

Amiloidozlu Hastalarda Diyastolik Fonksiyonların Konvansiyonel ve Doku Doppler Ekokardiyografiyle Değerlendirilmesi *

Uzm.Dr. İbrahim ÖZDOĞRU*, Yrd.Doç.Dr. Ergün SEYFELİ**, Dr. Ali DOĞAN*,
Dr. Tuğrul İNANÇ*, Dr. Mustafa GÜR*, Dr. Nihat KALAY*,
Doç.Dr. Namık Kemal ERYOL*, Doç.Dr. Ramazan TOPSAKAL*, Prof.Dr. Ali ERGİN*

*Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Kayseri

**Mustafa Kemal Paşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Antakya

***Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Urfa

ÖZET

Amaç: Amiloidozda kardiyak tutulum sık olarak görülmekte ve diyastolik fonksiyon bozukluğuna neden olmaktadır. Diyastolik fonksiyon bozukluğunun evresi ile mortalite arasında sıkı bir ilişki vardır. Çalışmamızın amacı amiloidozlu hastalarda sol ventrikül (SV) diyastolik fonksiyonlarını konvansiyonel ve doku Doppler ekokardiyografiyle (DDE) değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma amiloidozlu 30 hasta (yaş ortalamaları 41 ± 15 yıl) ve 20 sağlıklı birey (yaş ortalamaları 43 ± 13 yıl) alınarak gerçekleştirildi. Diyastolik fonksiyon parametreleri konvansiyonel ve DDE ile değerlendirildi.

Bulgular: Sol ventrikül diyastolik fonksiyon parametreleri incelendiğinde 8 hastada (%27.5) diyastolik fonksiyonlar normal, 14 hastada (%48.2) relaksasyon bozukluk paterni, 6 hastada (%20.6) yalancı normal patern ve bir hastada (%3.4) restriktif patern mevcuttu. Doku Doppler ekokardiyografide mitral lateral annulus E hızı (m/s) kontrol grubuna göre azalmış ($p < 0.01$), A (m/s) ve S (m/s) hızları benzer bulundu ($p > 0.05$).

Sonuç: Konvansiyonel ve DDE'yle amiloidozlu hastalarda farklı evrelerde diyastolik fonksiyon bozukluğu saptanabilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Amiloidoz, Diyastolik fonksiyon bozukluğu, Doku Doppler ekokardiyografi

Evaluation of Diastolic Function in Amyloidosis with Conventional and Tissue Doppler Echocardiography

SUMMARY

Aim: Cardiac involvement in amyloidosis is frequently observed and causes diastolic dysfunction. There is a significant correlation between diastolic dysfunction stage and mortality. We aimed to evaluate diastolic function in amyloidosis with conventional and tissue Doppler echocardiography.

Material and Methods: The study was performed by enrollment of 30 patients with amyloidosis (mean age 41 ± 15 years) and 20 healthy subjects (mean age 43 ± 13 years). Diastolic function parameters were evaluated by conventional and tissue Doppler echocardiography.

Results: When the diastolic parameters of left ventricle were evaluated; 8 patients (27.5%) have normal diastolic functions, 14 patients (48.2%) have impaired relaxation, 6 patients (20.6%) have pseudonormal pattern, and one patient (3.4%) has restrictive pattern. In tissue Doppler imaging mitral lateral annulus E (m/s) velocity decreased ($p < 0.01$) and A (m/s) and S (m/s) velocities were found similar compared with the control group ($p > 0.05$).

Conclusion: Different stages of diastolic dysfunction can be detected with conventional and tissue Doppler echocardiography.

Key Words: Amyloidosis, Diastolic dysfunction, Tissue Doppler echocardiography

GİRİŞ

Amiloidoz; organizmada çözülmeyen, fibröz amiloid proteinlerin organ ve dokularda hücreler arası mesafede depolanması ile oluşan ve tutulan organa göre değişik klinik bulgular veren bir hastalıktır.¹ Kardiyak amiloidoz tropikal bölgeler dışındaki bölgelerde restriktif kardiyomiopatinin en sık nedenidir.²

Ekokardiyografik olarak sol ventrikül (SV) boyutları normaldir ancak duvarlarında simetrik kalınlaşma mevcuttur. Yaygın hiperekojen ‘granüler sparkling’ paterni görülür. İnteratriyal septum, sağ ventrikül ve kapaklarda kalınlaşma ve perikardiyal mayi tespit edilebilir.³⁻⁵ Doppler ekokardiyografik incelemede diyastolik fonksiyon bozukluğu tespit edilmekte ve diyastolik fonksiyon bozukluğunun derecesi ile mortalite arasında sıkı bir ilişki olduğu gösterilmiştir.⁶ Doku Doppler ekokardiyografiyle (DDE) mitral annulusun değerlendirilmesi diyastolik fonksiyonlar hakkında önemli bilgiler vermektedir ve standart ölçümlerden daha hassas olabilmektedir.⁷ Amiloidozda diyastolik fonksiyonların DDE ile değerlendirildiği ve buna göre evrelendirildiği sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Çalışmamızda amiloidozlu hastalarda diyastolik fonksiyonları konvansiyonel ve DDE’yle değerlendirmeyi amaçladık

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmada beşinde rektal, dördünde cilt altı yağ, 16’ında renal ve beş hastada kardiyak biyopsiyle amiloidoz tanısı konan 30 olgu (yaş ortalaması: 41±15 yıl; 25 erkek, 14 kadın) hasta grubunu ve 20 sağlıklı gönüllü birey (yaş ortalaması: 43±13 yıl; 16 erkek ve dört kadın) kontrol grubunu oluşturdu. Ciddi kapak hastalığı, diyabetes mellitus, hipertansiyon, koroner arter hastalığı olanlar, ve ekokardiyografik olarak görüntü kalitesi iyi olmayanlar çalışma dışı bırakıldı. Çalışma yerel etik kurul tarafından onaylanmıştır ve çalışmaya katılan tüm hastalardan yazılı bilgilendirilmiş olur alınmıştır.

Vingmed Sistem-V ekokardiyografi cihazıyla iki boyutlu, M-mod, pulsed-wave Doppler, renkli Doppler ve doku Doppler incelemeleri yapıldı. Sol ventrikül sistolik ve diyastolik çapları, septum ve posteriyor duvar sistolik

diyastolik kalınlıkları ölçüldü. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu Teichholz formülüyle bulundu.⁸

Pulsed Doppler ekokardiyografi ile mitral ve pulmoner akım hızları ölçüldü. Doku Doppler ekokardiyografiyle lateral duvar annulus sistolik (Sa) dalga hızı, erken (Ea) ve geç (Aa) diyastolik dalga hızları ölçüldü. Konvansiyonel ve DDE bulgularına göre diyastolik fonksiyon evleri sınıflandırıldı (Tablo 1).⁹

İstatistiksel Analiz

Her iki grubun sürekli değişkenleri ortalama±standart sapma olarak, kategorik değişkenleri yüzde olarak ifade edildi. “SPSS 11.5” paket istatistik programıyla hasta ve kontrol grubunun karşılaştırılmasında sayısal değişkenler için eşlenmemiş Student t testi ve sayısal olmayan değerlerin karşılaştırılması için ki-kare testi kullanıldı. P < 0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Cinsiyet ve yaş ortalaması bakımından iki grup arasında anlamlı fark yoktu (sırasıyla p=0.76, p=0.72). Sol ventrikül sistolik ve diyastolik çapları, ejeksiyon fraksiyonu iki grup arasında benzerdi. Septum ve posteriyor duvar diyastolik kalınlıkları hasta grubunda anlamlı olarak artmış bulundu (Tablo 2). Doppler ekokardiyografik incelemede mitral E hızı ve E/A oranı hasta grubunda azalmış (sırayla p=0.04, p=0.01), A hızı (p=0.03) artmıştı. E hızı deselerasyon zamanı (EDEZ) (ms) ve izovolumetrik gevşeme zamanı (İVGZ) (ms) hasta grubunda artmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla p=0.06, p=0.09) (Tablo 3). Pulmoner ven Doppler incelemede sistolik (S) (m/s) hızında hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı azalma (p=0.02) ve diyastolik (D) (m/s) hızında anlamlı artış (p=0.01), S/D oranında ise anlamlı azalma mevcuttu (p=0.01). Reverse A hızı (m/s) ve süresi artmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Tablo 4). Sol ventrikül lateral annulus Sa, Aa, ve EDEZ hasta grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı. Ea hızı hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha az bulundu (Tablo 5).

Sol ventrikül diyastolik fonksiyon parametreleri incelendiğinde 8 hastada (%27.5) diyastolik fonksiyonlar nor-

Tablo 1. Diyastolik fonksiyon sınıflandırılması

	Normal Patern	Relaksasyon Bozukluk Paterni	Yalancı Normal Patern	Restriktif Patern
E/A oranı	1-2	<1	1-2	>2
Ea/Aa oranı	1-2	<1	<1	>1
İVGZ (msec)	50-100	>100	50-100	<50
EDEZ (msec)	150-200	>200	150-200	<150
PVs/PVd	≥1	>1	<1	<1
PVa (m/s)	<0.35	<0.35	>0.35	>0.35

E: Mitral akım E dalga hızı, A: Mitral akım A dalga hızı, Ea: Doku Doppler lateral annulus E hızı, Aa: Doku Doppler lateral annulus A hızı, İVGZ: izovolumetrik gevşeme zamanı, EDEZ: Mitral akım E hızı deselerasyon zamanı, PVs: Pulmoner ven sistolik hız, PVd: Pulmoner ven diyastolik hız, PVa: Pulmoner ven reverse a hızı

Tablo 2. Sol ventrikül M-Mode ekokardiyografi bulguları

	Hasta Grubu n=30	Kontrol Grubu n=20	p
SVSSÇ (cm)	3.22±0.74	3.27±0.62	0.82 (AD)
SVDSÇ (cm)	4.88±0.72	4.7±0.59	0.35 (AD)
EF (%)	70.0±11.79	72.5±6.41	0.39 (AD)
İVSDK (cm)	1.01±0.27	0.87±0.15	0.03*
PDDK (cm)	1.18±0.28	1.00±0.21	0.02*

* İstatistiksel olarak anlamlı (p<0.05), AD; İstatistiksel olarak anlamlı değil.

SVSSÇ: Sol ventrikül sistolik çapı, SVDSÇ: Sol ventrikül diyastolik çapı, EF: Ejeksiyon fraksiyonu, İVSDK: İnterventriküler septum diyastolik kalınlığı, PDDK: Posterior duvar diyastolik kalınlık

Tablo 3. Konvansiyonel Doppler ile ölçülen mitral akım hızları

	Hasta n=30	Kontrol n=20	p
E hızı(m/s)	0.70±0.15	0.79±0.16	0.04*
A hızı(m/s)	0.67±0.15	0.58±0.15	0.03*
E/A	1.13±0.39	1.51±0.29	0.01*
EDEZ (ms)	202±35	186±21	0.06 (AD)
İVGZ (ms)	98±25	85±20	0.09 (AD)

* İstatistiksel olarak anlamlı (p<0.05), AD; İstatistiksel olarak anlamlı değil.

mal, 14 hastada (%48.2) relaksasyon bozukluk paterni, 6 hastada (%20.6) yalancı normal patern ve bir hastada (%3.4) restriktif patern mevcuttu.

TARTIŞMA

Kardiyak amiloidoz ventrikül duvarlarına amiloid infiltrasyonu sonucunda sertleşmiş kalp sendromuna (stiff heart syndrome) neden olarak sol ventrikül diyastolik fonksiyon bozukluğuna yol açmaktadır. Amiloid infiltrasyona öncelikli olarak diyastolik fonksiyonları bozmakta, ve sistolik disfonksiyon ise ileri dönemde ortaya çıkmaktadır.¹⁰

Çalışmamızda amiloidozlu hastalarda sol ventrikül boyutları ve ejeksiyon fraksiyonu kontrol grubuna göre anlamlı farklılık göstermedi. Hasta grubunun SV diyastolik parametreleri incelendiğinde %28'inde diyastolik fonksiyonlar normal, %48'inde relaksasyon bozukluk paterni, %21'inde yalancı normal patern ve %3'ünde restriktif pa-

tern mevcuttu. Bu bulgular çalışma grubumuzdaki amiloidozlu hastaların çoğunun erken dönem amiloidozlu hastalar olduğunu göstermekteydi ve Hongo ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmayla uyumluydu.¹¹

Kardiyak amiloidozda sol atriyum, SV basınçları ve doluş paternleri erken dönemde normaldir. Amiloid infiltrasyonunun ilerlemesiyle kalsiyum akışı etkilenerek relaksasyon uzamakta, diyastolik transmitral basınç farkı azalmakta buna bağlı olarak erken diyastolik doluş hızı azalmakta ve kompenzasyon olarak atriyal sistolik doluş artmaktadır.¹² Çalışma hastalarımızın çoğunluğu relaksasyon bozukluk paterni olarak tanımlanan bu dönemdeydi. Amiloidozun ilerlemesiyle yoğun amiloid infiltrasyonu ventrikülün sertleşmesine, kompliyansın azalmasına ve doluş basınçlarında artışa neden olarak restriktif fizyolojiye neden olmaktadır. Mitral kapak açılmasıyla birlikte hızlı ve kısa süreli erken doluş görülür, atriyal katkı, artmış SV basıncı nedeniyle azalmıştır. Orta derecede amiloid infiltrasyonu olan ve restriktif fizyoloji göstermeyen hastalarda ise yalancı normal doluş paterni izlenmektedir.^{11,12}

Hasta grubunun mitral E dalga hızı ve E/A oranı kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalmış bulunmuştu ve mitral A dalga hızı ise artmış olarak bulundu. DZ ve IVGZ ise kontrol grubuna göre artmış olarak bulunmasına rağmen bu istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu bulgu muhtemelen hastalarda farklı evrelerde diyastolik fonksiyon bozukluğu tespit edilmesinden kaynaklanmaktaydı.

Klein ve arkadaşlarının ekokardiyografik olarak kardiyak tutulumu olan 53 amiloidozlu hastada pulmoner akım hızlarını incelemişlerdir. Kardiyak tutulumu olan hastalarda S hızının azaldığını ve D hızının ise arttığını göstermişlerdir¹³ ve bizim çalışmamızda yine aynı şekilde S hızında azalma, D hızında artış ve S/D oranında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı azalma tespit ettik. Pulmoner ven akım hızlarındaki bu bulgular bize hastaların önemli bir kısmında diyastolik fonksiyon bozukluğunun herhangi bir evresinin olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda DDE'yle SV lateral annulusda Ea hızında azalma bulunurken; Aa ve Sa hızında ise anlamlı fark bulunmamıştır. Annulus Ea hızında azalma konvansiyonel Doppler ile elde edilen diyastolik fonksiyon bozukluğunun DDE'yle de tespit edildiğini göstermiştir. Jun Koyama ve arkadaşları fraksiyonel kısalmaları normal olan amiloidozlu hastalarda DDE'yle kardiyak tutulumu olan fakat kalp yetmezliği olmayan hastalarda bizim çalışmamızda bulduğumuz gibi sadece Ea dalga hızında azalma, kalp yetmezliği olan hastalarda ise Ea, Aa ve Sa hızında anlamlı azalma tespit etmişlerdir.¹⁴

Çalışmanın sınırlamaları: Amiloidozda kardiyak tutulum oranı amiloidoz türüne göre değişmektedir. Sekonder (AA) amiloidozda kardiyak tutulum az olmasına karşın primer sistemik (AL) amiloidozda daha sıktır. Bu nedenle, amiloidoz tiplendirilmesini yapmayışımız çalışmamızın en önemli sınırlamasıdır.

Sonuç olarak; amiloidozda konvansiyonel ve doku Doppler ekokardiyografiyle herhangi bir evrede diyastolik fonksiyon bozukluğu saptanabilir.

KAYNAKLAR

1. Mueller P, Edwards W, Gertz M. Symptomatic Ischemic Heart Disease Resulting from Obstructive Intramural Coronary Amyloidosis. Am J Medicine 2000; 109:181-8.
2. Kushwaha S, Fallon J, Fuster Valentin. Restrictive cardiomyopathy. N Engl J Med 1997; 336:267-74.
3. Falk R, Plehn J, Deering T, et al. Sensivity and specificity of the echocardiographic features of cardiac amyloidosis. Am J Cardiol 1987; 59:418-22.
4. Siqueria-Filho A, Cuncha C, Tajik A, Seward J, Schattenberg T, Giuliani E. M-mode and two-dimensional echocardiographic features in cardiac amyloidosis. Circulation 1981; 63:188-96.
5. Cacoub P, Axler O, De Zuttere D, et al. Amyloidosis and cardiac involvement. Ann. Med. Interne 2000; 151:611-7.
6. Falk R, Comenzo R, Skinner M. The Systemic Amyloidosis. N Engl J Med 1997; 337:898-909.
7. Demir M, Paydas S, Cayli M, Akpinar O, Balal M, Acarturk E. Tissue Doppler is a more reliable method in early detection of cardiac dysfunction in patients with AA amyloidosis. Ren Fail. 2005; 27:415-20.
8. Teichholz L, Kreulen T, Herman MV, Gorlin R. Problems in echocardiographic volume determinations: echocardiographic-angiographic correlations in the presence or absence of asynergy. Am J Cardiol. 1976; 37:7-11.
9. Otto CM. Ventricular diastolic filling and function. Textbook of Clinical Echocardiography: Third ed. WB Saunders Company 2004:185.
10. Cueto-Garcia L, Reeder GS, Kyle RA, et al. Echocardiographic findings in systemic amyloidosis: spectrum of cardiac involvement and relation to survival. J Am Coll Cardiol 1985; 6:737-43.
11. Hongo M, Kono J, Yamada H, et al. Doppler echocardiographic assessments of left ventricular diastolic filling in patients with amyloid heart disease. Journal of Cardiology 1991; 21:391-401.
12. Klein A, Hatle L, Burstow D, et al. Doppler characterization of left ventricular diastolic function in cardiac amyloidosis. J Am Coll Cardiol 1989; 13:1017-26.
13. Klein A, Tajik A. Doppler assessment of diastolic function in cardiac amyloidosis. Echocardiography 1991; 2:233-51.
14. Koyama J, Ray-Sequin P, Davidoff R, Falk R. Usefulness of Pulsed Tissue Doppler Imaging for Evaluating Systolic and Diastolic Left Ventricular Function in Patients With AL (Primary) Amyloidosis. Am J Cardiol 2002; 89:1067-71.

*: Bu çalışmanın bir kısmı XVIII. Ulusal Kardiyoloji Kongresinde kongresinde poster bildirisi olarak sunulmuştur.