

T.C.  
SAĞLIK BAKANLIĞI  
DR. SAMİ ULUS KADIN-DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI  
EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ  
ÇOCUK KARDİYOLOJİSİ BÖLÜMÜ

**DUCHENNE MUSKÜLER DİSTROFİLİ HASTALARDA  
SOL VENTRİKÜL FONKSİYONLARININ STRAİN-  
STRAİN RATE EKOKARDİYOĞRAFI İLE  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**ÇOCUK KARDİYOLOJİSİ UZMANLIK TEZİ  
UZM. DR. MAHMUT KESKİN**

**TEZ DANIŞMANI  
DOÇ. DR. FİLİZ ŞENOCAK**

**2012 ANKARA**



T.C.  
SAĞLIK BAKANLIĞI  
DR. SAMİ ULUS KADIN-DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI  
EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ  
ÇOCUK KARDİYOLOJİSİ BÖLÜMÜ

**DUCHENNE MUSKÜLER DİSTROFİLİ HASTALARDA  
SOL VENTRİKÜL FONKSİYONLARININ STRAİN-  
STRAİN RATE EKOKARDİYOĞRAFI İLE  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**ÇOCUK KARDİYOLOJİSİ UZMANLIK TEZİ  
UZM. DR. MAHMUT KESKİN**

**TEZ DANIŞMANI  
DOÇ. DR. FİLİZ ŞENOCAK**

**2012 ANKARA**

## TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın gerçekleşmesi sırasında tez danışmanım olarak ilgi ve desteklerini her zaman gösteren Doç.Dr. Filiz ŞENOCAK'a

Asistanlık eğitimim boyunca en iyi şekilde yetişmemi sağlayan Prof. Dr. Selmin KARADEMİR, Doç.Dr. Burhan ÖCAL, Doç.Dr. Utku Arman ÖRÜN, Uzm.Dr. Senem ÖZGÜR ve Prof.Dr. Ali KUTSAL'a,

Değerli asistan arkadaşlarıma, klinik hemşirelerine ve personellerine,

Tez çalışmamda yardımlarını esirgemeyen Dr. Sami Ulus Hastanesi Çocuk Nöroloji bölümü çalışanlarına,

Yetişmemde pay sahibi olan aileme, desteğini hep yanımda hissettiğim eşime

Teşekkürlerimi sunarım.

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	iv
İÇİNDEKİLER .....	v
ÖZET .....	viii
SUMMARY .....	x
KISALTMALAR .....	xii
ŞEKİL DİZİNİ .....	xiv
TABLO DİZİNİ .....	xv
1.GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. DUCHENNE MUSKULER DİSTROFİ.....	3
2.1.1. Genetik Etiyoloji ve Patogenez.....	3
2.1.2. Klinik Belirtiler .....	6
2.1.3. Laboratuvar Bulguları .....	8
2.1.4. Tanı .....	8
2.1.5. Tedavi .....	9
2.1.6. Kas Gücü ve Fonksiyonları.....	9
2.1.7. Spinal Deformitenin Önlenmesi ve Yönetimi.....	10
2.1.8. Solunum Sistemi Komplikasyonlarının Yönetimi .....	10
2.1.9. Kemik Sağlığı Yönetimi .....	10
2.1.10. Anestezi Yönetimi .....	10
2.1.11. Duchenne Musküler distrofilerde Kardiyovasküler Yönetim.....	11
2.1.12. Duchenne Musküler Distrofli Hastalarda Steroid Tedavisi ve Etkileri.....	11
2.1.13. Steroid Başlama Zamanı ve Süresi .....	12
2.1.14. Steroidlerin Etki Mekanizması .....	12
2.1.15. Günümüzde Duchenne Musküler Distrofi Tedavisinde Kullanılan Steroidler .....	12

2.1.16. Steroidlerin Sistemler Üzerine Etkileri.....	12
2.1.17. Steroidlerin Kas Gücü ve Fonksiyonu Üzerindeki Etkileri .....	12
2.1.18. Steroidlerin Kardiyak Fonksiyonlar Üzerine Etkisi.....	13
2.1.19. Kardiyomiyopati Gelişimi ve Genetik.....	13
2.2. SOL VENTRİKÜL YAPISI VE FONKSİYONU.....	13
2.3. KALP DÖNGÜSÜ .....	14
2.3.1. Ventriküllerin Dolması .....	15
2.3.2. İzovolümik Kontraksiyon (İVK) Dönemi .....	16
2.3.3. Fırlatma (Ejeksiyon) Dönemi .....	16
2.3.4. İzovolümik Relaksasyon (İVR) Dönemi .....	16
2.4.DOKU DOPPLER, DOPPLER STRAİN VE NON-DOPPLER STRAİN EKOKARDİYOĞRAFİ.....	17
2.5. DOKU DOPPLER GÖRÜNTÜLEME (DDG).....	18
2.5.1. Renkli Doku Doppler (RDD).....	18
2.5.2. Pulsed Wave DDG (PW-DDG).....	19
2.5.3. Kısıtlılıkları.....	21
2.6. STRAİN VE STRAİN RATE EKOKARDİYOĞRAFİ.....	22
2.6.1. Tanım.....	22
2.6.2. Strain Rate .....	23
2.6.3. Miyokardiyal Strain.....	24
2.6.4. Ölçüm Yöntemleri .....	28
2.6.5. Doppler S/SR Ekokardiyografi.....	28
2.6.6. Non-Doppler Strain ve Strain Rate Ölçümü .....	29
2.6.7. Speckle Tracking Yöntemi .....	29
2.6.8. Klinik Uygulamalar .....	30
<b>3. MATERYAL VE METOT.....</b>	<b>33</b>
3.1. ÇALIŞMA GRUBU.....	33
3.2. EKOKARDİYOĞRAFİ ÖLÇÜMLERİ.....	33
3.3. PWDDG.....	33
3.4. S/SR EKOKARDİYOĞRAFİ.....	34
3.5. İSTATİSTİKSEL ÇALIŞMA .....	35
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>36</b>
4.1. PULSE WAVE DOKU DOPPLER ÖLÇÜMLERİ.....	37
4.2. STRAİN VE STRAİN RATE ÖLÇÜMLERİ.....	39

<b>5. TARTIŞMA</b> .....	<b>41</b>
<b>6. SONUÇLAR</b> .....	<b>46</b>
6.1. Demografik Özellikler ve Standart Ekokardiyografi Sonuçlar.....	46
6.2. PWDDG Sonuçları.....	46
6.3. Strain ve Strain Rate Ekokardiyografi Sonuçları.....	46
6.4. Demografik özellikler, PWDDG, ekokardiyografik ölçümler ilestrain ve strain rate arasındaki korelasyon Sonuçları .....	46
<b>7. KAYNAKLAR</b> .....	<b>48</b>



## ÖZET

Duchenne muskuler distrofi (DMD), tüm ırkları ve etnik grupları etkileyen en yaygın herediter nöromusküler hastalıktır. Duchenne musküler distrofide morbidite ve mortalitenin en önemli nedeni iskelet kası yanında solunum kasları ve kalp kasının da tutulmasıdır. Kardiyak tutulum subklinik seyredebileceği gibi kardiyomiyopati (KMP) ve kalp yetmezliği şeklinde de olabilmektedir. Duchenne muskuler distrofil hastalarda tedaviye yanıtın daha iyi olduğu erken evrelerde korunmuş EF değerlerine karşın, gizli sistolik disfonksiyon olabileceği bildirilmektedir. Strain (S) ve strain rate (SR) ekokardiyografi ise miyokardiyal sistolik ve diyastolik fonksiyonların global ve bölgesel olarak değerlendirilmesini sağlayan gelişmekte olan bir tekniktir.

Çalışmamızda konvansiyonel ekokardiyografik yöntemler ile kardiyak fonksiyonları normal bulunan DMD'li hastaların miyokardiyal fonksiyonlarının PWDDG ve S/SR ekokardiyografi yöntemleri ile değerlendirilmesi ve kontrol grubu ile karşılaştırılması amaçlandı.

Çalışmamızda; yaş ortalaması  $85,2 \pm 38,4$  ay olan 32 DMD'li erkek hasta ve  $89 \pm 38,9$  ay olan 31 sağlıklı erkek çocuk karşılaştırıldı. Hasta ve kontrol grubunun EF, KF değerleri normal sınırlar içinde idi. İki grup arasında kalp hızı yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p < 0.001$ ) ve hasta grubunda kalp hızının daha yüksek olduğu görüldü. İnterventriküler septumun bazalinden yapılan ölçümlerde  $E_m$ , S amplitüdü, İVRZ MPİ yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptanırken ( $p < 0,05$ ), sol ventrikül serbest duvar bazalinden yapılan ölçümlerde de  $E_m$ , S amplitüdü ve İVRZ yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p < 0,05$ ). Sol ventrikül serbest duvar bazalinden yapılan strain ve strain rate ölçümlerinde hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak belirgin anlamlı fark saptandı ( $p < 0.001$ ). Apikal dört boşluk pozisyonunda yapılan global strain ölçümünde hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak belirgin anlamlı fark saptandı ( $p < 0,001$ ).

Sonuç olarak; DMD tanısı alıp standart ekokardiyografi ile yapılan değerlendirmelerde normal sol ventrikül fonksiyonu saptanan çocuklarda PWDDG ve S/SR ekokardiyografi ölçümlerinde sağlıklı çocuklara göre farklılık olduğu izlenmiştir. Strain ve strain rate yönteminin PWDDG'e göre daha sensitif ve daha spesifik olduğu saptanmıştır. Daha önce yapılmış olan çalışmalar ile uyumlu olarak sol ventrikül lateral ön duvar fonksiyonunun erken etkilendiği belirlenmiştir. Bu hastalarda sol ventrikül fonksiyonunu değerlendirirken konvansiyonel yöntemler yanında S/SR



ekokardiyografi gibi teknikler kullanılarak subklinik disfonksiyonun belirlenmesinin tedavi zamanlanması ve izlem açısından faydalı olacağı kanısındayız.

**Anahtar kelimeler:** Duchenne musküler distrofi, kardiyomiyopati, doku Doppler görüntüleme, strain, strain rate



## SUMMARY

Duchenne muscular dystrophy (DMD) is the most common hereditary neuromuscular disorder affecting individuals from all races and ethnic origins. The most important reason of morbidity and mortality in DMD is the involvement of respiratory and cardiac muscles beneath skeletal muscles. Although the cardiac involvement may be subclinical, it may also present as cardiomyopathy (CMP) and heart failure. It has been reported that in spite of the preserved ejection fraction (EF) values in early stages of the disease; when the response to treatment is better, there might be actually occult systolic dysfunction. Strain (S) and strain rate (SR) echocardiography are developing techniques enabling the evaluation of the systolic and diastolic functions of the myocardium globally and locally.

The aim of this study was to assess the myocardial functions of DMD patients using PW-DDI and S/SR echocardiography who had normal results in conventional echocardiography before, and to compare them with the results of the control group.

In our study, 32 male patients with DMD whose mean age was  $85.2 \pm 38.4$  months were compared with 31 healthy boys whose mean age was  $89.0 \pm 38.9$  months. The EF and shortening fraction (SF) values of both DMD and control group subjects were within normal ranges. A statistically significant difference was found regarding the heart rate between the two groups ( $p < 0.001$ ). Patients with DMD were found to have higher heart rate. In the measurements performed from the base of the interventricular septum, statistically significant differences were found between the  $E_m$ , S amplitude and isovolumetric relaxation time (IVRT), myocard performance index (MPI) values of the two groups ( $p < 0.05$ ). Besides, in the measurements made from the base of the left ventricular free wall,  $E_m$ , S amplitude and IVRT, MPI values were shown to be significantly different ( $p < 0.05$ ). In addition, the results of the S and SR measurements done from the base of the left ventricular free wall were significantly different between patients and control group ( $p < 0.001$ ), and in the global strain measurement performed from the apical 4-chamber position, a significant difference was noted between the two groups ( $p < 0.001$ ).

To conclude, in children diagnosed as DMD who have normal left ventricular function in standard echocardiography, PW-DDI and S/SR echocardiographic

evaluations yielded different results when compared to healthy children. Strain and strain rate imaging were observed to be more sensitive and specific than PW-DDI. In accordance with previous studies, the functions of the lateral anterior wall of the left ventricle were found to be affected early in the course of the disease in this study. We suggest that when evaluating left ventricular functions in these cases detection of the subclinical dysfunction using techniques like S/SR echocardiography apart from the conventional echocardiography would be useful for the timing of treatment and follow-up of the patients.

**Key words:** Duchenne muscular dystrophy, cardiomyopathy, tissue Doppler imaging, strain, strain rate.



**KISALTMALAR**

ACE	: Anjiyotensin konverting enzim
ACEİ	: Anjiyotensin konverting enzim inhibitörleri
ACERB	: Anjiyotensin konverting enzim reseptör blokörleri
BMD	: Becker musküler distrofi
CK	: Kreatin kinaz
DDG	: Doku Doppler görüntüleme
DMD	: Duchenne musküler distrofi
EF	: Ejeksiyon Fraksiyonu
EKG	: Elektrokardiyografi
EMG	: Elektromiyografi
EZ	: Ejeksiyon zamanı
FPS	: Frame per second
FVC	: Forse vital kapasite
GLOBS	: Global strain
İVK	: İzovolümik kontraksiyon
İVKZ	: İzovolümik kontraksiyon zamanı
İVR	: İzovolümik relaksasyon
İVRZ	: İzovolümik relaksasyon zamanı
İVSDSÇ	: İnterventriküler septum diyastol sonu çapı
KF	: Kısalma fraksiyonu
KMP	: Kardiyomiyopati
LS	: Longitudinal strain
MPI	: Miyokard performans indeksi
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
PCR	: Polimeraz zincir reaksiyonu

PWDDG	: Pulse wave doku doppler görüntüleme
RS	: Radyal strain
S	: Strain
SR	: Strain rate
SS	: Sirkumferensiyel strain
SVBLS	: Sol ventrikül bazolateral strain
SVBLSR	: Sol ventrikül bazolateral strain rate
SVDSÇ	: Sol ventrikül diyastol sonu çapı
SVKİ	: Sol ventrikül kütle indeksi
SVSSÇ	: Sol ventrikül sistol sonu çapı

## ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1. Distrofin-glikoprotein kompleksi .....	5
Şekil 2. Morfolojik sol ventrikül anatomik yapısı .....	15
Şekil 3. Kalp döngüsü sırasında gerçekleşen olaylar .....	15
Şekil 4. Normal PW Doku Doppler spektral eğri örneği .....	21
Şekil 5. Lagrangian (konvansiyonel) strain formülü .....	23
Şekil 6. İki boyut söz konusu olduğunda normal ve kayma(shear) strainin şematik olarak gösterilmesi .....	24
Şekil 7. Strain rate formülü; $SR (\dot{\epsilon}) = V_a - V_b / L$ .....	24
Şekil 8. Kalbin global (Cartesian) (a) ve lokal (b) koordinat sistemi.....	25
Şekil 9. Velosite, hareket (yer değiştirme), Strain/SR ilişkisi .....	26
Şekil 10. Sistol sırasında kalp kası hareketleri .....	27
Şekil 11. Speckle tracking yöntemi, farklı segmentlere ait benekli yapının görünümü .....	30
Şekil 12. PW Doku Doppler ile yapılan ölçümler .....	34
Şekil 13. Anlık alınan EKG ile saptanan hasta ve kontrol grubu kalp hızı değerleri ...	36
Şekil 14. Hasta ve kontrol grubu İVRZ septum bazal değerlerinin dağılımı .....	38

**TABLO DİZİNİ**

Tablo 1. S/SR ekokardiyografinin klinikte kullanım alanları.....	31
Tablo 2. Demografik veriler, ekokardiyografik ölçümler ve kalp hızı.....	37
Tablo 3. Hasta ve kontrol grubu PWDDG sonuçlarının karşılaştırılması .....	38
Tablo 4. Hasta ve kontrol grubunun strain ve strain rate değerlerinin karşılaştırılması .....	39
Tablo 5. Demografik özellikler, PWDDG, ekokardiyografik ölçümler ile strain ve strain rate arasındaki korelasyon.....	40



## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Duchenne muskuler distrofi (DMD), tüm ırkları ve etnik grupları etkileyen en yaygın hereditör nöromuskuler hastalıktır. Sıklığı; canlı doğan bebeklerde 1:3600'dür. Bu hastalık X'e bağlı resesif yolla kalıtılır. Anormal gen X kromozomunda, Xp21 lokusundadır ve tanımlanan en büyük genlerden biridir (1).

Duchenne, 1861'de baldırlarda hipertrofi, ilerleyici güçsüzlük, zeka geriliği ve kastaki konnektif dokunun proliferasyonu gibi çoğu klinik özelliği tanımlamıştır (2).

Distrofin bir membran proteindir. Distrofinin yokluğu veya bozuk yapıda olması kas kasılmasını bozar, hücre içi kalsiyum artışı yaratarak hücre nekrozuna kadar ilerleyen olaylara yol açar (1-5).

Morbidite ve mortalitenin en önemli nedeni iskelet kası yanında solunum kasları ve kalp kasının da tutulmasıdır. Kardiyak tutulum subklinik seyredebileceği gibi kardiyomiyopati (KMP) ve kalp yetmezliği şeklinde de olabilmektedir. Konjestif kalp yetmezliği tedavisinde kullanılan ilaçlar arasında non selektif beta blokörler, Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEİ) ve reseptör blokörleri (ACERB), loop diüretikler, spironolakton bulunmaktadır (6-8).

Kalp tutulumunda miyokardiyal fonksiyonun belirlenmesi tanı, sağaltım ve prognoz açısından kritik öneme sahiptir. Yıllardır yapılan çalışmalara rağmen en uygun metod için arayışlar halen devam etmektedir. Sol ventrikül fonksiyonunun değerlendirilmesinde en sık başvurulan görüntüleme yöntemi ekokardiyografi ve en sık kullanılan parametre ise ejeksiyon fraksiyonudur (EF). Ejeksiyon fraksiyonu ölçümü öznel ve kalbi global olarak değerlendirmesi nedeni ile değeri kısıtlıdır. Duchenne muskuler distrofilili hastalarda tedaviye yanıtın daha iyi olduğu erken evrelerde korunmuş EF değerlerine karşın, gizli sistolik disfonksiyon olabileceği bildirilmektedir(7,8).

Doku Doppler görüntüleme (DDG) yöntemi EF ölçümüne göre daha duyarlı bir yöntemdir, ancak kalbin pasif hareketleri ile aktif kontraksiyonunun ayırt edilememesi problem oluşturmaktadır. Strain (S) ve strain rate (SR) ekokardiyografi ise miyokardiyal sistolik ve diyastolik fonksiyonların global ve bölgesel olarak değerlendirilmesini sağlayan geliştirmekte olan bir tekniktir.



Bu çalışmada;

- i. DMD'li hastalara ait demografik ve ekokardiyografik özellikleri belirlemek ve kontrol grubu ile karşılaştırmak
- ii. DMD'li hastalar ve kontrol grubunun pulse wave doku Doppler görüntüleme (PWDDG) ve S/SR ekokardiyografi verilerini karşılaştırmak
- iii. Elde edilen verilerle, DMD'li hastalarda gelişebilecek subklinik değişikliklerin belirlenmesine yardımcı olacak ölçümlerin elde edilmesi amaçlandı.



## 2. GENEL BİLGİLER

Distrofi terimi anormal büyüme anlamına gelir. Yunanca beslenme anlamında olan trophe kelimesinden gelmektedir. Muskuler distrofi kas liflerinin sadece düzensiz büyüme ve beslenmesinden daha fazla şeyi ifade etmektedir. Bir muskuler distrofinin diğer nöromuskuler hastalıklardan farkları; primer bir nöropati olması, genetik bir temeli bulunması, seyrinin ilerleyici özelliği ve hastalığın bir evresinde kas atrofisi gelişmesidir (3).

### 2.1. DUCHENNE MUSKULER DİSTROFİ

Duchenne muskuler distrofi (DMD) tüm ırkları ve etnik grupları etkileyen en yaygın herediter nöromuskuler hastalıktır. Sıklığı; canlı doğan bebeklerde 1:3600'dür. Bu hastalık X'e bağlı resesif yolla kalıtılır. Anormal gen X kromozomunda, Xp21 lokusundadır ve tanımlanan en büyük genlerden biridir(1).

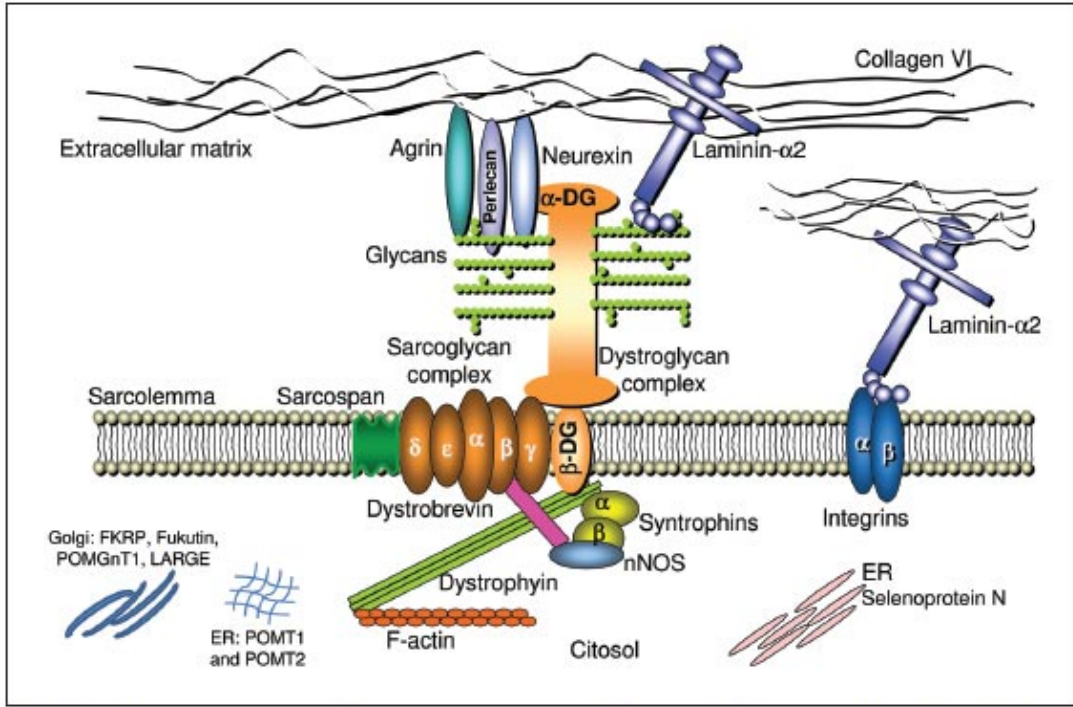
Duchenne, 1861'de baldırlarda hipertrofi, ilerleyici güçsüzlük, zeka geriliği ve kastaki konnektif dokunun proliferasyonu gibi çoğu klinik özelliği fark etmiştir (2).

#### 2.1.1. Genetik Etiyoloji ve Patogenez

Duchenne musküler distrofideki X'e bağlı resesif kalıtıma karşın hastaların %30'u yeni mutasyonlardır ve anneleri taşıyıcı değildir. Taşıyıcı kadınlarda kas güçsüzlüğü veya hastalığın herhangi bir belirtisi yoktur, etkilenen kızlara nadiren rastlanır ve genellikle erkeklerden daha hafif bir güçsüzlük vardır. Bu semptomatik kızlar Lyon hipotezi ile açıklanır, yani normal X kromozomu inaktive edilir ve gen delesyonu olan kromozom aktifleşir. Duchenne musküler distrofinin tam klinik tablosu Turner sendromlu bazı kızlarda oluşur. Bu kızlarda tek X kromozomunda Xp21 gen delesyonu bulunur. Duchenne musküler distrofinin asemptomatik taşıyıcısı olan kızların %80'inde serum kreatin kinaz (CK) değerlerinde artma gözlenir. Bu artış yüzler veya binler düzeyindedir, ancak etkilenen erkeklerdeki kadar yüksek değerler yoktur. Distrofi taşıyıcısı olan prepubertal kızlarda da serum CK değerleri yüksek olmakla birlikte, en yüksek düzeylere 8-12 yaşlarında rastlanır. Taşıyıcıların yaklaşık %20'sinde ise serum CK düzeyleri normaldir. Etkilenen bir erkeğin annesinde CK düzeyi normal olabilir.

Duchenne musküler distrofi bir erkeğin annesinin CK değerleri normale kızının CK ölçümüyle taşıyıcı olduğunun belirlenmesi olası değildir. Şüphelenilen taşıyıcı kızlarda kas biyopsisi serum CK düzeyi yükselmeyen ilave bir %10'luk grubu saptayabilir. Periferik kanda PCR kullanılarak spesifik genetik tanı da konulabilir (3).

Serum CK düzeyi veya kas biyopsisiyle taşıyıcılığın saptanması, DMD'nin moleküler genetiğindeki keşifler sayesinde ortadan kalkacaktır. Duchenne musküler distrofi genindeki Xp21 bölgesi 2000 kb'den büyüktür, fakat DMD DNA'sı sadece 14 kb kaplar, bütün gen sekansı haritalanmıştır. Distrofin olarak bilinen 427 kb'lık bir protein Xp21 -2 lokusundaki gende kodlanmıştır. Distrofin total kas proteininin % 0,002'sini oluşturur. Gendeki en sık görülen mutasyon delesyondur (3,4). Bu sarkolemma proteini, sarkolemma membranını üstteki miyofibrillerin A bandı ve M bandına yapıştırır ve dört farklı bölge veya sahadan oluşur. Amino ucu 250 aminoasit içerir ve alfa aktininin N- aktin bağlayan bölgesiyle ilişkilidir; ikinci saha en büyüğüdür, 2800 aminoasitten oluşur, bir çok tekrar içerir ve bu proteine karakteristik bir çubuk şekli verir. Sisteinden zengin üçüncü bir saha alfa aktinin karboksi terminali ile ilişkilidir; ve distrofine ve G-kromozom tarafından kodlanan distrofinle ilişkili bir proteine özgü 400 amino asitlik bir karboksi terminal sahası vardır. Distrofin, gelişen fetal kaslarda ilk olarak 11. gebelik haftasında tespit edilir. Distrofin mRNA'sına kalp ve düz kasta olduğu gibi iskelet kası ve beyinde de normal olarak rastlanır. Bu dokuların tümü farklı derecelerde klinik tutulma gösterirler (Şekil 1) (3).



**Şekil 1.** Distrofin-glikoprotein kompleksi

Distrofinopatilerdeki moleküler kusurlar, intragenik delesyonlar, duplikasyonlar veya nükleotidlerin nokta mutasyonları gibi çeşitli türlerdedir. Hastaların %65'inde delesyonlar vardır ve sadece %7'si duplikasyon gösterir. İntragenik anormalliğin ne yeri ne de boyutunun fenotipik bulguların ağırlığı ile iyi bir korelasyonu vardır. Hem Duchenne hem de Becker formlarında mutasyonlar asıl olarak genin ortasındadır ve 46-51. ekzonlardaki delesyonları içerir. Fenotipik ve klinik varyasyonlar mRNA'nın translasyonel okuma çerçevesi ile açıklanır: okuma çerçevesinin korunamadığı mutasyonlar dengeli olmayan, budanmış distrofin moleküllerine ve şiddetli, klasik DMD'ne neden olur. Okuma çerçevesinin korunduğu mutasyonlar gendeki kodlanan sekansların translasyonuna izin vererek yarı işlevsel bir distrofin oluşturur ki, bu durum Becker kaslar distrofisi şeklinde ifade edilir. Distrofinopatilerin klinik spektrumu sadece DMD ve Becker formlarını içermez. Şiddetli bir yenidoğan kaslar distrofisinden serum CK düzeyleri 1000 IU/L'nin üzerinde olan asemptomatik çocuklara kadar değişir (3).

Distrofin yokluğu sarkolemmada distrofin ile ilişkili çeşitli glikoproteinlerde ikincil bir azalmaya yol açar ve bu da ekstrasellüler matrikse bağlanmanın kaybıyla sonuçlanır ve sarkolemmayı nekroza daha da duyarlı hale getirir. Duchenne kaslar

distrofide genellikle ikincil olarak azalan distroglikan da normal beyin gelişimi için, çevresel gliayı bağlamak için ve özellikle intersellüler adhezyon için gereklidir (3).

Distrofin proteinin analizi için kas biyopsisi gerekir ve Western Blot analizi ile veya doku kesitlerinde antistrofin antiserumuyla ışık mikroskopisi veya floresan kullanan immünohistokimya yöntemleriyle yapılır (5). Klasik DMD'de normalin %3'ünün altında değerler bulunur; Becker musküler distrofide (BMD) ise hastaların %80'inde distrofin ağırlığı normalin %20-90'ına düşmüştür, %15'inde distrofin boyutu normaldir ancak miktarı azalmıştır, ve %5'inde aşırı duplikasyonlar veya kodonların tekrarına bağlı anormal olarak büyük bir protein vardır. Kas biyopsisi materyalindeki kesitlerde distrofin molekülünün farklı parçalarına karşı seçici immünoreaktivite DMD ve BMD formları arasında ayırım yapılmasını sağlar. Delesyon ve duplikasyonların gösterilmesi kan örneklerinde polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) kullanılarak da yapılabilir, ancak bu yöntem 18 ekzonu amplifiye ederek delesyonların %98'ini tanısa da duplikasyonları tespit edemez. Bu sebeple tanı kas biyopsisi materyali veya periferik kan kullanılarak moleküler genetik düzeyde doğrulanabilirse de DMD ve BMD olan erkek çocukların üçte birine varan kısmında kan PCR'u hatalı olarak normaldir; kas biyopsisi ile tüm distrofinopati olguları saptanabilir(3).

Kan örneklerinden yapılan aynı DNA analizi yöntemleri kız kardeşler ve kuzenler gibi risk altındaki kadın akrabalarda taşıyıcılığı tespit için veya anne bir taşıyıcı mıydı yoksa embriyoda yeni bir mutasyon mu oldu sorusunu cevaplamak için gereklidir. Southern Blot veya PCR yoluyla DNA analizi için koriyonik villus örneklemeyle prenatal tanı gebeliğin 12. haftası kadar erken dönemde konulabilir, DMD tanısı abortus ile sonuçlanan gebeliklerde fetal kastaki distrofin için immünohistokimya çalışması yapılarak doğrulanır (3).

### **2.1.2. Klinik Belirtiler**

Erkek bebekler doğumda veya erken bebeklikte nadiren semptomatiktirler, ancak bazıları hafif hipotoniktir. Yuvarlanma, oturma ve ayağa kalkma gibi erken kaba motor beceriler genellikle uygun yaşlarda kazanılır veya hafif gecikmiştir. Bebeklikteki zayıf baş kontrolü güçsüzlüğün ilk bulgusu olabilir. Ayırt edici bir yüz görünümü yoktur. Yürüme genellikle normal zamanında, 12 aylıkken gerçekleşir, ancak kalça bölgesi kas güçsüzlüğü hafif olarak 2 yaş civarında başlayabilir (2). Oyun çocukları ayakta dururken gluteal kaslardaki güçsüzlükle başa çıkmak için lordotik bir postür alabilir. Kalça kuşağı ve proksimal alt ekstremitte kaslarındaki güçsüzlük hastalarda Gowers bulgusunun

oluşmasına neden olur. Çocuklar ayağa kalkmak için elleriyle bacaklarına tırmanırlar (1,6). Erken Gowers bulgusu genellikle 3 yaşında belirgindir ve 5 veya 6 yaşlarında tam olarak oturmuştur. Ördekvari yürüyüş bu dönemde başlar (4,5).

Hastaların tekerlekli sandalyeye bağımlı hale gelmesi için geçen süre değişkendir. Bazı olgular 7 yaşına kadar tekerlekli sandalye gereksinirken bazıları da zorlukla da olsa 10 yaşına kadar herhangi bir ortopedik yardım almaksızın yürüyebilir. Bazen de ortez desteği veya aşıl tendonuna yapılan minör cerrahi gibi girişimlerle bu süre 12 yıla kadar çıkabilir (6). Kas güçsüzlüğü özellikle ikinci on yılda hızla ilerler. Distal kasların fonksiyonları genellikle göreceli olarak iyi korunmuştur. Çocuk yemek yeme, kalem kullanma klavye kullanma gibi işleri yapmaya devam eder. Solunum kasları tutulduğunda öksürük etkisizleşir ve akciğer enfeksiyonları sıklaşmaya başlar. Farengeal güçsüzlük aspirasyon ataklarına ve sıvıların nazal regürjitasyonuna neden olur. Ekstraoküler kaslar iyi korunmuştur. Anal ve üretral sfinkter kaybına bağlı inkontinans sık değildir ve çok geç bir bulgudur (3).

Kontraktürler en sık ayak bileği, diz, dirsek ve kalçada gözlenir. Skolyoz sıktır. Torasik deformite akciğer kapasitesini daha da düşürür ve kalbi sıkıştırır. Skolyoz rahatsızlık verir veya ağrılıdır. Baldır kas psödohipertrofisi ve uyluk kaslarının kaybı klasik bir özelliktir. Bu psödohipertrofiye bazı kas liflerindeki hipertrofi, yağ ve bağ dokusu infiltrasyonu neden olur. Baldırlardan sonra en fazla hipertrofinin olduğu yer dil ve sonrasında ön kol kaslarıdır. Dilde fasikülasyon yoktur (3).

Ayak bileğindeki kontraktürler, ayak bileği spazmlarının şiddetli olduğu terminal evrelerde ortaya çıkar. Dizdeki jerkler yaklaşık 6 yaşına kadar devam eder. Üst ekstremitelerde brakioradialis refleksi genellikle biceps veya triceps brachi refleksinden daha güçlüdür (3).

Kardiyomiopati bu hastalığın sabit bir özelliği olmakla birlikte, kalp tutulumunun şiddeti iskelet kası güçsüzlüğünün derecesi ile orantılı olmak zorunda değildir. Bazı hastalar erken dönemde daha ayaktayken, kardiyomiopati sebebiyle kaybedilir, başkalarında ise hastalığın terminal evrelerinde bile kalp işlevleri iyi korunmuş olabilir (6).

Zeka kusuru tüm hastalarda oluşursa da sadece %20-30'nun IQ'su 70'in altındadır (1,7). Çoğu hastada öğrenme güçlükleri olsa da, özellikle tedavi amaçlı yardım alabiliyorlarsa normal sınıflarda eğitim görebilirler. Az sayıda hastada ciddi

zeka geriliği vardır, ancak bu miyopatinin ağırlığı ile orantılı değildir. Epilepsi genel popülasyondan biraz daha sıktır. Kaslardaki dejeneratif değişiklikler ve fibrozis ağrısız bir süreçtir. Miyalji ve kas spazmları oluşmaz. Ölüm genellikle yaklaşık 18 yaş civarında meydana gelir. Ölüm sebepleri uykuda solunum yetersizliği, dirençli kalp yetersizliği, pnömoni veya bazı vakalarda aspirasyon ve hava yolu tıkanmasıdır (7).

### 2.1.3. Laboratuvar Bulguları

Serum kreatin kinaz (CK) düzeyleri Duchenne musküler distrofide doğumdan başlayarak semptomların başlamasından önceki dönemde bile yüksektir. Serum konsantrasyonu genellikle 15 000 - 35 000 IU/L'dir (normal değer: <160 IU/L). Normal serum CK düzeyleri DMD tanısıyla uyumlu değildir ancak hastalığın terminal evrelerinde dejenere olacak çok az kas dokusu kaldığından CK değerleri birkaç yıl öncekinden daha düşük seviyelerdedir. Kasta bulunan aldolaz ve aspartataminotransferaz gibi diğer lizozomal enzimler de yükselir ancak bu bulgu daha az özgündür. Ekokardiyografi , elektrokardiyografi (EKG) ve akciğer grafisi ile kardiyak değerlendirme gereklidir ve periyodik olarak tekrarlanmalıdır. Tanı konulduktan sonra hastalar kardiyak yönden uzun dönemde izlem için bir pediyatrik kardiyoloğa sevk edilmelidir. Elektromiyografi (EMG) karakteristik miyopatik özellikler gösterir, fakat DMD için özgün değildir. Denervasyon kanıtı yoktur. Motor ve duyu iletim hızları normaldir (7).

### 2.1.4. Tanı

Spesifik moleküler genetik tanı, eksik veya defektif olan distrofin proteinini immünohistokimyasal boyalarla doku kesitlerinde göstermek veya periferik kanda DNA analizi ile mümkündür. Her vakada bu yöntemlerin biriyle tanı doğrulanmalıdır. Kanda PCR tanı koydurucu ise, biyopsi ertelenebilir ancak bu değer normal ve klinik şüphe yüksek ise kas biyopsisi kesitlerinden yapılacak daha özgün distrofin immünohistokimya testi yapılmalıdır. Bu yöntemle PCR anormalliği göstermeyen olguların üçte biri saptanabilir (7).

Kas biyopsisi tanısaldır ve karakteristik değişiklikler gösterir (7). Miyopatik değişiklikler arasında endomisyal bağ dokusu proliferasyonu, etrafa dağılmış dejenere ve rejenere olan kas lifi nekrozuna reaksiyon olarak dağınık mononükleer enflamatuar hücre infiltratları ve bir çok yoğun lif yer alır. Tanı koymak için bazen kas biyopsisi yapıp yapılmayacağına karar vermek zor olabilmektedir. Hastalık için aile öyküsü

varsa, özellikle tanısı doğrulanmış bir erkek kardeş varsa, DMD'nin tipik klinik özelliklerini gösteren ve serum CK düzeyleri yüksek olan bir çocuğa biyopsi yapılmayabilir. Klinik özellikler tipik olsa bile, hasta ailede ilk olgu ise, başka bir miyopatinin DMD'yi maskeleyemediğinden emin olmak için, tanı doğrulanmalıdır. En sık örnek alınan kaslar quadriseps femoris ve gastroknemiustur(7).

### **2.1.5. Tedavi**

Bu hasta grubu, kas gücü ve fonksiyonunun düzeltilmesi ve olabildiğince sürdürülmesi, kontraktürlerin önlenmesi, spinal deformitenin önlenmesi, solunum fonksiyonlarının korunması ve komplikasyonlarının yönetimi, Kardiyomiyopatinin (KMP) önlenmesi ve tedavisini kapsayacak şekilde bir ekip tarafından yönetilmelidir. Bu ekipte; diyetisyen, psikolog, fizyoterapist, ortopedist, çocuk nörolojisi uzmanı, çocuk kardiyolojisi uzmanı ve çocuk göğüs hastalıkları uzmanı olmalıdır (6,8). Günümüzde DMD' nin halen küratif tedavisi yoktur, steroid tedavisi en etkin tedavi olup, diğer uygulamalar destekleyici niteliktedir (8,9).

### **2.1.6. Kas Gücü ve Fonksiyonları**

Kas gücü ve fonksiyonlarına yönelik testler, aile ve çocuğun tedavi etkinliğine ait gözlemleri değerlendirmede temel alınan parametrelerdir: Kas gücü muayenesi, 10 metre yürütme, 10 metre yürüme zamanı, dört basamak çıkma gibi. Steroid tedavisi ve fizyoterapi, kas gücü ve fonksiyonlarını koruma ve idame ettirmede tedavideki en etkili yöntemlerdir (6,8,9). Başlangıç hedefi vücut simetrisinin korunması ve sürdürülmesidir. Hastalar skolyoza ve pelvik asimetriye meyillidirler, ayrıca aşıl tendonunda asimetrik kontraktür gelişebilir. Ambulasyonun kaybolmadığı dönemde pasif germe egzersizleri, gece ayak bilek ortezleri (AFOs) kullanımı ile kontraktür gelişiminin önlenmesi, hidroterapi uygulanması yapılabilecek işlemlerdir. Yüzme gibi egzersiz programları önerilirken, dirence karşı aktivite egzersizi kastaki harabiyeti artıracığından kesinlikle önerilmez. Gece splintleri ayak bileği dorsifleksiyonun kaybolduğu dönemde önerilebilir. Nonambulator hastalarda pasif veya aktif olarak desteklenen egzersizler, ortezler ile kontraktürler önlenmeye çalışılmalıdır. Diz-ayak bilek-ayak ortezleri (KAFOs) ile ambulasyon süresi uzatılabilir. Bu da skolyoza karşı koruyucu etki yapar. Ayak ve ayak bileğinde siddetli deformite gelişenlerde üçlü artrodez gerekebilir(6,8,10).



### **2.1.7. Spinal Deformitenin Önlenmesi ve Yönetimi**

Hastaların % 90 kadarında klinik olarak belirgin skolyoz gelişimi beklenmektedir. Fizyoterapi programına katılım, pelvik asimetrinin önlenmesi için uygun oturma ve postural destek sağlanmalıdır (7). Gelişen skolyoz hastanın oturuşunu, solunum fonksiyonlarını bozacak, beslenmeyi ve kalbi etkileyecek, ayrıca hastanın yaşam kalitesini düşürecektir. Torakolomber spinal açı 20-40 derece olduğunda skolyoz cerrahisi önerilir (6,8).

### **2.1.8. Solunum Sistemi Komplikasyonlarının Yönetimi**

Ambulatuvar dönemde hastaların solunum fonksiyonları normaldir, ancak tekerlekli iskemleye bağımlı hale geldiklerinde etkilenir. Değerlendirmede en çok kullanılan zorlu vital kapasite (FVC) beş yaş üzeri ve koopere olabilen çocuklara yapılmalıdır (6,8). İlerleyici FVC düşüşü bir respiratuvar yetmezlik göstergesidir ve bu hastalarda önce gece, ardından gündüz hipoventilasyon ve hiperkapni gelişir. Bu dönemde baş ağrısı, okul başarısında düşme, uyku düzeninde bozulma, bitkinlik, kilo kaybı ortaya çıkabilir. Tedavi edilmeyen hiperkapni solunum yetmezliğine bağlı ölüm riskini arttıracaktır (6,8). Yapılan çalışmalarda aralıklı pozitif basınçlı noninvaziv mekanik ventilasyon ile bu semptomların tümünün gerilediği, fizyolojik parametrelerin düzeldiği, yaşam süresi ve kalitesinin arttığı gösterilmiştir(6,8,11,12).

### **2.1.9. Kemik Sağlığı Yönetimi**

Duchenne musküler distrofi hastalarında ambulasyon kaybından önce de kemik mineral dansitesinde azalma olduğu bilinmektedir. Bu durum kas güçsüzlüğünün erken dönemden başlayarak hastaların hareketlerini kısıtlaması ile açıklanmaktadır. Tedavide kullanılan steroidler kemik mineral dansitesini azaltıcı ikinci etmendir ve osteoporoza ve kemik kırıklarına eğilim yaratır. Bu, özellikle vertebralarda daha belirgindir. Profilaktik olarak kalsiyumdan zengin diyet, güneş ışığından yararlanma, günlük oral kalsiyum ve D vitamini desteği önerilmektedir (6,12-14).

### **2.1.10. Anestezi Yönetimi**

Tüm yaş grupları her türlü anestezi işlemi öncesinde özellikle solunumsal ve kardiyak açıdan değerlendirilmelidir. Sedasyon gereken durumlarda özellikle ileri yaş grubundaki hastalarda çok dikkatli olunmalıdır. Genel anestezi işlemi gerektiğinde

malign hipertermi riski nedeniyle depolarizan kas gevşeticilerinden kaçınılmalıdır (6,15).

### **2.1.11. Duchenne Musküler distrofilerde Kardiyovasküler Yönetim**

Kardiyomiyopati tüm kardiyak rezervler tükenene dek asemptomatik olarak ilerler. Hastalarda azalmış kas gücü fiziksel aktiviteyi kısıtladığından kardiyak tutulumun klinik bulguları geç dönemde ortaya çıkar. Sonuç dilate kardiyomiyopati ve buna bağlı olarak gelişen konjestif kalp yetmezliğidir (6,16). Son dönemlerde yapılan çalışmalarda DMD' de diyastolik fonksiyon bozukluğunun sistolik fonksiyonlardaki bozulmadan çok daha önce olduğu gösterilmiştir (17). Bu hastalarda dolaşımda katekolamin düzeyi yüksekliği , sempatik hiperaktiviteyi yansıtmaktadır. Sol ventrikül fonksiyon bozukluğunu siddetlendirdiği düşünülen bu durum göz önüne alınarak tedavide beta blokörler kullanılmaya başlanmıştır. Carvedilol antioksidan ve vazodilatör özellikleri nedeni ile ön plana geçmiştir. Yapılan ekokardiyografik çalışmalar ile carvedilolün musküler distrofiye sekonder gelişen KMP tedavisinde güvenli olduğu kadar sistolik ve diyastolik fonksiyonlarda düzelme yarattığı kanıtlanmıştır (18,19). Son zamanlarda kardiyak anormallikler tespit edilmeden önceki dönemde, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEİ) ile tedavinin başlanması halinde, sol ventriküler disfonksiyon gelişiminin geciktiği ve kalp fonksiyonlarının korunduğunu bildiren çalışmalar yayınlanmıştır (20). Konjestif kalp yetmezliği tedavisinde non selektif beta blokörler, anjiyotensin dönüştürücü enzim reseptör (ACE) blokörleri, loop diüretikler, spironolakton kullanılmaktadır (6,8). Kardiyak tutulumun erken tanısı son derece önemlidir. Kardiyak değerlendirme DMD' de tanı anında ve eğer ek problem yok ise 10 yaşa gelene dek iki yılda bir, problem varsa daha sık, 10 yaşından sonra her yıl yapılmalıdır (7).

### **2.1.12. Duchenne Musküler Distrofil Hastalarda Steroid Tedavisi ve Etkileri**

Günümüzde DMD tedavisi kür sağlayıcı olmaktan uzaktır ve steroid tedavisine eklenen destekleyici tedaviden ibarettir. Steroidin tedavide kullanılmaya başlaması ile hastalığın ilerleyişinde ve kliniğinde belirgin bir düzelme yanında yaşam kalitesinde iyileşme de olmuştur (6,8,9). İlk kez 1974' te Drachman ve ark. tarafından DMD' de steroid kullanılmış ve tedavinin olumlu etkileri bildirilmiştir (21). Ardından gelen birçok randomize kontrollü çalışma, steroid tedavisinin bu hasta grubunda kas gücü ve fonksiyonu üzerine belirgin düzeltici etkilerini kanıtlamıştır (22,23).

### **2.1.13. Steroid Başlama Zamanı ve Süresi**

Tercih edilen ambulasyon kaybından önce tedavi başlanmasıdır, ancak bazı merkezlerde ambulasyon kaybından sonra bile kardiyak ve solunumsal yararlı etkileri nedeniyle tedavi sürdürülmektedir. Kesin tedavi süresi bilinmemektedir (16,17).

### **2.1.14. Steroidlerin Etki Mekanizması**

Duchenne musküler distrofide steroidlerin etki mekanizmaları net değildir, bir takım teoriler vardır :

1. Sitotoksik T lenfositlerini azaltırlar (24).
2. Laminin ekspresyonunu ve myogenik tamiri artırır (25).
3. Kastaki apoptozisi ve hücre infiltrasyonunu geriletirler (24).
4. Distrofin ekspresyonunu artırır (24,26).
5. Kas lifinde mekanik hasarlanmaya karşı koruyucu etkilidirler (24) ve kas lifi nekrozunu azaltıcı etkileri vardır (24). Prednizon' un kas lifindeki nekrozu % 40 oranında azalttığına dair yayınlar bulunmaktadır (27).
7. Kas lifinin harabiyet hızını yavaşlatıcı etkileri vardır. Bu etkiyi proteolizi inhibe ederek yaparlar (27).
8. Myojenik öncül kök hücre veya myoblastların proliferasyonunu artırabilirler, böylece anabolik etki ile kas lifi rejenerasyonu ve büyümesi artar (27).

### **2.1.15. Günümüzde Duchenne Musküler Distrofi Tedavisinde Kullanılan Steroidler**

Günümüzde tercih edilen steroidler prednizon/ prednizolon ve prednizonun oksazolidin derivativesi olan deflazokorttur. Prednizon/ prednizolonun 0.75 mg/ kg/gün, deflazokortun 0.9 mg/kg/gün kullanımının aynı etkiyi gösterdiği bildirilmiştir (28).

### **2.1.16. Steroidlerin Sistemler Üzerine Etkileri**

Uzun süreli steroid tedavisinin DMD' li hastalarda kas gücü ve fonksiyonları üzerine olumlu etki ile ambulasyon süresini uzattığı, skolyozu önlediği, solunum fonksiyonlarını stabilize ettiği, yaşam süresini ve kalitesini arttırdığı gösterilmiştir (28).

### **2.1.17. Kas Gücü ve Fonksiyonu Üzerindeki Etkileri**

Steroidler kas gücünü artırır ve ambulasyon süresini belirgin olarak uzatırlar. Bu etkileri 6 -12 aylık kullanım süresinin ardından belirginleşir (39).

### **2.1.18. Steroidlerin Kardiyak Fonksiyonlar Üzerine Etkisi**

Steroidlerin bu hasta grubunda ikinci sıklıktaki ölüm nedeni olan kardiyak tutulumuna yönelik etkilerini ortaya koyan çalışmalar ancak son dönemde yayınlanmaya başlamıştır (28,30). Erken başlanan tedavinin kardiyak fonksiyonları stabilize ettiği ve ilaç kesildiğinde bile birkaç yıl süre ile bu etkinin devam ettiği bildirilmektedir (28).

### **2.1.19. Kardiyomiyopati Gelişimi ve Genetik**

Kardiyomiyopatinin ortaya çıkma zamanının iskelet kası tutulumunun şiddeti ile bir ilişkisi yoktur. Distrofin gen delesyon tipleri ile kardiyomiyopati gelişimi arasında bir ilişki saptanmıştır. Becker musküler distrofi ve DMD hastalarında ciddi kardiyomiyopati ile ekson 48,49'daki delesyonlar arasında sıkı bir ilişki vardır (31). En erken kardiyomiyopati ekson 2-9 arasında delesyon görülenlerde gelişmektedir. Ekson 45-49 delesyonu olanlarda kardiyomiyopati, delesyon 50,51'e göre daha erken başlamaktadır. Jefferies ve arkadaşları ekson 51,52'de delesyon olan BMD ve DMD'li hastalarda kardiyomiyopati riskinin daha düşük olduğunu saptamışlardır. Aynı çalışmada en düşük kardiyomiyopati riski ekson12, 14-17'de delesyona sahip olanlarda görülmektedir. Farklı eksonlardaki bu bulguların mekanizması bilinmemektedir. Bu mekanizmanın açığa çıkması gelecekte genetik tedaviye yardımcı olacaktır (32).

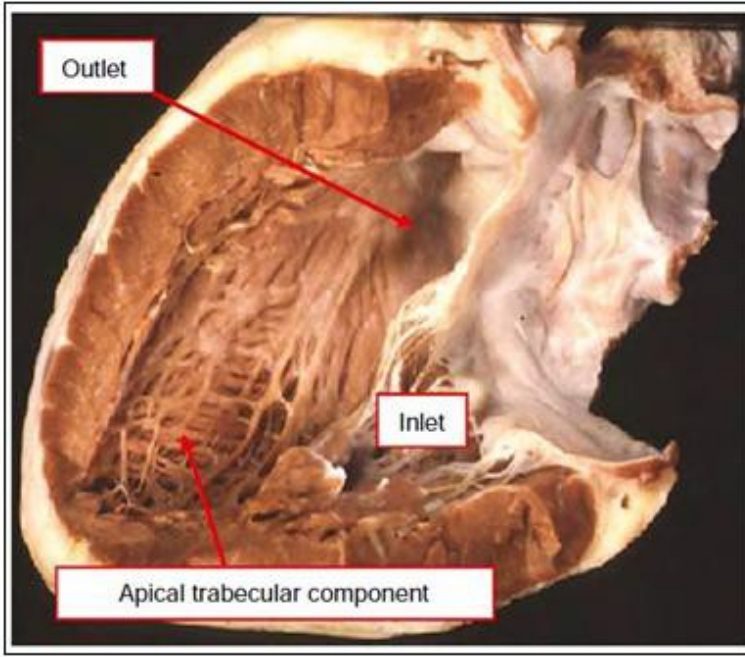
## **2.2. SOL VENTRİKÜL YAPISI VE FONKSİYONU**

Sol ventrikül septal ve serbest duvar yapılarından oluşur. Enine kesitte, kısa ekseninde sirküler ve uzun ekseninde ise kama şeklindedir. Sol ventrikülde kas demetleri apekten bazale doğru spiral bir seyir gösterir ve birbirini çarpazlayan tabakalar oluştururlar (33). Bu düzenin sonucu olarak; sistolde, kanın sol ventrikül çıkışına doğru yönlendirilmesini sağlayan kıvrılma ve burkulma şeklinde kontraksiyonlar olurken, diyastol sırasında ise kanın adeta bir girdap oluşturarak sol ventriküle dolması sağlanır. Serbest duvar bazalde kalın olup apekse doğru kademeli olarak inceler. Apikal ince nokta olarak adlandırılan apeksin ucu hipertrofik kalpte dahi 1-2 mm kalınlıktadır. Bunun aksine musküler septum bazal tepe noktasında yuvarlak bir zirve yapar ve sağ ventriküler septal bandın yapışması nedeniyle orta kısımda en kalındır. Septum hafif incelikten sonra serbest duvarın apikal kısmı ile birleşene kadar hemen hemen aynı kalınlıkta kalır. Sağ ventrikülde olduğu gibi sol ventrikül septal yüzeyi kabaca bir

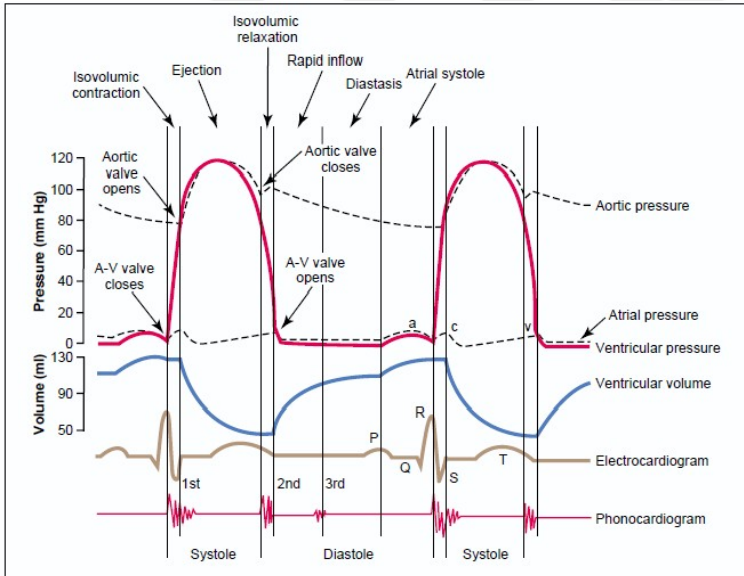
üçgen şeklindedir. Farklı olarak apeks-mitral annulus ve apeks- aortik annulus mesafesi biribirine benzerdir. Ventriküler apeks küçük dar trabekülasyonlarla karakterizedir, ayrıca septal yüzeyin 1/2'si kadarında ince trabekülasyonlar vardır. Bazale doğru septum düzdür ve bu bölgede subendokardiyal olarak sol dal seyreder. Membranöz septum aortik kapağın sağ posterior komissürü altında yerleşir. Triküspit septal lifletin membranöz septumun ortasına doğru yapışması nedeniyle membranöz septumun atriyoventriküler ve interventriküler komponentleri vardır. Morfolojik sol ventrikül; girim (inlet), apikal trabeküler ve çıkım (outlet) kısımlarından oluşur (Şekil 2). İnlet kısmı mitral kapak lifletleri ve papiller kasları çevreleyip destekler. Subaortik çıkım yolu mitral kapağın aortik lifleti ile sol ventrikül septal duvarını birbirinden ayırır (34). Trabeküler kısım papiller kasların altından başlayıp ince apikal noktaya doğru uzanır. Trabekülasyonlar sağ ventriküle göre daha incedir ve septal yüzey düzdür. Outlet kısmı sağ ventriküle göre daha kısadır. Sol ventrikül çıkım yolu; septumun üst kısımları, anterobazal serbest duvar ve anterior mitral liflet tarafından oluşturulur (33).

### 2.3. KALP DÖNGÜSÜ

Bir kalp atımının başlangıcından, bir sonraki kalp atımının başlangıcına kadar gerçekleşen olaylara “kalp döngüsü” adı verilir. Kalp döngüsü temel olarak; ventriküllerin dolması ve hemen öncesinde gevşemeye başladığı dönemi içeren Diyastol ve kontraksiyonu ve kanın ventriküllerden atılmasını içeren sistolden oluşur (34). Kalp döngüsünde gerçekleşen olaylar şekil 3’te verilmiştir.



Şekil 2. Morfolojik sol ventrikül anatomik yapısı



Şekil 3. Kalp döngüsü sırasında gerçekleşen olaylar

Her döngü sinüs düğümünde bir aksiyon potansiyelinin kendiliğinden oluşması ile başlar. Depolarizasyonun atriumlara yayılması ile “P dalgası” oluşur ve bunu atriyumların kasılması izler. P dalgasından sonra ventriküler depolarizasyonu gösteren “QRS kompleksi” oluşur. Ventrikül depolarizasyonu ile birlikte ventrikülerin

kasılması sonucunda ventrikül basınçlarında yükselme olur. Dolayısıyla QRS kompleksi ventrikül sistolünün başlangıcından çok kısa süre önce oluşur. T dalgası ventrikül kas liflerinin gevşemeye başladığı ventriküler repolarizasyonunu gösterir ve ventriküler kontraksiyonun bitmesinden hemen önce oluşur. Büyük venler yoluyla atriumlara taşınan kanın yaklaşık %80'i atriyumlar kasılmadan önce atriyumların içinden geçip doğrudan ventriküllere akar. Bunu izleyen atriyum kasılması, genellikle ventriküllerin dolumunun geri kalan %20'sinden sorumludur. Böylece atriyumlar ventriküllerin pompa olarak etkinliğini %20 oranında arttıran primer pompalar olarak görev yaparlar. Kalp döngüsü; hacim basınç eğrisine göre dört evreye ayrılabilir (34);

### **2.3.1. Ventriküllerin Dolması**

Ventrikül sistolü sırasında kapalı olan AV kapaklar nedeniyle kan atriumlarda birikir ve sistolün sona erip, ventrikül basıncının düşmesiyle birlikte biriken kan hızla ventriküllere dolar. Buna ventriküllerin "hızlı dolma evresi" denir. Hızlı dolma dönemi diyastolün ilk üçte birlik kısmını kapsar. Diyastolün ikinci üçte birlik kısmında ventriküllere az miktarda geçiş olur. Diyastolün son üçte birlik kısmında ise ventriküllerin dolmasının %20'sinden sorumlu olan atriyumların kasılması gerçekleşir.

### **2.3.2. İzovolümik Kontraksiyon (İVK) Dönemi**

Ventriküller kasılmaya başladıktan hemen sonra, ventrikül basıncı yükselir ve AV kapakların kapanmasına neden olur. Bu andan itibaren ventriküllerin semilunar kapakları iterek açmalarına yetecek kadar basıncı oluşturmaları için 0.02-0.03 saniyeye daha gerek vardır. Dolayısıyla bu süre içerisinde ventriküllerde kasılma olur ancak boşalma olmaz.

### **2.3.3. Fırlatma (Ejeksiyon) Dönemi**

Sol ventrikül basıncı 80mm Hg ve sağ ventrikül basıncının ise 8mm Hg'nın üzerine çıkmasıyla semilunar kapaklar açılır. Kanın yaklaşık %70'i fırlatma döneminin ilk üçte birlik kısmında ve geri kalan %30'u ise sonraki üçte ikilik dönemde boşalır. İlk üçte birlik döneme "hızlı fırlatma", son üçte ikilik döneme ise "yavaş fırlatma" dönemi adı verilir.

### **2.3.4. İzovolümik Relaksasyon (İVR) Dönemi**

Ventriküllerin sistolün sonunda aniden gevşemeye başlaması, hem sağ hem de sol ventrikül içi basınçların hızlı düşmesine ve semilunar kapakların kapanmasına

olanak verir. Bunu izleyen 0.03-0.06 saniye süresince ventrikül hacmi değişmediği halde, ventrikül kasının gevşemeye devam etmesi “izovolemik relaksasyon dönemini” oluşturur. Bu dönem sırasında ventrikül basınçları hızla diyastoldeki düşük değerlere geriler ve AV kapaklar açılır.

#### **2.4. DOKU DOPPLER, DOPPLER STRAİN VE NON-DOPPLER STRAİN EKOKARDİYOĞRAFI**

Birçok kalp hastalığında miyokardiyal fonksiyonun belirlenmesi tanı, sağaltım ve prognoz açısından kritik öneme sahiptir. Yıllardır yapılan çalışmalara rağmen optimal metot için arayışlar halen devam etmektedir. Sol ventrikül fonksiyonunun belirlenmesinde en sık kullanılan görüntüleme yöntemi ekokardiyografi, en sık kullanılan parametre ise EF'dur (35,36). Ejeksiyon fraksiyonu kardiyomyopatilerde prognostik bilgi verir. Basit bir yaklaşımla miyokardın radyal performansını yansıtır, ancak longitudinal kontraksiyon ve deformasyonunu yok sayar. Buna karşın miyokard liflerinin kompleks yapısı nedeniyle sistolik mekanik; sirkumferensiyal, radyal ve longitudinal doğrultuda gelişmektedir. Ejeksiyon fraksiyonu ölçümü uygulayan kişiye bağlıdır, kalbi global olarak değerlendirir ve yüke bağımlıdır. Bölgesel miyokardiyal fonksiyonun yorumlanmasında öznel bilgiler verir (36). Ayrıca özellikle tedaviye daha iyi yanıtın alınabileceği hastalığın erken dönemlerinde, normal veya korunmuş EF değerleri varken gizli sistolik disfonksiyon olabileceği bildirilmektedir (36,37). Günümüzde kullanılan doku Doppler görüntüleme (DDG) ve ondan türetilen S ve SR ekokardiyografi gibi teknikler; sol ventrikül longitudinal deformasyonun yüke en az bağımlı olarak ölçülmesini sağlayan metotlardır. Doku Doppler görüntüleme (DDG) yöntemi bu erken değişikliklerin saptanmasında EF'ye göre daha duyarlıdır. Doku Doppler görüntüleme ile kalbin aktif kontraksiyonu ve pasif hareketinin (tethering ve translasyon) ayırımı güçtür (36,38-40). Strain ve SR ekokardiyografi miyokardiyal sistolik ve diyastolik fonksiyonların global ve bölgesel olarak değerlendirilmesini sağlayan ve gelişmekte olan bir tekniktir. Doku Doppler görüntüleme yönteminden geliştirilmiş olmakla birlikte bazı avantajları vardır. Miyokardiyal fonksiyonun hem global hemde bölgesel olarak değerlendirilmesine olanak verir. (36,38,40-42).



## 2.5. DOKU DOPPLER GÖRÜNTÜLEME (DDG)

Doku Doppler görüntüleme tekniği, konvansiyonel pulsed wave (PW) Doppler'in modifiye edilmiş şekli olup miyokardiyal hızları analiz ederek kardiyak fonksiyonların araştırılmasını sağlar. Kostis ve ark. 1973 yılında posterior duvar hareketlerinde PW Doppler tekniğinin kullanılabilceğini bildirmişlerdir (43). Sutherland ve Yamazaki tarafından 1994 yılında renkli doku Doppler ile miyokardiyal duvar velositeleri ölçümü tanımlanmıştır (39,44,45). Konvansiyonel Doppler, kalp boşluklarında ve damarda kan akımının velositesini ölçer. Akımın amplitüdü düşük, velositesi yüksektir. Bu yöntemde "high-pass" filtreleme ile miyokarddan gelen yüksek amplitüdü velositeler filtre edilir. Doku Doppler görüntüleme tekniğinde bu filtrasyon en alt düzeye indirilerek ve kazanç ayarı kan akım sinyalleri kaybolana kadar düşürülerek, miyokarda ait olan yüksek amplitüd ve düşük hızlı hareketler görüntülenmektedir. Bu yöntem global ve bölgesel miyokard fonksiyonlarını kantitatif olarak ölçer, miyokardiyal hareketin zamanla olan ilişkisini değerlendirir ve M-mod ölçümlerle korelasyon gösterir (38,39,40,46,47). İki farklı yöntemle yapılabilir; (1) spektral PW Doppler, (2) iki boyutlu veya M-mod renkli DDG. İki boyutlu görüntünün uzaysal rezolüsyonu daha iyi iken, spektral Doppler ve M-mod renkli Doppler yönteminde zamansal rezolüsyon en iyidir(39,46,48).

### 2.5.1. Renkli Doku Doppler (RDD)

İki boyutlu renkli doku Doppler (RDD) ve renkli M-mod doku Doppler olmak üzere iki farklı şekilde kullanılmaktadır. Bu tekniklerde duvar hareketleri hız ve yönlerine göre farklı renklerle kodlanırlar. Transdusere doğru hareket eden kardiyak dokular kırmızı, transduserden uzaklaşan dokular ise mavi renkle kodlanır. Elde edilen görüntünün kaydı yapılarak daha sonra "post-processing" tekniği ile doku hızları kantitatif olarak değerlendirilir. Renkli M-mod doku Doppler özellikle endokardiyal ve epikardiyal hızların farklılığını ortaya koymada kullanım alanı bulmuştur. Renkli DDG ölçümleri için yüksek frame rate değerleri gerekir. Düşük frame rate değerlerinde zamansal çözünürlük düşüktür. İki boyutlu elde edilen görüntüler görsel olarak değerlendirilebilir, kantitatif değerlendirme daha sonra yapılarak ortalama hız ölçülür. M-Mode kullanılarak daha iyi zamansal ve konumsal çözünürlükte veriler elde edilebilir(39,46,48,49).

### 2.5.2. Pulsed Wave DDG (PWDDG)

Kürsör miyokarda incelenecek segment üzerine yerleştirilerek kayıt yapılır. Sistolde ve diyastolde miyokardın hareket yönüne göre pozitif veya negatif Doppler dalgaları elde edilir. Renkli doku Doppler'in aksine ortalama değil anlık pik velosite ölçümlerini verir. Bu nedenle elde edilen velositeler renkli DDG'ye göre biraz daha yüksektir. Yüksek temporal rezolüsyon elde etmek için örnek volüm genişliği 2 ile 5 mm aralığına ayarlanmalıdır. Miyokardiyal hızlar düşük olduğundan dolayı Nyquist limitleri  $-20$  cm/sn ile  $+20$  cm/sn aralığına ayarlanmalıdır. Monitör hızının 50-100 mm/sn olması, hızların spektral ayrışmasının optimal olmasını sağlayacaktır. Elde edilen veriler sadece örnek volümün yerleştirildiği bölgeye ait olduğundan miyokardın sistolik ve diyastolik fonksiyonları her segment için ayrı ayrı değerlendirilebilir(39,46,48). Spektral DDG basit, pratikte kolay uygulanabilen bir tekniktir. Renkli DDG için daha gelişmiş aletler gerekir. Pratik uygulaması kolay olmamakla birlikte özellikle bölgesel miyokard hareketlerini değerlendirmede önemli yer tutmaktadır (46). Pulse wave doku Doppler görüntüleme (PW-DDG) tekniği ile miyokarda ait sistolik ve diyastolik dalgalar elde edilir. Pulse wave doku Doppler görüntüleme tekniğinin de konvansiyonel Doppler tekniğinde olduğu gibi açı bağımlı olması nedeni ile kalbin tüm planlardaki hareketlerinin aynı anda değerlendirilmesi mümkün olmamaktadır. (46,48).İncelemenin yapıldığı pencereye göre PWDDG ile kalbin uzun eksen veya kısa eksen boyunca olan hareketi değerlendirilir. Parasternal pencereden yapılan incelemede sadece anterior septum ve posterior duvarın kısa eksen boyunca olan hareketleri Doppler dalgalarına paraleldir. O sebeple parasternal pencereden PWDD ile sadece bu iki duvarın kısa eksen üzerindeki hareketleri değerlendirilebilir. Uzun eksen boyunca

olan hareketlerin değerlendirilmesi için uygun olan ise apikal penceredir. Çünkü apikal incelemede kalbin uzun eksen boyunca olan hareketleri Doppler dalgalarına paraleldir. Apikal 4 boşluk, 2 boşluk ve uzun eksen görüntülemelerde, tüm sol ventrikül duvarlarının ve mitral annülüsün uzun eksen boyunca olan hareketleri değerlendirilebilir. Kardiyak apeksin göreceli olarak hareketsiz olması nedeniyle sol ventrikülde longitudinal kısalma ve uzama, sistolde apekse doğru diyastolde ise apekten uzaklaşarak olmaktadır. Bu sistolik ve diyastolik Doppler velositeleri miyokardiyumun herhangi bir yerinden ölçülebilirken, klasik olarak velositenin maksimum olduğu bazalden ölçüm yapılır (48). Renkli DDG'de optimal frame rate,

velosite skalası ve gain değerleri gereklidir. Nefes tutturularak ekspiryum sonunda en az 3 kardiyak siklus kaydedilmelidir. Görüntünün frame rate değeri, sektör genişliği azaltılıp derinlik değiştirilerek arttırılabilir. Optimal frame rate değeri  $>150/sn$  olmalıdır. Stres ekokardiyografi sırasında miyokardiyal velositenin artması nedeni ile velosite skalası da arttırılmalıdır. Dinlenme anında pre-ejeksiyon ve izovolemik relaksasyon (İVR) anında düşük velositeleri ölçmek için velosite skalası azaltılmalıdır (39,46,48). Pulse wave doku Doppler görüntüleme ile sistolde ardışık iki dalga elde edilir. Bunlar izovolemik kontraksiyon (İVK) fazında ve ejeksiyon fazında oluşan dalgalardır;

1- İzovolümik kontraksiyon (İVK) fazında düşük hızlı, çok kısa süreli, unifazik veya bifazik bir dalga görüntülenir. Bu dalga kalbin rotasyonel hareketi ile izah edilmektedir. Çünkü izovolümik kontraksiyon sırasında ventrikül volümü sabit olup, miyokard uzun eksen veya kısa eksen boyunca hareket etmemektedir. Bu fazda ventrikül içi basınç artarken kalp rotasyonel olarak hareket eder.

2- Ejeksiyon fazında apikal incelemede pozitif bir dalga kaydedilir. Bu sistolik dalga (S) semilunar kapakların açılmasıyla başlar ve ikinci kalp sesinden önce, yani semilunar kapakların kapanmasından önce sonlanır.

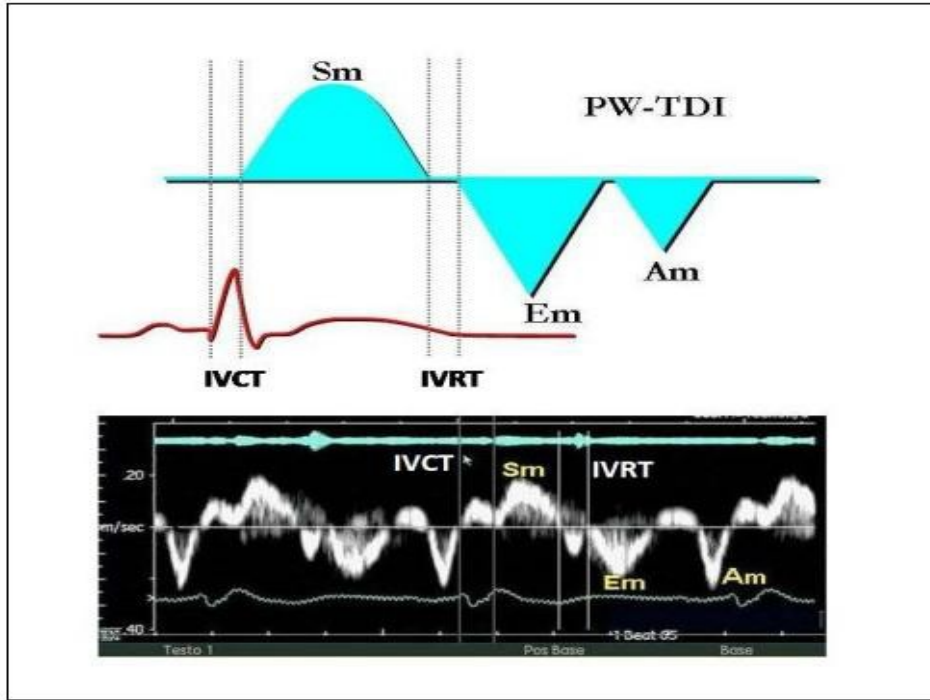
Diyastolde ise PWDDG ile üç dalga kaydedilir;

1- İzovolümik relaksasyon (İVR) sırasında düşük hızlı, kısa süreli, unifazik veya bifazik bir dalga elde edilir. Bu dalga da kalbin rotasyonel hareketine bağlıdır.

2- Erken diyastolik doluşla birlikte izlenen dalga (E) apikal incelemede negatiftir. İVR'yi takiben başlar. Başlama zamanı elektrokardiyografide T dalgasından kısa bir süre sonraya rastlar. E dalgası, erken diyastolik doluş fazında kalbin hızla genişlemesiyle meydana gelen hareketin oluşturduğu dalgadır. Burada oluşan E dalgası doğrudan miyokardiyal relaksasyona bağlı olup önyükten kısmen bağımsızdır.

3- Geç diyastolde, elektrokardiyografideki P dalgasından sonra başlayıp birinci kalp sesinden önce sonlanan ve apikal incelemede negatif olan bir dalga (A) oluşur. Bu, atriyal kontraksiyonla atılan kanın ventrikülde yaptığı genişleme hareketinin oluşturduğu dalgadır. A dalgası pasif olarak meydana gelir ve miyokardın relaksasyonu ile doğrudan ilişkili değildir.

Pulse wave doku Doppler görüntüleme (PW-DDG) ile mitral kapaktan sistol ve diyastolde kaydedilen dalgalara ait spektral eğri örneği Şekil 4'te gösterilmiştir.



**Şekil 4.** Normal PW Doku Doppler spektral eğri örneği (Am: negatif end diyastolik dalga, Em: negatif erken diyastolik dalga, İVCT: izovolumetrik kontraksiyon zamanı, İVRT: izovolumetrik relaksasyon zamanı Sm: sistolik kontraksiyonun pozitif dalgası,

Erişkinlerde yapılan çalışmalarla benzer şekilde pediatrik doku Doppler velositeleri; yaş ve kalp hızına göre değişir ve kardiyak büyüme parametreleri (en belirgin olarak da sol ventrikül diyastol sonu çapı (SVDSÇ) ve sol ventrikül kütlesi) ile koreledir. Velosite değişiklikleri yaşamın ilk yılında belirgindir (39). Bu özellikler ventrikül fonksiyonunun rutin 2D yöntemlerle ölçülmesini zorlaştırır, buna karşın DDG göreceli olarak geometrik değişikliklerden bağımsız olduğundan bu grup hastalar için uygundur (50).

### 2.5.3. Kısıtlılıkları

Doku Doppler görüntülemenin geniş kullanım alanları yanında bazı kısıtlamaları da bulunmaktadır. Başlıca kısıtlaması, hedef miyokardiyal segmentin hızının hem komşu miyokardiyal segmentin hareketinden hem de kalbin rotasyonel hareketinden etkilenmesidir. Bu kısıtlama S ve SR gibi yeni yöntemlerle giderilmeye çalışılmıştır. Bir diğer kısıtlaması da kalbin apeksinin kısmen hareketsiz olmasından dolayı PWDD ile yeterli kalitede incelenememesidir. Ayrıca, tüm Doppler yöntemlerinde olduğu gibi PWDD yöntemi de açı bağımlıdır. Ultrason dalgalarının miyokardiyal harekete paralel ayarlanması gereği bazen yöntemi zorlaştırmaktadır. Yine yöntemin açı bağımlı olması

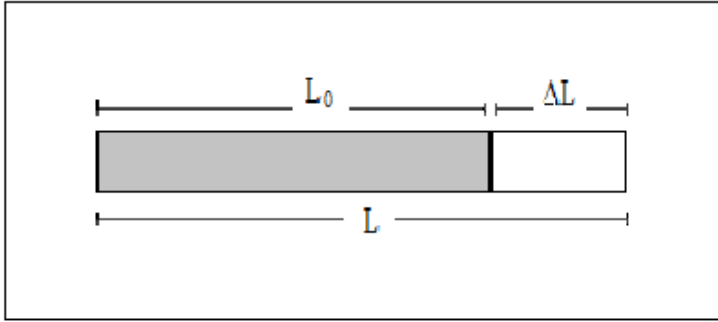
nedeniyle kalbin uzun eksen ve kısa eksen boyunca olan hareketlerinin birlikte değerlendirilmesi de mümkün olmamaktadır (36,46,48,50).

## 2.6. STRAIN VE STRAIN RATE EKOKARDİYOGRAFI

Miyokardın maruz kaldığı ekstrensik yüklenme koşulları ile intrinsek kontraktıl güçlerin kombinasyonu sonucu oluşan şekil değişikliği miyokardiyal deformasyon olarak adlandırılmaktadır ve ölçümü birçok kalp hastalığı için önemlidir. Strain ve SR deformasyonun ölçütleridir. Bu ölçümlerin kalp kası için kullanımı ilk olarak 1973 yılında Mirsky ve Parmley tarafından kalp kasının elastik yapısını daha iyi anlamak üzere ortaya atılmıştır (51). Zerhouni ve ark. tarafından 1988 yılında magnetik rezonans görüntüleme (MRG) sırasında miyokardın işaretlenmesi yöntemi ile ilk kez non-invaziv yöntemle S ölçümü yapılmıştır (52). Doppler S ve SR çalışmaları 1999, Non-Doppler S ve “speckle tracking” (nokta izleme) yöntemleri de 2004 yılından itibaren kullanılmaya başlanmıştır. Yapılan birçok çalışma ile geçerliliği gösterilen ve gelişmekte olan bir tekniktir (38,42,46,53).

### 2.6.1. Tanım

Strain, kuvvetin materyalde oluşturduğu boyutsal deformasyonun kantitatif temsilidir. Strese ya da uygulanan kuvvete bağlı olarak nesnelere bazal boyutunda meydana gelen göreceli değişiklik olarak da tanımlanır. Strain sembolü olarak S veya epsilon ( $\epsilon$ ) kullanılır (42,48,54,55). Kısılma veya uzama gibi tek boyutlu deformasyonlarda konvansiyonel S ölçümü kullanılır. Konvansiyonel S (Lagrangian) ölçümleri için epsilon ( $\epsilon$ ) kullanılır ve boyutsuzdur (Şekil 5). Ölçüm 100 ile çarpıldığında % olarak ifade edilebilir. Anlık S ölçümleri için referans değeri sabit değildir, deformasyon sırasında zaman aralığında değişir ve bu da Eulerian veya natural S olarak adlandırılır. Konvansiyonel ve natural S ölçümleri karşılaştırıldığında (+) değerler için natural S amplitüdü daha düşük, (-) değerler için ise daha yüksektir. Kardiyak uygulamalarda başlangıç uzunluğuna ( $L_0$ ) daha az bağımlı olan natural S ölçümleri daha uygundur (36,41,42,48).



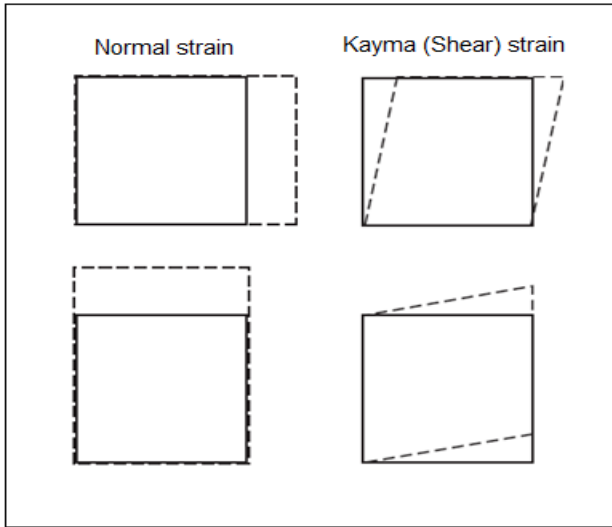
**Şekil 5.** Lagrangian (konvansiyonel) strain formülü

Lagrangian formülü;  $\epsilon = L - L_0/L_0$  ( $L_0$ = bazal uzunluk,  $L$ : yeni uzunluk)

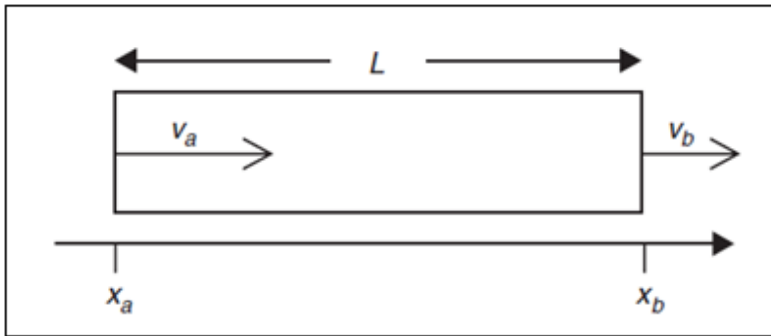
Lagrangian formülü straini tek boyutta tanımlar. İki boyut söz konusu olduğunda strainin 4 komponenti vardır (iki normal ve iki kayma (shear) strain). Üç boyutta ise 9 komponent (3 normal 6 kayma straini) bulunur (Şekil 6). Bu kayma strainleri sayesinde, miyositlerde meydana gelen %15 kadar kılma, radyal duvarda %40 kalınlaşma ve EF değerinde %60 oranında değişikliğe neden olur (36,42).

### 2.6.2. Strain Rate

Nesnede meydana gelen boyutsal deformasyonun hızını temsil eder. Diğer bir tanımla birim zamanda ölçülen anlık S değişimidir (Şekil 7). Strain rate değerleri ultrason ışını paralelindeki sabit mesafede iki noktadaki doku velositelerinden hesaplanır. Birimi  $s^{-1}$  dir. Strain rate sembolü olarak SR veya  $\dot{\epsilon}$  kullanılır. SR değerleri strain ile aynı yöndedir(36,41,42).



**Şekil 6.** İki boyut söz konusu olduğunda normal ve kayma (shear) strainin şematik olarak gösterilmesi



**Şekil 7.** Strain rate formülü;  $SR (\dot{\epsilon}) = V_a - V_b / L$

\* $V_a - V_b$ : iki nokta arasındaki velosite farkı,

\* $L$ : özgül zamanda iki noktadaki anlık miyokardiyal veosite farkını temsil eden mesafe

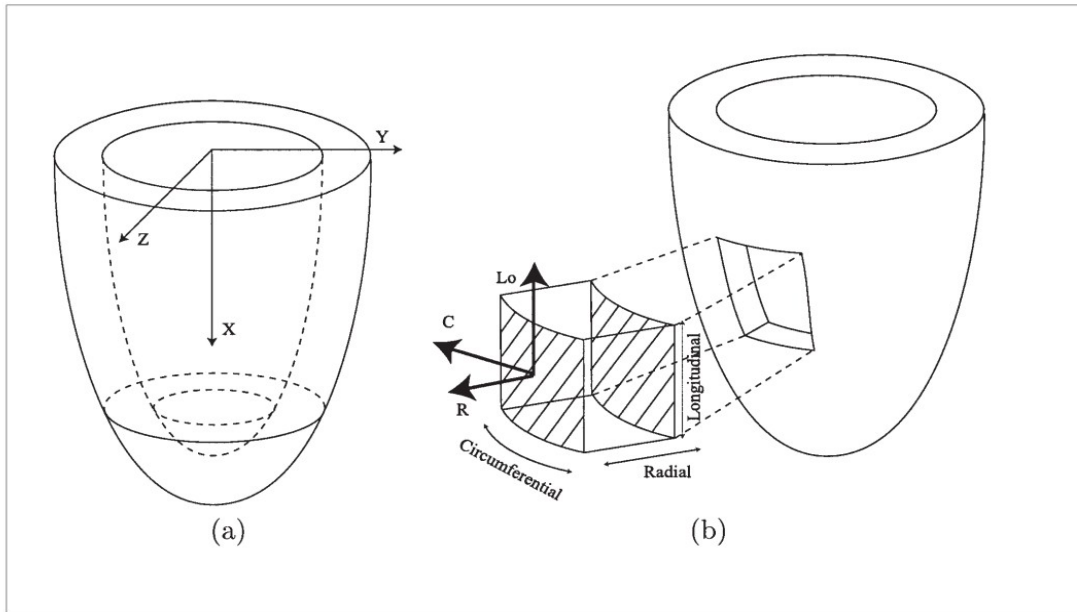
### 2.6.3. Miyokardiyal Strain

Kalpde, miyokardiyal lifler longitudinal, sirkumferensiyel ve transmural doğrultuda uzanır. Longitudinal uzanan lifler subendokardiyal ve subepikardiyal bölgelerde yerleşirken, sirkumferensiyel uzanan lifler ise mid-miyokardiyal tabakada daha merkezde yerleşmişlerdir(56). Farklı miyokardiyal liflerin farklı hız ve yönlerinin olması nedeniyle kontraksiyon sırasında miyokardın şeklinde değişiklik olur, buna deformasyon denir. Diğer taraftan nesnenin farklı yerlerinde aynı hız ve yön olduğunda hareket (displacement ve motion) vardır (36,42,48). Miyokardiyal S ölçümlerinde değişik koordinat sistemleri kullanılabilir. Nesnenin değişik

pozisyonlarının belirtilebilmesi için 3D koordinat sistemleri oluşturulmalıdır. Şekil 8’de kalp koordinat sistemleri gösterilmektedir. Kardiyak uygulamalar için genellikle lokal kardiyak koordinat sistemi kullanılır (41). Bu sistemde birbirine dik uzanan 3 eksen vardır;

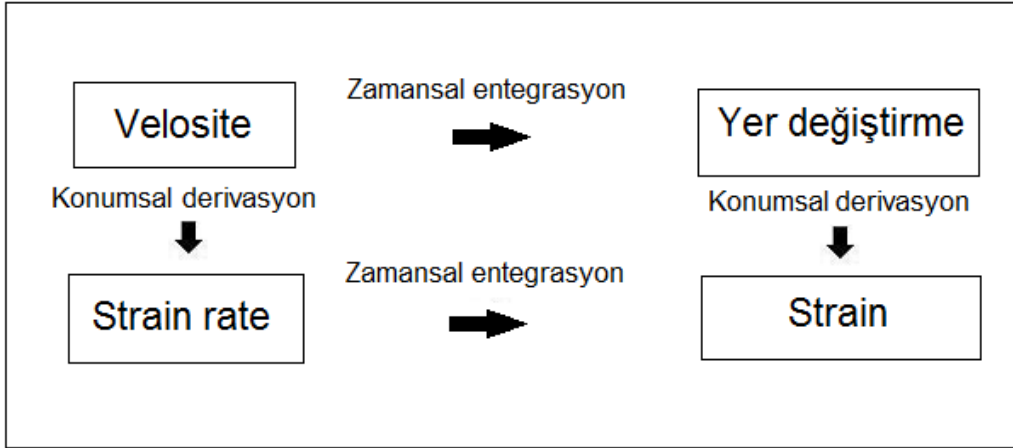
1. Radyal eksen (R): epikardiyuma dik ve ventrikül boşluğundan dışarı doğru uzanır.
2. Longitudinal eksen (Lo): radyal eksene dik, apekten tabana doğru uzanır.
3. Sirkumferensiyel eksen (C): radyal ve longitudinal eksene diktir.

Yer değiştirme ve velosite apekten bazale doğru artar, bu da bazaldeki hareketin bir kısmının nedeninin apikal kontraksiyon olduğunu gösterir. Ayrıca tamamen pasif segmentlerin deformasyon olmadan “tethering” etkisi ile hareket edebilmesi nedeniyle velosite ve yer değiştirme pozisyona bağlıdır, buna karşın S ve SR ise pozisyona bağımlı değildir (Şekil 9). Strain rate velosite gradienti ile eş zamanlı olduğundan S de hareket gradienti olarak düşünülebilir (42,57).



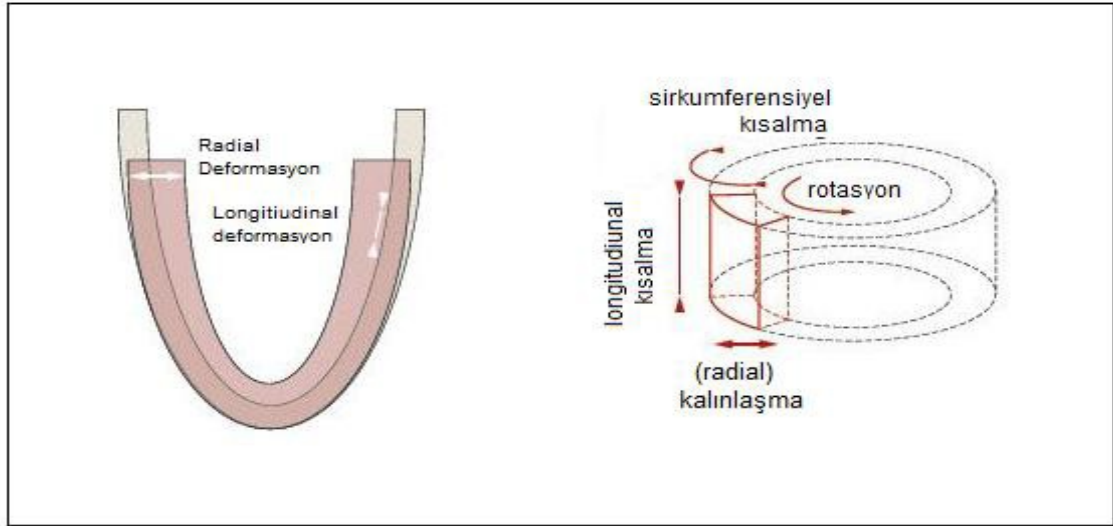
**Şekil 8.** Kalbin global (Cartesian) (a) ve lokal (b) koordinat sistemi





**Şekil 9.** Velosite, hareket (yer değiştirme), Strain/SR ilişkisi

Sistol sırasında kalbin bazali apekse doğru hareket eder. Apeks kardiyak sikls boyunca hemen hemen hareketsiz kalarak kalbin bazali ile aynı yönde birkaç milimetrelik bir hareket yapar. Kalbin bazali normal erişkinlerde yaklaşık 1.2-1.5 cm kadar apekse doğru hareket eder ve hareketin büyüklüğü ve velositesi EF ile korelidir. Diyastolde erken dolma (E) ve atrial kasılma (A) fazı sırasında kalbin bazali orijinal pozisyonuna döner. Kalbin bazalinin inişi (mitral annulus sapması) ventrikülün sistolik kısalmasının göstergesidir. Ventrikülün kısalması absolt değerlerle llrken, boydaki göreceli değişiklik longitudiunal strain (LS) olarak adlandırılır (38,42,46,48). Dolayısıyla LS sistolde negatif, diyastolde ise pozitifdir. Longitudiunal ve radyal strain (RS) arasında ters ilişki vardır. Ventrikl kısalırken duvar kalınlaşır, uzarken duvar incelir. Ventrikl diyastolde genişleyip sistolde daralır, buna göre sirkumferensiyel strain (SS) sistolde negatif, diyastolde ise pozitifdir. Sol ventrikülün dış kısmı kardiyak siklus boyunca genel olarak değişmediğinden SS lm yapılan alana (epikardiyal, orta duvar, endokardiyal) göre sifıra yakın olabilir. Bu durumda ventrikülün ana strainleri LS ve RS'dir. Sirkumferensiyel liflerin asıl olarak internal basıncın korunmasından sorumlu olduğu söylenebilir (42,48) (Şekil 10). S ve SR; deformasyonun yüke bağlı olması nedeniyle, kontraktilitenin doğrudan göstergesi değildir. Kontraktilite; miyokardın aktif durumunu gösteren temel özelliğidir, yükle ilişkili değildir ve stress/S ilişkisi ile yansıtılır (36).



**Şekil 10.** Sistol sırasında kalp kası hareketleri

Strain rate deformasyonun zamansal seyrini gösterir ve doku Dopplerden elde edilen primer deformasyon parametresidir. Bu değer kontraktiliteyi gösteren basınç değışiklik hızı ( $dp/dt$ ) ile korele iken, strain bölgesel EF analogudur. Ejeksiyon fraksiyonunda olduğu gibi önyükün arttırılması duvar geriliminin olduğu yerlerde strainde artışa neden olurken, artmış artyük durumunda ise azalması beklenir. Sol ventrikül kavitesi normal boyuta yakın olduğunda strain üzerinde minimal etkisi olurken, sol ventrikül küçük ise RS artar ve LS azalır. Bunun aksine SR önyük ve artyükten etkilenmez. Bu nedenle genel olarak klinik kardiolojide pik sistolik SR lokal kontraksiyon fonksiyonunu en yakın gösteren metot olarak kabul edilir (36,42). Strain ve SR görüntüleme; DDG yönteminden geliştirilmiş olmakla birlikte bazı avantajları vardır (36,42,48,49,57);

1. Yükten bağımsızdır,
2. Miyokardiyal fonksiyonun hem global hem de bölgesel olarak değerlendirilmesine olanak verir
3. Hem sistolik hem diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesini sağlar
4. Zamansal ve konumsal rezolüsyonu yüksektir ve pozisyona bağı değildir,
5. Kantitatif sayısal değer verir

#### 2.6.4. Ölçüm Yöntemleri

Miyokardiyal strain değişik ekokardiyografik yöntemlerle ölçülebilir. M- mod tekniği doğru zamansal ve uzaysal rezolüsyon sağlamakla birlikte tek doğrultuda S ölçümünde kullanılabilir. Günümüzde kullanılan miyokardiyal S ölçümleri Heimdal ve ark. nın yaptığı komşu doku velositelerinin karşılaştırılması ile başlamıştır (55). Daha sonraları “speckle tracking” tekniği geliştirilmiştir.

#### 2.6.5. Doppler S/SR Ekokardiyografi

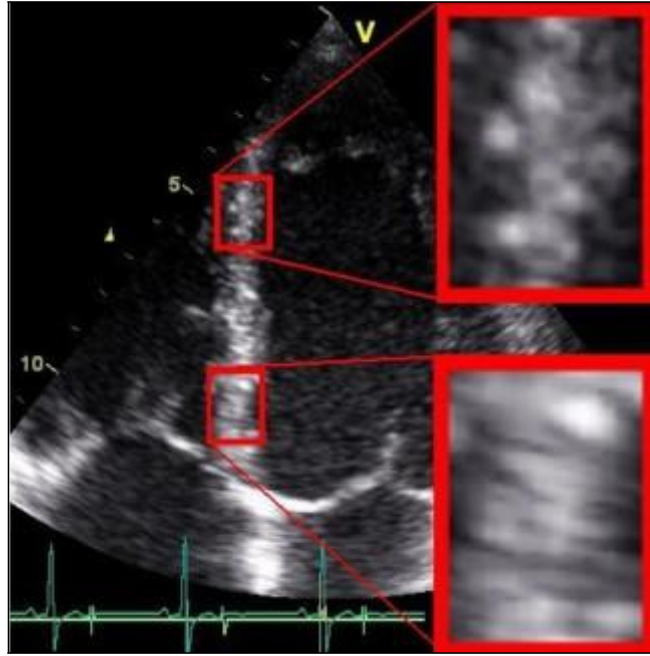
Miyokardiyum hareketinin velositeleri DDG tekniği ile kaydedilir ve her pikselin transdusere göre rölatif velositeyi gösterdiği parametrik renkli görüntü elde edilir. Elde edilen veriler aynı zamanda miyokard velositesinin zamana göre değişimini gösteren grafik şekline dönüştürülebilir. Velosite ölçümleri duvar hareketleri hakkında fikir vermekle birlikte, komşu miyokard segmentlerinin de kasılması ve bu durumun ölçüm yapılan bölgenin velositesini etkilemesi verilerin bölgeye özgünlüğünü sınırlamaktadır (36,42,48). Komşu dokunun tethering etkisine açık olan bir segmentin transdusere göre hareketini ölçmektense komşu dokuya göre değerlendirilmesi daha doğru bir yaklaşım olur. Doku velositeleri, belirlenen bir miyokardiyal noktanın referans noktasına yani, transdusere göre karşılaştırılması ile ölçülür. Doppler SR ise, sabit mesafedeki iki nokta arasındaki velosite gradienti ile ölçülür, yani miyokardiyum üzerinde belirlenen bir doku alanının diğer doku alanına göre hareketini yansıtır (36,48). Doku velositesi gibi S parametreleri de en sık olarak hafif subendokardiyal hasarlara duyarlı olan bazal-apeks hareketlerini değerlendirmede kullanılır. Klinik kullanımda doku velositelerinden RS ölçümü uygun değildir. Bunun nedeni seçilen alanlar arası mesafenin 12 mm'nin altında olması durumunda daha yüksek artefakt ile ilişkili olmasıdır. Ayrıca belirlenen noktaların aynı doğru üzerinde olması gerektiğinden ve septumda hem sağ hem de sol ventrikül yapıları olduğundan sadece posterior duvarda RS ölçümleri anlamlıdır (36,41,42,46,48). Doppler tekniğinde, miyokardın hareketi ve ultrason dalgaları arasındaki açı 20 derece üzerinde olduğu takdirde S ve SR olduğundan daha düşük ölçülür. Ölçümler için yüksek frame rate (FPS) >130/s gerekir (42). Bu kısıtlılıklarına rağmen yapılan çalışmalarda Doppler S/SR ölçümlerinin referans yöntem olan MRI bulguları ile korele olduğu gösterilmiştir (36,42,48,58).

### 2.6.6. Non-Doppler Strain ve Strain Rate Ölçümü

Doppler den bağımsız bir strain ölçüm yöntemi sinyal gürültü seviyesi, açı bağımlılığı ve tek boyut yerine iki boyutlu olarak strain ölçümüne olanak vermesi nedeniyle çekici olabilir. Komşu dokulardan radyofrekans sinyallerinin karşılaştırılması veya son dönemlerde geliştirilen “block-matching ve speckle tracking” gibi yöntemler kullanılmaktadır (36,41,42).

### 2.6.7. Speckle Tracking Yöntemi

Speckle tracking (nokta izleme) yöntemi yansıtılan ultrason ışınlarının irregüler ve rastgele benekli bir patern oluşturmasına dayanır. Bu noktaların rastgele dağılımı, miyokardın her bölgesinin kendine özgü bir paterni olduğu, yani bir nevi parmak izi olduğunu düşündürmüştür (Şekil 11). Bu noktalar miyokardiyumun hareketini izler ve miyokardın hareketi ile bu parmak izi hafif yer değiştirir ancak şekil olarak sabit kalır. Böylece bu noktalar kare kare izlenerek hareketi belirlenebilir. Elde edilen verilerle doku velositesi, S, SR ve sol ventrikül torsiyonu hesaplanabilir. Yapılan çalışmalarda sonomikrometre, MRG ve renkli DDG ile karşılaştırıldığında güvenilirliği ve etkinliği gösterilmiştir (41,42,59). Speckle tracking yöntemi ile ölçülen Lagrangian S iken, derivasyonunda lagrangian SR'tir. Doku Doppler görüntüleme türetilen ise Eulerian (natural) SR'tir. Non-Doppler 2D strain görüntüleme, açıdan bağımsızdır, birden fazla yönde hareket için bilgi verir. Her noktanın geometrik yön değişikliği miyokardiyal hareketi gösterir ve kare kare bu hareket izlenerek S ve SR hesaplanabilir. Ölçümlerde kullanılan optimal frame rate 50-70 frames per second (FPS) dir. Yüksek frame rate değerlerinde yüksek gürültü, düşük değerlerde ise korelasyonun kaybı riski vardır. Tek kardiyak siklus yeterlidir. Kalbin translasyonel hareketinden dolayı izlenmekte olan nokta 2D görüntünün dışına çıkabilmekle birlikte, genelde bir sonraki frame için pek geçerli değildir. Elde edilen görüntüler kaydedilip ölçümler daha sonra yapılabilir (36,41,42,46).



**Şekil 11.** Speckle tracking yöntemi, farklı segmentlere ait benekli yapının görünümü

Speckle tracking yönteminin asıl gücü tek veri serisinden birden fazla komponent veya düzlemin (radiyal, longitudinal ve sirkumferensiyel) değerlendirilebilmesidir (36,41,42). Speckle tracking yöntemi ayrıca sol ventrikülün torsiyonel deformasyonunu da değerlendirme imkanı vermesi ile de özgün bir metottur. Sol ventrikül kontraksiyonunda kısalma ve kalınlaşmanın dışında torsiyon da olur. Sol ventrikül kas liflerinin dağılımı sonucu, oblik olarak uzanan liflerin kasılması ile burkulma hareketi oluşur. Kalp siklusu içinde sistolik kıvrılma (twist) ve erken diyastolik açılma (untwist) birbirine zıt bazal ve apikal rotasyonlarla sağlanmaktadır. Sistol sırasında apeksten bakıldığında, apeksin bazale göre saat yönünün tersine doğru rotasyon yaptığı görülür. Torsiyon veya burkulma (twist) ejeksiyon ve sistol sonunda enerjinin korunmasında önemli bir rol oynar. Bu enerjinin elastik re-coil şeklinde salınımı da erken diyastolde ventriküllerin vakum gücüne katkıda bulunur (36,42,58).

#### **2.6.8. Klinik Uygulamalar**

Bazı kısıtlılıklara rağmen S ve SR subklinik kalp hastalıklarını değerlendirmede etkili bir yöntemdir (36,60-62). Yapılan çalışmalarda referans metotlarla korele olduğu gösterilmiştir(36,42). Klinikte çok farklı endikasyonlarda S/SR ekokardiyografiden faydalanılmaktadır (Tablo 1).

**Tablo 1.** S/SR ekokardiyografinin klinikte kullanım alanları

Miyokard enfarktüsü	Stres kardiyomyopati
Koroner arter hastalıkları	Restriktif Kardiyomyopati
Dilate kardiyomyopati	Diyastolik kalp hastalıkları
Stres ekokardiyografi	Revaskülarizasyon
Valvüler kalp hastalıkları	Sol ventrikül senkronizasyon bozukluğu
Sol ventrikül hipertrofisi	Konjenital kalp hastalıkları
Hipertansif kalp hastalıkları	İlaç ilişkili kardiyotoksisite
Hipertrofik kardiyomyopati	Diğer

Sol ventrikül sistolik fonksiyonunun global veya bölgesel olarak değerlendirilmesinde geleneksel yöntemlere göre üstünlüğü gösterilmiştir(36,42). Duvar hareketleri DDG veya S ekokardiyografi ile kantifiye edilebilir. Miyokardiyal iskeminin değerlendirilmesinde, infarkt alanlarının ve yaygınlığının belirlenmesinde S ve SR kullanılabilir. İskemide doku velositeleri, S ve SR değerlerinin azaldığı bildirilmiştir. Dobutamin stres testi sırasında doku viabilitesinin değerlendirilmesinde SR ölçümlerinin doku velositesi ölçümü ve duvar hareketlerinin analizine göre daha üstün olduğu, ayrıca revaskülarizasyon sonrasında fonksiyonel düzelmeye öngörülmesinde daha duyarlı olduğu saptanmıştır (63,64). Kardiyomyopatilerde doku velositesi, S ve SR değerlerinin azalması nedeniyle bazı kalıtsal kardiyomyopatilerin subklinik dönemde saptanabileceği düşünülmüştür. Hipertrofik kardiyomyopati mutasyonları saptanan ve hipertrofi olmayan hastalarda sistolik ve diyastolik velositelere azalma olduğu bildirilmiştir. Amiloidozis, diyabetik kalp hastalıkları ve Friedrich ataxia ve hipertansiyon nedeni hipertrofi ve kardiyomyopati ayırımında kullanılmıştır. Kardiyak tutulum bulguları olmayan primer amiloidozisli hastalarda sistolik S ve SR değerlerinin azaldığı bildirilmiştir (37,65). Konstriktif perikarditin restriktif kardiyomyopati ile ayırımında yararlı bulunmuştur (36,42).

Miyokardiyal fonksiyonun belirlenmesi valvüler kapak hastalıklarının fizyolojik etkilerini anlamada da faydalı olabilir. Yapılan bir çalışmada aort darlığında perkütan kapak replasmanı sonrasında S ve SR değerlerinde belirgin düzelmeye bildirilmiştir. Subklinik miyokardiyal disfonksiyonun saptanması, rejurjitan kapak hastalıklarında cerrahi müdahalenin zamanlamasında kılavu olarak kullanılabilir (36,42,66).

Günümüzde diyastolik bozulmanın değerlendirilmesinde yük bağımlı olan transmitral akım değişikliği kullanılmaktadır. Anormal relaksasyonu ve tedaviye yanıtı değerlendirmede kullanılacak direkt bir miyokardiyal parametrenin olması değerli olacaktır (36,39,42). Strain ve SR görüntüleme miyokardiyal mekaniğin daha iyi anlaşılmasını sağlayan fizyolojik veriler sağlamış olup, günümüzde en önemli klinik kullanımı miyokardiyal viabilite ve sol ventrikül disfonksiyonunun belirlenmesidir. Günlük kullanımını engelleyen nedenler; kompleks metodoloji, teknik verilerin elde edilmesi ve analizinin zor olması, değişik uygulamalarda hangi parametrenin daha üstün olduğu konusunda fikir birliğinin olmamasıdır(46).

Çalışmamızda DMD tanısı alan olgularda konvansiyonel ekokardiyografi ile saptanan disfonksiyon bulguları gelişmeden olası subklinik disfonksiyon varlığının PWDDG, S ve SR ekokardiyografi ile değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

### 3. MATERYAL ve METOT

#### 3.5. ÇALIŞMA GRUBU

Dr.Sami Ulus Kadın-Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi Pediatrik Kardiyoloji ve Nöroloji bölümlerinde DMD tanısı ile izlenen ve çalışma kriterlerine uygun olan 3 yaş-12 yaş arası 32 hasta çalışmaya alınmıştır.

Kardiyak patolojisi olmayan, üfürüm nedeniyle kliniğimize yönlendirilen 3 yaş 12 yaş arası 31 sağlıklı çocuk çalışmaya kontrol grubu olarak dahil edilmiştir.

Hasta ve kontrol grubunda bulunan olguların demografik özellikleri (cinsiyet, yaş, vücut kitle indeksi), standard ekokardiyografi verileri, PW-DDG ve 2D S/SR ekokardiyografi ile yapılan ölçümleri değerlendirilmiştir.

#### 3.6. EKOKARDİYOĞRAFI ÖLÇÜMLERİ

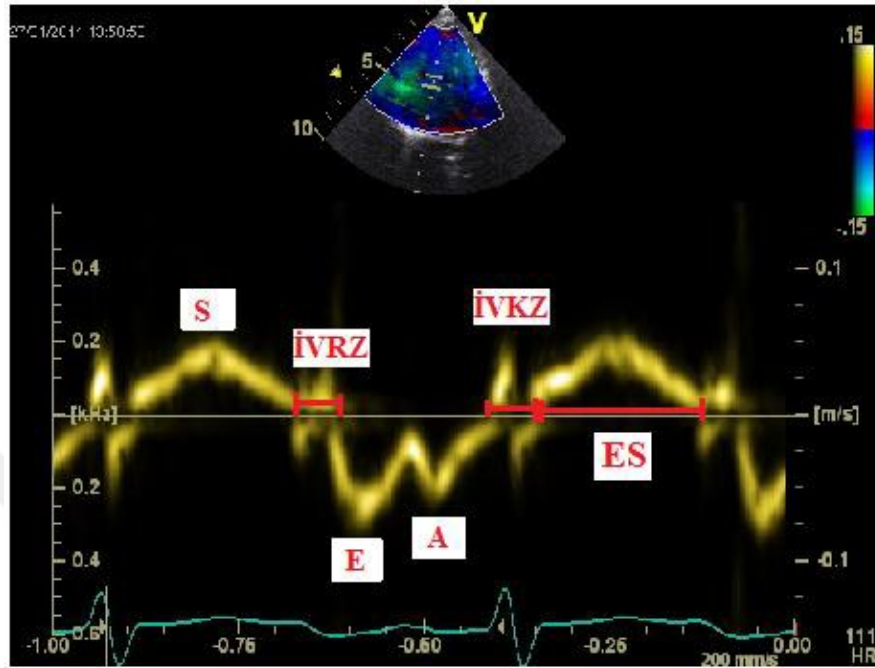
Çalışmamızda ekokardiyografik çalışma iki ayrı çalışmacı tarafından, Philips iE33® ekokardiyografi cihazı ile (Andover, MA,USA), 5 MHz prob kullanılarak yapıldı. Sol ventrikül boyutları, çıkım yolları, M-mode, 2D, renkli Doppler ekokardiyografi, strain/strain rate ile değerlendirildi. İşlem elektrokardiyografi monitorizasyonu eşliğinde yürütüldü. Sol ventrikül ölçümleri “American Society of Echocardiography” önerilerine göre yapıldı(67).

#### 3.7. PWDDG

Renkli doku Doppler ekokardiyografi ile en iyi örneğin gözlendiği ve en yüksek amplitüde sinyallerin alındığı kayıtlar değerlendirilmeye alındı. Cihaz üzerinde bulunan doku Doppler görüntü özelliği aktive edilerek apikal 4 boşluk renkli doku Doppler görüntüleri alındı. Nyquist limit  $-20$  cm/sn ile  $+20$  cm/sn aralığında ve yüksek ‘frame rate’ ( $>100$  frames.  $s^{-1}$ ) olacak şekilde ayarlandı. Renkli doku Doppler ile dört boşluk pozisyonunda; sol ventrikül serbest duvarı ve septumun bazal kısımlarından örnekler alınarak; kardiyak siklus boyunca S,  $A_m$ ,  $E_m$  dalgaları, ejeksiyon zamanı (EZ), izovolumetrik kontraksiyon zamanı (İVKZ), izovolumetrik relaksasyon zamanı (İVRZ) ölçümleri yapıldı ve miyokard performans indeksi (MPI) ( $MPI=İVCT+İVRT/EZ$ )



hesaplandı. PW-DDG için ölçüm yapılan parametrelerin şematik olarak gösterimi şekil 12’de verilmiştir.



Şekil 12. PW Doku Doppler ile yapılan ölçümler

### 3.4. S/SR EKOKARDİYOĞRAFI

S/SR ekokardiyografi ölçümleri için apikal dört boşluk görüntüler kaydedilip veriler işlem sonrasında analiz edilerek ölçümler elde edildi. Elektrokardiyografi eşliğinde ve ardışık 5 kardiyak siklüsü içerecek şekilde kayıtlar alınıp, daha sonra iE 33 ekokardiyografi cihazının içinde var olan speckle tracking (QLAB version 6.0, TMQ, Philips Medical Systems) yazılımı, manuel olarak endokardiyal sınırlar belirlendikten sonra, otomatik olarak tüm myokardiyal dokuları içine alarak strain ve strain rate değerlerini hesapladı. Apikal dört boşluk pozisyonunda alınan kayıtlarda sol ventrikül bazal anterolateral duvar strain ve strain rate ölçümleri ile sol ventrikül global strain ölçümleri yapıldı.

Araştırma boyunca Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi “iyi klinik uygulamaları ve laboratuvar uygulamaları” kurallarına uyuldu. Çalışmaya alınan tüm çocukların ailelerine çalışma hakkında ayrıntılı bilgi verildi. Bu çalışma için Zekai Tahir Burak Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurul Başkanlığından onay alındı.

### 3.5. İSTATİSTİKSEL ÇALIŞMA

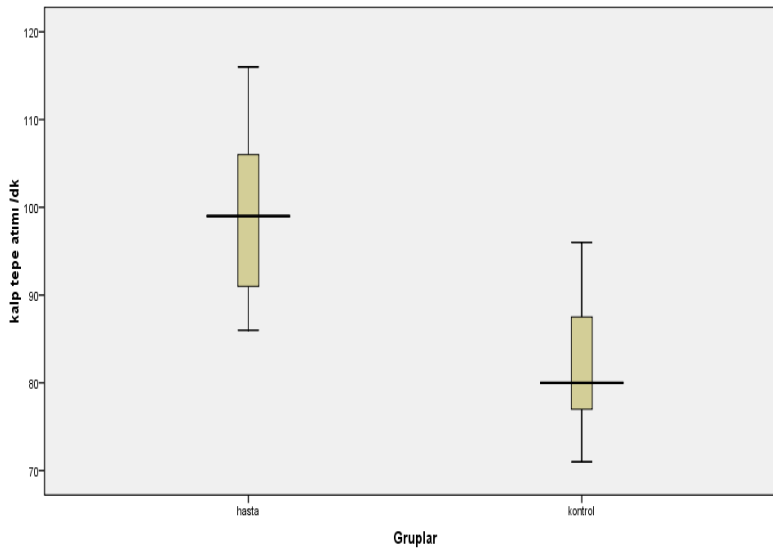
Hasta ve kontrol grubundan elde edilen değişkenlerin dağılımı bilgisayar ortamında sınıflandırıldı. SPSS v16.0 (Statistical Package For the Social Sciences For Windows, version 16.0) programı kullanılarak istatistiksel sonuçlar elde edildi. Veriler ortalama ve standart sapma olarak verilmiş, normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında student t test, İki veri arasındaki ilişki Pearson korelasyon testi ile değerlendirilmiştir. Buna göre korelasyon katsayısı (r) ve korelasyon gücü arasındaki ilişki aşağıda verilmiştir;

$r = 0.00-0.24$	Zayıf
$r = 0.25-0.49$	Orta
$r = 0.50-0.74$	güçlü
$r = 0.75-1.00$	çok

Çalışma düzeninde temel olarak DMD'li ve EF değerleri normal olan hasta ve kontrol grubu olmak üzere iki grup oluşturuldu. İstatistiksel olarak 'p' değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar anlamlı kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya 3 yaş-12 yaş arası DMD'li 32 erkek hasta ve 3 yaş 12 yaş arası kontrol grubu olarak belirlenen 31 erkek olgu alındı. Demografik veriler, ekokardiyografik ölçümler ve kalp hızı tablo 2'de verilmiştir. Yaşa göre değerlendirildiğinde hasta grubun yaş aralığı 36-144 ay, ortalama  $85,2 \pm 38,4$  ay, kontrol grubunun yaş aralığı 36-144 ay, ortalama  $89 \pm 38,9$  ay olarak saptanmıştır. Hasta ve kontrol grubu arasında EF, KF, PWDSÇ, kalp hızı yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptanırken ( $p < 0.05$ ), interventriküler septum diyastol sonu çapı (İVSDSÇ), sol ventrikül sistol sonu çapı (SVSSÇ), sol ventrikül diyastol sonu çapı (SVDSÇ) ve sol ventrikül kütle indeksi (SVKI) yönünden anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0.05$ ). Hasta ve kontrol grubunun dinlenme sırasında EKG kayıtlarından alınan anlık kalp hızı değerleri şekil 13'te gösterilmiştir.



**Şekil 13.** Anlık alınan EKG ile saptanan hasta ve kontrol grubu kalp hızı değerleri

**Tablo 2.** Demografik veriler, ekokardiyografik ölçümler ve kalp hızı

		Hasta	Kontrol	p
<b>Demografik özellikler</b>				
Yaş ort.	(ay)	85,2 ± 38,4	89 ± 38,9	0,69
Vücut ağırlığı	(kg)	24,4± 6,8	28,9 ± 13,3	0,06
Boy	(cm)	116 ± 15,8	125±22,4	0,06
<b>Ekokardiyografik ölçümler ve kalp hızı</b>				
EF	(%)	70,9 ±5,5	76.5 ± 5,85	0.0001
KF	(%)	39,7 ± 5,2	44,8 ± 5,8	0.0001
IVSDSÇ	(mm)	4,4 ± 0,8	5,5±1,2	0,06
PWDSÇ	(mm)	4±0,8	5,9±1.4	0,01
SVSSÇ	(mm)	20,9±3,7	19,7±4,1	0,21
SVDSÇ	(mm)	34,7±5	35±5,4	0,82
Kalp hızı	/dk	99,1±8,6	82,1±7,6	0,0001
SVKI	Gr/m <sup>2</sup>	103,6±35,7	111,8±29,5	0,08

#### 4.1. PULSE WAVE DOKU DOPPLER ÖLÇÜMLERİ

Apikal dört boşluk pozisyonunda cursor interventriküler septum ve sol ventrikül serbest duvarının bazaline yerleştirilerek elektrokardiyografi eşliğinde PW-DDG kayıtları alındı. Kayıtlardan E<sub>m</sub>, A<sub>m</sub>, E/A, S, ES, İVRZ, İVKZ ve MPİ ölçümleri yapıldı.

İnterventriküler septumun bazalinden yapılan ölçümlerde E<sub>m</sub> cm/sn (10,7±1,39; 12,5±1.8), S cm/sn (6,79±0,84;7,6±1) amplitüdü, İVRZ m/sn (55,6±11,9; 49±8,57) ve MPİ (0,46±0,08; 0,42±0,06) yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p<0,05). A<sub>m</sub>, ES, E/A, İVKZ yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0,05) (Şekil 14).

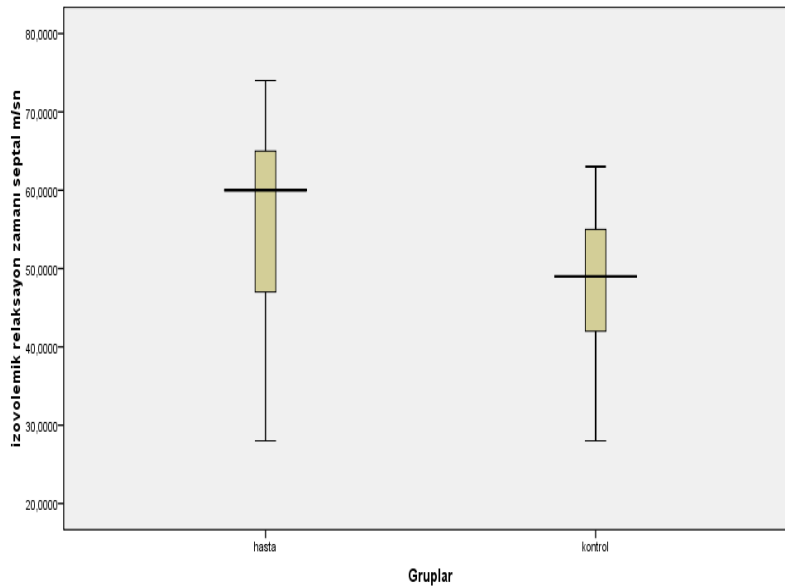
Sol ventrikül serbest duvar bazalinden yapılan ölçümlerde E cm/sn (14,2±2,3;15,7±2,2), S cm/sn(7±1; 7,8±1,1) amplitüdü ve İVRZ m/sn (58,7±11,5; 50,9±9,8) yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. (p<0,05) A, ES, E/A,İVKZ, MPİ yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0,05).

Pulse wave doku Doppler ölçümlerinin dağılımı tablo 3'te verilmiştir.

**Tablo 3.** Hasta ve kontrol grubu PWDDG sonuçlarının karşılaştırılması

PW-DDG	Hasta (n=32)	Kontrol (n=31)	P	Hasta (n=32)	Kontrol (n=31)	P
	SB	SB		SVB	SVB	
E (cm/sn)	10,7±1.39	12,5±1.8	0,0001	14,2±2,3	15,7±2,2	0,01
A (cm/sn)	5,7±1,3	6.3±1,6	0,09	7,0±1,2	7,3±1,37	0,36
ES (m/sn)	234,5±16,4	235,2±22	0,88	237,4±15,2	238,3±26	0,85
E/A	1,94±0.43	2,03±0,35	0,39	2,03±0,36	2,17±0,32	0,13
S (cm/sn)	6,79±0,84	7,6±1	0,001	7±1	7,8±1,1	0,001
İVRZ(m/sn)	55,6±11,9	49±8,57	0,01	58,7±11,5	50,9±9,8	0,004
İVKZ(m/sn)	55,9±10,2	51,6±8,7	0,07	58,7±12,7	54,2±9,8	0,12
MPI	0,46±0,08	0,42±0,06	0,03	0,48±0,1	0,44±0,08	0,10

Hasta ve kontrol grubu İVRZ septum bazal değerlerinin dağılımı şekil 14'te verilmiştir.

**Şekil 14.** Hasta ve kontrol grubu İVRZ septum bazal değerlerinin dağılımı

#### 4.2. STRAIN VE STRAIN RATE ÖLÇÜMLERİ

Apikal 4 boşluk pozisyonunda elektrokardiyografi eşliğinde ardışık  $\geq 5$  siklus kaydedildi. Sol ventrikül serbest duvar bazalinden strain ve strain rate ölçümleri ile global strain ölçümleri yapıldı.

Sol ventrikül serbest duvar bazalinden yapılan strain (-14,5 $\pm$ 4,7; -27,3 $\pm$ 6,5) ve strain rate ölçümlerinde (-0,24 $\pm$ 0,5;-0,83 $\pm$ 0,27) hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak belirgin anlamlı fark saptandı (p<0.001) (Tablo 4). Apikal 4 boşluk pozisyonunda yapılan global strain ölçümünde (-13,7 $\pm$ 2,8;-18,8 $\pm$ 2,3) hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak belirgin anlamlı fark saptandı ( p<0,001) (Tablo 4).

**Tablo 4.** Hasta ve kontrol grubunun strain ve strain rate değerlerinin karşılaştırılması

	Hasta (n=32)	Kontrol (n=31)	P
SVBLS	-14,5 $\pm$ 4,7	-27,3 $\pm$ 6,5	0,0001
GLOBS	-13,7 $\pm$ 2,8	-18,8 $\pm$ 2,3	0,0001
SVBLSR	-0,24 $\pm$ 0,5	-0,83 $\pm$ 0,27	0,0001

Vakaların yaş ile GLOBS (r=0,43; p=0,0001) ve SVBLSR (r=0,30;p=0,016) değerleri arasında orta düzeyde pozitif korelasyon izlendi. E<sub>m</sub> dalgası (r=-0,26;p=0,04), S (-0,25;p=0,04) dalgası ile SVBLS arasında orta düzeyde negatif korelasyon saptandı. İVRZ,(r=0,39;p=0,001:r=0,47;p=0,0001:r=0,37;p=0,003)İVKZ(r=0,38;p=0,002: r=0,42; p=0,0001: r=0,31;p=0,01) ile SVBLS, GLOBS, SVBLSR pozitif orta düzeyde korelasyon gözlemlendi. MPİ ( r=0,38; p=0,002) ile SVBLS arasında orta düzeyde pozitif korelasyon saptandı. EF(r=-0,44; p=0,0001) ile SVBLS arasında orta düzeyde negatif korelasyon belirlendi. KF(r= -0,42; p=0,001:r=-0,35;p=0,004) ile SVBLS VE GLOBS arasında orta düzeyde negatif korelasyon izlendi. İVSDSÇ(r=-0,34;p=0,006), PWDSÇ(r=-0,42;p=0,0001) ile SVBLS arasında negatif orta düzeyde korelasyon saptandı. Kalp hızı (r=0,36; p=0,003) ile SVBLS arasında pozitif orta düzeyde korelasyon belirlendi (Tablo 5).

**Tablo 5.** Demografik özellikler, PWDDG, ekokardiyografik ölçümler ile strain ve strain rate arasındaki korelasyon

	SVBLS		GLOBS		SVBLSR	
	r	p	R	p	R	P
YAŞ	0,22	0,07	0,43	0,0001	0,30	0,016
VA	-0,11	0,39	0,12	0,33	0,07	0,53
E	-0,26	0,04	-0,14	0,24	-0,01	0,93
A	-0,19	0,13	-0,02	0,84	-0,05	0,97
E/A	-0,04	0,73	-0,97	0,45	-0,05	0,68
S	-0,25	0,04	-0,07	0,13	-0,09	0,54
İVRZ	0,39	0,001	0,47	0,0001	0,37	0,003
İVKZ	0,38	0,002	0,43	0,0001	0,31	0,01
MPI	0,38	0,002	0,23	0,06	0,09	0,47
EF	-0,44	0,0001	-0,41	0,001	-0,24	0,057
KF	-0,42	0,001	-0,35	0,004	-0,19	0,12
İVSDSÇ	-0,34	0,006	-0,13	0,029	-0,13	0,31
PWDSC	-0,42	0,001	-0,24	0,053	-0,22	0,07
KALP HIZI	0,36	0,003	0,20	0,11	0,21	0,08

## 5. TARTIŞMA

Duchenne musküler distrofi (DMD), tüm ırkları ve etnik grupları etkileyen en yaygın herediter nöromusküler hastalıktır. Sıklığı; canlı doğan bebeklerde 1:3600'dür. Bu hastalık X'e bağlı resesif yolla kalıtılır. Anormal gen X kromozomunda, Xp21 lokusundadır ve tanımlanan en büyük genlerden biridir (1).

İskelet kası yanında solunum kasları ve kalp kasının da tutulması morbidite ve mortalitenin bu hastalıktaki en önemli nedenidir. Kardiyak tutulum subklinik seyredebileceği gibi kardiyomyopati (KMP) ve kalp yetmezliği şeklinde de olabilmektedir.

Kalp tutulumunda miyokardiyal fonksiyonun belirlenmesi tanı, sağaltım ve prognoz açısından kritik öneme sahiptir. Yıllardır yapılan çalışmalara rağmen en uygun metot için arayışlar halen devam etmektedir. Sol ventrikül fonksiyonunun değerlendirilmesinde en sık başvurulan görüntüleme yöntemi ekokardiyografi ve en sık kullanılan parametre ise ejeksiyon fraksiyonudur (EF) (35-36). Ejeksiyon fraksiyonu ölçümü özeldir ve kalbi global olarak değerlendirmesi nedeni ile değeri kısıtlıdır. Duchenne musküler distrofi hastalarda tedaviye yanıtın daha iyi olduğu erken evrelerde korunmuş EF değerlerine karşın, gizli sistolik disfonksiyon olabileceği bildirilmektedir (7,8). Çalışmamızda DMD'li hastalarda korunmuş EF ve KF değerlerine karşın strain ve strain rate değerleri açısından hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak belirgin anlamlı fark saptanması gizli sistolik disfonksiyon olduğunu göstermiştir.

Doku Doppler görüntüleme (DDG) yöntemi EF ölçümüne göre daha duyarlı bir yöntemdir, ancak kalbin pasif hareketleri ile aktif kontraksiyonunun ayırt edilememesi problem oluşturmaktadır. Strain (S) ve strain rate (SR) ekokardiyografi ise miyokardiyal sistolik ve diyastolik fonksiyonların global ve bölgesel olarak değerlendirilmesini sağlayan gelişmekte olan bir tekniktir.

Olgularımızın demografik özelliklerine baktığımızda hasta ve kontrol grubunun yaş, vücut ağırlığı, boy dağılımları normal idi. Hasta ve kontrol grubu EF, KF değerleri normal sınırlarda olmasına rağmen, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. Yapılmış çalışmalarda KF değeri %28'in üzerinde olan hastalar normal sınırlar içinde kabul edilmiştir. (18,68-73 ). Ayrıca bu çalışmalarda hasta ve kontrol grubu



arasında EF, KF yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. (18, 69-73) Kazuhiro ve arkadaşlarının çalışmasında DMD'li 14 hastada konvansiyonel yöntemle PWDDG karşılaştırılmıştır (69). Mertens ve arkadaşları ise 3-12 yaş arası 32 DMD'li hastada sol ventrikül anterolateral duvar strain ve strain rate ile konvansiyonel yöntemi karşılaştırmışlardır (70). Sözü edilen bu son literatür hasta sayısı ve yaş grubu ve sonuçları açısından çalışmamızla uyumlu idi.

Sadece bir çalışmada hasta ve kontrol gruplarının EF ve KF'leri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (68). Çalışmamızda EF ve KF değerleri normal sınırlarda olduğundan hasta ve kontrol grubu arasındaki anlamlı fark önemsenmemiştir. Zaten asemptomatik ve EF; KF değerleri normal olan DMD'li hastaların incelenmesi hedeflenmekte idi. Hasta ve kontrol grubunda SVDSÇ, SVSSÇ değerleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Bu sonuç, hastalarımızın dilate kardiyomiyopati geliştirmediğinin işaretiydi.

Sol ventrikül posterobazal ve lateral ön duvarı DMD li hastalarda ilk etkilenen ve fibrozisin başladığı yer olarak bildirilmiştir. Burada başlangıçta homojen bir etkilenme olmamaktadır (74-76). Çalışmamızda sol ventrikül PWDSÇ yönünden hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Bu hastaların asemptomatik olduğu erken dönemlerde de fibrozisin başladığını göstermesi bakımından önemli bir bulgu olabilir. Yapılan çalışmalarda hasta ve kontrol grubu arasında PWDSÇ açısından hasta grubunda düşük değerler saptandığı ancak istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı belirlenmiştir. (18, 69-73).

Sinüs taşikardisi DMD'li hastalarda ilk görülen elektrokardiografik bulgudur. Nedeni fibrozis ve yağ birikiminin kalbin iletim sistemini, özellikle de sinoatrial nodu etkilemesidir ( 77). Ayrıca bu hastalardaki otonomik disfonksiyonun da taşikardiye katkısı olmaktadır ( 78). Bu hastalarda dolaşımda gösterilen katekolamin yüksekliği ve sempatik hiperaktivitenin nedeni otonomik disfonksiyondur (18,19). Çalışmamızda hasta ve kontrol grubu arasında kalp hızı yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Sinüs taşikardisi dışında olgularımızda ritim bozukluğu belirlenmedi. Yaş ile birlikte kontrol grubunda kalp hızı azalırken, DMD'li grupta bu azalma görülmemiştir. Yapılan bir çalışmada kalp hızı ile kardiyak disfonksiyon arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada ayrıca 5 yıl süreyle izlenen olguların kalp hızlarının kardiyomiyopati gelişimi ile birlikte arttığı gösterilmiştir (68). Sol ventrikül fonksiyon

bozukluğunu siddetlendirdiği düşünülen bu durum göz önüne alınarak tedavide beta blokörler kullanılmaya başlanmıştır(18,19).

Doku Doppler görüntüleme (DDG), EF ölçümüne göre daha duyarlı bir yöntemdir, ancak kalbin pasif hareketleri ile aktif kontraksiyonunun ayırt edilememesi problem oluşturmaktadır. Ayrıca, tüm Doppler yöntemlerinde olduğu gibi PWDD yöntemi de açı bağımlıdır. Sistolik fonksiyon bozukluğu olmayan DMD'li hastalarda erken dönemde diyastolik disfonksiyonu gösterebilir. Markham ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada kardiyomiyopatileri olmayan ve EF, KF değerleri normal olan 5-14 yaş arası 26 DMD'li hastanın E dalgası, A dalgası E/A oranı, İVRZ, S dalgası yönünden kontrol grubu ile aralarında anlamlı fark bulunmuştur (18). Sol ventrikül sistolik fonksiyonları bozulmamış olan DMD'li köpeklerde yapılan bir çalışmada miyokardiyal velosite gradienti, E dalgası, E/A oranı yönünden kontrol grubu ile aralarında anlamlı fark bulunmuştur (79). Çalışmamızda septum bazali ve sol ventrikül serbest duvar bazalinden ölçülen E dalgası, S dalgası, İVRZ ve septum bazalinin MPI değerleri yönünden hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı fark saptandı. Bu bulgu genel olarak literatürle uyumlu idi; (18, 71-73). A dalgası, E/A oranı, ES ve sol ventrikül serbest duvar bazalinden ölçülen MPI yönünden iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı. Bu bulgu Mertens, kazuhito ve ark.'nın yaptığı çalışmayla uyumlu, diğerleriyle uyumsuz idi(69,70).

Doku Doppler görüntülemenin geniş kullanım alanları yanında bazı kısıtlamaları da bulunmaktadır. Başlıca kısıtlaması, hedef miyokardiyal segmentin hızının komşu miyokardiyal segmentin hareketinden ve kalbin rotasyonel hareketinden de etkilenmesidir. Bu kısıtlama S ve SR gibi yeni yöntemlerle giderilmeye çalışılmıştır. Bir diğer kısıtlaması da kalbin apeksinin kısmen hareketsiz olmasından dolayı PWDD ile yeterli kalitede incelenememesidir. Ultrason dalgalarının miyokardiyal harekete paralel ayarlanması gereği bazen yöntemi zorlaştırmaktadır. Yine yöntemin açı bağımlı olması nedeniyle kalbin uzun eksen ve kısa eksen boyunca olan hareketlerinin birlikte değerlendirilmesi de mümkün olmamaktadır (36,46,48,50). Literatürdeki farklı sonuçlar nedeniyle daha güvenilir yöntemler araştırılmış ve son yıllarda strain ve strain rate bu amaçla kullanılmaya başlanmıştır.

Sol ventrikül posterobazal ve lateral ön duvarı DMD'li hastalarda ilk etkilenen ve fibrozisin başladığı yer olarak bildirilmiştir. Burada başlangıçta homojen bir etkilenme olmamaktadır (74-76).

Duchenne muskuler distrofilisi hastalarda tedaviye yanıtın daha iyi olduğu erken evrelerde korunmuş EF değerlerine karşın, gizli sistolik ve diyastolik disfonksiyon olabileceği bildirilmektedir (7,8). Geçmişte DMD 'li hastaların kardiyolojik tedavilerine dilate KMP geliştikten sonra başlanmaktaydı. Bu tedaviler hastaların ömrünü uzatmamakta, sadece KMP'nin daha yavaş ilerlemesini sağlamaktaydı. Duchenne muskuler distrofilisi hastalarda KMP genellikle 12 yaşından sonra başlamakta ve 18 yaşından sonra hastaların %90'ından fazlasında KMP görülmektedir(74). Son yıllarda DMD'li hastalarda erken dönemde gizli sistolik ve diyastolik disfonksiyon gelişebileceği gösterilmiş ve erken başlanacak tedavinin dilate KMP' yi belirgin şekilde geciktirdiği, hastaların yaşam sürelerinin uzayabildiği bildirilmiştir (20,21,80). Hitoko ve ark. 40 asemptomatik hastaya beta blokör ve ACE inhibitörü başlamışlar ve 10.9 yıl sonunda bu hastalardan hiçbirinin ölmediğini saptamışlardır (81). Bu nedenlerden dolayı DMD'li hastalarda asemptomatik dönemde gizli sistolik ve diyastolik disfonksiyonu gösterebilecek yöntemler araştırılmaya başlanmıştır. Bu yöntemlerin içinde en güvenilir olanı strain ve strain rate olarak belirlenmiştir.

Duchenne muskuler distrofilisi hastalarda yapılan strain ve strain rate çalışmalarının çoğunda sol ventrikül posterior duvarı kullanılmıştır (71- 73). Hitoko ve arkadaşları 13, Kazuhiro ve arkadaşları 25 DMD'li hasta almışlar ve kontrol grubu ile strain ve strain rate değerleri arasında anlamlı fark saptamışlardır( 73). Giatrikos ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sadece strain rate çalışılmıştır(71). Çalışmamızda sol ventrikül serbest duvar bazalinden strain ve strain rate, apikal dört boşluk global strain değerleri kullanıldı. Burada SVBLS, SVBLS ve GLOBS değerleri yönünden hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak belirgin anlamlı fark saptandı. Mertens ve ark. da hasta ve kontrol gruplarının sol ventrikül serbest duvar bazal, midlateral ve apikal strain, strain rate değerleri arasında anlamlı fark bulduklarını bildirmişlerdir. Çalışmamızdan farklı olarak burada midlateral ve apikal bölgeler de çalışılmıştır. Mertens, Christopher Spurney ve ark. DMD' li farelerde sol ventrikül serbest duvar midlateral bölgede strain ve strain rate ölçümleri yapmış ve kontrol grubuyla anlamlı fark saptamışlardır. (70, 82))

Olgularımızın asemptomatik olması, EF ve KF değerlerinin normal olmasına rağmen strain ve strain rate ölçümlerinin bozuk saptanması gizli miyokardiyal etkilenmeyi göstermesi bakımından önemlidir. Bu sayede hastalara erken dönemde tedaviye başlama olanağı sunulmuştur.

Strain ve strain rate ekokardiyografi, konvansiyonel ekokardiyografi ve DDG' e göre daha sensitif ve daha spesifik bir yöntem olarak görülmektedir. Ancak yapılan çalışmaların sayısı Duchenne musküler distrofilisi hastalarda azdır.

Sonuç olarak; konvansiyonel ekokardiyografik yöntemlerle normal sınırlarda sol ventrikül sistolik fonksiyonu saptanan asemptomatik DMD'li hastalarda sol ventrikül anterolateral duvardan yapılan strain, strain rate ölçümlerinde kontrol grubuna göre düşük değerler saptanmış ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Bu hastalarda sol ventrikül fonksiyonunu değerlendirirken konvansiyonel yöntemler yanında S/SR gibi ekokardiyografik yöntemler kullanılarak subklinik disfonksiyonun belirlenmesinin tedavi zamanlaması ve izlem açısından faydalı olacağı kanısındayız.



## 6. SONUÇLAR

### 6.1. Demografik Özellikler ve Standart Ekokardiyografi Sonuçları:

- 1- Her iki grup arasında yaş, vücut ağırlığı, boy yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ )
- 2- Her iki grup arasında EF, KF, PWDSÇ değerleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p<0.05$ ), ancak EF ve KF değerleri her iki grupta da normal sınırlar içerisindeydi.
- 3- İki grup arasında kalp hızı ortalamaları yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p<0.001$ ). Hasta grubunda kalp hızı ortalaması kontrol grubuna göre yüksek idi.

### 6.2. PWDDG Sonuçları:

- 1- İnterventriküler septumun bazalinden yapılan ölçümlerde  $E_m$ , S amplitüdü, İVRZ, MPI yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p<0,05$ ).  $A_m$ , ES, E/A, İVKZ yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).
- 2- Sol ventrikül serbest duvar bazalinden yapılan ölçümlerde  $E_m$ , S amplitüdü ve İVRZ yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p<0,05$ ). A, ES, E/A, İVKZ, MPI yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).

### 6.3. Strain ve Strain Rate Ekokardiyografi Sonuçları:

- 1- Sol ventrikül serbest duvar bazalinden yapılan strain ve strain rate ölçümlerinde hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak belirgin anlamlı fark saptandı ( $p<0.001$ )
- 2- Apikal 4 boşluk pozisyonunda yapılan global strain ölçümünde hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak belirgin anlamlı fark saptandı ( $p<0,001$ ).

### 6.4. Demografik özellikler, PWDDG, ekokardiyografik ölçümler ile strain ve strain rate arasındaki korelasyon Sonuçları:

- 1- Vakaların yaş ile GLOBS ( $r=0,43$ ;  $p=0,0001$ ) ve SVBLSR ( $r=0,30$ ;  $p=0,016$ ) değerleri arasında orta düzeyde pozitif korelasyon izlendi.

- 2-  $E_m$  dalgası ( $r=-0,26;p=0,04$ ), S ( $-0,25;p=0,04$ ) dalgası ile SVBLS arasında orta düzeyde negatif korelasyon saptandı.
- 3- İVRZ, ( $r=0,39;p=0,001:r=0,47;p=0,0001:r=0,37;p=0,003$ ) İVKZ ( $r=0,38;p=0,002:r=0,42;p=0,0001:r=0,31;p=0,01$ ) ile SVBLS, GLOBS, SVBLSR arasında pozitif orta düzeyde korelasyon gözlemlendi.
- 4- MPİ ( $r=0,38;p=0,002$ ) ile SVBLS arasında orta düzeyde pozitif korelasyon saptandı.
- 5- EF ( $r=-0,44;p=0,0001$ ) ile SVBLS arasında orta düzeyde negatif korelasyon belirlendi.
- 6- KF ( $r=-0,42;p=0,001:r=-0,35;p=0,004$ ) ile SVBLS VE GLOBS arasında orta düzeyde negatif korelasyon izlendi.
- 7- İVSDSÇ ( $r=-0,34;p=0,006$ ), PWDSC ( $r=-0,42;p=0,0001$ ) ile SVBLS arasında negatif orta düzeyde korelasyon saptandı.
- 8- Kalp hızı ( $r=0,36;p=0,003$ ) ile SVBLS arasında pozitif orta düzeyde korelasyon belirlendi.

Konvansiyonel ekokardiyografik yöntemlerle normal sınırlarda sol ventrikül sistolik fonksiyonu saptanan asemptomatik DMD'li hastalarda sol ventrikül anterolateral duvardan yapılan strain, strain rate ölçümlerinde kontrol grubuna göre düşük değerler saptanmış ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Bu hastalarda sol ventrikül fonksiyonunu değerlendirirken konvansiyonel yöntemler dışında S/SR gibi ekokardiyografik yöntemler kullanılarak subklinik disfonksiyonun belirlenmesinin, tedavi zamanlaması ve izlem açısından faydalı olacağı kanısındayız.

## 7. KAYNAKLAR

- 1- Emery AEH. The Muscular Dystrophies. *Lancet* 2002; 359:687-695.
- 2- Emery AE. The muscular dystrophies. *BMJ*. 1998 Oct 10;317(7164):991-995.
- 3- Sarnat HB and Menkes JH. Diseases of the motor unit. In: Menkes JH, Sarnat HB and Maria BL (eds ). *Child Neurology*, Lipipincott: Williams and Wilkins, 2006: 969-1024.
- 4- Hoffman EP, Fischbeck KH, Brown RH, Johnson M, Medori R, Loike JD, Harris JB, Waterston R, Brooke M, Specht L, et al.Characterization of dystrophin in muscle-biopsy specimens from patients with Duchenne's or Becker's muscular dystrophy. *N Engl J Med*. 1988 May 26;318(21):1363-1368.
- 5- Matei D, Gherghina I, Cintează E, Matei A, Alexianu M. Value of immunohistochemical investigation in the diagnosis of neuromuscular diseases in children. *Rom J Morphol Embryol*. 2011;52(1):111-115.
- 6- Bushby K, Bourke J, Bullock R, Eagle M, Gibson M, Quinby J. The multidisciplinary management of Duchenne muscular dystrophy. *Current Paediatrics* 2005; 15:292-300.
- 7- Sarnat H.B. Muscular dystrophies. In Berhman RE, Kliegman RM, Jenson HB, (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*, 19th ed. Philedelphia, Saunders; 2012; 2060-2069.
- 8- Kinali M, Manzur A.Y, Muntoni F. Update on the management of Duchenne muscular dystrophy. *Arch. Dis Child* 2008; 93:986-990.
- 9- Moxley RT, Ashwal S, Pandya S, Connolly A, Florence J, Mathews K, Baumbach L, McDonald C, Susman M, Wade C. *Practise Parameter: Corticosteroid treatment of Duchenne dystrophy (Report of the Quality Standards subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practise Committee of the Child Neurology Society)*. *Neurology* 2005; 64:13-20.
- 10- Eagle M. Report on the Muscular Dystrophy Campaign workshop: exercise in neuromuscular diseases(Newcastle). *Neuromuscul Disord* 2002; 12:975–983.
- 11- Rodillo EB, Fernandez-Bermejo E, Heckmatt JZ, Dubowitz V. Prevention of rapidly progressive scoliosis in Duchenne muscular dystrophy by prolongation of walking with orthoses. *J Child Neurol* 1988; 3:269–274.
- 12- Finder JD, Birnkrant D, Carl J, Farber HJ, Gozal D, Iannaccone ST, Kovesi T, Kravitz RM, Panitch H, Schramm C, Schroth M, Sharma G, Sievers L, Silvestri

- JM, Sterni L. Respiratory care of the patient with Duchenne muscular dystrophy: ATS consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:456–465.
- 13- Eagle M, Baudouin SV, Chandler C, Giddings DR, Bullock R, Bushby K. Survival in Duchenne muscular dystrophy: improvements in life expectancy since 1967 and the impact of home nocturnal ventilation. *Neuromusc Disord* 2002; 12:926–929.
  - 14- Biggar LK, Bachrach RC, Henderson H, Kalkwarf H, Plotkin H, Wong BL. Bone health in Duchenne muscular dystrophy: a workshop report from the meeting in Cincinnati, Ohio, 8 July 2004. *Neuromuscul Disord* 2005; 15:80-85.
  - 15- Bachrach K. Taking steps towards reducing osteoporosis in Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* 2005; 15:86-87.
  - 16- Klingler W, Lehmann-Horn F, Jurkat-Rott K. Complications of anaesthesia in neuromuscular disorders. *Neuromuscul Disord* 2005; 15:195-206.
  - 17- Gulati S, Saxena A, Kumar V, Karla V. Duchenne Muscular Dystrophy: Prevalence and Patterns of cardiac Involvement. *Indian J Pediatr* 2005; 72:389-393.
  - 18- Markham LW, Michelfelder EC, Border WL, Khoury PR, Spicer RL, Wong BL, Benson DW. Abnormalities of Diastolic Function Precede Dilated Cardiomyopathy Associated with Duchenne Muscular Dystrophy . *J Am Soc Echocardiogr* 2006; 19:865-871.
  - 19- Rhodes J, Margossian R, Darras B.T, Colan S. D, Jenkins K. J, Geva T, Powell A J. Safety and Efficacy of Carvedilol Therapy for Patients with Dilated Cardiomyopathy Secondary to Muscular Dystrophy. *Pediatr Cardiol* 2008; 29:343–351.
  - 20- Kajimoto H, Ishigaki K, Okumura K, Tomimatsu H, Nakazawa M, Saito K, Osawa M, Nakanishi T. Beta-Blocker Therapy for Cardiac Dysfunction in Patients With Muscular Dystrophy. *Circ J* 2006; 70(8):991-994.
  - 21- Duboc D, Meune C, Lerebours G, Devaux JY, Vaksman G, Bécane HM. Effect of Perindopril on the Onset and Progression of Left Ventricular Dysfunction in Duchenne Muscular Dystrophy. *Journal of the American College of Cardiology* 2005; 45:855-857.
  - 22- Drachman DB, Toyka KV, Myer E. Prednisone in Duchenne muscular dystrophy. *Lancet* 1974; 14:1409-1412.
  - 23- Fenichel GM, Florence JM, Pestronk A, Mendell JR, Moxley RT, Griggs RC, Brooke MH, Miller JP, Robison J, King W, Signore L, Pandya S, Schierbecker J,



- Wilson B. Long-term benefit from prednisone therapy in Duchenne muscular dystrophy. *Neurology* 1991; 41:1874–1877.
- 24- Griggs RC, Moxley RT III, Mendell JR, Fenichel GM, Brooke MH, Pestronk A, Miller JP. Prednisone in Duchenne dystrophy. A randomized, controlled trial defining the time course and dose response. *Clinical Investigation of Duchenne Dystrophy Group. Arch Neurol* 1991; 48:383–388.
- 25- Wallace G.B, Newton R.W. Gowers' sign revisited. *Arch Dis Child* 1989; 64:1317–1319.
- 26- Anderson JE, Weber M, Vargas C. Deflazacort increases laminin expression and myogenic repair, and induces early persistent functional gain in mdx mouse muscular dystrophy. *Cell Transplant* 2000; 9:551–564.
- 27- Hardiman O, Sklar RM, Brown RH JR. Methylprednisolone selectively affects dystrophin expression in human muscle cultures. *Neurology* 1993; 43:342–345.
- 28- Angelini C. The role of corticosteroids in muscular dystrophy: a critical appraisal. *Muscle Nerve* 2007; 36:424–435.
- 29- Markham LW, Spicer RL, Houry PR, Wong BL, Mathews KD, Cripe LH, Steroid Therapy and Cardiac Function in Duchenne Muscular Dystrophy. *Pediatr Cardiol* 2005; 26:768–771.
- 30- Pradhan S, Ghosh D, Srivastava NK, Kumar A, Mittal B, Pandey C.M , Singh U. Prednisolone in Duchenne muscular dystrophy with imminent loss of ambulation. *J Neurol* 2006; 253:1309–1316.
- 31- Nigro V, Politano L, Nigro G, Romano SC, Molinari AM, Puca GA. Detection of a nonsense mutation in the dystrophin gene by multiple SSCP. *Hum Mol Genet.* 1992 Oct;1(7):517-520.
- 32- Jefferies JL, Eidem BW, Belmont JW, Craigen WJ, Ware SM, Fernbach SD, Neish SR, Smith EO, Towbin JA. Genetic predictors and remodeling of dilated cardiomyopathy in muscular dystrophy. *Circulation.* 2005 Nov 1;112(18):2799-2804.
- 33- Anderson RH. Terminology. In: Anderson RH, Baker EJ, Penny D, Redington AN, Rigby ML, Wernovsky G (eds). *Paediatric Cardiology*. Third edition. Churchill Livingstone 2010; 3-16.

- 34- Guyton AC, Hall JE. Heart muscle; The heart as a pump and function of the heart valves. In: Guyton AC, Hall JE (eds). Textbook of Medical Physiology. 11th edition. Elsevier Saunders 2006;103-115.
- 35- Curtis JP, Sokol SI, Wang Y. The association of left ventricular ejection fraction, mortality, and cause of death in stable outpatients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:736-742
- 36- Nesbitt GC, Mankad S, Oh JK. Strain imaging in echocardiography: methods and clinical applications. *Int J Cardiovasc Imaging* 2009;25:9-22.
- 37- Koyama J, Ray-Sequin PA, Falk RH. Longitudinal myocardial function assessed by tissue velocity, strain, and strain rate tissue Doppler echocardiography in patients with AL (primary) cardiac amyloidosis. *Circulation* 2003;107:2446-2452.
- 38- Traintafyllou KA, Karabinos E, Kalkandi H, Kranidis AI, Babablis D. Clinical implications of the echocardiographic assessment of the left ventricular long axis function. *Clin Res Cardiol* 2009; 98:521-532
- 39- Mundigler G, Zehetgruber M. Tissue Doppler imaging: Myocardial velocities and strain- Are there clinical applications? *J Clin Basic Cardiol* 2002;5:125-132
- 40- Abraham TP, Dimaano VL, Liang HY. Role of tissue Doppler and strain echocardiography in current clinical practice. *Circulation* 2007;116:2597-2609
- 41- D'hooge J, Heimdal A, Jamal F, Kukulski T, Bijnens B, Rademakers F, Hatle L, Suetens P, Sutherland GR. Regional strain and strain rate measurements by cardiac ultrasound: principles, implementation and limitations. *Eur J Echocardiography* 2000;1:154-170.
- 42- Marwick TH. Measurement of strain and strain rate by echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1313-1327.
- 43- Kostis JB, Mavrogeorgis E, Slatter A, Bellet S. Use of a range-gated, pulsed ultrasonic Doppler technique for continuous measurement of velocity of the posterior heart wall. *Chest* 1972;62:597-604.
- 44- Sutherland GR, Stewart MJ, Grounsstroem WE, Moran CM, Fleming A. Color Doppler myocardial imaging: a new technique for the assessment of myocardial function. *J Am Soc Echocardiogr* 1994;7:441-458.
- 45- Yamazaki N, Mine Y, Sano A. Analysis of ventricular wall motion using color coded tissue Doppler imaging system. *Jpn J Appl Phys* 1994;33:3141-3146.

- 46- Pellerin D, Sharma R, Elliott P, Veyrat C. Tissue Doppler, strain, and strain rate echocardiography for the assesment of left and right systolic ventricular function. *Heart* 2003; 89 (Suppl III):9-17.
- 47- Isaaz K. Tissue Doppler imaging for the assesment of left ventricular functions. *Current Opinon in Cardiology* 2002;17:431-442.
- 48- Khraiche D, Pellerin D. Tissue Doppler, Doppler strain, and non-Doppler strain: tips, lmitations, and applications. In: Nihoyannopoulos P, Kisslo J (eds). *Echocardiography*, Springer-Verlag London Limited 2009;79-100.
- 49- Citro R, Bossone E, Kuersten B, Gregoria G, Salustri A. Tissue Doppler and strain imaging: anything left in the echo lab? *Cardiovasc Ultrasound* 2008;6:54-65.
- 50- Eidem BW. Tissue Doppler echocardiography in children with acquired or congenital heart disease. *Pediatrics and Child Health* 2009;19(2):98-105.
- 51- Mirsky I, Parmley WW. Assesment of passive elastic stiffness for isolated heart muscle and the intact heart. *Circ Res* 1973;33:233-243.
- 52- Zerhouni EA, Parish DM, Rogers WJ. Human Heart: tagging with MR imaging-a method of non-invasive assesment of myocardial motion. *Radiology* 1988;171:841-845.
- 53- Friedberg MK, Mertens L. Tissue velocities, strain, and strain rate for echocardiographic assesment of ventricular function in congenital heart disease. *European Journal of Echocardiography* 2009;10:585-593.
- 54- Abraham TP, Nishimura RA. Myocardial strain: Can we finally measure contractility? *J Am Coll Cardiol* 2001;37:731-734.
- 55- Heimdal A, Stoylen A, Torp H, Skjaerpe T. Real-time strain rate imaging of the left ventricle by ultrasound. *J Am Soc Echocardiogr* 1998;11:1013-1019.
- 56- Greenbaum RA, Ho SY, Gibson DG, Becker AE, AndersonRH. Left ventricular fibre architecture in man. *Br Heart J* 1981;45:248-263.
- 57- Hashimoto I, Li X, Bhat AH, Jones M, Zetts AD, Sahn DJ. Myocardial strain rate is a superior method for evaluation of left ventricular subendocardial function compared with tissue Doppler imaging. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1574-1583.
- 58- Amundsen BH, Crosby J, Steen PA, Torp H, Slordahl SA, Stoylen A. Regional myocardial long-axis strain and strain rate measured by different tissue Doppler and speckle tracking echocardiography methods: a comparison with tagged magnetic resonance imaging. *European Journal of Echocardiography* 2009;10:229-237.

- 59- Adamu U, Schmitz F, Becker M, Kelm M, Hoffman R. Advanced speckle tracking echocardiography allowing a three-myocardial layer specific analysis of deformation parameters. *European Journal of Echocardiography* 2009;10:303-308.
- 60- Mori K, Hyabuchi Y, Inoue M, Suzuki M, Sakata M, Nakagawa R, Kagami S, Tataka K, Hirayama Y, Abe Y. Myocardial strain imaging for early detection of cardiac involvement in patients with Duchenne's muscular dystrophy. *Echocardiography* 2007;24:598-608.
- 61- Saghir M, Areces M, Mekan M. Strain rate imaging differentiates hypertensive cardiac hypertrophy from physiologic cardiac hypertrophy (Athlete's heart). *J Am Soc Echocardiogr* 2007;20:151-157.
- 62- Tumuklu MM, Etikan İ, Kısacık B, Kayıkcoğlu M. Effect of obesity on left ventricular structure and myocardial systolic function: Assessment by tissue Doppler imaging and strain/strain rate imaging. *Echocardiography* 2007;24:802-810.
- 63- Nucifora G, Schuijf JD, Delgado V, Bertini M, Scholte AJHA, Ng ACT, Werkhoven JM, Jukema JW, Holman ER, Wall EE, Bax JJ. Incremental value of subclinical left ventricular systolic dysfunction for the identification of patients with obstructive coronary artery disease. *Am Heart J* 2010;159:148-157.
- 64- Jamal F, Kukulski T, D'hooge J, Scheerder ID, Sutherland G. Abnormal postsystolic thickening in acutely ischemic myocardium during coronary angioplasty: A velocity, strain, and strain rate Doppler myocardial imaging study. *J Am Soc Echocardiogr* 1999;12:994-996.
- 65- Serri K, Reant P, Lafitte M, Berhouet M, Bouffos VL, Roudant R, Lafitte S. Global and regional myocardial function quantification by two-dimensional strain. Application in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1175-1181.
- 66- Kim MS, Kim YJ, Kim HK, Han JY, Chun HG, Kim HC, Sohn DW, Oh BH, Park YB. Evaluation of left ventricular short- and long-axis function in severe mitral regurgitation using 2-dimensional strain echocardiography. *Am Heart J* 2009;157:345-351.
- 67- John SG, James B, Richard D, Gardin J, Klein A, Manning WJ. Recommendations for use of echocardiography in clinical trials. A report from the american society of echocardiography's guidelines and standards committee and the task force on echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2004;17:1086-1119.

- 68- Thomas TO, Morgan TM, Burnette WB, Markham LW. Correlation of Heart Rate and Cardiac Dysfunction in Duchenne Muscular Dystrophy. *Pediatr Cardiol.* 2012 Oct;33(7):1175-1179
- 69- Mori K, Edagawa T, Inoue M, Nii M, Nakagawa R, Takehara Y, Kuroda Y, Tataka K. Peak negative myocardial velocity gradient and wall-thickening velocity during early diastole are noninvasive parameters of left ventricular diastolic function in patients with Duchenne's progressive muscular dystrophy. *J Am Soc Echocardiogr.* 2004 Apr;17(4):322-329.
- 70- Mertens L, Ganame J, Claus P, Goemans N, Thijs D, Eyskens B, Van Laere D, Bijmens B, D'hooge J, Sutherland GR, Buyse G. Early regional myocardial dysfunction in young patients with Duchenne muscular dystrophy. *J Am Soc Echocardiogr.* 2008 Sep;21(9):1049-1054.
- 71- Giatrakos N, Kinali M, Stephens D, Dawson D, Muntoni F, Nihoyannopoulos P. Cardiac tissue velocities and strain rate in the early detection of myocardial dysfunction of asymptomatic boys with Duchenne's muscular dystrophy: relationship to clinical outcome. *Heart.* 2006 Jun;92(6):840-842.
- 72- Mori K, Hayabuchi Y, Inoue M, Suzuki M, Sakata M, Nakagawa R, Kagami S, Tataka K, Hirayama Y, Abe Y. Myocardial strain imaging for early detection of cardiac involvement in patients with Duchenne's progressive muscular dystrophy. *Echocardiography.* 2007 Jul;24(6):598-608.
- 73- Ogata H, Nakatani S, Ishikawa Y, Negishi A, Kobayashi M, Ishikawa Y, Minami R. Myocardial strain changes in Duchenne muscular dystrophy without overt cardiomyopathy. *Int J Cardiol.* 2007 Feb 7;115(2):190-195.
- 74- Cox GF, Kunkel LM. Dystrophies and heart disease. *Curr Opin Cardiol* 1997; 12: 655-670.
- 75- Frankel KA, Rosser RJ. The pathology of the heart in progressive muscular dystrophy: epimyocardial fibrosis. *Human Pathol.* 1976; 7:375-386.
- 76- Roberts WC, Siegel RJ, McManus BM. Idiopathic dilated cardiomyopathy: analysis of 152 necropsy patients. *Am J Cardiol* 1987;60:1340-1355.
- 77- Nomura H, Hizawa K. Histopathological study of the conduction system of the heart in Duchenne progressive muscular dystrophy. *Acta Pathol Jpn*1982; 32:1027-1033.
- 78- Miller G, D'Orsogna L, O'Shea JP. Autonomic function and the sinus tachycardia of Duchenne muscular dystrophy. *Brain Dev* 1989; 11:247-250.

- 79- Chetboul V, Escriou C, Tessier D, Richard V, Pouchelon JL, Thibault H, Lallemand F, Thuillez C, Blot S, Derumeaux G. Tissue Doppler imaging detects early asymptomatic myocardial abnormalities in a dog model of Duchenne's cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2004 Nov;25(21):1934-1939.
- 80- Duboc D, Meune C, Pierre B, Wahbi K, Eymard B, Toutain A, Berard C, Vaksmann G, Weber S, Bécane HM. Perindopril preventive treatment on mortality in Duchenne muscular dystrophy: 10 years' follow-up. *Am Heart J*. 2007 Sep;154(3):596-602.
- 81- Ogata H, Ishikawa Y, Ishikawa Y, Minami R. Beneficial effects of beta-blockers and angiotensin-converting enzyme inhibitors in Duchenne muscular dystrophy. *J Cardiol*. 2009 Feb;53(1):72-78.
- 82- Spurney C, Yu Q, Nagaraju K. Speckle tracking analysis of the left ventricular anterior wall shows significantly decreased relative radial strain patterns in dystrophin deficient mice after 9 months of age. Version 2. *PLoS Curr*. 2011 Oct 19;3:RRN1273.

