional strain measurements: an update on a new method in functional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 20 (2007) 165-170.
- [127] G. de Simone, R.B. Devereux, M.J. Roman, et al. Assessment of left ventricular function by the midwall fractional shortening/end-systolic stress relation in human hypertension. *J Am Coll Cardiol* 23 (1994) 1444-1451.

- [128] H. Nakai, M. Takeuchi, T. Nishikage, et al., Subclinical left ventricular dysfunction in asymptomatic diabetic patients assessed by two-dimensional speckle tracking echocardiography: correlation with diabetic duration. *Eur J Echocardiogr* 10 (2009) 926-932.
- [129] A.C. Ng, V. Delgado, M. Bertini, et al. Findings from left ventricular strain and strain rate imaging in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 104 (2009) 1398-1401.
- [130] J.O. Choi, S.W. Cho, Y.B. Song, et al. Longitudinal 2D strain at rest predicts the presence of left main and three vessel coronary artery disease in patients without regional wall motion abnormality. *Eur J Echocardiogr* 10 (2009) 695-701.
- [131] B. Sjøli, S. Ørn, B. Grenne, et al. Diagnostic capability and reproducibility of strain by Doppler and by speckle tracking in patients with acute myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Imaging* 2 (2009) 24-33.
- [132] M. Moonen, P. Lancellotti, D. Zacharakis, et al. The value of 2D strain imaging during stress testing. *Echocardiography* 26 (2009) 307-314.
- [133] Y.W. Liu, W.C. Tsai, C.T. Su, et al. Evidence of left ventricular systolic dysfunction detected by automated function imaging in patients with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction. *J Card Fail* 15 (2009) 782-789.
- [134] H. Shi, X. Shu, F. Wang, et al. Longitudinal two-dimensional strain rate imaging: a potential approach to predict the response to cardiac resynchronization therapy. *Int J Cardiovasc Imaging* 25 (2009) 677-687.
- [135] M.K. Friedberg, C. Slorach, Relation between left ventricular regional radial function and radial wall motion abnormalities using two-dimensional speckle tracking in children with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 102 (2008) 335-339.
- [136] J.L. Hare, J.K. Brown, R. Leano, et al. Use of myocardial deformation imaging to detect preclinical myocardial dysfunction before conventional measures in patients undergoing breast cancer treatment with trastuzumab. *Am Heart J* 158 (2009) 294-301.

- [137] Tarando F, Coisne D, Galli E Left ventricular non-compaction and idiopathic dilated cardiomyopathy: the significant diagnostic value of longitudinal strain. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2017 Jan;33(1)
- [138] Arenas IA, Mihos CG, DeFaria Yeh D Echocardiographic and clinical markers of left ventricular ejection fraction and moderate or greater systolic dysfunction in left ventricular noncompaction cardiomyopathy. *Echocardiography*. 2018 Mar 25.
- [139] Kalapos A¹, Domsik P, Forster T, Nemes A. Left ventricular strain reduction is not confined to the noncompacted segments in noncompaction cardiomyopathy-insights from the three-dimensional speckle tracking echocardiographic MAGYAR-path study. *Echocardiography*. 2014 May;31(5):638-43
- [140] Floris Kauer, Marcel Leonard Geleijnse, Bastiaan Martijn van Dalen Role of left ventricular twist mechanics in cardiomyopathies, dance of the helices *World J Cardiol* 2015 August 26; 7(8): 476-482
- [141] Bas M. van Dalen, MD, PhD, Kadir Caliskan, MD, Osama I. I. Soliman, MD, PhD, Floris Kauer, MD, Heleen B. van der Zwaan, MD, Wim B. Vletter, MSc, Laura C. van Vark, MD, Folkert J. ten Cate, MD, PhD, and Marcel L. Geleijnse, MD, PhD, Rotterdam, The Netherlands Diagnostic Value of Rigid Body Rotation in Noncompaction Cardiomyopathy *Journal of the American Society of Echocardiography J Am Soc Echocardiogr* 2011; 24: 548-555
- [142] Attila Nemes, M.D., Ph.D., F.E.S.C., Anita Kalapos, M.D., P'eter Domsik, M.D., and Tam'as Forster, M.D., Ph.D., D.Sc., F.E.S.C., F.A.C.C. Identification of Left Ventricular "Rigid Body Rotation" by Three-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography in a Patient with Noncompaction of the Left Ventricle: A Case from the MAGYAR-Path Study DOI: 10.1111/j.1540-8175.2012.01767.x
- [143] Ferande Peters¹, Bijoy K. Khandheria^{2*}, Elena Libhaber¹, Nirvarthi Maharaj¹, Claudia dos Santos¹, Hiral Matioda¹, and Mohammed R. Essop¹, Left ventricular twist in left ventricular Noncompaction *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging* (2014) 15, 48–55 doi:10.1093/ehjci/jet076.

- [144] Roberto M. Lang, MD, FASE, FESC, Luigi P. Badano, MD, PhD et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging J Am Soc Echocardiogr 2015
- [145] Henrique T. Moreira, MD, PhD, Chike C. Nwabuo et al. Reference Ranges and Regional Patterns of Left Ventricular Strain and Strain Rate Using Two-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography in a Healthy Middle-Aged Black and White Population: The CARDIA Study JAmSoc Echocardiogr 2017
- [146] van Waning JI, Caliskan K, Hoedemaekers YM, et al. Genetics, clinical features and long-term outcome of noncompaction cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 2018;71:711–22.
- [147] Cortes M, Oliva MR, Orejas M, Usefulness of speckle myocardial imaging modalities for differential diagnosis of left ventricular non-compaction of the myocardium. Int. J. Cardiology 2016 Nov 15