TÜRKİYE CUMHURİYETİ

ANKARA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

PARKiNSON HASTALIĞI TEDAVİSİNDE KULLANILAN iLAÇLARIN MiYOKART FONKSİYONLARI VE KALP KAPAKLARI ÜZERİNE ETKİSİNİN EKOKARDİYOGRAFİK OLARAK İKİ BOYUTLU EKOKARDİYOGRAFİ, DOKU DOPPLER VE STRAİN GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ İLE İNCELENMESİ

Dr. Hilal ERKEN

Kardiyoloji Anabilim Dalı

Tıpta Uzmanlık Tezi

Danışman

Prof. Dr. Sibel TURHAN

Ankara

2013

KABUL VE ONAY

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN		
Adı, Soyadı	: Dr. Hilal Erken	**Tarih:** 18/ 07 / 2013
Anabilim/Bilim Dalı	: Kardiyoloji ABD	
Tez Danışmanı	: Prof.Dr. Sibel Turhan	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Tezin Başlığı: Parkinson Hastalığı Tedavisinde Kullanılan İlaçların Miyokart Fonksiyonları ve Kalp Kapakları Üzerine Etkisinin Ekokardiyografik Olarak İki Boyutlu Ekokardiyografi, Doku Doppler ve Strain Görüntüleme Yöntemleri ile İncelenmesi	
Tezin Niteliği:	☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi ☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	☒ 1 ☐ 2 ☐ 3

III. KARAR

Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak

☒ Kabulüne

☐ Reddine

☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine

oy birliği / oy çokluğu ile karar verilmiştir.

IV. AÇIKLAMALAR

Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız

Jüri Başkanı
Unvanı, Adı, Soyadı
Prof.Dr. Çetin Erol
Kardiyoloji Anabilim Bilim Dalı

Jüri Üyesi(Tez Danışmanı)
Unvanı, Adı, Soyadı
Prof.Dr. Sibel Turhan
Kardiyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

Jüri Üyesi
Unvanı, Adı, Soyadı
Prof.Dr. F.Sinan Ertaş
Kardiyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

ÖNSÖZ

Bu tez çalışmasında, akademik duruşuyla bana her zaman örnek olan, tezimin her aşamasında kolaylık sağlayan ve tecrübelerini benimle paylaşan tez danışmanım sayın Prof. Dr. Sibel Turhan' a, uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden istifade ettiğim başta Kardiyoloji Anabilim Dalı başkanı sayın Prof. Dr. Çetin Erol olmak üzere Kardiyoloji Anabilim Dalı'nın tüm öğretim üyelerine, eğitim hayatım boyunca maddi, manevi anlamda desteklerini esirgemeyen, her zaman yanımda olan değerli annem Zeynep Erken'e, değerli babam Sadettin Erken'e, değerli kardeşim Elif Erken'e ve tez yazım aşamasında bulunduğu büyük katkılardan dolayı sevgili eşim Melih Pamukcu'ya sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Hilal ERKEN

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

KABUL VE ONAY i
ÖNSÖZ ii
İÇİNDEKİLER iii
KISALTMALAR vi
TABLOLAR DİZİNİ vii
ŞEKİLLER DİZİNİ viii
1. GİRİŞ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. PARKİNSON HASTALIĞI 3
2.1.1. Epidemiyoloji 3
2.1.2. Klinik Özellikler 4
2.1.3. Tedavi 4
2.1.3.1. Levodopa 5
2.1.3.2. Dopamin agonistleri 5
2.2. TRANSTORASİK EKOKARDİYOGRAFİ 8
2.2.1. İki Boyutlu(2D) ve M-mode Ekokardiyografi 9
2.2.2. Doppler Ekokardiyografi 9
2.2.2.1. Pulse Wave (Vuru Akım, Nabızlı) Doppler 10
2.2.2.2. Continous Wave (Devamlı Akım) Doppler 11
2.2.2.3. Renkli Akım Görüntüleme 12
2.2.3. Doku Doppler Görüntüleme (DDG) 13
2.2.3.1. Doku Doppler Görüntüleme Yöntemi Kullanılarak Yapılan Değerlendirmeler 16
2.2.3.1.1. Miyokardiyal Relaksasyonun Değerlendirilmesi 16

2.2.3.1.2. Sol Ventrikül Dolum Basıncı Tahmini 17
2.2.3.1.3. Prognozu Gösterme 17
2.2.3.1.4. Bölgesel ve Global Sistolik Fonksiyonların Değerlendirilmesi 18
2.2.3.1.5. Doku Hız Gradiyentleri 19
2.2.3.1.6. Kardiyak Zaman Süreleri 19
2.2.3.1.7. Duvar Kalınlıklarının Değerlendirilmesi 19
2.2.4. Diyastolik Fonksiyonların Ekokardiyografik Değerlendirilmesi 20
2.2.4.1. Diyastolik Fonksiyon Değerlendirilmesinde Mitral Akım Hızlarının Ölçümü 21
2.2.4.2. Diyastolik Fonksiyon Değerlendirilmesinde Mitral Annulus Velositelerinin Ölçümü 24
2.2.4.3. Diyastolik Fonksiyon Değerlendirilmesinde Sol Atriyum Hacim Ölçümü 25
2.2.4.4. Diyastolik Disfonksiyonun Derecelendirilmesi (Diyastolik Doluş Paterni) 25
2.2.4.4.1. Normal Diyastolik Doluş Paterni: 26
2.2.4.4.2. I.Derece Diyastolik Disfonksiyon (Bozulmuş Miyokardiyal Relaksasyon) 27
2.2.4.4.3. II.derece Diyastolik Disfonksiyon (Psödonormal Patern) 28
2.2.4.4.4. III.ve IV.derece Diyastolik Disfonksiyon (Restriktif doluş) 29
2.2.5. Sistolik Fonksiyonların Ekokardiyografik Olarak Değerlendirilmesi 30
2.2.5.1. Fraksiyonel Kısalma 31
2.2.5.2. Ejeksiyon Fraksiyonu 31
2.2.5.3. Atım Hacmi ve Kardiyak İndeks 32
2.2.5.4. Miyokardiyal Doku veya Mitral Annulusun Sistolik Velositesi 33

2.2.5.5. Strain ve Strain Hızı 33
2.2.5.5.1. Gri Skala Temelli Strain ve Strain Hızı 35
3. GEREÇ ve YÖNTEM 38
3.1. ÇALIŞMA PROTOKOLÜ 38
3.1.1. Hasta Alım ve Dışlanma Kriterleri 38
3.1.2. Genel Değerlendirme ve Ölçümler 39
3.1.3. Ekokardiyografik İnceleme 39
3.1.4. Longitudinal İki Boyutlu Strain ve Strain Hızı İncelemesi 40
3.2. İSTATİSTİKSEL ANALİZ 42
4. BULGULAR 43
5. TARTIŞMA 48
5.1. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI 52
6. SONUÇLAR 54
ÖZET 55
SUMMARY 58
KAYNAKLAR 60

KISALTMALAR

2 D : 2 boyutlu

5-HT2B : 5 Hidroksitriptamin

AY : Aort yetmezliği

CW : Devamlı akım

DDG : Doku Doppler görüntüleme

DT : Deselerasyon zamanı

EF : Ejeksiyon fraksiyonu

FK : Fraksiyonel kısalma

GLS : Global longitudinal strain

GLSH : Global longitudinal strain hızı

IVRT : İzovolümetrik relaksasyon zamanı

MY : Mitral yetmezliği

PAB : Pulmoner arter basıncı

PCWP : Pulmoner kapiller kama basıncı

PH : Parkinson Hastalığı

PISA : Eş hızlı yüzey alanındaki akım hızı

PW : Vuru akım

PY : Pulmoner Yetmezlik

S : Strain

SH : Strain hızı

SolA : Sol atriyum

SolV : Sol ventrikül

SolV.DSÇ : Sol ventrikül diyastol sonu çapı

SolV.SSÇ : Sol ventrikül sistol sonu çapı

TTE : Transtorasik Ekokardiyografi

TY : Triküspit yetmezliği

TABLOLAR DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 4.1. Gruplara Göre Olguların Demografik Özellikleri.....43

Tablo 4.2. Gruplara Göre Kapak Yetmezliği Yönünden Olguların Dağılımı 44

Tablo 4.3. Gruplara Göre Diyastolik Disfonksiyon Bulunuşu ve Derecesi Yönünden Olguların Dağılımı.....44

Tablo 4.4. Gruplar Arasında Sistolik ve Diyastolik Fonksiyonlarını Gösteren Ekokardiyografik Bulgular.....45

Tablo 4.5. Gruplara Göre Olguların Global ve Segmental Düzeyde Strain Değerleri Karşılaştırılması 46

Tablo 4.6. Gruplara Göre Olguların Global ve Segmental Düzeyde Strain Hızı Değerleri Karşılaştırılması 47

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil 2.1. Parasternal uzun eksende mitral çadırlaşma alanı ölçümü.....7

Şekil 2.2. Doku Doppler görüntüleme ile mitral annulusa ait sistolik ve diyastolik dalgalar.....14

Şekil 2.3. Relaksasyon anormalliği olan bir hastada mitral akım erken ve geç diyastolik hızları ve deselerasyon zamanı 22

Şekil 2.4. Normal diyastolik doluş paterni 27

Şekil 3.1. Apikal 4 boşluk kesitinde sol ventrikül segmentlerinin longitudinal zirve strain (A) ve zirve strain hızı (B) değerleri ve zaman eğrileri.....41

1. GİRİŞ

Parkinsonizm, klinik olarak tremor, rijidite, bradikinezi, akinezi ve postüral anormallikler ile karakterize nörolojik bir sendromdur.

Parkinsonizm Sendromu'nun en sık görülen varyantı olan Parkinson hastalığı (PH), tipik olarak ortalama 50-60 yaşlarda başlayıp, yaklaşık 10-20 yıllık bir sürede ilerleyen; orta ve ileri yaş hastalığıdır.

Bazı ülkelerde yapılan çalışmalarda, farklı sonuçlar bildirilmekle birlikte genel olarak Parkinsonizmin yıllık insidansı 4.5-21/100000 arasında değişmektedir (1,2).

Hastalığın tedavisinde levodopa, dopamin agonistleri, antikolinerjikler, monoamin oksidaz-B inhibitorleri, apomorfin, ve amantadin kullanılmaktadır (3). 1990 yılından itibaren çeşitli yayınlarla, ergot derive dopamin agonistleri olan kabergolin ve pergolidin, kalp kapak hastalığı ve çeşitli organ ve dokularda fibrozise neden olduğu bildirilmiştir (4). Kalp kapak hastalığı yapma mekanizmaları; kalp kapaklarında bulunan 5-hidroksitriptamin (5-HT2B) reseptörlerine bağlanmaları ve fibroblast mitogenezini indüklemeleri hipotezi ile açıklanmıştır (5). Günümüzde, bu yan etkisinden dolayı ergot derive dopamin agonistleri Parkinson hastalığı tedavisinde kullanılmamaktadır.

Ergot derive olmayan dopamin agonistlerinden pramipeksol ve ropinirol ile yapılan bir çalışmada kalp kapak yetmezliği ön gördürücüsü kabul edilen mitral çadırlaşma alanında artış saptanmıştır (6).

Bununla birlikte; 25,459 Parkinson hastası ile yapılmış yakın zamanda yayınlanmış bir başka çalışmada; ergot derive dopamin agonistleri ile kalp yetersizliği gelişimi arasında ilişki bulunmazken; ergot derive olmayan

dopamin agonistlerinden pramipeksol ile kalp yetersizliği gelişimi riskinin arttığı saptanmıştır (7).

Bu nedenle yakın zamanda FDA tarafından, pramipeksol ile kalp yetersizliği riskinin artabileceğini duyuran güvenlik alarmı yayınlanmıştır.

Sol ventrikülün sistolik ve diyastolik fonksiyonlarını değerlendirmede en sık tercih edilen invaziv olmayan yöntem transtorasik ekokardiyografidir (TTE).Transtorasik ekokardiyografi tetkikinde konvansiyonel yöntemlerle sol ventrikül (solV) miyokardının radiyal kontraktilitesi değerlendirilebilmektedir ancak longitudinal kontraktilitesi değerlendirilememektedir. Ancak, radiyal kontraktilitede bozukluk gelişmeden longitudinal kontraktilitede baskılanma olabilmektedir. Henüz konvansiyonel ekokardiyografi ile tespit edilemeyen subklinik solV disfonksiyonunun iki boyutlu strain görüntüleme ile erken evrede tespit edilebildiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (8).

Çalışmamızın amacı, Parkinson hastalığında kullanılan ergot derive olmayan dopamin agonisti ilaçlar olan pramipeksol ve ropinirolün; kalbin sistolik ve diyastolik fonksiyonlarında bozukluk yapıp yapmadığını ve ilaveten kapak patolojisi oluşturup oluşturmadığını, transtorasik ekokardiyografik yöntemle saptamaktır. Bu amaçla konvansiyonel ekokardiyografik teknikler olan iki boyutlu ekokardiyografi, M-mode ekokardiyografi ve Doppler inceleme yöntemlerine ek olarak, iki boyutlu strain ekokardiyografi ile solV'nin longitudinal kontraktilitesini irdelemeyi planladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. PARKİNSON HASTALIĞI

Parkinsonizm sendromunun en sık görülen varyantı olan Parkinson hastalığı (PH); hareket bozukluğu grubu hastalıklar arasında esansiyel tremordan sonra en sık görülen tablodur.

Parkinson hastalığı, tipik olarak orta ve ileri yaşın hastalığı olup, ortalama 50-60 yaşlarda başlayıp, yaklaşık 10-20 yıllık bir süreçte progressif olarak ilerlemektedir.

Hastalık 20 yaşından önce başlarsa “primer juvenil parkinsonizm,” 20-40 yaşları arasında başlarsa “genç başlangıçlı parkinsonizm” olarak adlandırılır. Görülme sıklığı açısından erkek / kadın oranı yaklaşık 3/2’dir (3).

2.1.1. Epidemiyoloji

Çeşitli ülkelerde yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilmiştir. Genel olarak, Parkinsonizm yıllık insidansının 4.5-21/100000 arasında değiştiği bilinmektedir (1,2,9).

Eskişehir’de yapılan bir çalışmada Türkiye için PH prevalans değeri 111/100000 olarak bildirilmiştir (10).

Avrupa’da 5 ayrı ülkede yapılan bir çalışmada (EUROPARKINSON Collaborative Study) 65 yaş üzerinde Parkinsonizm prevalansı 2.3/100 ve PH prevalansı 1.6/100 olarak bulunmuştur (11).

2.1.2. Klinik Özellikler

Parkinson hastalığı genellikle sinsi başlangıçlıdır. Kardinal belirtiler olan istirahat tremoru, rijidite, akinezi/bradikinezi veya postural instabilite gelişmeden önce nonspesifik semptomlardan oluşan prodromal bir dönem söz konusu olabilir.

Prodromal dönemde çabuk yorulma, halsizlik ya da kişilik değişikliklerine ilaveten motor işlevlerde, güçsüzlük hissi, ılımlı koordinasyon bozukluğu, yazma zorluğu gibi silik bulgular olabilir (12).

Bazen tanı koymak aylar veya yıllar alabilir ve tanı ancak motor bulguların bilateral hale gelmesi ile konulabilir.

2.1.3. Tedavi

Hastalığın tedavisinde levodopa, dopamin agonistleri, antikolinerjikler, monoamin oksidaz-B inhibitorleri, apomorfin, ve amantadin kullanılmaktadır (3).

Günümüzde PH tedavisinde en etkili ve altın standart kabul edilen ilaç levodopadır (6). Ancak; levodopanın, diskineziler ve motor dalgalanmalar gibi hastanın yaşam kalitesini bozan motor komplikasyonlara zemin hazırladığı; zaman ilerledikçe etkinliğinin azaldığı ve PH' nın postural instabilite, dizartri, palilali, disfaji, fleksör postür, donma gibi aksiyel motor semptomlar ve tremor üzerine etkisinin sınırlı olduğu bilinmektedir (3).

Bugün için PH tedavisinde ideal bir ilacın varlığından söz etmek mümkün değildir.

2.1.3.1. Levodopa

Dopamin kan beyin bariyerini geçemediği için tedavide öncü ilaç olan levodopa (L-3,4-dihidroksi-fenilalanin) kullanılır. Levodopa, beyinde dopamine çevrilerek semptomatik etkisini gösterir. Periferde dopamine çevrilmesini önlemek amacıyla, dekarboksilaz inhibitörleri ile birlikte kullanılır.

Parkinson hastalığı tedavisinde levodopa, semptomatik etkisi en güçlü olan anti-parkinson ilaç olarak kabul edilmektedir (13). Levodopa tedavisi, PH' da özellikle bradikinezi ve rijidite olmak üzere birçok belirtiyi, hızla ve etkin bir şekilde kontrol edebilmektedir.

Dopamin, kan beyin bariyeri bulunmayan area postremadaki kusma merkezi üzerine etkisi ile bulantı ve kusma; kardiyovasküler sistem üzerine etkisi ile de ortostatik hipotansiyon ve aritmi gibi yan etkilere yol açar. Ayrıca halüsinasyonlar ve psikotik bulgular, santral dopaminerjik yan etki olarak ciddi problemler yaratabilmektedir.

2.1.3.2. Dopamin agonistleri

Dopamin agonistleri, post-sinaptik dopamin reseptörlerini uyararak semptomatik etkilerini gösteren ilaçlardır.

Dopamin agonistleri, PH semptomlarının tedavisinde levodopadan sonraki en güçlü ilaç grubunu oluştururlar. Ayrıca levodopaya göre daha az motor komplikasyon oluştururlar.

Son yıllarda, özellikle genç başlangıçlı PH olgularında olmak üzere, levodopa tedavisine başlamayı geciktirmek amacıyla monoterapide ilk seçenek olarak kullanılmaktadırlar (14).

Bromokriptin, kabergolin, lisurid ve pergolid ergot türevi olan; apomorfin, piribedil, pramipeksol ve ropinirol ise ergot türevi olmayan dopamin agonistlerini oluşturmaktadır.

Çalışmalarda, PH'nın erken evresinde pergolid, pramipeksol ve ropinirolün etkili oldukları kesin olarak gösterilmiştir (15,16).

Dopamin agonistleri monoterapi olarak verildiklerinde etkilidirler ancak; yıllar içinde monoterapide kalabilen hasta oranı azalır ve tedavinin 5. yılından sonra, bu oran %20'nin altına düşer (17). Bu nedenle tedavinin ilk yıllarından sonra çoğunlukla levodopa olmak üzere, çoğu hastaya diğer tedaviler eklenir.

1990'dan itibaren ergot derive dopamin agonisti kullanımına bağlı kardiyak valvulopati ve konstriktif perikardit gelişimiyle ilgili raporlar yayınlanmıştır (4).

Ergot türevi dopamin agonistlerinden özellikle pergolid ve kabergolinin uzun süreli ve yüksek doz kullanımının kalp kapaklarında bozukluk yaptığı ve pulmoner- retroperitoneal fibrozis riskini arttırdığı gösterilmiştir (4,18).

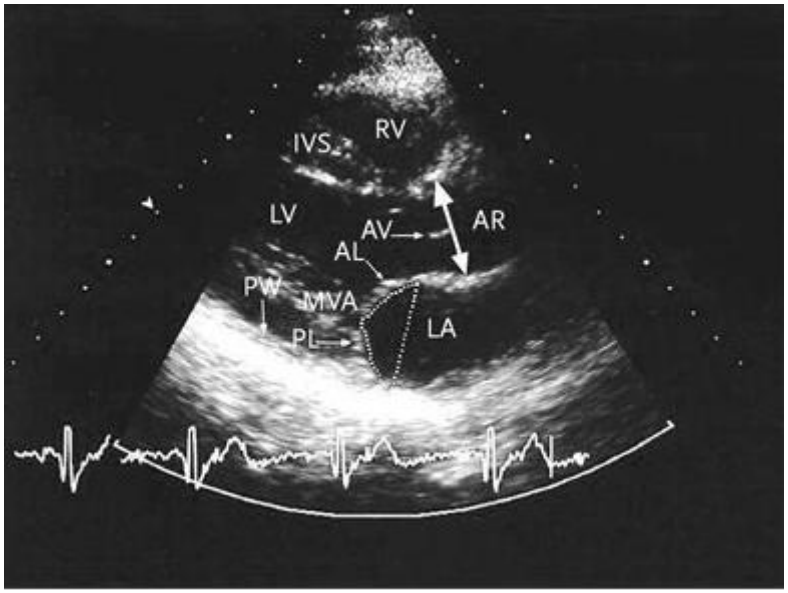
Yapılan bir çalışmada kabergolin ve pergolid tedavisiyle yeni tanı kapak yetmezliği riskinin arttığı gösterilirken; pramipeksol, ropinirol, lisurid, bromokriptin ile risk artışı bulunmamıştır (19).

2000 yılında yapılan bir çalışmada fenfluramin ve deksfenfluramin ile ilişkili kapak hastalığı gelişiminde serotonerjik sistemin rol oynadığı ve bu yolda 5-HT2B reseptörünün aktivasyonunun esas sebep olduğunu gösterilmiştir(5). 5-HT2B reseptörünün uyarılmasıyla fibromiyoblastlar aşırı çoğalmakta ve neticede süreç valvulopatiyle sonuçlanmaktadır (5).

Dopamin agonisti kullanımıyla ilişkili kapak hastalığının tipik morfolojik ve histolojik görünümü, serotonerjik iştah açıcılar olan fenfluramin ve deksfenfluramine veya serotonin salgılayan karsinoid tümöre bağlı kapak hastalığı olan kişilerin kapaklarıyla benzerlik göstermektedir. Kapak lifletleri ve subvalvüler yapı üzerinde kalsifik olmayan plak oluşmakta ve kapak

ostiumunda kısıtlanmayla karakterize restriktif valvulopati morfolojisi ortaya çıkmaktadır (20).

Zanettini ve arkadaşları tarafından yapılan ve 2007 yılında yayınlanmış bir çalışmada ergot derive dopamin agonistleriyle kalp kapak hastalığı gelişimi riskinin arttığı gösterilmiştir. Bu çalışmada, orta-ciddi derece kalp kapak yetersizliği insidansı kabergolin kullananlarda %23.4, pergolid kullananlarda %28.6 saptanmış olup ergot derive olmayan dopamin agonisti ile tedavi edilen gruptan ve kontrol grubundan anlamlı olarak yüksektir. Bu çalışmada dikkat çeken bir başka sonuç ise; kalp kapaklarının yapısının bozulduğunu gösteren, kantitatif bir parametre olan mitral çadırlaşma alanının, ergot derive dopamin agonisti kullanan grupta da ergot derive olmayan dopamin agonisti kullanan grupta da kontrol grubuna göre anlamlı derecede artmış olduğunun saptanmasıdır. Bu bulgu nedeniyle araştırmacılar dopamin agonisti kullanan bütün kişilerde rutin takiplerde ekokardiyografik incelemenin yapılmasını önermişlerdir (şekil 2.1) (6).



Şekil 2.1. Parasternal uzun eksende mitral çadırlaşma alanı ölçümü

Bu nedenle günümüzde sağlık otoriteleri (FDA, EMEA, Sağlık Bakanlığı) ergot türevi dopamin agonisti olan bromokriptin, pergolid ve kabergolinin ilk seçenek dopamin agonisti olarak kullanılmasını önermemektedirler.

Bu bulgulara ilaveten, bütün dopamin agonistleri ayak bileği ve bacak ödemi yapma potansiyeli taşımaktadırlar (21,22).

Yakın zamanda yayınlanmış 25,459 Parkinson hastası ile yapılmış bir çalışmada dopamin agonisti kullanımı ile kalp yetersizliği gelişim riski arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Ergot derive dopamin agonistleri ile kalp yetersizliği gelişimi arasında ilişki bulunmazken; ergot derive olmayan dopamin agonistlerinden pramipeksol ile kalp yetersizliği gelişimi riskinin arttığı saptanmıştır (7).

Bu bulgu üzerine 19/9/2012 de FDA tarafından pramipeksol ile kalp yetersizliği riskinin artabileceğini duyuran güvenlik alarmı yayınlanmıştır.

2.2. TRANSTORASİK EKOKARDİYOGRAFİ

Günümüzde kardiyoloji alanında kullanılan en yaygın noninvaziv görüntüleme tekniği Transtorasik ekokardiyografi (TTE)'dir.

Ekokardiyografi, bir ultrasound (yüksek frekanslı ses) tekniğidir. Yüksek frekanslı ses oluşumunu sağlayan, transduserin içindeki piezoelektrik kristallerdir. Elde edilen ses dalgası, transduserden dokulara iletilir ve yansıyan dalgalar toplanıp elektrik uyarısına çevrilir, ekranda görüntü oluşur.

Ekokardiyografi cihazları ile M-mode, iki boyutlu eko, Doppler ve renkli akım Doppler ekokardiyografiyi teknikleri kullanılabilir. Diğer bir Doppler ekokardiyografi yöntemi olan doku Doppler görüntüleme ile miyokart dokusunun hızı ve miyokardiyal deformasyonun derecesi ölçülebilmektedir. Bu ölçümler ile sistolik ve diyastolik fonksiyonlar değerlendirilebilir(23).

Konvansiyonel ekokardiyografi ile miyokardın hareketi ve bölgesel fonksiyonu değerlendirilebilmektedir; ancak duvar hareketinin değerlendirilmesi özneldir, uygulayıcı bağımlıdır. Ayrıca, miyokardın sadece radiyal kontraktilitesi sınırlı düzeyde değerlendirilebilmektedir. Son zamanlarda geliştirilen deformasyon görüntüleme teknikleri ile miyokardın fonksiyonu global ve bölgesel düzeyde daha kapsamlı ve güvenilir bir şekilde değerlendirilebilmektedir (24).

Renkli akım Doppler ekokardiyografi görüntüleme tekniğinden geliştirilmiş olan strain ve strain hızı ölçümleri miyokart dokusunun bölgesel deformasyonu değerlendirmekte kullanılabilmektedir. Strain (S) dokuda meydana gelen boyutsal deformasyon yüzdesini, strain hızı (SH) ise deformasyonun hızını ifade etmektedir (25).

2.2.1. İki Boyutlu(2D) ve M-mode Ekokardiyografi

Parasternal, apikal, subkostal, suprasternal görüntüleme pencerelerinden iki boyutlu inceleme ile ekokardiyografik incelemeye başlanmaktadır (23).

Kalbin morfolojik ve fonksiyonel durumu 2D ekokardiyografi ile incelenir. Kalbe ait çap, alan, hacim gibi kantitatif ölçümler 2D eko ya da iki boyutlu yardımı ile sağlanan M-mode görüntülerden elde edilir. Aynı zamanda 2D ekokardiyografi, Doppler ve renkli akım Doppler incelemeleri için temel görüntülemeleri sağlar (26).

2.2.2. Doppler Ekokardiyografi

Kalp ve büyük damarların içinden geçen kan akımının hızı Doppler ekokardiyografi ile ölçülmektedir (23).

Bu yöntemin temeli Doppler etkisine dayanmaktadır. “Doppler Etkisi” kuramı, ilk olarak 1842 yılında Avusturyalı bir fizikçi olan Johann Christian Doppler tarafından tanımlanmıştır. Bu kurama göre geliştirilmiş Doppler incelemede eritrositlerden yansıyan ses dalgalarının frekanslarındaki değişimler ölçülmekte ve bu şekilde kan akımının yönü ve hızı hesaplanabilmektedir (27).

Ultrason ışını, belirli bir frekansta kalp ve büyük damarlara iletildiğinde eritrositlerden geri yansıtılır. Eritrositler transdusere doğru hareket ediyorsa, yansıtılan ultrason dalgalarının frekansı artar; eritrositler transduserden uzaklaşıyorsa yansıtılan ultrason dalgalarının frekansı azalır. Bu iletilen sesin ve yansıyan sesin arasındaki frekans farkı “frekans sapması” veya “Doppler sapması” olarak adlandırılır.

Doppler ekokardiyografi ile belirlenen kan akım hızları, çeşitli hemodinamik bilgilerin elde edilmesi için kullanılır. En yaygın kullanılan Doppler ekokardiyografi yöntemleri, nabızlı (Pulsed wave Doppler) ve devamlı akım (Continuous wave Doppler) formlarıdır. Her iki tip değerlendirme Doppler inceleme için gereklidir ve birbirini tamamlayıcı bilgiler sağlamaktadır (23).

Doppler ekokardiyografide bir diğer teknik ise, düzeyinde Doppler kayıtlarının elde edilebilmesidir. Klasik Doppler ile eritrositlerden elde edilen yüksek frekanslı ve düşük şiddetteki sinyaller ölçülürken, doku Doppler ile miyokardial dokudan elde edilen düşük frekanslı ve yüksek şiddetteki sinyaller ölçülmektedir (28,29).

2.2.2.1. Pulse Wave (Vuru Akım, Nabızlı) Doppler

PW Dopplerde transduser, Doppler sinyallerini gönderdikten sonra, yeni bir sinyal göndermek için, yansıyan sinyallerin transdusere ulaşmasını bekler (30).

Kristal belirli bir frekansta (vuru tekrarlama sıklığı) kısa vuruşlar şeklinde ultrason dalgası yayar. Bu ultrason eritrositlerden geri yansır ve aynı kristal tarafından algılanır. Bu teknikte, belirli bir bölgede bulunan örnek hacim içindeki kan akım hızları ölçülür. Pulsed sisteminde algılanabilen frekansın üst sınırı Nyquist limiti olarak adlandırılır. Maksimum frekans sapması, pulsed wave Doppler tarafından vuru tekrarlama sıklığının yarısına eşit değerde elde edilir (Nyquist frekans). Frekans sapmasının, Nyquist frekansından yüksek olması durumunda görüntü kayması olur. Bu nedenle PW Doppler esas olarak kalbin spesifik bölümlerindeki düşük velositeli akımları (<2m/sn) ölçmede kullanılmaktadır. Sol ventrikül çıkış yoluna ve mitral kapakçıkların uç kısmına örneklem volümü yerleştirilerek, rutin olarak nabızlı Doppler incelemesi ile atım hacmi hesaplanabilmekte ve diyastolik fonksiyonlar değerlendirilebilmektedir. Diğer rutin PW Doppler uygulama yerleri arasında sağ ventrikül çıkış yolu, pulmoner ven, hepatik ven, inen aortanın üst kısmı ve abdominal aorta bulunmaktadır (23).

2.2.2.2. Continous Wave (Devamlı Akım) Doppler

CW Dopplerde ultrason sinyalleri devamlı olarak transduserden gönderilir ve geri alınır. Transduserin, Doppler sinyallerini gönderen ve yansıyan sinyalleri geri alan kristalleri yan yana ancak iki ayrı kristaldir (31). PW Doppler in aksine, CW Doppler ile ultrason ışını yolu üstündeki tüm frekans sapmaları (velositeler) ölçülebilmektedir. Bu nedenle yüksek akım hızlarının tespiti ve kayıt edilmesi için CW Doppler kullanılmaktadır (23).

CW Doppler incelemenin, vuru tekrarlama sıklığı, Nyquist limit gibi kısıtlılıkları yoktur. CW Doppler ile görüntü kayması olmaz ve çok yüksek velositeler kaydedilebilir.

2.2.2.3. Renkli Akım Görüntüleme

Renkli akım görüntülemesi, temelde PW Doppler prensiplerine dayanmaktadır. Kavite içi kan akımı üç renkte (kırmızı, mavi ve yeşil) veya kombinasyonları şeklinde görüntülenmektedir. Bu durum hıza, akımın yönüne veya türbülansın genişliğine bağlı olarak değişmektedir. Çoklu ultrason ışını boyunca, birçok örneklem bölgesi kullanılır. Her bir örneklem bölgesinde frekans sapması hesaplanır, dijital formata dönüştürülür, renk şemasında karşılık gelenle otomatik olarak eşleştirme yapılır ve ekrandaki 2D görüntünün üstünde renkli akım izlenir. Kan akımı transdusere doğru ise, pozitif frekans sapması (yansıyan ultrason frekansı, iletinin frekansından daha yüksek) ve kırmızı renk kodlaması olur. Kan akımı transduserden uzaklaşıyor ise negatif frekans sapması ve mavi renk kodlaması olur. Her bir ana renkteki, açık renkler Nyquist frekans limiti içindeki en yüksek hızları işaret eder. Eğer akım hızı, Nyquist frekans limitinin üstünde ise renk türbülansı oluşur ve renkler tersine döner. Türbülans durumunda birden fazla yönde ve birden fazla hızda kan hareketi olur. Bu durumda farklı bir renk kodlaması olur ve genellikle yeşildir. Böylelikle anormal kan akımı, renk kombinasyonlarının yönü, hızı ve türbülansın derecesi göz önüne alınarak kolaylıkla tanınabilir (23).

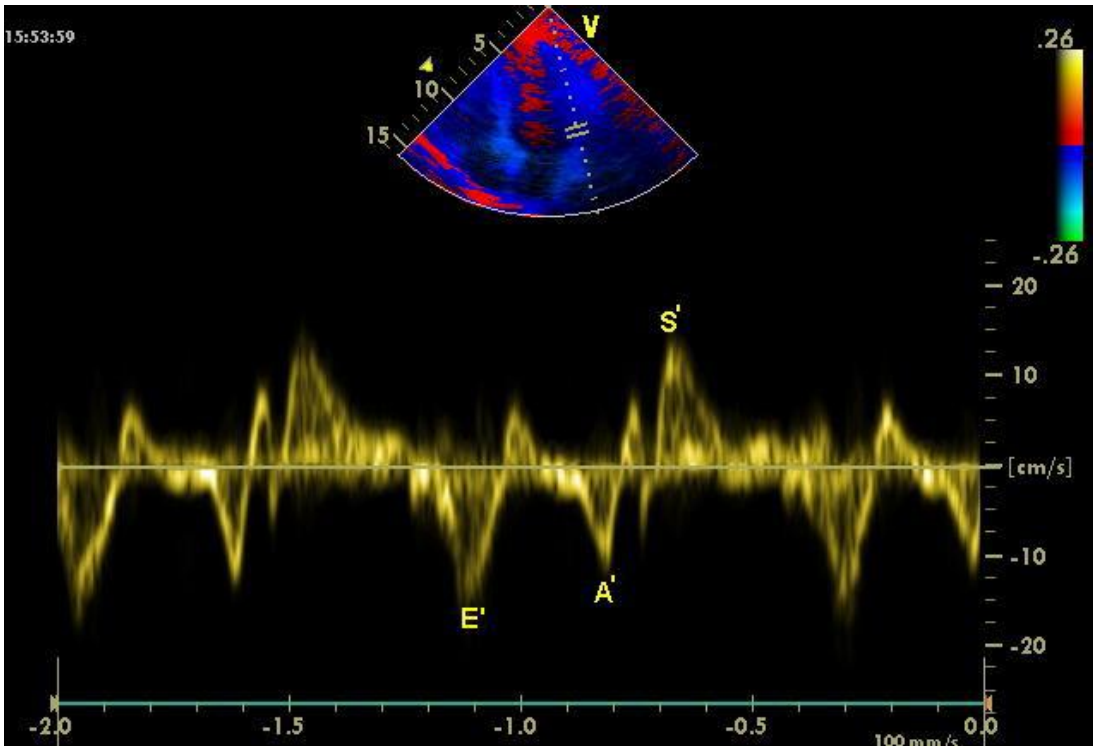
Anormal intrakaviter akımların genişliği ve büyüklüğü ile kapak yetmezliklerinin ve kardiyak şantların derecelendirilmesi yarı niceliksel yapılabilir. Renkli akım görüntülemesinin tipi ve gölgelenmesi, kan akımının yönü ve hızı ile belirlendiğinden, kavite içi kan akımını eş zamanlı olarak göstermenin mükemmel bir yoludur. Renkli akım görüntüleme hemodinamik değerlendirme için de kullanılabilir. Örneğin, mitral veya aort yetmezlik akım hacmini ve yetmezlik orifis alanının hesaplanması için proksimal eş hızlı yüzey alanındaki (PISA) akım hızının hesaplanması gerekmektedir. Renkli akım görüntüleme aynı zamanda, mitral giriş akımına uygulanan renkli M-mod'da kullanılır. Bu yöntem ile diyastolik fonksiyon değerlendirilir ve intrakardiyak kan akım hızının zamanlaması tespit edilir. Ayrıntılı bir

hemodinamik bilgi 2D, Doppler ve renkli akım görüntüleme ile elde edilebilmektedir (23).

2.2.3. Doku Doppler Görüntüleme (DDG)

Doppler ekokardiyografi ile doku hareketinin görüntülendiği bir ultrasonografik tekniktir. İlk kez 1989 yılında Isaaz ve arkadaşları tarafından sol ventrikül posterior duvar hareketlerinin değerlendirilmesi amacıyla kullanılmıştır (32). Doppler ekokardiyografide hareketli hedeflerin hızları saptanır. PW Doppler sisteminde hedef kan akımıdır ve miyokarttan yansıyan yüksek amplitüdlü, düşük hızlı Doppler sinyalleri elimine edilir. DDG tekniğinde ise düşük hızları elimine eden filtreler kaldırılır, kazanç azaltılır ve miyokart dokusuna ya da annulusa ait hareketler saptanır (33).

DDG' de geleneksel PW Doppler tekniğinde olduğu gibi ölçümler için örneklem volüm kullanılır. Örneklem volümün yerleştirildiği segmente ait sistolik ve diyastolik hareket hızları ve zaman aralıkları elde edilir. Tekniğin zamansal çözünürlüğü yüksektir (34). Endokardiyal ve epikardiyal harekete ait hızların ayrı ayrı ölçülememesi nedeniyle konumsal çözünürlüğü düşüktür. Doppler prensibine göre transdusere doğru olan hareket pozitif, transduserden uzaklaşan hareket ise negatif bir dalga oluşturur. Sistolde miyokardiyal ve annular segmentler transdusere yaklaştığı için S' dalgası pozitif, diyastolde ise transduserden uzaklaştığı için E' ve A' dalgaları negatif olarak izlenir (Şekil 2.2).



Şekil 2.2. Doku Doppler görüntüleme ile mitral annulusa ait sistolik ve diyastolik dalgalar.

Ayrıca bazı segmentlerde izovolumetrik kontraksiyon ve izovolumetrik relaksasyon evresine ait kısa süreli unifazik ya da bifazik dalgalar izlenir. Kanın yerçekimine bağlı ventriküle dolması diyastaz evresinde küçük negatif dalgaya sebep olabilir (35).

Erken doluş evresi miyokardın gevşemesini gerektiren aktif bir süreçtir. Dolayısıyla, E' dalgası geleneksel PW Doppler ile elde edilen mitral giriş akımına ait erken diyastolik dalga (E) ile birlikte veya ondan hemen önce başlar ve daha geç sona erer. Geç diyastolik miyokardiyal hareket ise atriyal kontraksiyona bağlı pasif bir olaydır. Bu nedenle, A' dalgası mitral giriş akımına ait geç diyastolik dalgadan (A) daha sonra başlar.

Spektral PW doku Doppler tekniği, konvansiyonel Doppler tekniği gibi açı bağımlıdır. Bu sebeple kalbin tüm planlardaki hareketlerinin aynı anda değerlendirilmesi mümkün olmamaktadır (36).

İncelenen segmentin hareket yönü ile Doppler kürsörü birbirine paralel olmalıdır. Aralarındaki açının 20 derecenin üzerine çıkması durumunda, ölçülen değerler normalden daha az bulunur (23).

Apikal dört boşluk, iki boşluk ve uzun eksen görüntülerle, sol ventrikül duvarlarının ve mitral annulusun uzun eksen boyunca olan hareketleri değerlendirilebilir. Bu değerlendirmeler, bazal ve mid segmentlerde yapılabilir. Ancak kardiyak siklus boyunca sol ventrikül apeksinin pozisyonu rölatif olarak sabit olduğu için, apikal segmentlere ait hareket hızlarının elde edilmesi çoğu kez mümkün olmamaktadır.

Kalp siklusu boyunca apeks, göreceli olarak sabittir. Kalp sistolde uzun eksen boyunca hafif rotasyon ile birlikte apikale doğru hareket ettiği için; sistolik ve diyastolik miyokart hızları bazal ve lateral segmentlerde en yüksektir (36,37).

Lateral duvarda bol miktardaki longitudinal yerleşimli kas lifleri nedeniyle, en yüksek sistolik ve erken diyastolik hız buradan ölçülür (38).

Septumda miyokart liflerinin longitudinalden ziyade sirküler yerleşimli olması nedeniyle, erken diyastolik hız en düşük septumda ölçülür. Yaşlanmayla birlikte diyastolik fonksiyon bozukluğu gelişir. PW doku Doppler (PWDD) ile elde edilen sol ventrikül miyokardiyal hareket hızları da artan yaşla birlikte değişir. Yaşlanmaya bağlı olarak sol ventrikül diyastolik fonksiyonu bozulur; bu bozukluk aktif bir olay olan miyokardiyal relaksasyon bozukluğuna ve pasif bir olay olan sol ventrikül miyokardının sertliğindeki artışa bağlıdır (39).

Sol ventriküle ait sistolik ve erken diyastolik longitudinal hızlar yaşla birlikte azalırken, geç diyastolik hız ise yaşla birlikte kompansatuar olarak artar (40).

2.2.3.1. Doku Doppler Görüntüleme Yöntemi Kullanılarak Yapılan Değerlendirmeler

Günümüzde ekokardiyografinin bir parçası olan doku Doppler ile yapılan başlıca değerlendirmeler:

2.2.3.1.1. Miyokardiyal Relaksasyonun Değerlendirilmesi

Mitral annulusun erken diyastolik hızı (E') sol ventrikül miyokardiyal relaksasyonunun iyi bir göstergesi olup, miyokardiyal diyastolik fonksiyonun değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Ayrıca solV kompliyansı ve dolum basıncı tahmininde de önemli bir bulgudur. Mitral annulusun longitudinal hareketinin hızı parasternal uzun eksen ve apikal dört boşluk görüntülerden sayısal olarak ifade edilebilir.

Normal miyokardiyal relaksasyona sahip kalpte E', transmitral gradiyent artışı, ön-yük artışı, egzersiz, dobutamin infüzyonu gibi durumlarda artış gösterir. Yaş veya hastalığa bağlı miyokardiyal relaksasyon bozulduğunda ise, E' ön-yük veya transmitral gradiyent değişikliğinden daha az etkilenir. Bölgesel miyokardiyal disfonksiyon veya kapak cerrahileri, mitral annulus hızlarını etkileyebilmektedir (23).

Mitral annulusun longitudinal hareketleri en iyi apikal görüntülerden elde edilir. DDG için en çok kullanılan lokalizasyonlar, septal (veya medial) ve lateral mitral annulustur. Genellikle lateral annulustan ölçülen E' (normalde > 15 cm/sn), medialden ölçülenden (normalde > 10 cm/sn) daha yüksektir (23).

Mitral annulusun atriyal kontraksiyon ile aynı zamanda olan geç diyastolik hızı (A') aynı mitral A dalgası gibi diyastolik disfonksiyonun erken döneminde artış gösterir. Atriyal fonksiyon bozukluğunda ise A' hızında azalma gözlenir. Ayrıca, A' hızı, sol atriyum fonksiyonu ile korelasyon göstermektedir (23).

2.2.3.1.2. Sol Ventrikül Dolum Basıncı Tahmini

SolV dolum basınçları 2 boyutlu veya Doppler ekokardiyografi ile doğru bir şekilde tahmin edilebilir.

Mitral akımın erken diyastolik hızının (E) deselerasyon zamanı (DT), solV EF %35'in altında olan hastalarda pulmoner kapiller kama basıncı (PCWP) ile ters korelasyon gösterir. Dt, 130 msn'den daha kısa ise genellikle PCWP 20 mmHg'nın üstündedir. Bununla birlikte normal ejeksiyon fraksiyonu ve atriyal fibrilasyonu olan hastalarda DT tek başına doğru tahminde bulundurmaz. Bozulmuş relaksasyonu olan hastalarda E' hızı azalır. E', ön-yük değişikliklerinden mitral akım E hızına göre daha az etkilenir. Bu nedenle mitral akım erken diyastolik hızı (E) ile mitral annulus erken diyastolik hızı (E') arasındaki oran (E/E'), PCWP yükseldikçe artış gösterir. E/E' oranının lateral annülüsten ölçümlerde 10 üzeri, medial annülüsten ölçümlerde 15 üzeri olduğunda PCWP' nin 20 mmHg'dan büyük olduğu gösterilmiştir (41).

2.2.3.1.3. Prognozu Gösterme

E/E' oranı ile solV dolum basınçları tahmin edilebilir. Yüksek solV dolum basınçlarının yüksek oranda morbidite ve mortaliteye yol açması nedeniyle, artmış E/E' oranı bize hastalıkta kötü prognozu işaret edebilmektedir (23).

E' değeri aynı zamanda tek başına klinik seyir hakkında fikir veren iyi bir göstergedir. Çeşitli klinik durumlarda E' değeri 5 cm/sn' den küçük olan hastalar E' değeri 5 cm/sn üstünde olanlara göre daha yüksek mortaliteye sahiptir (23).

2.2.3.1.4. Bölgesel ve Global Sistolik Fonksiyonların Değerlendirilmesi

Pulsed wave doku Doppler ile sistolde ardışık iki dalga elde edilir. Bunlar isovolümetrik kontraksiyon ve ejeksiyon fazında oluşan dalgalardır. İsovolümetrik kontraksiyon fazında düşük hızlı, çok kısa süreli, unifazik veya bifazik bir dalga görüntülenir. Bu dalga kalbin rotasyonel hareketi ile izah edilmektedir. Çünkü isovolümetrik kontraksiyon sırasında ventrikül volümü sabittir ve miyokart uzun eksen veya kısa eksen boyunca hareket etmemektedir. Ventrikül içi basıncın arttığı bu fazda, kalp rotasyonel hareket eder. İsovolümetrik kontraksiyon doku Doppler ile bölgesel olarak değerlendirildiği için "bölgesel isovolümetrik kontraksiyon" olarak ifade edilir (42).

İkinci olarak, ejeksiyon fazında apikal incelemede pozitif bir dalga kaydedilir. Bu sistolik dalga (S') semilüner kapakların açılmasıyla başlar ve ikinci kalp sesinden önce, yani semilüner kapakların kapanmasından önce sonlanır.

Mitral annulusun M-mode ekokardiyografi ile ölçülen longitudinal hareketi gibi; doku Doppler ile ölçülen sistolik annuler hızın da (S'), sol ventrikül global sistolik fonksiyonunu yansıttığı ortaya konmuştur (43).

Mitral annulusun sistolik hareketinin boyutu, solV sistolik fonksiyonu ve atım hacmi ile koreledir. Mitral annulusun sistolik hızı (S') normalde 6 cm/sn' den fazladır. Mitral annulusun doku Doppler görüntülemesi, solV global sistolik ve diyastolik fonksiyonları hakkında fikir vermekle birlikte, farklı solV segmentlerine DDG uygulamasıyla segmenter veya bölgesel sistolik fonksiyonlar da değerlendirilebilmektedir (23).

İskemik kalp hastalıklarında, bölgesel sistolik disfonksiyon, doku Doppler ile belirlenebilir. S' hızı infarkt alanlarında daha düşük saptanmıştır. İskemik segmentlerde de S' değerleri kontrollere göre daha düşük bulunmuştur. Dilate kardiyomiyopati, hipertrofik kardiyomiyopati, valvüler kalp

hastalığı veya hipertansif kalp hastalığı bulunan hastalarda da S' değerleri düşük bulunmuştur (43).

2.2.3.1.5. Doku Hız Gradiyentleri

DDG, komşu miyokardiyal dokuların hızları arasındaki farkı (hız gradiyenti) ölçebilmektedir. Böylece miyokardın canlılığı ve deformasyonu (strain) incelenebilir. Ayrıca, DDG ventriküler dissenkroninin değerlendirilmesinde de kullanılabilmektedir (23).

2.2.3.1.6. Kardiyak Zaman Süreleri

Kardiyak zaman süreleri, miyositer mekanizma ve fonksiyonlar tarafından hatasız şekilde düzenlenmektedir. Bu intervaller kardiyak fonksiyonun iyi bir ölçütüdür ve DDG miyokardiyal olayların zamanlamasının tespiti için uygun bir yöntemdir (23).

2.2.3.1.7. Duvar Kalınlıklarının Değerlendirilmesi

Ventrikül duvarı çeşitli nedenlere bağlı olarak kalınlaşabilir. Bunlar arasında solV hipertrofisi, hipertrofik kardiyomiyopati, infiltratif kardiyomiyopati, restriktif kardiyomiyopati ve sporcu kalbi gibi durumlar sayılabilir. DDG ile miyokardiyal relaksasyonun değerlendirilmesi, normal sporcu kalbi ile diğer hastalıklara bağlı miyokardiyal relaksasyon bozukluğunun ayırt edilmesini sağlamaktadır (23).

2.2.4. Diyastolik Fonksiyonların Ekokardiyografik Değerlendirilmesi

Normal diyastolik fonksiyon, istirahat ve egzersiz süresince ventriküllerin normal basınç değerlerinde, yeterli miktarda dolmasını sağlar. Frank - Starling mekanizmasına göre yeterli miktarda diyastolik doluş, normal atım hacmini sağlamaktadır.

Diyastol, enerji bağımlı bir olay olan miyokardiyal relaksasyonla başlar. Relaksasyon, erken diyastol döneminde sol ventrikül içinde hızlı bir şekilde basınç azalmasına neden olmaktadır. Aktif miyokardiyal relaksasyon ile sol ventrikül basıncı sol atriyum basıncının altına düşer ve mitral kapak açılır, erken diyastolik doluş başlar. Normalde erken diyastolik doluşun yönlendirici gücünün esas belirleyicileri, elastik recoil ve sol ventrikülün normal relaksasyonudur. Sol ventrikül doluşunun yaklaşık %80'i bu fazda gerçekleşmektedir. Hızlı doluşun sonucunda solV basıncı artar ve solA basıncını geçer. Bu pozitif yönlendirici gücün kaybı, mitral giriş akımının azalması ile sonuçlanır.

Geç diyastolde gerçekleşen atriyal kontraksiyon ile pozitif transmitral basınç gradiyenti ve akım hızı, tekrar sağlanır. Böylece normal kişilerde, solV doluşunun %15-20'si karşılanır.

Transmitral basınç gradiyentlerinin değişimi, mitral giriş Doppler velositeleri ile doğru bir şekilde gösterilir. Bu velositeler, diyastol sırasında solV - solA arasındaki basınçların ilişkisini yansıtmaktadır.

Mitral annulusun longitudinal hareketi, miyokardiyal relaksasyonun hızını yansıtmaktadır. Doku Doppler görüntüleme ile mitral annulus hızınıın kaydedilebilmesi ve DDG diyastolik fonksiyonun ekokardiyografik olarak değerlendirilmesinde esas kriter haline gelmiştir (23).

SolV'ün erken ve geç diyastolde doluşunun oranı, elastic recoil, miyokardiyal relaksasyon hızı, odacık kompliyansı ve solA basıncına bağlıdır. Kalp hastalıklarında bu değişkenlerin durumu, hastalığın seyri esnasındaki

etkileşime, bazal diyastolik özelliklere ve solV hacmine bağlıdır. Bu çeşitli faktörlerden gelişen transmitral basınç gradiyenti sonucunda solV doluş paterni ortaya çıkar.

Birçok hastada, solV diyastolik doluş paterni 2 boyutlu ekokardiyografi ve mitral içe akım kayıtlarıyla tespit edilebilir. Bununla birlikte diyastolik doluşun tam değerlendirilmesi ve doluş basınçlarının tahmini için DDG de gereklidir (23).

2.2.4.1. Diyastolik Fonksiyon Değerlendirilmesinde Mitral Akım Hızlarının Ölçümü

Mitral akımın PW Doppler trasesi genellikle apikal dört ya da iki boşluk penceresinden elde edilir. Örneklem volümünün, mitral annuler çizginin bir santimetre üstündeki mitral yaprak uçlarına denk gelen noktaya konması tercih edilir.

Sinüs ritmindeki normal bir kalpte, diyastol boyunca iki belirgin velosite piki kaydedilir. Akım, mitral kapağın açılması ile başlar. Erken diyastol sırasında kan akımı hızlanarak pik hıza ulaşır, sonra taban değere iner. Bu ilk velosite dalgasının kapsadığı periyoda erken diyastolik dolum periyodu (E) denir. Bu periyodu, diyastazis denen sıfıra yakın hızdaki periyod izler. Daha sonra atrium sistolüne karşılık gelen, geç bir diyastolik akım periyodu (A) velosite artışı ve azalışı oluşur (44).

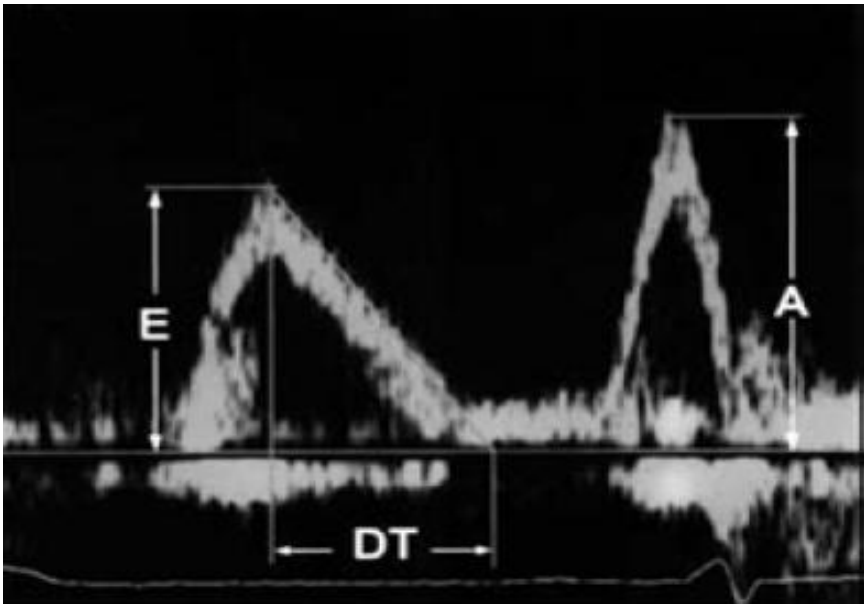
Diyastolik doluş sıklıkla mitral pik akım hızları olan erken hızlı doluş velositesi (E), geç doluş velositesi (A) ve E/A oranı göz önüne alınarak sınıflandırılmaktadır. E ve A hızlarının güvenilir olması için Doppler hız kayıtlarının doğru bir şekilde yapılması gereklidir.

Mitral akım PW Doppler örneğinin, bazı fizyolojik değişkenlerden etkilendiği gösterilmiştir. Yaşın ilerlemesi ile sol ventrikül gevşeme hızı azalır, E/A oranı azalır ve deselerasyon zamanı (DT) uzar. Solunumun mitral akım

üzerine başlıca etkisi, inspiryumda ön yükün azalması ile E dalga velositesinde azalmaya neden olmasıdır. Bu nedenle kayıtların, ekspiryumun sonunda alınması gereklidir.

Kalp atım sayısının artması ile E dalga velositesinde azalma, A dalga velositesinde artma görülür. Kalp hızının 100/dk üstüne çıktığı durumlarda, E ve A dalgalarında kaynaşma görülür. PR aralığının 250 msn'nin üzerine çıktığı durumlarda, E akım velositesinde azalma ve A akım velositesinde artma olur. Ön yükün azalması ile (nitrogliserin infüzyonu ve valsalva manevrasında olduğu gibi) E akım velositesinde azalma görülür. A akım velositesi aynı kalır ya da minimal artar. Ön yükün artması ile (tuzlu su verilmesi, ayakların kaldırılması gibi) E dalga velositesinde, A dalga velositesine oranla daha fazla artış gözlenir. Ard yükün artışı, sol ventrikül doluş basıncını arttırdığından, ön yükün artışı ile benzer değişikliğe neden olur (45).

Diyastolik patern daha ayrıntılı olarak, Deselerasyon Zamanına (DT) göre incelenebilir. Deselerasyon zamanı, E dalgasının pik noktasından bazal çizgi ile buluştuğu noktaya kadar geçen süredir (Şekil 2.3).



Şekil 2.3. Relaksasyon anormalliği olan bir hastada mitral akım erken ve geç diyastolik hızları ve deselerasyon zamanı

Gevşeme (relaksasyon) anormalliği olan hastalarda, DT uzamış olarak saptanır çünkü solV basıncı orta ve geç diyastol dönemine kadar azalmaya devam eder, solA ve solV basınçlarının eşitlenmesi uzun zaman alır. Sağlıklı genç bireylerde kuvvetli solV relaksasyonu ve elastic recoil'e bağlı hızlı doluş sonucunda DT kısalır. SolV kompliyansının azaldığı durumlarda ise DT uzamaktadır.

İzovolumetrik relaksasyon zamanı (IVRT), aort kapağının kapanmasından mitral kapak açılmasına kadar geçen süre olarak tanımlanmaktadır. IVRT ölçümü için mitral yaprakçık uçlarına örnek hacim yerleştirilir. Transduserin yönü aort kapağının kapanması bazal çizginin alt ve üstünde belirene kadar solV çıkışına doğru yönlendirilir. Genellikle deselerasyon zamanına paralel olarak, anormal relaksasyon da IVRT uzamakta iken solV doluş basınçları arttığında ise kısalmaktadır (23).

Atriyal kontraksiyon ile gelişen mitral akımın süresi, solV diyastol sonu basıncını tahmin etmede yararlıdır. Çünkü yüksek solV diyastol sonu basınç değerlerinde bu süre kısalmaktadır.

Bozulmuş relaksasyon ile birlikte hafif-orta derecede artmış solV doluş basıncı olan hastalarda mitral akım paterni normal doluş paterni şeklinde gözlenebilir. Bunun nedeni miyokardiyal relaksasyonun ve artmış doluş basınçlarının mitral akım üzerinde ters etkilerinin bulunmasından kaynaklanmaktadır. Orta derecede diyastolik disfonksiyon nedeni ile normal olarak izlenen doluş paternine psödonormalize mitral akım paterni denilmektedir. Normal görünümlü mitral akımın psödonormalize patern olarak isimlendirilebilmesi için bozulmuş relaksasyonun veya artmış doluş basıncının varlığı gösterilmelidir (23).

2.2.4.2. Diyastolik Fonksiyon Değerlendirilmesinde Mitral Annulus Velositelerinin Ölçümü

Mitral annulus hareketleri M mod ekokardiyografi ile değerlendirilebilmekle birlikte, bir başka değerlendirme yöntemi DDG ile mitral annulus longitudinal velositelerinin kayıt edilmesidir. Bu velositeler, apikal dört boşluk görüntüsünde mitral annulusun medial veya lateral kısmına 2-5 mm örnek hacmin yerleştirilmesiyle ölçülmektedir. Sistolik (S'), erken diyastolik (E') ve geç diyastolik (A') velositeler kayıt edilir. İlave olarak izovolumetrik ve mid-diyastolik velositeler de kayıt edilebilir (23).

E' velositesi, diyastolik doluş paternlerinin sınıflandırılması ve doluş basınçlarının tahmininde önemli rol almaktadır. Ayrıca konstriktif perikardit ve diğer miyokardiyal diyastolik kalp yetmezliklerinin ayırt edilmesinde yardımcı olmaktadır. A' velositesi üzerinde daha az çalışılmakla birlikte, solA fonksiyonu ile korele olduğu gösterilmiştir.

E' velositesi miyokardiyumun gevşemesini yansıtmaktadır. Normal kişilerde, egzersiz veya ön-yükün artışı gibi transmitral gradiyentin arttığı durumlarda E' dalgası artış göstermektedir. Buna karşın bozulmuş miyokardiyal relaksasyonu olan hastalarda E' velositesi azalır ve ön-yük artışında normal şahıslardaki olan kadar artış göstermez. Bu nedenle E' velositesindeki azalma diyastolik disfonksiyonun en erken gelişen göstergesidir (23).

E' velositesinde yaşla birlikte azalma gözlenmektedir, hatta mitral E dalgasının azalmasından bile önce gerçekleşmektedir. E' velositesinin düşük olması, yüksek doluş basınçlarından dolayı mitral E velositesinin yüksek olması neticesinde elde edilen E/E' oranı, solV doluş basıncı ve pulmoner kapiller kama basıncı ile korelasyon göstermektedir (23).

2.2.4.3. Diyastolik Fonksiyon Değerlendirilmesinde Sol Atriyum Hacim Ölçümü

Sol atrium, pulmoner venler ile solV arasındaki bağlantıyı sağlar ve solV diyastolik doluşunu yansıtmaktadır. SolA çapı parasternal uzun eksen görüntülerinden sistol sonunda ölçülür. M-mod değerlendirmede ise posterior aortik duvarın kenarından solA'un posterior sınırına kadar olan mesafe ölçülür. Diyastolik fonksiyonun değerlendirilmesinde solA hacmi yardımcı olmaktadır, tamamen normal solA hacmi klinik olarak önemli bir diyastolik disfonksiyon olmadığını işaret etmektedir. Diyastolik disfonksiyon ilerledikçe, solA büyüklüğü ve hacminin arttığı gösterilmiştir. SolA büyüklüğü ve hacmi ile solA basıncı diyastolik fonksiyon ve prognozun önemli bir belirleyicisidir. Deneysel çalışmalarda kalp yetersizliğinde, solA çapının atriyal yeniden şekillenme ile progresif bir artış gösterdiği tespit edilmiştir. solA'un mekanik olarak gerilmesi miyositlerde hipertrofiye yol açmakta ve bunun sonucunda gelişen fibrozisle, atriyal fibrilasyon gelişimini kolaylaştıran ortam oluşturmaktadır (23).

Mitral akım velosite değişiklikleri anlık doluş basınç değişikliklerini yansıtırken, solA hacmi uzun süredir var olan diyastolik disfonksiyonu yansıtmaktadır. Bununla birlikte solA hacmi, atriyal fibrilasyon, kalp yetersizliği, inme ve ölüm gibi gelişebilecek kardiyovasküler olayları öngördürmektedir. Artmış solA hacmi ile birlikte normal mitral akım velositesi sıklıkla pseudonormalize paterni göstermektedir.

2.2.4.4. Diyastolik Disfonksiyonun Derecelendirilmesi (Diyastolik Doluş Paterni)

Mitral giriş akım örneklerinin PW Doppler ile kaydı ile diyastolik doluş patternleri oluşur. Kardiyak hastalıkların çoğunda diyastolik disfonksiyon, bozulmuş relaksasyon şeklinde başlamaktadır. Hastalığın biraz daha ileri safhasında, sol atriyumda hafif-orta basınç artışı olmaktadır ve bu durumda

mitral giriş akım velositesi, normal doluş patternine benzer bir görünüm sergilemektedir (psödonormalize patern).

SolV kompliansında daha fazla düşüş ve solA basıncında daha fazla artış meydana geldiğinde, diyastolik doluş restriktif hale gelir. Restriktif doluşa sahip hastaların büyük bir kısmı semptomatiktir ve tedaviyle restriktif paterni geriye dönenlerin dışında hastalar kötü prognoza sahiptir (46).

Diyastolik Disfonksiyon Derecelendirmesi:

I.derece: Normal doluş basıncına sahip bozulmuş relaksasyon paterni

Ia: Artmış doluş basıncına sahip bozulmuş relaksasyon paterni

II.derece: Psödonormalize patern

III.derece: Geri dönüşümlü restriktif patern

IV.derece: Geri dönüşümsüz restriktif patern

2.2.4.4.1. Normal Diyastolik Doluş Paterni:

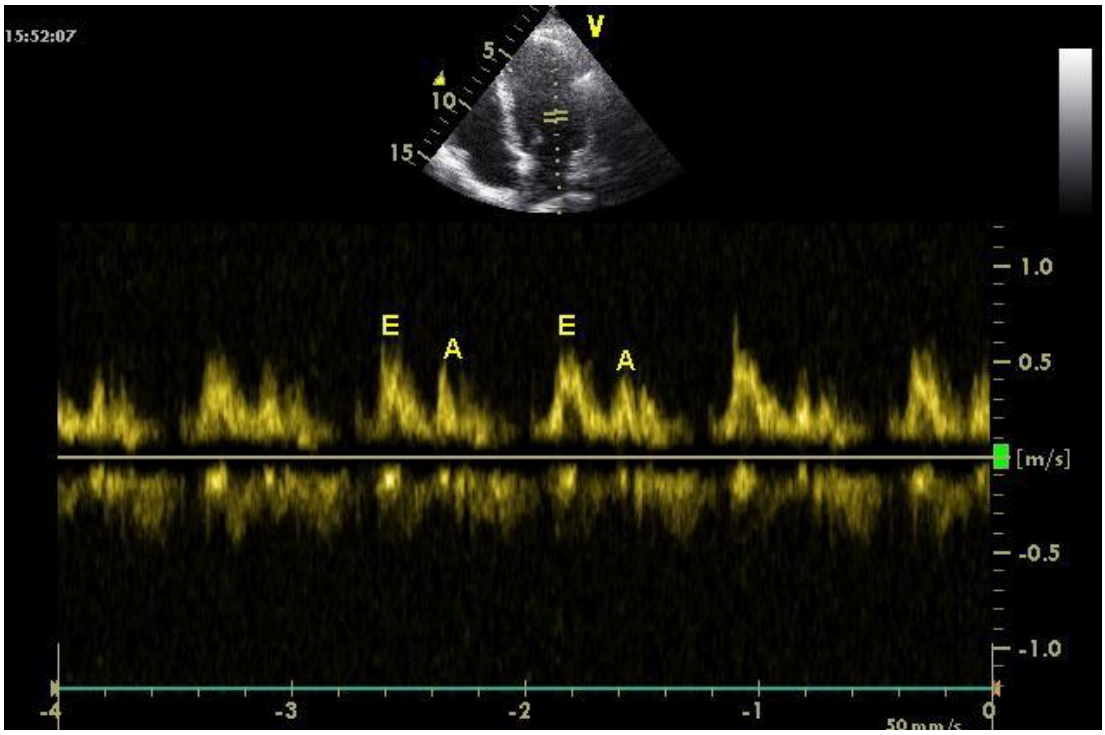
Miyokardiyumun relaksasyon ve kompliyans oranları yaşla birlikte değişmektedir. Bu nedenle farklı yaş gruplarında farklı diyastolik doluş paternleri beklenmektedir.

Genellikle E/A >1, Deselerasyon Zamanı (DT) 200 ± 40 msn'dir.

Normal genç bireylerde, solV elastikiyeti çok güçlü ve miyokardiyal relaksasyon normaldir. Bunun sonucunda solV doluşunun büyük kısmı erken dyastolik doluş döneminde, sadece çok küçük bir kısmı atriyal kontraksiyon döneminde olmaktadır. Bu nedenle genellikle E/A 1.5 veya üstü; DT 160-230 msn arasında, E' 10 cm/sn ve üstü, E/E' 8'den küçüktür.

Yaşla birlikte miyokardiyal relaksasyon oranı ve elastikiyeti azalmaktadır. Bunun sonucunda solV basınçlarında düşüş ve doluş

yavaşlar. Normal solA basıncında, solV ve solA arasındaki basınç geçişi daha yavaş olmaktadır ve erken transmitral basınç gradienti azalmaktadır. Bu sebeple yaşla birlikte IVRT uzar ve E velositesi azalır. Erken diyastolik doluşun gecikmesi, solV ve solA arasındaki basınç eşitlenmesini geciktirerek, DT süresini uzatmaktadır. Erken solV doluşunun azalmasından ötürü, solV doluşunda atriyal katkının önemi artmaktadır. Bunun sonucunda A dalgası velositesi yaşla birlikte artış gösterir.65 yaşında, E velositesi A velositesine yaklaşır ve 70 yaşın üstündeki bireylerde E/A oranı genellikle 1 den küçüktür (23).



Şekil 2.4. Normal diyastolik doluş paterni

2.2.4.4.2. I.Derece Diyastolik Disfonksiyon (Bozulmuş Miyokardiyal Relaksasyon)

Kardiyak hastalıkların neredeyse tümünde, diyastolik doluşun başlangıç anormalliği, yavaşlamış miyokardiyal relaksasyon şeklindedir.

Bozulmuş relaksasyona yol açan kardiyak hastalıklar içinde solV hipertrofisi, hipertrofik kardiyomiyopati, miyokart iskemisi ve infarkt bulunmaktadır.

IVRT uzar, mitral E velositesi azalır, A velositesi artar, bunun sonucunda E/A oranı 1'den düşük olur ve DT uzar.

Tarif edilen mitral giriş akım velosite paterni olan hastaların çoğunda diyastolik doluş basıncı artış gösterme, E' genellikle 7 cm/sn' den düşüktür ve E/E' oranı 8 veya daha azdır. Bu hastaların bir alt grubunda E/A oranı 1'den küçük olması ile birlikte E/E' oranı 15'den büyüktür. Bu patern, evre Ia diyastolik disfonksiyon olarak ifade edilmektedir, tipik 1. derece diyastolik disfonksiyonunda doluş basıncının arttığını vurgulamak için kullanılmaktadır (23).

2.2.4.4.3. II. derece Diyastolik Disfonksiyon (Psödonormal Patern)

Diyastolik fonksiyonda kötüye gidiş sürerken, mitral giriş akım paterni normal diyastolik doluş paternine benzemeye başlar. E/A oranı 1-1,5 arasında olur, DT 160-220 msn olarak ölçülen normal değerlerine döner.

Psödonormal mitral giriş akımı paterni olarak tanımlanan bu durum orta derecede diyastolik disfonksiyon varlığını göstermektedir (23).

Psödonormalize patern aşağıdaki hususlar göz önüne alınarak normal doluş paterninden ayırt edilebilmektedir:

1- Bozulmuş miyokardiyal relaksasyonu göstermek için psödonormalize paterni tanımanın en iyi yolu, E' nün 7 cm/sn'den küçük ve E/E' nün 15'den büyük (artmış doluş basıncı) olmasıdır.

2- Artmış duvar kalınlığı ile birlikte sistolik disfonksiyonu olan hastalarda bozulmuş relaksasyon beklenmektedir. Bu hastalarda normal E/A oranı, artmış solA basıncına işaret etmektedir. Böylece anormal relaksasyon maskelenir.

3- Hastanın oturtulması, valsalva manevrasının uygulatılması veya

dilaltı nitrogliserin verilmesi sonucunda ön yükün azalması ile sol ventrikülün bozulmuş relaksasyonu açığa çıkartabilir. E/A oranı 0,5 veya altına düşer.

4- Psödonormal paternde, kısa PR intervali olmaksızın mitral A dalgasını süresinde kısalma izlenmektedir.

2.2.4.4.4. III.ve IV.derece Diyastolik Disfonksiyon (Restriktif doluş)

Restriktif diyastolik doluş ifadesi veya restriktif fizyoloji, restriktif kardiyomiyopatiden ayırt edilmelidir. Restriktif fizyoloji, herhangi bir kardiyak anormallik veya solV kompliyansının azalıp solA basıncının belirgin arttığı durumlarda izlenebilir. Bu duruma örnek olarak, dekompanse konjestif sistolik kalp yetmezliği, ileri restriktif kardiyomiyopati, ciddi koroner arter hastalığı, akut ciddi aort yetmezliği ve konstriktif perikardit verilebilir.

SolA basıncında artış sonucunda mitral kapak daha erken kapanır, IVRT kısalır ve başlangıç transmitral gradiyenti artış gösterir (yüksek E velositesi). Kompliyansı olmayan solV'deki erken diyastolik doluş, erken solV diyastolik basıncında hızlı artışa neden olur ve solV - solA basınçlarında hızlı eşitlenme ile DT kısalır. Atriyal kontraksiyon solA basıncını arttırır ancak solV basıncı daha hızlı arttığından A velositesi ve süresi kısalır. SolV diyastolik basıncı önemli derecede arttığında, mid-diyastol veya atriyal relaksasyon sırasında diyastolik mitral yetmezlik gelişebilir. Bu nedenle restriktif fizyoloji E velositesinin artması, A velositesinin azalması ve kısa DT (< 160 msn) ile karakterizedir. Tipik olarak E/A oranı 2'den fazladır.

Restriktif doluşu olan hastalarda miyokardiyal relaksasyon anormalliği mevcuttur. Ancak solV kompliyansının azalıp solA basıncının artması relaksasyon anormalliğini maskelemektedir. Miyokardiyal relaksasyonun bozulmuş olmasından ötürü, mitral annulus E' azalmış (<7 cm/sn) bulunur. E/E' çoğunlukla 15'ten büyüktür. Restriktif doluş paterni, valsalva manevrasıyla 1. veya 2. evre paterne dönebilir. Bu yüksek doluş basıncının geri dönüşümlü olduğuna işaret eder.

Buna karşın restriktif doluş paterni valsalva manevrası ile değişmese bile, geri dönüşümlü olmadığı net söylenemez,hasta manevrayı yeterli yapamamış olabilir veya doluş basınçları manevra ile değişmeyecek kadar yüksek olabilir. Normal doluş basınçlarında dahi kalıcı restriktif paternin objektif kanıtları olduğu zaman, diyastolik doluş, 'geri dönüşümsüz restriktif ' olarak sınıflandırılır (23).

2.2.5. Sistolik Fonksiyonların Ekokardiyografik Olarak Değerlendirilmesi

Kardiyak boşlukların boyutlarının ölçülmesi ve sistolik fonksiyonlarının değerlendirilmesi, ekokardiyografik incelemenin önemli kısımlarını oluşturmaktadır.

Sol ventrikül sistolik fonksiyonlarının bilinmesi koroner arter hastalığı, miyokart ve kapak hastalıklarının tanısı, tedavinin belirlenmesi ve cerrahi tedavi zamanlaması ile prognoz tayininde oldukça önemlidir. 2 boyutlu ekokardiyografi ile endokardiyal sınır ve ventriküler duvarların kalınlaşması görüntülenebilmesi nedeni ile global ve bölgesel ventriküler sistolik fonksiyonlar değerlendirilebilmektedir (23).

Doppler tekniği ile hacim ve akım hızı ölçümleri ile hemodinamik bilgiler elde edilmektedir. DDG, strain ve strain hızı tayinleri ile segmenter sistolik fonksiyonlar hakkında daha ayrıntılı bilgi sağlanabilir.

Kalbin sistolik fonksiyonunun değerlendirilmesini sağlayan pek çok ekokardiyografik değişken vardır. Bunların arasında fraksiyonel kısalma, ejeksiyon fraksiyonu, atım hacmi, kardyak indeks, mitral anülüs ve miyokardiyumun sistolik doku velositesi, doku tracking ve bölgesel duvar hareket analizi bulunmaktadır (23).

2.2.5.1. Fraksiyonel Kısalma

Fraksiyonel kısalma, her bir solV kontraksiyonunda solV çaplarının değişim yüzdesidir.

$$FK: \quad \frac{SolV.DSÇ - SolV.SSÇ}{SolV.DSÇ} x\%100$$

(SolV.DSÇ: Sol ventrikül diyastol sonu çapı, SolV.SSÇ: Sol ventrikül sistol sonu çapı, FK: Fraksiyonel kısalma)

2.2.5.2. Ejeksiyon Fraksiyonu

SolV EF, global solV fonksiyonu için en sık kullanılan ifadedir. Diyastol sonu hacminin ne kadarının ejeksiyona uğradığını veya her kontraksiyonda solV'den ne kadar kanın pompalandığını basit bir şekilde ölçmektedir. Bununla birlikte bu basit ölçüm neredeyse tüm kardiyak durumlar için klinik gidişi gösteren güçlü bir göstergedir. İntrakardiyak defibrilatör veya biventriküler pacing dahil olmak üzere optimal tedavi stratejisini belirlemede de kullanılır. Sıklıkla solV EF, solV'ün 2 boyutlu ekokardiyografik görüntülerinden görsel olarak kararlaştırılır. Ancak bu görsel değerlendirme gözlemciler arasında değişiklik gösterebilir. Bu nedenle solV EF, volumetrik ölçümler kullanılarak daha objektif olarak değerlendirilmelidir. Nicel olarak solV EF'si M-Mod, 2 boyutlu ve 3 boyutlu ekokardiyografi ile hesaplanabilmektedir. SolV çaplarının M-Mod kaydı, mid-ventriküler papiller kas seviyesinden yapılır ve solV EF aşağıda belirtildiği şekliyle hesaplanır (23).

SolV. EF: (%∆ D²)+([1-∆ D²] [%∆L])

$$\%\Delta\ D^2: \frac{SoVED^2 - SoVES^2}{SoVED^2 x} \%100$$

%∆ D² = Minör aksın karesinin fraksiyonel kısalması
%∆ L = Uzun aksın fraksiyonel kısalması olup, apikal kontraksiyon ile ilişkilidir.

Tüm sistolik kontraksiyon boyunca apikal uzun eksen çapı aynı kaldığı varsayılır ise alan değişikliğinin yüzdesi veya fraksiyonel alan değişikliği, volüm değişiklik yüzdesine eşittir. Apikal uzun eksen, sistol esnasında %10-15 kısaldığından ikinci bileşen ‘‘apikal düzeltme faktörü’’ ilave edilir. Bu faktör, apeksin kontraktilitesine göre değişmektedir.

SolV EF, tercihen 2 boyutlu ve 3 boyutlu hacim ölçümlerinden hesaplanmaktadır. Buna karşın solV'nin 2D ekokardiyografik görüntülerinden solV hacminin ölçümü için birkaç farklı yöntem bulunmaktadır. “Disk summation” veya “biplane simpson” olarak isimlendirilen yöntem en sık kullanılandır. Bir veya iki ortogonal apikal pencereden solV endokardiyal sınırı tespit edilip, ventrikül uzun eksen boyunca disklere bölünür. Disklerin hacim toplamı ise ventrikül içi hacmi verir. Burada önemli nokta, trabekülasyonların değil gerçek endokardiyal sınırın tespit edilmesidir. Trabekülasyonlar ve papiller kaslar solV duvarına ait olarak değil, solV kavitesinin bir parçası olarak kabul edilmelidir.

Uniform bir kontraktilite durumunda, tek plan ile hesaplanan solV hacim değerleri biplan simpson yöntemi ile elde edilen değerlere çok yakın olmaktadır. Buna karşın sol ventrikül bölgesel duvar anormalliklerinde, solV hacmini hesaplamak için biplan Simpson yöntemi tercih edilmelidir (23).

3 boyutlu ekokardiyografiyle solV hacmi daha güvenilir ve doğru ölçülmektedir.

2.2.5.3. Atım Hacmi ve Kardiyak İndeks

Atım hacmi, çeşitli faktörler tarafından belirlendiğinden, sistolik fonksiyonun gerçek bir göstergesi değildir. Yine de, birçok faktörün etkileşmesinin son ürünü olarak her bir kardiyak siklusta atılan kan hacminin miktarını tespit ettiğinden kardiyak hastalığın tanı ve tedavisinde kullanılan önemli bir kriterdir.

Atım hacmi, biplan simpson metodu ile elde edilen sol ventrikül diyastol sonu hacminden sistol sonu hacminin çıkarılmasıyla hesaplanabilir. Bu, eğer kapak yetmezliği yok ise sol ventrikül çıkış yolundan geçen atım hacmine eşittir. Eğer mitral yetmezlik var ise atım hacminin hesaplanması için regürjitan hacim değerinin çıkarılması gerekir (23).

Kardiyak debi, atım hacminin kalp hızı ile çarpımına eşittir. Kardiyak indeks, kardiyak debinin vücut yüzey alanına bölünmesi ile elde edilir.

2.2.5.4. Miyokardiyal Doku veya Mitral Annulusun Sistolik Velositesi

Doku Doppler görüntüleme, miyokart dokusunun hızını kayıt eder. Mitral annulusun sistolik komponenti (S')'nün prognozu gösteren iyi bir gösterge olduğu bilinmektedir.

Mitral annulusun sistolik hareketinin boyutu, solV sistolik fonksiyonu, solV EF ve atım hacmi ile koreledir. S´ normalde 6cm/sn'den fazladır. Mitral annulusun doku Doppler görüntülemesi solV'ün global sistolik ve diyastolik fonksiyonları hakkında fikir vermekle birlikte, farklı solV segmentlerine doku Doppler uygulaması ile segmental veya bölgesel fonksiyonlar değerlendirilebilir. Bunu yaparken doku Dopplerin örnek hacmi (2-5 mm), ilgilenilen bölgenin üzerine yerleştirilir (23).

2.2.5.5. Strain ve Strain Hızı

Konvansiyonel ekokardiyografi ile sol V miyokardının hareketi ve bölgesel fonksiyonu analiz edilebilmekle birlikte, duvar hareketinin değerlendirilmesi uygulayıcı bağımlı olup bu yöntemle, miyokardın sadece radiyal kontraktilitesi sınırlı düzeyde değerlendirilebilmektedir. Son zamanlarda geliştirilen deformasyon görüntüleme teknikleri ile miyokardın

global ve bölgesel fonksiyonlar daha kapsamlı ve doğru şekilde incelenebilmektedir. Miyokardiyal hızlar, doku Doppler inceleme ile değerlendirilirken, hareketin dönüştürülmesi veya miyokardın gerilimine bağlı olarak, olduğundan daha fazla veya az ölçülebilir. Bu kısıtlılık gerçek miyokardiyal deformasyonun strain ve strain hızı ile ölçülmesiyle aşılabilir. Miyokardın kontraksiyon fonksiyonunu belirlemek için kullanılan duvar hareketi ve duvar deformasyonunun ayrımını iyi bilmek gerekir. Hız ve yer değiştirme duvar hareketini yansıtırken, strain ve strain hızı duvardaki deformasyonu tanımlamaktadır (47).

Normalde, solV miyokardında uzun eksen boyunca bazal segmentlerde, en yüksek doku hızları kaydedilir. Bazalden apekse doğru gidildikçe doku hızları azalır. Aynı kalp siklusu içinde bazalden apekse doğru miyokart segmentlerinin hareketinin farklı hızlarda ve miktarlarda olması sonucunda solV kasılıp gevşerken deforme olmaktadır. Miyokardın deformasyonu ekokardiyografide strain terimi ile tanımlanır. Strain, bir cisme uygulanan yük sonucunda cismin orijinal boyutunda oluşan göreceli deformasyon miktarını ifade eder.

Bir kalp siklusunda, sol V miyokardında deformasyon üç düzlemde oluşur. Sistolde longitudinal eksende kısalma, radiyal eksende kalınlaşma, sirkumferansiyel eksende kısalma kaydedilir. Miyokardiyal kontraksiyon sırasında bir duvarda kalınlaşma ile birlikte kısalma da meydana geldiğinden tüm parametreler miyokardın kasılma fonksiyonunun değerlendirilmesinde önemlidir (8, 48, 49).

Strain ve strain hızı için kısalma negatif değerlerle, uzama ise pozitif değerlerle ifade edilir.

Strain hızı: (Va-Vb) /d

Va – Vb: a ve b noktalarının anlık hızlarının farkı, d: bu iki nokta arasındaki mesafe

Strain(ε), miyokardiyal kontraksiyon ve gevşeme müddetince olan uzunluk değişiminin yüzdesidir ve yüzde ile ifade edilir.

$$\varepsilon = (L1-L0)/L0$$

$$=\Delta L/L0$$

L0: orijinal uzunluk, L1: final uzunluk, ∆L: uzunluklar arası değişim

Strain ekokardiyografi ile aşağıda görüldüğü şekilde elde edilir:

$$\varepsilon = \int_{t0}^{t} SH.dt$$

Strain(ε): başlangıç zamanında (*t*0) ve bitiş zamanındaki (t) anlık strain hızı (*SH)* değerlerinin bileşkesi

Günümüzde strain ve strain hızı (SH) görüntüleme yöntemi iki şekilde yapılmaktadır. Biri renkli doku Doppler görüntü içeriğinin işlenmesi, diğeri ise iki boyutlu gri skala görüntülerde benek takibi (speckle tracking) veya hız vektör görüntüleme yöntemleriyle kasılma ve gevşeme süresince doku yansımalarının takip edilmesidir (50).

2.2.5.5.1. Gri Skala Temelli Strain ve Strain Hızı

Benek takibi yöntemi, iki boyutlu görüntülerde miyokart hareketinin değişik düzlemlerde analiz edilmesidir. Miyokart dokusunda ultrason dalgalarının yansıması, dağılması ve engellenmesi neticesinde noktalı bir görüntü meydana gelir.

Benek takibi yönteminde miyokart dokusundaki ultrasonografik benekler, iki boyutlu gri skala görüntülerde kareden kareye takip edilerek, duvarın kalınlaşma, kısalma, bükülme ve rotasyon hareketleri

değerlendirilmektedir.

SolV miyokart iplikçiklerinin spiral yapısı sonucunda sistolik kontraksiyon, kompleks üç boyutlu bir torsiyon mekanizması ile gerçekleşir ve bu bükülmenin çözülmesi ile bir diyastolik gevşeme oluşmaktadır.

SolV miyokardiyumu, iki tabakadan oluşmaktadır. Subendokardiyal tabaka, sol ventrikül kavitesinin sağa doğru yönelmiş bir sarmal şeklinde çevrelerken, subepikardiyal tabaka ise solA doğru yönelmiş bir sarmal şeklinde çevreler. Sol ventrikül apeksinden bakıldığı zaman, apikal rotasyonun saat yönünün tersine, bazal rotasyonun saat yönünde olduğu görülür (23).

Benek takibi tekniğinde, yazılım programı tarafından segmentler arasına otomatik olarak yerleştirilen ilgi alanları sayesinde her bir segmentteki uzunluk değişimi ölçülerek segmentlerin straini ayrı ayrı hesaplanabilir. Ayrıca, tüm segmentlerin ortalama straini yani global strain belirlenebilir. Bu yöntemde ultrason ışını ile iki boyutlu duvar hareketi boyunca doku takibine olanak sağlandığı için açıdan bağımsız olarak strain ve SH ölçülebilmektedir. Ayrıca, benek takibi tekniğinde otomatik segmentasyon olduğundan ilgi alanındaki segmentin ölçümleri kolayca tekrarlanabilmektedir (50,51).

Bununla birlikte tekniğin başarısı büyük ölçüde kare hızı ve lateral çözünürlüğün iyi olmasına bağlıdır. Günümüz teknolojisinde BT tekniği için belirlenen kare hızı 50-70 kare/sn'dir (51). Yansıma kusurları, kontraksiyon sırasında kalbin kısmen kendi ekseni etrafında dönmesi ve translasyon etkileri gibi çeşitli faktörlerden dolayı kesitin iyi görüntülenememesi benek takibinde değişiklikler yaparak segmentin doğru takibini zorlaştırabilir. Bir segment doğru takip edilmediğinde o segmentin strain ve SH değerleri olduğundan daha düşük ölçülürken doğru takip edilen komşu segmentte olduğundan daha fazla strain ve SH değerlerinin bulunmasına neden olur (52).

Konvansiyonel 2D ekokardiyografi ile sol ventrikül miyokardının sadece radiyal kontraktilitesi kısmen görüntülenebilirken longitudinal ve sirkumferansiyel kontraktilitesi incelenememektedir. Halbuki, radiyal kontraktilite henüz bozulmadan longitudinal ve sirkumferansiyel eksende kasılma bozukluğu gelişebilir. Haliyle konvansiyonel ekokardiyografi ile tespit edilemeyen sol ventrikül bölgesel fonksiyon bozukluğu 2D strain görüntüleme tekniği ile erken evrede tespit edilebilir. Ayrıca, yarı otomatik ve nicel bir yöntem olmasından dolayı daha az deneyimle daha doğru bilgi verdiği düşünülmektedir (53).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMA PROTOKOLÜ

3.1.1. Hasta Alım ve Dışlanma Kriterleri

01 Ocak 2013 ile 30 Nisan 2013 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji ve Nöroloji Anabilim Dalı polikliniklerine, hipertansiyon tanısıyla veya kardiyak şikayetlerle başvurmuş, değerlendirmeleri neticesinde ekokardiyografi yapılmış ve eşlik eden Parkinson hastalığı tanısı olan hastaların verileri çalışmada kullanıldı. Aşağıda çalışmadan dışlanma kriterleri gösterilmiştir;

Dışlanma kriterleri:

1) 18 yaşından küçük olan hastalar

2) Kardiyak yan etkisi olduğu bilinen ergot derive dopamin agonistlerini (kabergolin ve pergolid) kullanan veya daha önce kullanmış hastalar

3) Kalp kapak hastalığı, koroner arter hastalığı, kardiyomiyopati, ritm bozukluğu gibi bilinen kardiyak hastalıkları olan kişiler

Çalışmamızda, daha önce herhangi bir kardiyak yan etkisi olduğu gösterilememiş ve kardiyak açıdan güvenli olduğu bilinen levodopa alan hastalar (16 hasta) birinci gruba; levodopa ve ergot derive olmayan dopamin agonisti pramipeksol kullananlar (8 hasta) ikinci gruba; levodopa ve ergot derive olmayan dopamin agonisti ropinirol kullananlar (9 hasta) üçüncü gruba alındı. Bu hastaların demografik verileri, konvansiyonel ekokardiyografik bulguları ve deformasyon ekokardiyografik verileri karşılaştırıldı.

3.1.2. Genel Değerlendirme ve Ölçümler

Çalışmaya dahil edilen hastaların dosya üzerinden incelemeleri ve veri kayıtları yapıldı. Hipertansiyon varlığı incelendi. HT varlığı SKB'nın ≥140 mmHg ve/veya DKB'nın ≥90 mmHg olması veya son iki haftadır antihipertansif ilaç kullanımı olarak tanımlandı. Parkinson hastalığı ile ilgili olarak hastalık tanı yılı, daha önce kullanmış oldukları ilaçlar, mevcut durumda kullandıkları ilaçlar kayıt edildi.

3.1.3. Ekokardiyografik İnceleme

Ekokardiyografik inceleme Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'na bağlı Ekokardiyografi laboratuarında General Elektrik marka ekokardiyografi cihazı (Vivid 7 Dimension, Vingmed Ultrasound AS, Horten, Norway) ile yapıldı. Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti'nin önerilerine uygun olarak sol lateral dekübit pozisyonda, parasternal uzun eksen kesitinde, mitral kapağın altındakİ kordalar seviyesinde M-mod ile solA ve aort çapları, SVDSÇ, SVSSÇ, diyastolik AD ve İVS kalınlıkları ölçüldü. Parasternal uzun eksen kesitinden mitral çadırlaşma alanı ölçüldü. Kapaklar renkli Doppler görüntüleme ile darlık ve yetmezlik açısından değerlendirildi.

Pulsed wave Doppler ekokardiyografik inceleme Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti önerilerine uygun olarak yapıldı. Apikal 4-boşluk görüntüde örneklem hacmi mitral kapakçıkların uç kısmına yerleştirilerek kapağa ait erken (E) ve geç (A) diyastolik akım hızları, deselerasyon zamanı ölçüldü, E/A oranları hesaplandı.

Ekokardiyografi cihazının doku Doppler fonksiyonu aktif hale getirilerek, apikal dört boşluk görüntüde, örneklem hacmi sol ventrikül lateral duvarının mitral annulus ile kesiştiği noktaya ve septum bazalinin mitral

annulus ile kesiştiği noktaya yerleştirilerek sol ventriküle ait tepe sistolik akım hızı (S'), erken diyastolik akım hızı (E'), geç diyastolik akım hızı (A') ölçüldü.

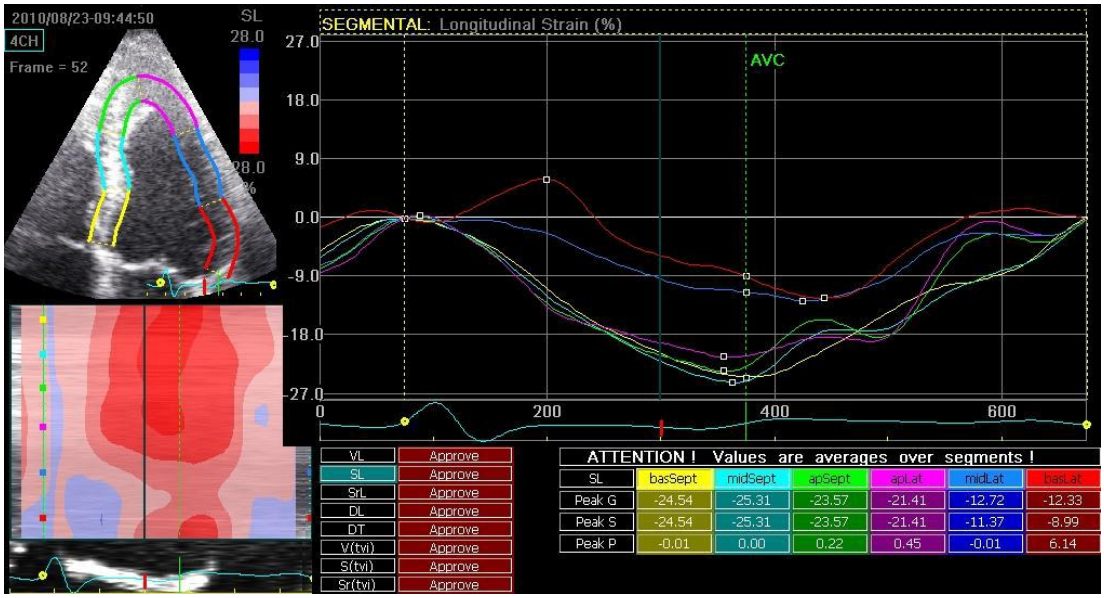
3.1.4. Longitudinal İki Boyutlu Strain ve Strain Hızı İncelemesi

Sol ventrikülün global ve segmenter sistolik fonksiyonu iki boyutlu strain ile değerlendirilmek için iki boyutlu gri skala görüntüleri apikal 4, 3, 2 boşluk kesitlerinden 50-70 kare/sn hızında EKG eşliğinde alındı. Her bir görüntü için üç sabit kardiyak siklus saklanıldı ve cineloop formatlar EKO sürücüsünün hard diskine kayıt edildi. Daha sonra görüntüler çevrim dışı (off-line) inceleme için manyetik-optik diske ve takiben yazılım programına (EchoPAC PC, GE Ultrasound, Waukesha, Wisconsin) transfer edildi.

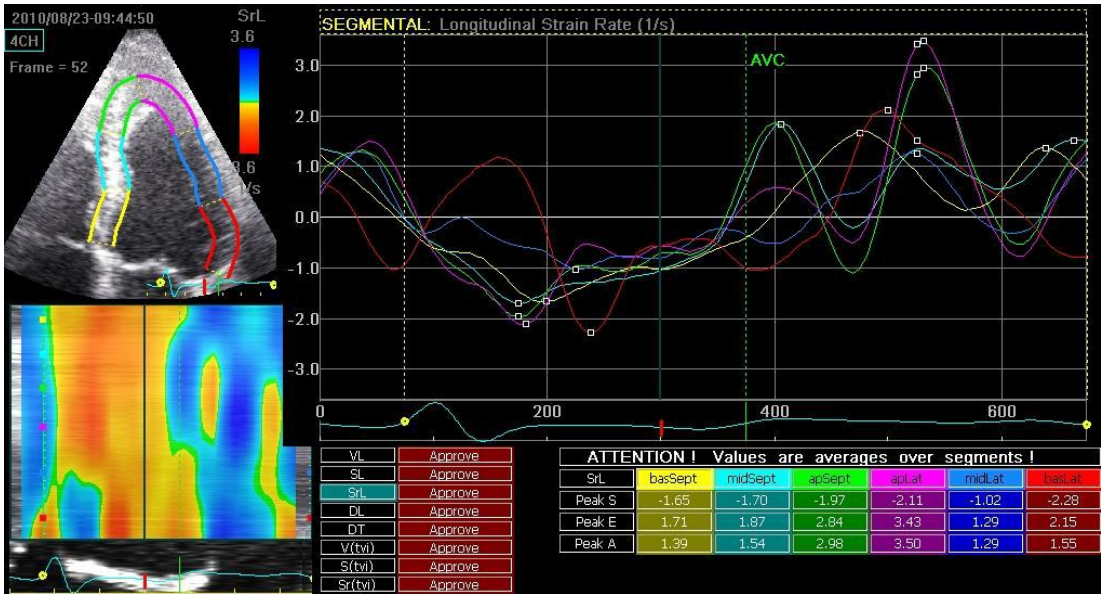
Ölçümler yapılırken yetersiz görüntü kalitesi olan segmentler incelemeden çıkarıldı, erken vuru ve erken vuru sonrası atımları içeren kardiyak sikluslar kullanılmadı. Segmentlerin strain ve strain hızını ölçmek için benek takibi yöntemi kullanıldı. Her segmentin endokart sınırı elle çizildikten sonra yazılım programı otomatik olarak epikardiyal sınırı oluşturdu. Sol ventrikül duvarının tüm kalınlığı ilgi alanına dahil olduysa çizim yazılım programı tarafından kabul edildi ve benek takibi yöntemiyle kare-kare ilerlendi. Herhangi bir segmentin endokart sınırı düzgün tayin edilmediğinde yapılan çizimi yazılım programı kabul etmediğinden gözlemci tarafından endokart sınırı tekrar belirlendi. Bütün ölçümler bir gözlemci tarafından gerçekleştirildi. Her bir ölçüm en az üç defa yapıldı ve elde edilen değerlerin ortalaması istatistiksel analiz için kullanıldı.

Apikal görüntüler miyokart yazılım programı tarafından otomatik olarak iki duvara (4 boşluk: septal ve lateral duvar, 3 boşluk: posterior ve anteroseptal duvar, 2 boşluk: inferior ve anterior duvar), her duvar ise 3 segmente (apikal, orta, bazal) ayrılarak toplam 18 segment oluşturuldu. Her segment için zirve negatif sistolik değer longitudinal zirve sistolik strain ve zirve sistolik strain hızı olarak belirlendi. Üç apikal kesitteki 18 segmentten

bakılan zirve sistolik strain endekslerinin aritmetik ortalaması alınarak global longitudinal strain (GLS) ve global longitudinal strain hızı (GLSH) bulundu.



(A)



(B)

Şekil 3.1. Apikal 4 boşluk kesitinde sol ventrikül segmentlerinin longitudinal zirve strain (A) ve zirve strain hızı (B) değerleri ve zaman eğrileri.

3.2. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin analizi SPSS for Windows 11.5 paket programında yapıldı. Sürekli değişkenlerin dağılımını normale yakın olup olmadığı Shapiro Wilk testi ile varyansların homojenliği Levene testiyle araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama ± standart sapma veya medyan (çeyrekler arası genişlik) şeklinde, kategorik değişkenler ise gözlem sayısı ve (%) biçiminde gösterildi.

Gruplar arasında ortalama değerler yönünden farkın önemliliği bağımsız grup sayısı iki olduğunda Student's t-testi ile ikiden fazla grup arasındaki farkın önemliliği ise Tek Yönlü Varyans Analizi (One-Way ANOVA) ile değerlendirildi. Gruplar arasında medyan değerler yönünden farkın önemliliği bağımsız grup sayısı iki olduğunda Mann Whitney U testi ile ikiden fazla grup arasındaki farkın önemliliği ise Kruskal Wallis testi ile değerlendirildi. Kategorik değişkenler Pearson'un Ki-Kare, Fisher'in Kesin Sonuçlu Ki-Kare veya Olabilirlik Oran testi ile değerlendirildi.

$p<0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamızda, hastalar kullandıkları Parkinson ilacına göre üç gruba ayrıldı. Yalnızca levodopa kullanan 16 kişi birinci gruba, levodopa ve pramipeksol kullanan 8 kişi ikinci gruba, levodopa ve ropinirol kullanan 9 kişi üçüncü gruba olmak üzere toplam 33 kişi çalışmaya dahil edildi.

Levodopa, Levodopa+Pramipeksol ve Levodopa+Ropinirol grupları arasında yaş ortalamaları, kadın erkek dağılımı ve hipertansiyon prevelansı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Gruplara Göre Olguların Demografik Özellikleri

Değişkenler	Levodopa	Levodopa+Pramipeksol	Levodopa+Ropinirol	p-değeri
Yaş	64,6±11,9	62,7±7,3	58,6±9,6	0,384[a]
Cinsiyet				
Erkek	12 (%75,0)	6 (%75,0)	5 (%55,6)	0,569[b]
Kadın	4 (%25,0)	2 (%25,0)	4 (%44,4)	
HT	11 (%73,3)	4 (%66,7)	3 (%37,5)	0,237[b]

a: Tek Yönlü Varyans Analizi, b: Olabilirlik Oran testi.

Levodopa, Levodopa+Pramipeksol ve Levodopa+Ropinirol grupları arasında MY, TY, AY, PY varlığının dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi (Tablo 4.2).

Çalışmaya alınan üç grup arasında arasında E/A oranı ile belirlenen diyastolik disfonksiyon açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi (Tablo 4.3).

Tablo 4.2. Gruplara Göre Kapak Yetmezliği Yönünden Olguların Dağılımı

Değişkenler	Levodopa	Levodopa+Pramipeksol	Levodopa+Ropinirol	p-değeri
MY				0,299[a]
Yok	5 (%33,3)	2 (%33,3)	6 (%75,0)	
Eser	10 (%66,7)	4 (%66,7)	1 (%12,5)	
Hafif	-	-	1 (%12,5)	
TY				0,106[a]
Yok	1 (%6,7)	1 (%16,7)	1 (%12,5)	
Eser	9 (%60,0)	5 (%83,3)	7 (%87,5)	
Hafif	5 (%33,3)	-	-	
AY				0,083[a]
Yok	6 (%40,0)	1 (%16,7)	6 (%75,0)	
Eser	7 (%46,7)	4 (%66,7)	2 (%25,0)	
Hafif	2 (%13,3)	1 (%16,7)	-	
PY				0,689[a]
Yok	10 (%66,7)	5 (%83,3)	5 (%62,5)	
Eser	5 (%33,3)	1 (%16,7)	3 (%37,5)	
Mitral Çadırlaşma Alanı(mm²)	29,9±2,4	29,6±1,1	29,3±2,9	0,865[b]

a: Kruskal Wallis testi, b: Olabilirlik Oran testi.

Tablo 4.3. Gruplara Göre Diyastolik Disfonksiyon Bulunuşu ve Derecesi Yönünden Olguların Dağılımı

Değişkenler	Levodopa	Levodopa+Pramipeksol	Levodopa+Ropinirol	p-değeri
Mitral E/A				0,802[b]
Normal	1 (%6,3)	1 (%12,5)	1 (%11,1)	
Relaks. boz.	14 (%87,5)	7 (%87,5)	7 (%77,8)	
Psödonormal	1 (%6,3)	-	1 (%11,1)	

Mitral yetmezliğinin öngördürücüsü olarak kabul edilmiş olan, mitral çadırlaşma alanı açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Levodopa, Levodopa+Pramipeksol ve Levodopa+Ropinirol grupları arasında S' Lateral, E' Lateral, Lateral E/E', sol atriyum boyutu, PAB, tenting (çadırlaşma alanı) ve solV EF açısından da istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Gruplar Arasında Sistolik ve Diyastolik Fonksiyonlarını Gösteren Ekokardiyografik Bulgular

Değişkenler	Levodopa	Levodopa+Pramipeksol	Levodopa+Ropinirol	p-değeri
S'(cm/sn)	6,0 (2,7)	5,5 (1,0)	7,0 (4,0)	0,331[a]
E'(cm/sn)	7,9±2,1	6,6±2,6	7,9±2,1	0,393[b]
E/E'	9,1±3,0	10,5±3,8	8,8±3,0	0,504[b]
solV EF(%)	53,7±3,7	51,4±5,3	54,4±2,1	0,233[c]

a: Kruskal Wallis testi, b: Tek Yönlü Varyans Analizi c: Olabilirlik Oran testi.

Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ölçümleri açısından gruplar karşılaştırıldığında levodopa ve pramipeksol kullanan grubun ortalama solV EF'si (%51.4),yalnızca levodopa kullanan gruptan (%53,7) ve levodopa ve ropinirol kullanan gruptan (%54.4) düşük saptandı ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.233).

İki boyutlu longitudinal deformasyon incelemesinde toplam 528 segmentin strain ve strain hızı değerlendirildi. 81 segment (%15.3) yetersiz görüntü kalitesi nedeniyle dışlandı. En fazla lateral duvarın apikal segmenti (%16) değerlendirme dışı bırakıldı.

Gruplar arasında global zirve strain değerleri karşılaştırıldığında; levodopa ve pramipeksol kullanana grubun global strain değeri (-15.8), yalnızca levodopa kullanan gruptan (-16.9) ve levodopa ve ropinirol kullanan gruptan (-16.4) düşük saptandı ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Gruplara Göre Olguların Global ve Segmental Düzeyde Strain Değerleri Karşılaştırılması

Değişkenler	Levodopa	Levodopa+Pramipeksol	Levodopa+Ropinirol	p-değeri [a]
GLOBAL	-16,9±2,2	-15,8±2,3	-16,4±1,9	0,564
GS4	-16,1±2,2	-14,0±3,3	-15,9±1,6	0,126
GS2	-15,9±3,2	-15,6±4,4	-15,6±3,4	0,962
GSAPLAX	-18,5±2,7	-17,3±3,1	-17,7±2,3	0,572
Posterior septum bazal	-13,2±2,3	-14,1±4,2	-13,9±3,8	0,765
Posterior septum orta	-18,6±3,4	-19,5±4,1	-18,3±3,6	0,801
Posterior septum apikal	-19,4±4,7	-16,6±3,3	-18,8±4,8	0,342
Lateral bazal	-17,2±4,3	-12,8±15,6	-16,5±3,7	0,481
Lateral orta	-16,5±4,1	-17,6±4,4	-17,4±3,0	0,789
Lateral apikal	-15,4±3,1	-14,2	-16,4±4,9	0,779
İnferior bazal	-18,4±4,8	-21,0±5,8	-17,3±3,3	0,295
İnferior orta	-21,9±4,6	-16,3±19,2	-19,9±3,8	0,443
İnferior apikal	-19,1±4,5	-16,9±2,5	-18,9±6,7	0,789
Anterior bazal	-14,5±3,3	-16,4±3,1	-14,0±4,8	0,559
Anterior orta	-16,0±4,0	-18,8±4,3	-15,9±4,4	0,469
Anterior apikal	-15,4±4,1	-13,5±2,0	-16,5±6,1	0,608
Posterior bazal	-18,7±4,2	-19,5±4,1	-17,6±4,2	0,678
Posterior orta	-20,0±3,9	-20,7±3,3	-18,9±3,4	0,608
Posterior apikal	-16,6±4,6	-15,8±6,6	-16,9±2,5	0,929
Anterior septum bazal	-16,5±4,4	-16,8±3,9	-17,1±5,4	0,946
Anterior septum orta	-20,6±3,2	-19,9±4,2	-20,0±4,0	0,885
Anterior septum apikal	-17,5±3,8	-15,6±1,9	-17,1±3,7	0,661

a: Tek Yönlü Varyans Analizi.
GS4: Apikal 4 boşluk görüntüden elde edilen global strain ölçümü, GS2: Apikal 2 boşluk görüntüden elde edilen global strain ölçümü, GSAPLAX: Apikal uzun eksen görüntüden elde edilen global strain ölçümü

Tablo 4.6. Gruplara Göre Olguların Global ve Segmental Düzeyde Strain Hızı Değerleri Karşılaştırılması

Değişkenler	Levodopa	Levodopa+Pramipeksol	Levodopa+Ropinirol	p-değeri [a]
GLOBALSH	-1,0 (0,3)	-1,0 (0,1)	-1,0 (0,2)	0,662
GSH4	-0,9 (0,4)	-0,9 (0,3)	-0,9 (0,2)	0,683
GSH2	-0,9 (0,2)	-1,0 (0,3)	-0,9 (0,3)	0,970
GSHAPLAX	-1,2 (0,5)	-1,0 (0,2)	-1,0 (0,4)	0,443
Posterior septum bazal	-0,9 (0,4)	-1,2 (0,6)	-0,8 (0,5)	0,025
Posterior septum orta	-1,2 (0,3)	-1,2 (0,1)	-1,1 (0,2)	0,346
Posterior septum apikal	-1,2 (0,7)	-1,0 (0,3)	-1,1 (0,5)	0,242
Lateral bazal	-1,4 (0,5)	-1,7 (1,0)	-1,3 (0,3)	0,208
Lateral orta	-1,2 (0,4)	-1,4 (0,5)	-1,2 (0,3)	0,136
Lateral apikal	-1,3 (0,5)	-1,2	-1,0 (0,3)	0,661
İnferior bazal	-1,3 (0,3)	-1,3 (0,8)	-1,2 (0,5)	0,442
İnferior orta	-1,3 (0,4)	-1,6 (0,7)	-1,2 (0,3)	0,154
İnferior apikal	-1,3 (0,5)	-1,5	-1,0 (0,6)	0,449
Anterior bazal	-1,2 (0,5)	-1,3 (1,5)	-1,3 (0,4)	0,291
Anterior orta	-1,1 (0,3)	-1,5 (0,5)	-1,1 (0,3)	0,115
Anterior apikal	-1,2 (0,6)	-1,1 (0,9)	-1,2 (0,8)	0,981
Posterior bazal	-1,5 (0,5)	-1,6 (0,3)	-1,6 (0,9)	0,969
Posterior orta	-1,5 (0,2)	-1,6 (0,5)	-1,2 (0,4)	0,076
Posterior apikal	-1,3 (0,2)	-1,5 (0,3)	-1,3 (0,4)	0,423
Anterior septum bazal	-1,4 (0,5)	-1,2 (0,5)	-1,1 (0,7)	0,487
Anterior septum orta	-1,4 (0,6)	-1,3 (0,2)	-1,1 (0,5)	0,169
Anterior septum apikal	-1,4 (0,6)	-1,2 (0,9)	-1,3 (0,4)	0,836

a: Kruskal Wallis testi.
GSH4: Apikal 4 boşluk görüntüden elde edilen global strain hızı ölçümü, GSH2: Apikal 2 boşluk görüntüden elde edilen global strain hızı ölçümü, GSHAPLAX: Apikal uzun eksen görüntüden elde edilen global strain hızı ölçümü

5. TARTIŞMA

Genel olarak orta-ileri yaş grubunun hastalığı olarak bilinen, popülasyonun yaş ortalamasının artış göstermesiyle prevalansının artacağı tahmin edilen Parkinson hastalığının, tedavisinde çeşitli ajanlar kullanılmaktadır.

Bu ajanlardan ergot derive dopamin agonistlerinin kardiyak yan etkileri nedeniyle Parkinson hastalığı tedavisinde kullanımı durdurulmuştur. Ergot derive dopamin agonistleri pergolid ve kabergolinin, 5-HT2B reseptörlerine bağlanarak kalp kapakları ve çeşitli dokularda fibrozis yapıcı etki gösterdikleri düşünülmektedir (5).

Mitral çadırlaşma alanı, mitral kapakçıların kısıtlılığını, sertliğini gösteren, kapaklarda yetmezliğin öngördürücüsü olarak bilinen kantitatif bir göstergedir. Yapılan bir çalışmada, ergot derive olmayan dopamin agonistlerinin kullanımıyla mitral çadırlaşma alanında artış olduğu gösterilmiştir (6).

Bununla birlikte yapılan başka bir çalışmada ise ergot derive dopamin agonistleriyle kalp yetersizliği arasında ilişki bulunmazken; ergot derive olmayan dopamin agonisti pramipeksolün özellikle tedavinin ilk aylarında kalp yetmezliği riskini arttırdığı gösterilmiştir (7).

Bizim çalışmamızda kardiyak olumsuz etkileri olmadığı düşünülen levodopa türevi ilacı alanlar birinci grubu, levodopa ile birlikte ergot derive olmayan dopamin agonisti pramipeksol kullananlar ikinci grubu, levodopa ile birlikte ergot derive olmayan dopamin agonisti ropinirolü kullananlar üçüncü grubu oluşturdu. Gruplar arasında kapak hastalığı gelişimi, sistolik ve

diyastolik fonksiyonları gösteren parametreler açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi.

Kapak hastalığı gelişimi açısından, daha önce yapılan bir çalışmada, ergot derive olmayan dopamin agonistleriyle mitral çadırlaşma alanında artış gösterilmiştir (6). Bizim çalışmamızda ise mitral çadırlaşma alanında ve renkli Doppler inceleme ile değerlendirilen kapak yetmezliği açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. Ancak, zaman içinde bu veriler değişebileceğinden hastaların ekokardiyografik takibine devam etmek önemlidir.

Bizim çalışmamız, PH'de kullanılan ilaçların kardiyak fonksiyonlar üzerine etkisinin doku Doppler inceleme ve strain/strain hızı yönteminin kullanılarak incelendiği ilk çalışmadır.

Çalışmamıza alınan hastaların diyastolik fonksiyonları E/E' değerlerine bakılarak incelendi. Mitral akım erken diyastolik hızı (E) ile mitral annulus erken diyastolik hızı (E') arasındaki oran (E/E'), sol ventrikül dolum basıncının tahmininde kullanılan güvenilir bir parametredir; PCWP yükseldikçe artış gösterir. E/E' oranının lateral annülüsten ölçümlerde 10 üzeri, medial annülüsten ölçümlerde 15 üzeri olduğunda PCWP'nin 20 mmHg 'dan büyük olduğu gösterilmiştir (23). Bizim çalışmamızda üç grup arasında E/E' oranı açısından anlamlı farklılık bulunmamakla birlikte; levodopa ve pramipeksol kullanan grubun ortalama E/E' değerinin 10,47 olması, pramipeksolun sol ventrikül dolum basıncında artışa sebep olabileceğini ve diyastolik fonksiyonlarda bozulmaya neden olabileceğini düşündürebilir. Bu açıdan, daha geniş hasta populasyonuyla çalışmayı gerçekleştirmenin, bilimsel açıdan daha yararlı bilgiler vereceğini düşünmekteyiz.

Bizim çalışmamızda, solV global sistolik fonksiyonlarının göstergesi olarak DDG'de lateral annulusten S' dalga ölçümü yapıldı. Levodopa ve pramipeksolü birlikte kullanan grupta S' dalga hızı 5.88 cm/sn bulundu. Literatürde mitral lateral annulusun sistolik hızı (S') normalde 6 cm/sn olarak verilmektedir. Bu bulgu bize, pramipeksolun sol ventrikül global sistolik

fonksiyonlarında bozulmaya neden olabileceğini ancak daha geniş hasta populasyonuyla yapılmış çalışmalarda bunu doğru olarak söylemenin mümkün olabileceği fikrini vermektedir.

SolV'ün sistolik fonksiyonlarını değerlendirmek için başta transtorasik ekokardiyografi olmak üzere radyonüklit ventrikülografi ve manyetik rezonans görüntüleme gibi girişimsel olmayan görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır (54).

Transtorasik ekokardiyografi, kullanımının pratik ve maliyetinin düşük olması nedeniyle solV fonksiyonlarının değerlendirilmesinde en sık tercih edilen tetkiktir. Ancak, solV'ün global sistolik fonksiyonunu değerlendirmede sıklıkla kullanılan EF'nin hesaplanması için hastanın görüntülerinin net olması, endokardiyal sınırın doğru çizilmesi gerekir. Ayrıca, EF önyük ve artyükten etkilenmektedir. Bu kısıtlılıklardan dolayı, solV'ün bölgesel sistolik fonksiyonunu nicel olarak belirleyen ve solV fonksiyon bozukluğunu klinik tablo oluşmadan, erken evrede tespit edebilen yeni tekniklere gereksinim duyulmuştur. Doku Doppler görüntüleme tekniği sistolik fonksiyonları değerlendirmede kullanılan bir yöntemdir.

Son dekatta deformasyon analizi ve bu analizden türetilmiş parametreler olan strain ve strain hızı miyokardın global ve bölgesel fonksiyonlarının değerlendirilmesinde büyük dikkat çekmiştir. Esas olarak, strain deformasyonun miktarı, strain hızı ise deformasyonun süratidir. Günlük uygulamada deformasyon analizi iki şekilde yapılmaktadır. Biri doku Doppler görüntüleme, diğeri ise iki boyutlu benek takibi veya hız vektör görüntülemedir. Şu anda en çok tercih edilen yöntem miyokardın kasılma ve gevşeme sürecinin izlendiği benek takibidir. Bu yöntemin en önemli avantajı açıdan bağımsız olmasıdır. Benek takibi yöntemi daha kolay uygulanan, bundan dolayı daha az deneyimle bile doğru sonuçlar alınmasına müsaade eden, nispeten daha yeni olan görüntüleme metodudur (51).

İki boyutlu benek takibi yönteminin en büyük avantajı açıdan bağımsız olması ve translasyonel hareketlerden daha az etkilenmesidir. Ayrıca,

miyokardın sadece longitudinal değil, sirkumferensiyal ve radiyal fonksiyonlarının da belirlenmesine imkan sağlamaktadır (55).

Kardiyak liflerin farklı katmanlardan oluşan sarmal bir yapısı vardır. Şöyle ki, en içteki subendokardiyumda lifler saat yönünde, oblik olarak longitudinal düzlemde bulunurken, orta katmanda sirkumferensiyal lifler, en dıştaki subepikardiyumda ise saat yönünün tersi yönünde oblik, longitudinal lifler bulunmaktadır. Bu özel yerleşim şeklinden dolayı iskeminin erken dönemde longitudinal fonksiyonları etkilediği ileri sürülmüştür. Bir çalışmada normal ejeksiyon fraksiyonuna sahip kalp yetersizliği hastalarında longitudinal ve radiyal strain azalırken, sirkumferansiyel strainin bozulmadığı tespit edilmiştir. Bu çalışma neticesinde, solV fonksiyon bozukluğunun en erken ve hassas olarak longitudinal miyokartta başladığı savunulmaktadır (56).

Bizim çalışmamıza bakıldığında, levodopa ve pramipeksol kullanan olgularda, sadece levodopa kullananlar ve levodopa ve ropinirol kullanan bireylere kıyasla global zirve sistolik longitudinal strain ve strain hızının daha düşük olduğunu ancak bu farklılığın istatistiksel anlamlılığa ulaşmadığını saptadık.

Ancak strain ve strain hızı analizinin bazı kısıtlılıkları vardır. Çalışmamızda iki boyutlu longitudinal strain analizi sırasında %15 segment yetersiz görüntü kalitesi nedeniyle dışlandı. Bu oran, daha önceki çalışmalarda %3,5 ile 14 arasında değişmektedir (57,58).

Araştırmalarda sıklıkla posterior ve lateral duvarların görüntüleri strain analizi için uygun bulunmayıp çalışma dışı bırakılırken segment düzeyinde farklı sonuçlar bildirilmiştir (59).

Bazı çalışmalarda en fazla apikal segmentler dışlanırken kimisinde de bazal segmentler en çok çalışma dışı bırakılan bölümler olmuşlardır (57,59,60). Bizim çalışmamızda ise en fazla lateral duvarın apikal segmenti (%16) değerlendirme dışı bırakılmıştır. Görüntü kalitesinden dolayı bütün

segmentlerde iki boyutlu longitudinal strain analizi yapmakta zorlanılması bu tekniğin başlıca sınırlılıklarından biridir.

Parkinson hastalığında kullanılan ergot derive olmayan dopamin agonisti grubu ilaçların ventrikül fonksiyonlarına olan etkisini strain ve strain hızı yöntemi kullanarak araştıran herhangi bir çalışma literatürde tespit edilmediği ve bu konuda yapılan ilk çalışma olduğu için bizim çalışmamız yol gösterici olacaktır.

Parkinson hastalığı tedavisinde sık olarak ve uzun yıllarca kullanılan bu ilaç grubunun, miyokart fonksiyonları üzerine yaptığı muhtemel olumsuz etkileri, klinik olarak kalp yetersizliği oluşmadan önce saptamak çok büyük önem taşımaktadır. Bu nedenle, daha geniş bir hasta grubuyla, ileriye dönük çalışmalar yapılması ve bu ilaçların kardiyak yan etkilerinin mevcut olup olmadığının aydınlatılması gerekmektedir.

5.1. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI

Çalışmamızın temel kısıtlılığı, tüm diğer iki boyutlu longitudinal strain analizi yapılmış çalışmalarda olduğu gibi, solV deformasyonun karmaşık ve üç boyutlu bir hareket olması gerçeğine karşılık iki boyutlu longitudinal strain analizinin bu sürecin sadece bir parçasını oluşturmasıdır. Üç boyutlu strain kullanılarak yapılacak araştırmalar, bu sorunu aşmayı ve daha doğru analizler yapmayı sağlayabilir.

Bizim çalışmamızda, gruplar arasında kapak hastalığı gelişimi, sistolik ve diyastolik fonksiyonları gösteren parametreler açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi. Bu sonuca ulaşılmış olmasının nedeni, çalışmadaki hasta sayısının az olması olabilir ve daha geniş hasta grupları ile çalışmanın gerçekleştirilmesi anlamlı sonuçlar verebilir.

Çalışmamızın bir diğer kısıtlılığı hastaların, kullandığı tedavinin süresinden bağımsız olarak ve bir kez ekokardiyografik incelemeye alınmış olmasıdır. Tedavinin başlangıcında ve belirli bir süre sonra ekokardiyografi yaparak gerçekleştirilecek ileriye dönük bir çalışma planlanması daha doğru bir netice verecektir.

6. SONUÇLAR

Çalışmamızda, Parkinson hastalığı olan, levodopaya ek olarak, ergot derive olmayan dopamin agonisti pramipeksol veya ropinirol kullanan hastalarda iki boyutlu longitudinal deformasyon analizi ile bakılan global solV sistolik fonksiyonlarının, sadece levodopa kullanan hastalarla kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi.

Benzer şekilde üç grup arasında kalp kapak hastalığı gelişimi yönünden de anlamlı fark bulunmadı. Pramipeksol kullanan grupta, sol ventrikül diyastol sonu basıncında artış düşündüren E/E' değerinin 10'un üzerinde saptanması, mitral lateral annulus S' dalga hızının 6 cm/sn altında olması, solV EF değerinin diğer gruplardan düşük olması, global strain değerinin de diğer gruplardan düşük olması ancak bu farklılıkların istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmaması çalışmamızın dikkat çekici sonuçlarıdır. Ancak bu bulguların istatistiksel olarak anlamlı çıkmaması hasta sayısının az olmasına bağlı olabilir. Daha geniş hasta populasyonuyla bu konuda çalışmalar yapılması daha anlamlı ve doğru neticeler verecektir.

ÖZET

Amaç: Parkinson hastalığı, günümüzde artan yaş ortalaması ile birlikte, prevalansının artış göstereceği düşünülen genel olarak orta-ileri yaş grubunu etkileyen nörolojik bir hastalıktır. Hastalığın tedavisinde çeşitli ilaç grupları kullanılmaktadır. Hastalığın tedavisinde daha önceleri sıklıkla kullanılan ergot derive dopamin agonistleri, fibrotik kalp kapak hastalığı ve çeşitli dokularda fibrozis yaptıklarının gösterilmesi nedeniyle kullanımdan kaldırılmışlardır. Günümüzde sık kullanımda olan ergot derive olmayan dopamin agonistlerinin, özellikle pramipeksolün, kalp yetmezliği riskinde artışa sebep olduğu ile ilgili yeni çalışmalar yayınlanmaktadır. Çalışmamızda ergot derive olmayan dopamin agonistleri pramipeksol ve ropinirol kullanan hastaların konvansiyonel ekokardiyografik incelemeleri ile kapak yapısı, diyastolik fonksiyonları belirlemek; iki boyutlu strain ekokardiyografi ile solV'ün longitudinal kontraktilitesini incelemeyi amaçladık. Bu verileri, kardiyak yan etkisi olmadığı bilinen levodopa kullanan hastaların verileri ile karşılaştırmayı planladık.

Gereç ve yöntem: Çalışmamıza levodopa kullanan 16 kişi, levodopa ve pramipeksol kullanan 8 kişi, levodopa ve ropinirol kullanan 9 kişi olmak üzere 33 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalara transtorasik ekokardiyografi yapıldı, apikal 4, 3, 2 boşluk kesitlerinden gri skala görüntüleri de alındı. Apikal görüntülerin tümünde benek takibi yöntemi ile iki boyutlu longitudinal global ve segmenter strain analizi yapıldı. Her segmentten longitudinal zirve sistolik strain ve strain hızı ölçüldü. Tüm segmentlerin aritmetik ortalaması alınarak global longitudinal strain (GLS) ve strain hızı (GLSH) hesaplandı.

Bulgular: Cinsiyet, yaş, hipertansiyon açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Kalp kapak yetmezliği, mitral çadırlaşma alanı açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı. E/E' değerleri açısından gruplar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (E/E' levodopa grubu =9.06; levodopa+pramipeksol grubu=10.47; levodopa+ropinirol grubu=8.78; p=0.504).

Benzer şekilde mitral lateral annulus doku Doppler incelemesinde elde edilen S' dalgası açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (S' levodopa=6.63 cm/sn; levodopa+pramipeksol =5.88cm/sn; levodopa + ropinirol =7 cm/sn; p=0.331).

Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ölçümleri açısından da gruplar karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Gruplar arasında global zirve strain değerleri karşılaştırıldığında; levodopa ve pramipeksol kullanana grubun global strain değeri (-15.8), yalnızca levodopa kullanan gruptan (-16.8) ve levodopa ve ropinirol kullanan gruptan (-16.42) düşük saptandı ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0.564).

Global strain hızı değerleri karşılaştırıldığında da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0.662).

Sonuç: Parkinson hastalığı tedavisinde yaygın olarak ve yıllarca kullanılan ergot derive olmayan dopamin agonistlerinin, kardiyak yan etkileri olup olmadığını araştırdığımız bu çalışmada; pramipeksol ve ropinirolun olumsuz kardiyak etkileri olduğuna yönelik bir bulgu saptamadık. Ancak çalışmamızın örneklem büyüklüğü dar olduğundan, daha geniş hasta populasyonlarıyla, benzer çalışmalar gerçekleştirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Daha önce bu konuda, iki boyutlu longitudinal global ve segmenter strain analizi kullanarak yapılan bir çalışmaya literatürde rastlamadığımızdan, çalışmamızın bu açıdan bir ilk ve başlangıç niteliğinde olduğu kanısındayız.

Anahtar kelimeler: Parkinson Hastalığı (PH), pramipeksol, ropinirol, global longitudinal strain(GLS),global longitudinal strain hızı (GLSH), mitral çadırlaşma alanı.

SUMMARY

Background: Parkinson's disease (PD) is a neurological disorder that is thought to affect middle-old age group more than expected with the increasing life span. Various drug treatments are available in the treatment of PD. Ergot derived dopamin agonists which were oftenly used in the treatment of PD, have been drawn back from the markets due to causing fibrotic heart valve disease and fibrosis in different tissues. Recent reports have been published on oftenly used non-ergot derived dopamin agonist, pramipexole showing that it increases the risk of cardiac failure. In our study we aimed to examine the valve structures, diastolic functions in patients using non-ergot derived dopamin agonists pramipexole and ropinirole by conventional echocardiography and latter left ventricle longitudinal contractility by using two-dimensional strain echocardiography. We planned to compare these findings with PD patients using levodopa which do not have any cardiac adverse effects.

Material and methods: 33 PD patients are included in the study that 16 of them were using only levodopa, 8 of them were using levodopa and pramipexole; and 9 of them were using levodopa and ropinirole. Transthoracic echocardiyography was used to assess patients. Grey scale images were taken from Apical 4, 3, 2 space sections. Two dimensional longitudinal global and segmentary strain analysis were applied with spot follow-up method in all apical images. From each segment longitudinal peak systolic strain ve strain rate were measured. By calculating the arithmetic means of all segments global longitudinal strain (GLS) and global longitudinal strain rates (GLSR) were figured out.

Results: There were no statistically significant difference among the groups according to age, sex and presence of hypertension. Heart valve failure was statistically insignificant among the groups up to mitral tenting

area. When comparing the groups by E/E' values there were again no statistically signifacant difference (E/E' levodopa group=9.06; levodopa+pramipexole group=10.47; levodopa+ropinirole group=8.78; p=0.504).

In a similar way in Doppler examination of mitral lateral annulus tissue, there were no statistically significant difference according to obtained S' wave among the groups. (S' levodopa=6.63 cm/sec; levodopa+pramipexole =5.88 cm/sec; levodopa+ ropinirole =7 cm/sec; p=0.331).

There were again no statistically significant difference among the groups according to left ventricular ejection fraction values.

The lowest global peak strain values were obtained in the levodopa and pramipexole using group (-15,8) when compared to only levodopa using group (-16.8) and levodopa and ropinirole using group (-16.42) but there was no statistically significant difference among the groups (p=0.564).

In the comparison of global strain rates there were again no statistically significant difference among the groups (p=0.662).

Conclusion: In this study we investigated the cardiac adverse effects of the non-ergot derived dopamine agonists which are used in PD treatment commonly for a long time. We didn't detect any unfavorable cardiac finding sourced by pramipexole ve ropinirole. However we had a small sample size, we think similar studies are needed with larger sample sizes.

In literature there was no similar study assessing two dimensional longitudinal global and segmentary strain analysis in these drugs, so we are in the opinion that our study can be accepted the first study and can bring new approaches to this area.

Key words: Parkinson's Disease (PD), pramipexole, ropinirole, global longitudinal strain length (GLSL), global longitudinal strain rate (GLSR), mitral tenting area.

KAYNAKLAR

1. Rajput AH and Birdi S. Epidemiology of Parkinson's Disease. *Parkinsonism & Related Disorders* 1997;3: 175-186.

2. Tanner CM, Hubble JP, Chan P. Epidemiology and genetics of Parkınson's disease. In: Watts RL, Koller WC *Movement Disorders: Neurologic Principles and Practice*, McGraw-Hill, New York 1997: 137-152.

3. Doç. Dr. Sibel Ertan. Parkinson Hastalığının Klinik Özellikleri. *Nörolog Olmayanlar İçin Nöroloji Sempozyum Dizisi* 2005;42: 249-254

4. Van Camp G, Flamez A, Cosyns B, et al. Treatment of Parkinson's disease with pergolide and relation to restrictive valvular heart disease. *Lancet* 2004; 363: 1179–1183.

5. Rothman RB, Baumann MH, Savage JE, Rauser L, McBride A,Hufeisen SJ, Roth BL.Evidence for possible involvement of 5-HT(2B) receptors in the cardiac valvulopathy associated with fenfluramineand other serotonergic medications. *Circulation* 2000; 102:2836–2841.

6. Zanettini et al.Valvular Heart Disease and the Use of Dopamine Agonists for Parkinson's Disease. *N Engl J Med* 2007;356:39-46.

7. M. Mostafa Mokhles Gianluca Trifirò et al. The risk of new onset heart failure associated with dopamine agonist use in Parkinson's disease- *Pharmacological Research* 2012;65(3):358– 364.

8. Sutherland GR, Di Salvo G, Claus P, et al. Strain and strain rate imaging: a new clinical approach to quantifying regional myocardial function. *J Am Soc Echocardiogr* 2004; 17: 788-802.

9. Rajput AH, Rajput A, Rajput M. Epidemiology of Parkinsonism. In: Pahwa R, Lyons KE, Koller WC (eds*) Handbook of Parkinson'sDisease, 3rd edition*, Marcel Dekker Inc., New York 2003: 17-42.

10. Torun Ş, Uysal M, Gücüyener D, Özdemir G. Parkinson's disease in Eskişehir, Turkey. Eur J 1995; 2 (suppl. 1): 44-45.

11. De Rijk MC, Tzourio C, Breteler MM, et al. Prevalence of parkinsonismand Parkinson's disease in Europe: the EUROPARKINSON Collaborative Study. European Community Concerted Actionon the Epidemiology of Parkinson's Disease. *J Neurol Neurosurg. Psychiatry* 1997; 62:10-15.

12. Paulson HL, Stern MB. Clinical manifestations of Parkinson'sdisease. In: Watts RL, Koller WC (eds*) Movement Disorders: Neurologic Principles and Practice, McGraw-Hill, New York* 1997: 183-199.

13. Parkinson Study Group. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *New England Journal of Medicine* 2004; 351:2498–2508.

14. Parkinson Study Group. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease: a randomized controlled trial*. JAMA* 2000; 284: 1931–1938

15. Kulisevsky J, Lopez-Villegas D, Garcia-Sanchez C, Barbanoj M,Gironell A, Pascual-Sedano B. A six-month study of pergolideand levodopa in de novo Parkinson's disease patients*. Clinical Neuropharmacology* 1998; 21: 358–362.

16. Brooks DJ, Abbott RJ, Lees AJ, et al. A placebo-controlled evaluationof ropinirole, a novel D-2 agonist, as sole dopaminergic therapy in Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* ogy 1998; 21: 101–107.

17. Montastruc JL, Rascol O, Senard JM, Rascol A. A randomizedcontrolled study comparing bromocriptine to which levodopawas later added, with levodopa alone in previously untreated patients with Parkinson's disease: a five year follow-up. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 1994; 57: 1034–1038.

18. Yamashiro K, Komine-Kobayashi M, et al. The frequency of cardiac valvular regurgitation in Parkinson's disease. *Mov Disord*ers 2008; 23(7): 935-941.

19. Schade R, Andersohn F, Suissa S, Haverkamp W, Garbe E Dopamine agonists and the risk of cardiac-valve regurgitation. *N Engl J Med* 2007; 356 :29–38.

20. Roth BL Drugs and valvular heart disease. *N Engl J Med 2007;* 356:6–9.

21. Tan EK, Ondo W: Clinical characteristics of pramipexole-induced peripheral edema*. Arch Neurology* 2000; 57: 729–732.

22. Titlic M, Tonkic A, Jukic I, et al. Side effects of ropinirole in patients with idiopathic Parkinson's disease*. Bratisl Lek Listy*. 2008; 109(6): 273-275.

23. Jae K., OH, James B., Seward A., and Tajik J., *'The Echo Manual* ', *Üçüncü Baskı Türkçe, Çeviri Editörü Ömer Kozan, Güven Kitabevi* 2009: 1-145.

24. Dandel M, Lehmkuhl H, Knosalla C, et al. Strain and strain rate imaging by echocardiography – Basic concepts and clinical applicability. *Current Cardiology Reviews* 2009; 5: 133-48.

25. Weidemann F, Jamal F, Sutherland GR, Claus P, Kowalski M, Hatle L, et al. Myocardial function defined by strain rate and strain during alterations in inotropic states and heart rate. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002; 283: 792–799.

26. Erol Ç, Kervancıoğlu C., Yılmaz A, and Sonel A., *'İki Boyutlu Ekokardiyografi Atlası'*, *Türkiye Klinikleri* 1987; 7:401-408.

27. Jawad I.A., 'A Practical Guide to Echocardiography and Cardiac Doppler Ultrasound Boston Little',2.ed, *Brown and Company* 1996:39-58.

28. De Maria A.N., Blanchard D.G., Fuster V., Alexander R.W., and O'Rourke R.A., 'Hurst's the Heart', *The McGraw-Hill companies* 2001: 343-460.

29. Veire N.R., De Sutter J., Bax J.J., and Roelandt J.R., 'Technological Advances in Tissue Doppler Imaging Echocardiography', *Heart 2008;* 94(8) : 1065-1074.

30. Otto C.M., *'Textbook of Clinical Echocardiography'*, *W.B. Saunders* 2000:521-546.

31. Chambers J. 'Echocardiography in Primary Care', *The parthenon publishing group Inc* 1996:18-36.

32. Isaaz K., Thompson A., Ethevenot G., and Am J.Cardiol, *Doppler Echocardiographic Measurement of Low Velocity Motion of Left Ventricular Posterior Wall 1989;* 64: 66.

33. Garcia M.J., Rodriguez L., and Ares M., 'Miyocardial Wall Velocity Assessment by Pulsed Doppler Tissue Imaging: Characteristic Findings in Normal Subjects', *Am Heart J* 1996*;* 132 :648.

34. Price D.J.A., Wallbridge D.R., and Stewart M.J., 'Tissue Doppler Imaging: Current and Potential Clinical Applications', *Heart 2000;* 84 :11-18.

35. Jones C.J., Raposo L., and Gibson D.G., 'Functional Importance of the Long Axis Dynamics of Human Left Ventricle', *Br Heart J 1990;* 63 :215.

36. Dağdeviren B., *'Diyastolik Fonksiyonların Belirlenmesinde Yeni Ekokardiyografik Yöntemler',* İstanbul. A Ajans Ltd. Şti 2000: 53-68.

37. Galiuto L., Ignone G., DeMaria A.N., and *Am J. Cardiol*, 'Contraction and Relaxation Velocites of the Normal Left Ventricule Using Pulsed- Wave Tissue', Doppler *echocardiography* 1998; 81 :609-14.

38. Greenbaum R.A., Ho S.Y., and Gibson D.G., 'Functional Importance of the Long Axis Dynamics of the Human Left Ventricle', *Br Heart J 1981;* 63 :215.

39. Palka P., Lange A., Fleming A.D., Fenn L.N., Bouki K.P., and Shaw T.R.D., 'Agerelated Transmural Peak Mean Velocities and Peak Velocity Gradients by Doppler Myocardial Imaging in Normal Subjects', *Eur Heart J 1996;* 17 :940-50.

40. Nikitin N.P., Witte K.A., and Trackay S.D., 'Longitudinal Ventricular Function: Normal Values of Atrioventricular Annular and Miyocardial Velocities Measure with Quantitative Two- Dimensional Color Doppler Tissue Imaging', *J Am Soc Echocardiography 2003;* 16: 906.

41. Nagueh SF, Mikati I,Kopelen HA,et al.Doppler tissue imaging:A noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures.*Journal of the American College of Cardiology Cardiology* 1997;30:1527-1533.

42. Trambaiolo P., Tonti G., Salustri A., Fedele F., and Sutherland G., 'New Insights into Regional Systolic and Diastolic Left Ventricular Function with Tissue Doppler Echocardiography: From Qualitative Analysis to a Quantitative Approach', *J Am Soc Echocardiography* 2001; 14: 85-96.

43. Gorscan J., Strum D.P., and Mandarino W.A., 'Quantitative Assessment of Alterations in Regional Left Ventricular Contractility with Color- Coded Tissue Doppler Echocardiography with Sonomicrometry and Pressure - Volume Relations', *Circulation 1997;* 95: 2423.

44. Bessen M., and Gardin J.M., 'Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function', *Cardiology Clinics Doppler Echocardiography* 1990; 8: 315-330.

45. Wijbenga A., Mosterd A., Kasprzak J.D., Lighthart J., Vletter W.B., and Balk A.H., 'Potentials and Limitations of the Valsalva Maneuver as a Method of Differentiating between Normal and Pseudonormal Left Ventricular Filling Patterns', *Am J Cardiology 1999;* 84 :76-81.

46. Pinamonti B,Zecchin M,Di Lenarda A,et al. Persistence of restrictive left ventricular filling pattern in dilated cardiomyopathy: An ominous prognostic sign.*Journal of the American College of Cardiology* 1997;29:604-612.

47. Abraham TP, Dimaano VL, Liang HY. Role of tissue Doppler and strain echocardiography in current clinical practice. *Circulation* 2007; 116: 2597-609.

48. Dandel M, Lehmkuhl H, Knosalla C, et al. Strain and strain rate imaging by echocardiography – Basic concepts and clinical applicability. *Current Cardiology Reviews* 2009; 5: 133-48.

.

49. Stoylen A, Heimdal A, Bjornstad K, et al. Strain rate imaging by ultrasound in the diagnosis coronary artery disease. *J Am Soc Echocardiogr* 2000; 13: 1053-1064.

50. Bohs LN, Trahey GE. A novel method for angle independent ultrasonic imaging of blood flow and tissue motion. *IEEE Trans Biomed Eng* 1991; 38: 280-286.

51. Helle-Valle T, Crosby J, Edvardsen T, et al. New noninvasive method for assessment of left ventricular rotation: speckle tracking echocardiography. *Circulation* 2005; 112: 3149-3156.

52. Heimdal A, Stoylen A, Torp H, et al. Real-time strain rate imaging of the left ventricle by ultrasound. *J Am Soc Echocardiography* 1998; 11: 1013-1019.

53. Stoylen A, Heimdal A, Bjornstad K, et al. Strain rate imaging by ultrasound in the diagnosis of regional disfunction of the left ventricle. *Echocardiography* 1999; 16: 321-329.

54. Edvardsen T, Gerber BL, Garot J, 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* 2002; 106: 50-56.

55. Reisner SA, Lysyansky P, Agmon Y, et al. Global longitudinal strain: a novel index of left ventricular systolic function. *J Am Soc Echocardiogr* 2004; 17: 630.

56. Wang J, Khoury DS, Yue Y, et al. Preserved left ventricular twist and circumferential deformation, but depressed longitudinal and radial deformation in patients with diastolic heart failure. *Eur Heart J* 2008; 29: 1283-1289.

57. Tayyareci Y, Yıldırımtürk Ö, Yurdakul S, et al. Evaluation of left ventricular regional systolic functions in patients with coronary artery disease by two-dimensional strain imaging: a velocity vector imaging study. *Arch Turk Soc Cardiol* 2011; 39: 93-104.

58. Yang ZR, Zhou QC, Lee L, et al. Quantitative assessment of left ventricular systolic function in patients with coronary heart disease by velocity vector imaging. *Echocardiography* 2012; 29: 340-345.

59. Marwick TH, Leano RL, Brown J, et al. Myocardial strain measurement with 2-dimensional speckle-tracking echocardiography. *J Am Coll.* 2009; 2(1): 80-84.

60. Gjesdal O, Hopp E, Vartdal T, et al. Global longitudinal strain measured by two-dimensional speckle tracking echocardiography is closely related to myocardial infarct size in chronic ischaemic heart disease. *Clin Sci (Lond)* 2007; 113: 287-296.