



**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**SARKOİDOZ TANISI KONULAN HASTALARDA DOKU
DOPPLER, MİYOKARD PERFORMANS İNDEKSİ VE
STRAIN GÖRÜNTÜLEME İLE SAĞ VE SOL MİYOKARD
FONKSİYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Abdulcelil Sait ERTUĞRUL

**Tez Danışmanı
Prof.Dr. Haşim MUTLU**

İSTANBUL - 2016

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca mesleki duruşlarıyla bana örnek olan, bilgi ve tecrübelerinden faydalanmama müsaade ederek yetişmemde büyük katkıları olan başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Hüsnüye YÜKSEL olmak üzere bütün saygıdeğer hocalarıma;

Tezimin her aşamasında desteğini ve bilgisini benden esirgemeyerek çalışmamı ortaya koymamı sağlayan saygıdeğer danışman hocam Prof. Dr. Haşim MUTLU'ya ve tecrübelerini benden esirgemeyen Prof Dr. Halil YANARDAĞ'a;

Gerek eğitim gerek tez sürecimde ihtiyacım olan her konuda yardımlarını gördüğüm Uzm. Dr. Burçak KILIÇKIRAN AVCI'ya, Doç. Dr. Barış İKİTİMUR'a Doç. Dr. Deniz GÖKSEDEF'e Prof. Dr. Bilgehan KARADAĞ'a;

Sabır ve emekleriyle daima yanımda olup bugünlere kadar gelmemi sağlayan annem Zübeyde ERTUĞRUL'a, daima hayata karşı duruşunu, iyi ve doğru adına hayatının her anını örnek aldığım babam Nazir ERTUĞRUL'a, her sıkıntılı anımda kendini yanımda bulduğum kardeşim M.Akif ERTUĞRUL'a, hastalıkta ve sağlıkta, varlıkta ve yoklukta bana verdiği sözü mükemmel tutan, bu süreçte anlayışını ve fedakarlığını esirgemeyen eşim Dilek ERTUĞRUL'a, gelecek adına umudum ve varlığı kendine ve tüm çocuklara daha iyi bir dünya bırakmak için çalışmaya bizleri gayretlendiren oğlum Ahmed Furkan ERTUĞRUL'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Abdulcelil Sait ERTUĞRUL
İstanbul-2016

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
KISALTMALAR.....	IV
TABLO LİSTESİ.....	VI
ŞEKİL LİSTESİ.....	VII
ÖZET.....	VIII
ABSTRACT	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. KALP YETERSİZLİĞİ	2
2.1.1. Kalp Kasılma Ve Gevşemesinin Fizyolojisi	3
2.1.2. Kalp Kasının Yapısı.....	3
2.1.3. Uyarılma ve Kasılma	5
2.1.4. Kalp Kasılma ve Gevşemesinin Mekanikleri.....	6
2.1.5. Kalp Fonksiyonlarının Yapısal Mekanikliği.....	8
2.1.6. Kalp Dokusunun Destek Elemanları	11
2.2. EKOKARDİYOĞRAFİ VE KALP HASTALIKLARI.....	12
2.2.1. Ekokardiyografinin Kardiyak Mekanikliği Değerlendirmedeki Rolü.....	12
2.2.2. Temel Parametreler Ve Kardiyak Fonksiyonlarla İlgili Tanımlar	13
2.2.3. Doku Doppler Görüntüleme (Tissue Doppler Imaging-TDI).....	14
2.2.4. Speckle Tracking Ekokardiyografi (STE)	15
2.3. SARKOİDOZ VE KALP TUTULUMU	16

2.3.1. Sarkoidoz, Genel Bilgiler.....	16
2.3.2. Patofizyoloji	17
2.3.3. Hastalığın Seyri	18
2.3.4. Hastalığın Tanısı.....	20
2.3.5. Tedavi	20
2.3.6. Kardiyak Sarkoidoz	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	24
3.1. ÇALIŞMAYA ALINMA KRİTERLERİ.....	24
3.2. ÇALIŞMA YÖNTEMİ	25
3.3. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM	29
4. BULGULAR	30
5. TARTIŞMA	34
6. KAYNAKLAR.....	43

KISALTMALAR

A2B	: Apikal 2 boşluk
A3B	: Apikal 3 boşluk
A4B	: Apikal 4 boşluk
ADE	: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim
ADEI	: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü
AHA / ACC	: Amerikan kalp birliği / Amerikan kardiyoloji koleji
AL	: Anterolateral
AT II	: Anjiyotensin II
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
cAMP	: Siklik Adenozin Monofosfat
cAMP-PK	: Siklik Adenozin Monofosfat Bağımlı Protein Kinaz
CE	: Kontraktıl Element
CW	: Continuous Wave
D	: Displacement
DKB	: Diyastolik Kan Basıncı
EE	: Elastik Element
EF	: Ejeksiyon Fraksiyonu
EKG	: Elektrokardiyografi (metinde 2 kez kullanılmış)
EKO	: Ekokardiyografi
EZ	: Ejeksiyon Zamanı
FDG-PET	: Florodeoksiglucose Pozitron Emission Tomography
GLS	: Global Longitudinal Strain
İVGZ	: İzovolumetrik Gevşeme Zamanı

İVKZ	: İzovolumetrik Kasılma Zamanı
İS	: İferoseptum
KH	: Kalp Hızı
KY	: Kalp Yetersizliği
Long SR	: Longitudinal Strain Rate
MHC	: Major Histocompatibility Complex
MİTO	: Mitokondri
MPI	: Miyokard Performans (Tei) İndeksi
MRG	: Magnetik Rezonans Görüntüleme
PASB	: Pulmoner Arter Sistolik Basıncı
PS	: Parasternal
PW	: Pulse Wave
RAAS	: Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi
RKÇ	: Randomize kontrollü Çalışma
Sarc.R	: Sarkoplasmik Retikulum
SKB	: Sistolik Kan Basıncı
SR	: Strain Rate
STE	: Speckle Tracking Echocardiography
STEMI	: ST Elevation Myocardial Infarction
SV	: Sol Ventrikül
TAPSE	: Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion
TCR	: T Hücre Reseptörü
V	: Velocity
VKİ	: Vücut Kitle İndeks

TABLO LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1: Sarkoidoz patofizyolojisinde suçlanan ajanlar	17
Tablo 2: Sarkoidoz hastalığında klinik ile ilişkili prognostik faktörler	18
Tablo 3: Kardiyak Sarkoidoz bulgularının sıklığı	21
Tablo 4: Hasta ve kontrol gruplarının bazal özellikleri	30
Tablo 5: Hasta ve kontrol gruplarının konvansiyonel ekokardiyografi bulguları	31
Tablo 6: Hasta ve kontrol gruplarının doku doppler inceleme bulguları	32
Tablo 7: Hasta ve kontrol gruplarında Strain görüntüleme bulguları	33
Tablo 8: Hasta ve kontrol gruplarında Miyokard Performans İndeksi bulguları	33
Tablo 9. Kardiyak Sarkoidoz tanısında PET duyarlılığı.....	36

ŞEKİL LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1: Miyosit haritası	4
Şekil 2: Uyarılmanın kimyasal mekanizması.....	5
Şekil 3: Kalp kasında uyarılma-kasılma fizyolojisinde kalsiyum iyonunun yeri.....	6
Şekil 4: Frank-Starling yasası:	7
Şekil 5: Papiller kasın dinlenimde preload (izometrik) ve afterload (izotonik) artışında kontraksiyonu.....	7
Şekil 6: Miyokardiyal fibril organizasyonu:	10
Şekil 7: Doku doppler çalışma prensibi	14
Şekil 8: Strain görüntüleme prensibi.....	15
Şekil 9: Radial Strain	16
Şekil 10: Speckle tracking yöntemi ile apikal dört boşluk longitudinal strain ölçümü.....	28
Şekil 11: Speckle tracking yöntemi ile mid-ventriküler sirkumferansiyel strain ölçümü....	28
Şekil 12: Miyokard Performans İndeksi parametreleri.....	29

ÖZET

Sarkoidoz Tanısı Konulan Hastalarda Doku Doppler, Miyokard Performans İndeksi ve Strain Görüntüleme ile Sağ ve Sol Miyokard Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi

Giriş: Belirgin kardiyak sarkoidoz, sarkoidoz tanılı hastaların yalnızca %5’inde belirlense de patolojik serilerde %20-30 oranında saptanmıştır. Toplumlara göre görülme sıklığı değişken olup bazı etnik gruplarda %58 civarında aşikar tutulum bildirilmiştir. Kardiyak sarkoidozda doku Doppler strain görüntüleme gibi yeni tetkiklerle subklinik tutulum tespit edilerek erken tanı ve tedavi ile bulgularda düzelme sağlanabilir. Bu çalışmada, konvansiyonel ekokardiyografik incelemede bulgusu olmayan sarkoidoz tanılı hastalarda doku Doppler strain görüntüleme ve MPI ile sol ve sağ ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Materyal/Metod: Haziran 2015-Ocak 2016 tarihleri arasında sarkoidoz tanısı ile takip edilen iskemik veya kalp yetersizliği semptom ve bulguları olmayan 31 hasta ile 30 sağlıklı gönüllüden oluşan kontrol grubunun konvansiyonel ekokardiyografik, doku Doppler strain görüntüleme ve doku Doppler incelemelerinden hesaplanan sağ ve sol ventrikül MPI değerleri karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Ortalama yaşı $41,32 \pm 7,56$ yıl olan 16 erkek ve 15 kadın hasta ile yaş ve cinsiyet açısından benzer 30 sağlıklı gönüllü çalışmaya alınmıştır. İki gruptaki olguların EF, PASB ve TAPSE değerleri benzerdir. Sarkoidozlu olgularda longitudinal strain ($p=0,012$) ve diyastolik strain rate ($p<0,001$) değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük olarak bulunurken radial strain değerleri benzer ($p=0,096$) bulunmuştur. İki grubun miyokard performans indeksi karşılaştırmasında sağ ventrikül Tei indeksi değerleri arasında fark bulunmazken ($p=0,193$) sol ventrikül Tei indeksi hasta grubunda anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,01$).

Sonuç: Kardiyak sarkoidoz erken dönemde tespit ve tedavi edildiğinde bulguları sağaltılabilen bir hastalıktır. Doku Doppler Strain görüntüleme ve Miyokard performans indeksi incelemeleri ile erken dönemde subklinik sol entrikül tutulumu tespit edilebilir.

Anahtar Kelimeler: Kardiyak Sarkoidoz, Doku Doppler, Strain Ekokardiyografi, Miyokard Performans İndeksi, Tei indeksi

ABSTRACT

Evaluation of Left and Right Ventricular Systolic and Diastolic Function with Tissue Doppler, Strain Echocardiography Imaging and Myocardial Performans (Tei) Index.

Introduction: Manifest cardiac sarcoidosis is readily diagnosed in only 5% of the cases. Nonetheless in post-mortem series pathologic investigation reveals cardiac involvement in about 20-30% of sarcoidosis patients. There is variation in the prevalence of cardiac involvement among different ethnic populations with numbers reported up to 58% . Early diagnosis and treatment can reverse pathological findings in cases with cardiac involvement. We aimed to investigate the prevalence of subclinical cardiac involvement by strain echocardiography imaging and myocardial performance (Tei) index calculated from tissue Doppler echocardiography in sarcoidosis patients with normal conventional echocardiographic findings

Methods and Materials: The study population were enrolled between June 2015-January 2016 from the outpatient clinics of Department of Internal Medicine at Cerrahpaşa Faculty of Medicine Hospital. Sarcoidosis group consisted of 31 patients, including 16 males and 15 females. Control group consists of 30 healthy volunteers including 15 males and 15 females. Tissue Doppler, strain echocardiography and myocardial performance index values were analysed and compared between the patient and control groups.

Results: Mean age of the patient group was $41,32 \pm 7.56$ years. Age, sex, body-mass index (BMI), functional capacity, family history of cardiac disease and conventional echocardiographic findings except left atrial volume and left atrial area index values were similar between the groups. Global longitudinal strain were found to be lower ($p=0.012$) and longitudinal strain rate, diastolic E and A strain rates were found to be lower in the patient group compared to the control group ($p<0.05$) Radial strain values were found to be similar between the patient and the control groups ($p=0.096$). Left Ventricular MPI were found to be higher in patient group ($p=0.01$) while right ventricular MPI were found to be similar ($p=0.193$)

Conclusion: Cardiac involvement of sarcoidosis could be recovered with early diagnosis and treatment. Strain echocardiography and myocardial performance index investigations can guide early diagnosis and can be effective and feasible instruments in clinical follow up.

Key Words: Cardiac Sarcoidosis, Tissue Doppler, Strain Echocardiography, Myocardial Performance Index, Tei Index

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Sarkoidoz tanısı alan hastalarda miyokard tutulumunun olması kötü prognostik önemi olan önemli bir klinik durumdur. Kardiyak tutulum olan sarkoidoz hastalarında ani kardiyak ölüm, malign aritmiler, sistolik ve diyastolik kardiyak fonksiyonlarda bozulma ve dekompanse kalp yetersizliği gibi mortalite ve morbidite nedenleri görülmektedir. Erken tanı konularak uygun tedavi verildiğinde sarkoidoz ilerlemesi ve organ tutulumuna bağlı komorbiditeleri engellenebilir bir hastalıktır.

Ekokardiyografi bu hastaların kardiyak tutulum veya akciğer tutulumuna bağlı pulmoner hipertansiyon tanısında, hastalık progresyonunun tespiti ve tedaviye yanıtın gözlenmesinde uygulanabilir, maliyeti az ve invazif olmayan bir tetkiktir. Fakat kardiyak tutulum mevcut ise hastalığın erken evrelerinde, konvansiyonel ekokardiyografi ile kardiyak tutulumun erken bulguları tespit edilemeyebilir. Bu nedenle teknolojinin gelişmesine paralel olarak yeni ekokardiyografik görüntüleme yöntemleriyle daha objektif ve konvansiyonel ekokardiyografi ile gözlenemeyen kardiyak fonksiyonların incelenmesinin önemi daha iyi anlaşılmaktadır.

Bu çalışmada sarkoidoz hastalarında doku Doppler, MPI ve strain görüntüleme ile sağ ve sol ventrikül miyokardın sistolik ve diyastolik fonksiyon bozukluklarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Amaçlar;

Bilinen kardiyak öyküsü, kardiyak semptom ve bulguları bulunmayan sarkoidoz hastalarında sağ ve sol miyokard sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının sağlıklı bireyler ile karşılaştırılması ve eğer miyokard fonksiyonlarında bozulma tespit edilmişse bu durumun hastaların diğer kategorik değişkenleri ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KALP YETERSİZLİĞİ

Kalp yetersizliği yapısal ya da fonksiyonel bir nedenle ventriküler doluş ve kanın ejeksiyonunda bozulma ve dokuların oksijen ve metabolik ihtiyaçlarının karşılanmasında yetersizlik ile sonlanan kompleks bir klinik sendromdur. Kalp yetersizliği kliniği birçok değişik semptom ve bulgunun tek başına ya da kombinasyonları şeklinde ortaya çıkabilir. Laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri ile elde edilen bulguların her zaman hastanın klinik bulguları ile birebir örtüşmemesi nedeni ile tanı için belirli bir altın standart test ya da yöntem yoktur.

Bazı olgularda sıvı yüklenmesine ait belirgin bulgular olmamasına rağmen egzersiz intoleransının ön planda olması nedeni ile '*Konjestif kalp yetersizliği*' terimi yerini '*Kalp yetersizliği*' ne bırakmış; bunun yerine sıvı yüklenmesini ve organ perfüzyonunun bozulmasını belirtmek amacı ile dekompanse kalp yetersizliği tanımlaması yapılmıştır.¹

Perikard, miyokard, endokard ve kalp kapaklarındaki yapısal sorunlar ya da kardiyomiyopatiye bağlı sistolik ve diyastolik fonksiyon bozukluğu sonucu hemodinamik olarak anlamlı değişiklikler geliştiğinde kalp yetersizliğinden sözedilebilir. Ekokardiyografik olarak atım hacmini tanımlayan diyastol sonu hacimden, sistol sonu hacim farkının diyastol sonu hacme oranı EF olarak tanımlanmıştır. Temel olarak kalp yetersizliği, sistolik fonksiyonlarda bozulma ve kalp boşluklarında genişleme ile seyreden, ekokardiyografik olarak düşük ejeksiyon fraksiyonlu ($EF < 0,40$) kalp yetersizliği ve EF'de belirgin bozulma olmaksızın diyastolik doluş basınçlarında artış ile seyreden korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği olarak ayrı ayrı değerlendirilmektedir. Bununla birlikte sistolik fonksiyonlarda bozulmaya değişik derecelerde diyastolik fonksiyon bozukluğu eşlik edebilir.²

Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliğinin ekokardiyografik olarak tanınması daha zgn olup, konvansiyonel yöntemlerle tanınması kolaydır. Fakat n

planda diyastolik doluş basınçlarının artması ile karakterize ejeksiyon fraksiyonu korunmuş kalp yetersizliği ve EF'de belirgin azalma olmaksızın bölgesel duvar hareket bozukluğunun tespiti, ekokardiyografi sırasındaki teknik ve subjektif değerlendirmelerden etkilenir.⁴

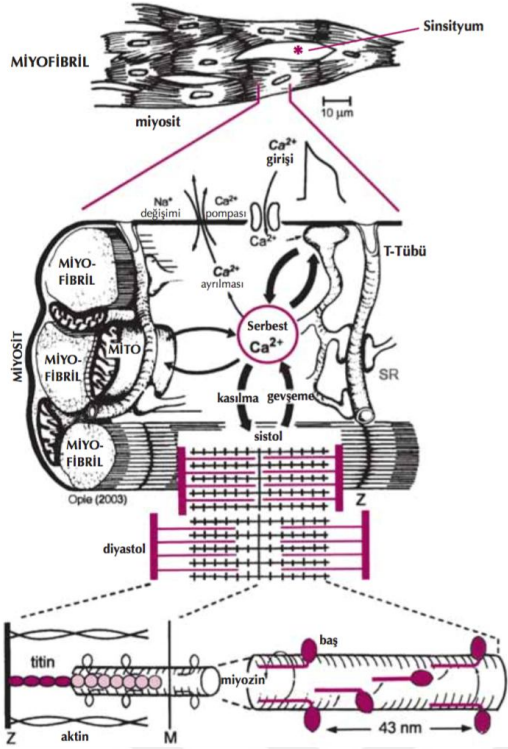
2.1.1. Kalp Kasılma Ve Gevşemesinin Fizyolojisi

Kalp otonom elektriksel uyarı sistemi, elektriksel uyarının ileti sistemi ve bu uyarıların kalp kası hücrelerine iletimindeki özellikler nedeni ile diğer kas dokularından ayrışan özđün bir yapıya sahiptir. Otonom elektriksel uyarı özelliğine sahip sinüs düğümü uyarısından kalp kasının kasılma ve sonrasında gevşemesine kadar olan mekanizmalardan herhangi birinde ya da birkaçında fonksiyon bozukluğu, hemodinamiyi ve dolayısı ile organ sistemlerinin perfüzyonunu bozar. Bu nedenle kalp hastalıklarının fizyopatolojisini anlamak için diğer tüm hastalıklarda olduğu gibi kalp kasının kasılma ve gevşeme fizyolojisini ve mekaniklerini bilmek gerekir.

2.1.2. Kalp Kasının Yapısı

Yaşamın başlangıcında kalpteki toplam miyosit sayısı yaklaşık 6×10^9 hücre civarındadır.⁵ Işık mikroskopu altında incelendiğinde, kalp kası dokusu birçok çapraz bağ ve dallanmalar ile birbiri ile devamlılık gösteren kas dokusu şeklinde organize olmuştur. Her miyosit eksternal membran (sarkolemma; sarko - et, lemma - ince kabuk) ile bağlanmış ve çubuğa benzer miyofibriller ile doludur (**Şekil 1**). Miyofibriller kontraktıl elementlerdir. Miyosit sarkolemması invajine olarak yaygın tubuler şebeke oluşturur (T tubuller) ve böylece ekstrasellüler boşluğu hücrenin içerisine doğru genişletir.

Miyokard hücreleri, çizgili kas hücreleri olmalarına rağmen, iskelet kası hücreleri ile aralarında birçok fonksiyonel ve yapısal farklılık vardır. Bununla beraber, her iki hücre tipinin de ihtiva ettiği kontraktıl elemanlar benzerdir; her iki hücre de miyozinden oluşun kalın (A bandında) ve aktinden oluşun ince filamentleri içeren sarkomerden (Z çizgisinden Z çizgisine) meydana gelmiştir.^{5,6}



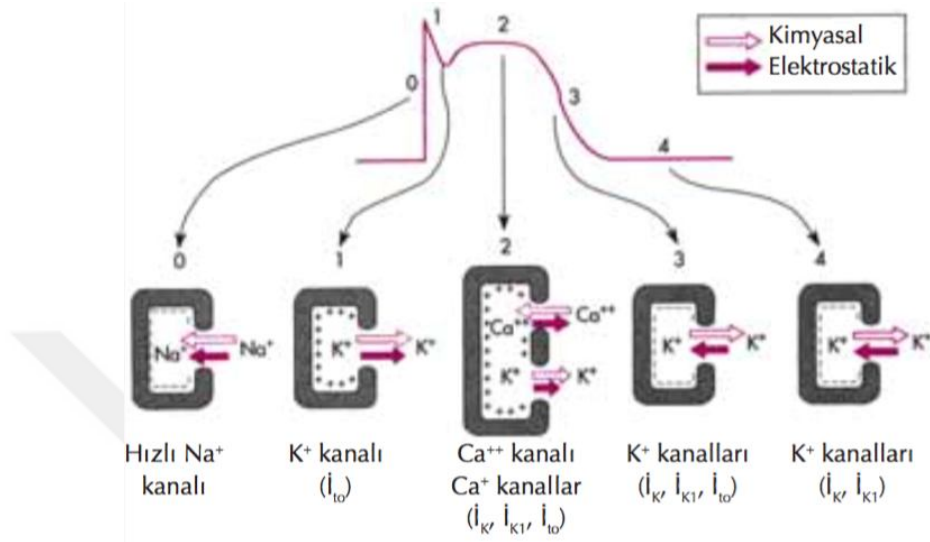
Şekil 1: Miyosit Haritası.

Kontraktıl süreç sırasında miyokardiyal sitozoldeki kalsiyum iyon değişikliği başordedir. Kalsiyum iyonu sarkoplazmik retikulumdan (Sarc.R) daha fazla kalsiyum salımını “tetikler”. Bunu sarkolemanın kalsiyum alımı belirler. Sonuçta kontraksiyon-relaksasyon siklusu başlamıştır. Kontraksiyon aktin ve miyozin etkileşimi ile sürdürülür. Miyozin başları, kalın miyozin gövdesinden fırlamıştır. Aktin filamentlerinin hareketini, “vurma” kabiliyeti sağlamaktadır. Titin; miyozin moleküllerini destekleyerek bunların Z çizgilerine temasını ve elastikiyetini sağlar. MİTO: Mitokondri.^{5,6}

Miyozin, ağır ve hafif iki zincirden meydana gelir. Aktin ise, F ve G aktin ve tropomiyozin ile troponin moleküllerini içerir (Şekil 1). Troponin molekülleri ise, troponin-I (inhibitör), troponin-T (tropomiyozine bağlanır) ve troponin-C’den (kalsiyumu bağlar) oluşur. İnce filamentler Z çizgisine bağlandıkları noktadan kalın filamentler ile birleştikleri noktaya doğru uzanırlar. İskelet kaslarında kılma “*kayan lifler*” mekanizması ile olur. Aktin filamentleri bitişikteki komşu miyozin filamentleri boyunca, araya giren çapraz köprülerin dönmesiyle kayarlar. Eksitasyon dalgasının kalp hücresinde ilerlerken komşu hücreye yayılabilmesi için, her iki komşu hücre arasında bulunan sınırın elektriksel iletici özelliğine bağlıdır. Bitişik lifler arasındaki “*intercalated-diskler*” ve yüksek iletkenlikli olan “*gap junctionlar*” (kavşak-yarığı) vardır. Bir hücreden diğerine kardiyak uyarımın iletilmesini kolaylaştıran bu kavşaklar, bitişik hücrelerin sitozolu ile devam eden “*konnekzon*”lardan (bağlantı bölgesi) ve hegzagonal yapılardan oluşmuştur.⁵ Bu kayma işleminin kalp kasının sinsisyal yapısı nedeni ile bütün miyositlerde organize bir şekilde gerçekleşmesi liflerin etkili bir şekilde kılmasında ve ventrikül içi volümün ejeksiyonunda çok önemlidir. Bu nedenle tek tek miyosit yapısında bozulma olmaksızın bu organizasyonu bozan patolojilerde pompa fonksiyonlarında bozulma görülebilir.

2.1.3. Uyarılma ve Kasılma

Sinoatrial düğümünden çıkan uyarılar his ve purkinje sistemi ile kalp kasına iletildiğinde yaklaşık -90mV olan membran potansiyeli hızlı sodyum kanalları sayesinde hızlı bir şekilde yükselerek elektriksel uyarımı başlatır. Kalbin uyarılma, kasılma ve gevşemesi membran potansiyellerindeki değişim sayesinde dört fazda gerçekleşir (Şekil 2).



Şekil 2: Uyarılmanın kimyasal mekanizması

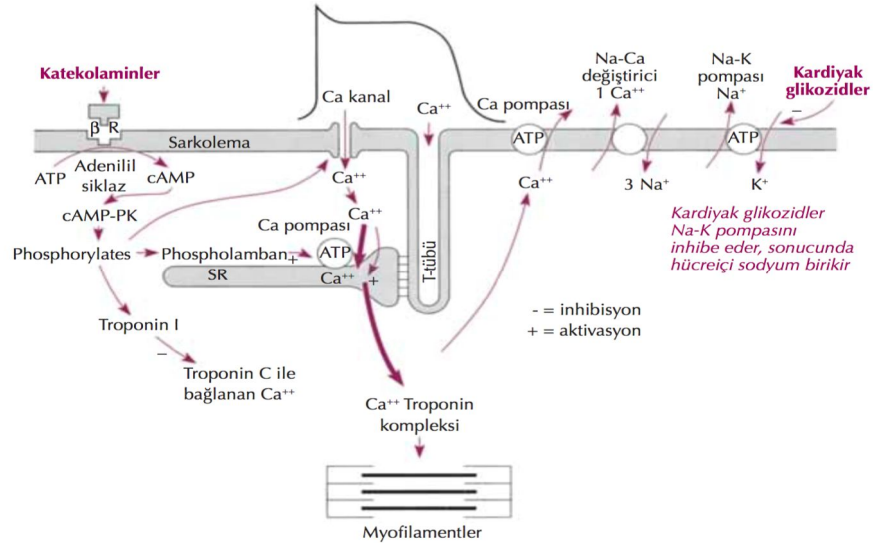
Faz 1 (Erken repolarizasyon evresi): Hızlı sodyum kanallarının kapanması ile voltajın yükselmesi ve voltaj bağımlı potasyum kanalları (I_{to}) kanallarının açılması sonucu membran potansiyeli sıfıra yaklaşacak şekilde hızlı yükselir.

Faz 2 (Plato evresi): Hücre dışına potasyum çıkışı devam ederken hücre içine I_K VE I_{K1} kanalları aracılığıyla kalsiyum girişi membran potansiyelini dengeler ve yaklaşık 100 ms süresince plato evresi devam eder.

Faz 3 (Repolarizasyon evresi): Kalsiyum aracılı potasyum kanalları ile hücre dışına potasyum çıkışı devam eder. Kalsiyum kanallarının kapanmasıyla membran potansiyeli negatif değerlere düşer.

Faz 4 (Hiperpolarizasyon evresi): Dışarı doğru potasyum çıkışı membran potansiyelini dinlenme durumundan daha negatif değerlere taşır. Sonrasında içeri yönlü K⁺ pompası aracılığı ile membran potansiyeli dinlenme durumunda stabil hale gelir.⁵

Dinlenme sırasında sodyuma geçirgenlik sıfıra yakın kabul edilir ve hücre dışı sodyumun depolarizasyona etkisi yoktur. Buna karşın hücre dışı potasyum yeteri kadar fazla ise kalp spontan uyarılarak diastolde durabilir. İntrasellüler kalsiyum kalp kasılmasında etkilidir. Katekolaminler ve kardiyak glikozidler hücre içi kalsiyum iyon dengesini değiştirerek kontraktilitede artmadan sorumludur⁵ (Şekil 3).



Şekil 3: Kalp kasında uyarılma-kasılma fizyolojisinde kalsiyum iyonunun yeri.

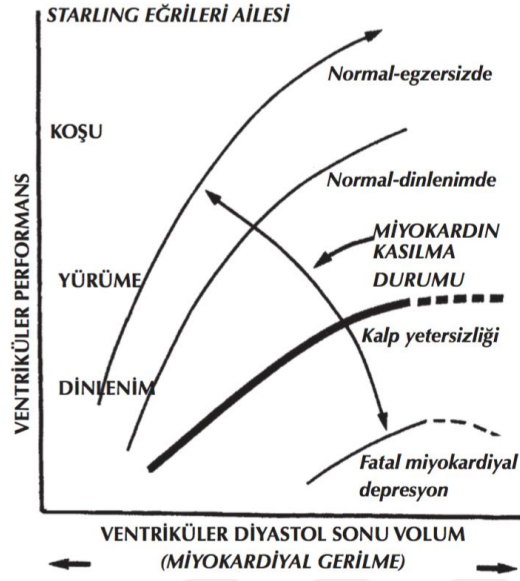
cAMP-PK: Sıklık AMP-bağımlı protein kinaz; BR: Beta adrenerjik reseptörler; cAMP: Siklik adozin monofosfat.⁵

2.1.4. Kalp Kasılma ve Gevşemesinin Mekanikleri

Kalbin sistolik fonksiyonlarını etkileyen en önemli faktörler önyük, ardyük, inotropik durum ve kalp hızıdır. Kalp kasının kontraktilesinin 3 önemli bileşeni vardır:

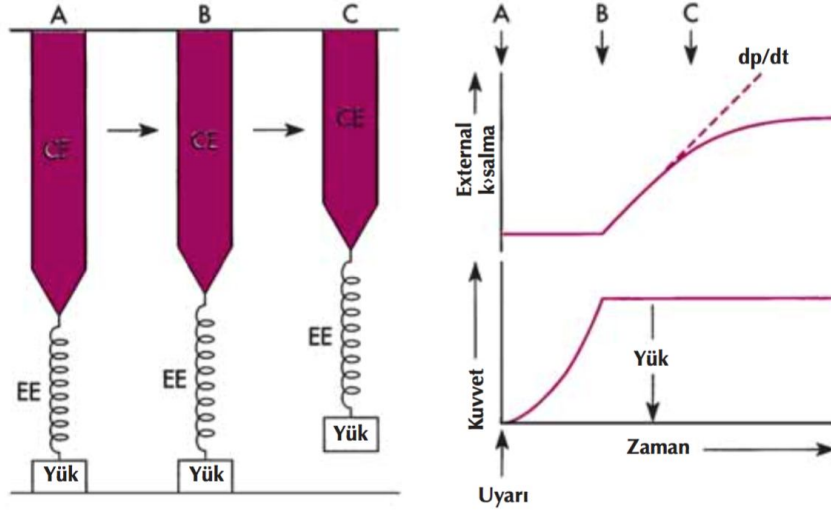
1. Kontraktıl element, kasılma özelliğine sahip miyofibriller
2. Seri elastik element, kas lifinin kısılması ile pasif gerilen element
3. Paralel elastik element, istirahat sırasında gerilimi sağlayan element

Frank-Starling yasasına göre kas liflerinin diyastol sonunda ventrikül içi basınç artışı kontraktilite artışı ile orantılıdır. Kalsiyum duyarlılığının kontraktilitede artışa katkısı olduğu düşünölmekle beraber, mekanik olarak kas liflerinin gerilmeye bağlı çapında azalma ve liflerin paralelliginde artış kontraksiyonun etkinliğini artırır⁵ (**Şekil 4**). Dolayısı ile kontraktilite önyük ile ilişkilidir. Laplace kuralına göre ventrikül içi basınç diyastol sonu çap, duvar kalınlığı ve duvar gerilimi ile ilişkilidir. Sistol başında ventrikül içi basınç, aort kapak ve periferik arter direncini (*ardyük*) aşana kadar sabit hacimde gerilmenin artması ile artar. Bu aşamaya kadar sabit hacimdeki bu kasılma ‘izovolümetrik kontraksiyon’ olarak adlandırılır. Ardyük aşıldığında ise Hill modelindeki gibi kısılma başladığı andan sonlanana kadar eşit kuvvet ile kısılma gözlenir (**Şekil 5**).^{5,6}



Şekil 4: Frank-Starling yasası:

Miyokard lifi uzunluk-güç ilişkisi^{5,6,7}



Şekil 5: Papiller kasın dinlenimde preload (izometrik) ve afterload (izotonik) artışında kontraksiyonu.

EE: elastik element, CE: kontraktıl element; A: Dinlenimdeki kas; B: E'nin gerilmesi ile CE'nin parsiyel kontraksiyonu (izometrik kontraksiyon); C: CE'nin daha fazla kasılması, eksternal kısalma ve kaldırma (izotonik kontraksiyon).

2.1.5. Kalp Fonksiyonlarının Yapısal Mekanikliği

Kalp dokusu, kalbin epikardiumundaki iskeletini oluşturan fibröz dokulara bağlanan kas liflerinden oluşur. Bu lifler kalbin apeksinde endokarda doğru dönerek papiller kasları oluşturur. Kalp kası, sol ventrikülün ayrı bölgelerinde birbiri ile ventrikülün apikalinden sol ventrikül çıkım yoluna kadar ejeksiyonu en verimli biçimde sağlayacak şekilde organize olmuştur. Miyokard enfarktüsü ya da infiltratif hastalıklar kontraktıl elemanların yerini alarak, kardiyomyopatiler gibi patolojiler ise bu organizasyonu makro ve mikroçevrede bozarak sistolik fonksiyonlarda bozulmaya yol açarlar. Gevşemenin bozukluğu ise, sistolik fonksiyonları normal ya da korunmuş görünen hastalarda kalp yetersizliği fizyopatolojisinden sorumludur.

Sistolik kalp yetersizliğinin patofizyolojisi daha net olarak tanımlanması ve tedavisinde yararı güçlü kanıtlar ile desteklenen stratejiler geliştirilebilmiş olunmasına rağmen, diyastolik kalp yetersizliğine yönelik üzerinde konsensus sağlanmış net bir tanımlama ve standard bir tedavi stratejisi yoktur.

Nedene yönelik primer ve sekonder tedavi stratejilerinin geliştirilebilmesi için kalp kasının kompleks organizasyonun iyi bilinmesi gerekir. Geçmişte iki boyutlu (2D) ekokardiyografi ve konvansiyonel floroskopik görüntüleme yöntemleri sol ventrikülün sekiz (8) şekline benzeyen spiral kas demetlerinin organizasyonunu ve kasılma ve gevşeme sırasındaki dönme ve çevrilme (*twisting*) fenomenini tanımlamada yetersiz kalmıştır.¹¹ Anatomik incelemelerde bu yapılar tarif edilmesine rağmen, fonksiyonel mekanizmaları MRG ve yüksek çözünürlüklü ekokardiyografi ve speckle tracking gibi tekniklerle daha iyi anlaşılmasına başlanmıştır.⁸⁻¹⁰

Kalp, sadece aktif kontraksiyon ile kısalan sarkomerler tarafından oluşturulan kuvvetlerin bütünlüğü ile belirlenen optimal mekanik etkinliği ile değil, bu kontraktıl cihazın mimari olarak da dolup boşalmasını sağlayan yarı otomatik elektriksel fonksiyonları ile de düşünülmalıdır.

Miyositlerin sadece %13 kısalabilmesi için, ventrikülün kalınlığını yaklaşık %50 artırması gerekir. Dolayısı ile fibril oryantasyonuna göre rölatif miyosit deformasyonu bu bulguları etkiler.

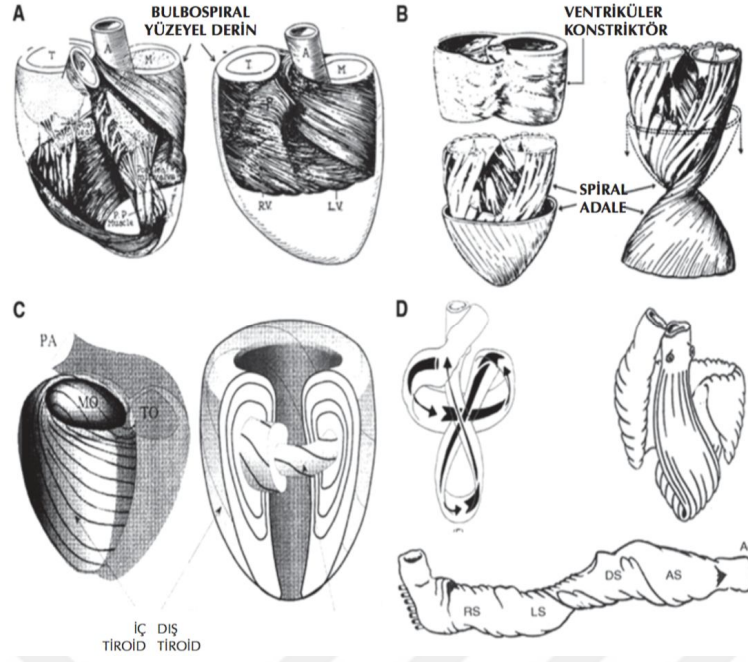
Miyokardiyumun endomisyal kollajen matriksi, kas fibrillerinin düzeni, ventrikülün şekli ve büyüklüğünün sürdürülmesinde önemli bir “iskelet“ görevi görür. Bu matriks miyosit ve kılıfsız miyofibrillerin uzaysal dağılımını destekler (kas yapısının 3 boyutlu resiprokal spiral düzenleme paterni).

Sol ventrikül adalesinin kesitlerinde, epikardiyal tabaka yüzeyinin saat yelkovanı yönündeki oblik fibrilleri ve saat yelkovanının tersi yönündeki oblik subendokardiyal tabaka fibrilleri apikal girdapta karşılaşır, transvers tabakası ise SV tabanını kuşatır. Histolojik olarak düzenlenen yüzeyel ve derin bulbospiral ve spinospiral fibrillerin 4 farklı demeti kardiyak fibröz iskelete bağlanır (**Şekil 6**).^{5,7}

Derin bulbospiral fibrillerin ejeksiyon sırasında ağırlıklı konstriksiyon hareketine sebep olduğu geleneksel olarak düşünülmektedir. Bu hareket ejeksiyon ve hızlı dolum sırasındaki kısalma hareketindeki bükülmeden farklıdır. Ventrikül kitlesinin tamamı kavramsal olarak 3 farklı tabakaya ayrılmıştır (**Şekil 6**). Varsayılan bu fibriller, apekte girdap (*vortex*) içerisine dönerler ve bireyselleşmiş kas tabakalarının özel bağlantılarını oluştururlar.¹²

Transvers konstriktör adalenin sirküferensiyal kompresyon ile ejeksiyondan sorumlu olduğu gösterilmiştir. Oblik iç ve dış adalelerin eşzamanlı kontraksiyonu birbirini dengeler, aralarında oluşan gerilim ile (oluşan depolanmış potansiyel enerji) varsayılan diyastolik geri tepmeyi (*recoil*) meydana getirir ve boşalan bu enerjinin hızlı doluş fazı sırasında yerine konulduğu düşünülmüştür.

Helikal kalp yapısı 1957’de elle yapılan basit diseksiyon ile keşfedilmiştir (*Torrent-Guasp modeli*). Önce alttaki spiral tabaka tanımlanmıştır. Oblik şekle değişen transvers fibrillerin, katlanmamış açılıp serilmiş kalpte pulmoner arterden aortaya uzanan basit düzleşmiş halata benzer şekle girmesini sağladığı anlaşılmıştır (**Şekil 6**).^{5,12-14}



Şekil 6:Miyokardiyal fibril organizasyonu

A: Mall ve MacCallumun gösterdiği 4 miyokardiyal demetler ile, derin (sirküler) ve yüzeysel oblik bullbospiral yollar. Aorta (A), mitral (M), triküspit (T), sağ ventrikül (RV), sol ventrikül (LV), ve papiller adaleler (PP) gösterilmiştir.

B: Rushmerin kavramsal modeli; apekte spiral yüzeysel ve derin saat-yönü ve saatin-ters yönü tabakaların nasıl döndüğü ve santral transvers konstriktör adaleyi sandviç yaptığını göstermekte.

C: Streeter'in LV modeli; iç ve dış fibriller geodesic gibi toroidal yüzeylerde (silendirik tüpe benzer) seyrederek ve üstünde olduğu tabakaların (rus bebeklerine benzer gibi) boyu kısalmaktadır.

D: Torrent Guasp'ın modelinde, ağırlıklı fibriller yörünge, internal helezon kulpunu kucaklayan üst soldaki bazal ve çevreleyen yolu takip eder. Üst sağ görüntü; üst transvers çevreleyen adaleyi (veya bazal kulp) ihtiva eden bütün kalp adalesi komponentlerini göstermekte, solda ve sağdaki helezoni apikal kulpu sarar. Açılmamış, dolanmış düzenlemede, pulmoner arterden başlayan ve aortada (Ao) sonlanan düzleştirilmiş ip modeline benzer, çevreleyen fibril (veya bazal kulp) sağ (RS) ve sol segmentler (LS), sağda helezon veya inen segment (DS) ve soldaki helezon veya çıkan segment (AS) çift apikal helezona bağlanır.^{5,7}

Doğal biyolojik biçimdeki kalpte 2 kulp tanımlanabilmiştir; transvers-bazal ve oblik-apikal kulplar (Şekil 7). Bazal kulp çevreseldir ve SV ve sağ ventrikülün her ikisini de sarar, ancak septumu tutmaz. Apikal kulp inen ve çıkan segmentleri ihtiva eder, sağda ve solda helezonik düzenleme gösterir.¹³

Miyokardiyum üzerine yerleştirilmiş işaretler ile yapılan ilk ventrikül torsiyon çalışmalarında torsiyonunun, apeks ve tabanın resiprokal dönüşündeki açısal farklılığın ve ventrikül duvarından geçen streslerin eşitlenmesi için gerekli olduğu bildirilmiştir. Tüm segmentlerin ventriküler doluş ve kısalma sırasında optimal gerilmeye sahip olması gerekmektedir.

MRG ile anatomik ve fizyolojik detaylandırma analizlerinde tarif edildiği gibi ventrikül duvarının gerilmesi; aynı biçimde radyal (daralma veya kompresyon ve genişleme veya bombeleşme), longitudinal (kısalma ve uzama) ve çevresel (tanjansiyel) düzenlerde meydana gelir.¹⁵ Rotasyon, kalbin vertikal eksenine etrafındaki açılı hareketidir, bükülme veya torsiyon farklı segmentlerin rotasyonunda birbirinden farklıdır (genellikle apeks ve tabanda).

Miyokardiyumu oluşturan miyofibril demetlerinin bu kompleks mimarisi kalbin emsalsiz pompa mekaniğinin mekanizmasını oluşturur. Bu kompleks fonksiyonel mimari yapı, SV remodelinginde RAAS inhibitörleri ve beta blokerlerinin neden kısmen başarılı olduğunun, cerrahi restorasyon ameliyatlarının isteneni verememesinin ve miyokardiyumda kök hücre ekiminin performansının istenilenin altında olmasının cevapları olabilir.^{5,7}

2.1.6. Kalp Dokusunun Destek Elemanları

Vücudun diğer organlarındaki gibi kalp dokusunda da fibriller kollajenler (ağırlıklı olarak Tip I ve Tip III), elastin, bağ dokusu ve hücrelerin bağlantısını sağlayan glikozaminoglikanlar, glikoproteinler, bağ dokusu hücreleri, makrofajlar ve hücrelerarası matriksten oluşan bağ dokusu mevcuttur. Bu bağ dokusu diyastol sırasında gerilme ve kasılma sırasında kısılmada kontraktile elemanlara destek sağlar. Ayrıca bu bağ dokusu hücre iskeleti (*sitoskeleton*) ile devamlılık göstererek tek tek miyofibrillerin kasılmasının toplamsal kontraksiyona dönüşmesini sağlar. Birçok miyokardiyal patolojide bağ dokusunda değişiklikler meydana gelir. Özelleşmiş kollajenler ve titin homeostazisindeki değişikliklerin özellikle korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği gelişmesindeki mekanizmalarda rolü olduğu gösterilmiştir.¹⁶ Fibröz dokunun oluşumu kısmen renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi aktivasyonu ve lokal anjiyotensin II düzeyi ile ilişkilidir. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü ilaçların remodelingi azaltmadaki etkileri ve sarkoidoz, hipereozinofilik sendrom gibi infiltratif hastalıklarda masif fibrozisin patofizyolojisi muhtemelen bu mekanizma ile ilgilidir.¹⁷

2.2. EKOKARDİYOĞRAFI VE KALP HASTALIKLARI

2.2.1. Ekokardiyografinin Kardiyak Mekanîği Değerlendirmedeki Rolü

Ekokardiyografi dinamik yapısı ve pratik ve yaygın kullanımı nedeni ile onyıllar boyunca kalp hastalıklarının tanı ve takibinde, kardiyak mekanîğin anlaşılmasında tek seçenek olması nedeni ile araştırmacı ve sağlık hizmet sağlayıcılarınca üzerinde daha detaylı ve sofistike teknikler ve teknolojiler geliştirilmesinde odak olmuştur.¹⁸ Ayrıca kardiyak hastalıkların klinik ile ekokardiyografik bulgularının ilişkisi ayrıntılı olarak incelenmiş ve geniş bir bilimsel literatür oluşmuştur. Kardiyak sistolik fonksiyon bozukluğundan kapak patolojilerine, diyastolik doluş bozukluklarından hemodinamik incelemelere kadar hemen her patoloji ile ilgili ekokardiyografik incelemeler, güncel kardiyooloji uygulamalarının önemli bir bileşenini oluşturur. Son dönemde cihaz teknolojilerindeki gelişmeler ve buna bağlı yapılan klinik araştırmalarda özellikle iki teknik klinisyenlerin ilgisini çekmiş ve klinik araştırmalar özellikle bunlar üzerinde yoğunlaşmıştır: (1) Son dönemde doku Doppler ya da miyokardiyal Doppler olarak anılan Doppler tabanlı doku velositesi ölçümleri, (2) “*speckle tracking*” ya da “*strain*” olarak adlandırılan doku yer değiştirme ölçümleri. Bu iki teknik duvar hareket bozuklukları, diyastolik fonksiyon bozuklukları gibi patolojilerin incelenmesinde daha objektif veriler elde edilmesi ve cihaz tedavisine kılavuzluk etmek amacı ile senkronizasyon bozukluklarının tanımlanmasında ayrıntılı bilgiler vermesi nedeni ile özellikle dikkatleri üzerine çekmiştir.

Konvansiyonel ekokardiyografik Doppler akım parametreleri kardiyak hemodinamiyi değerlendirmede çok değerli veriler sunar. İzovolümetrik kasılma zamanı (IVKZ) ve izovolümetrik gevşeme zamanı (IVGZ) toplamının ejeksiyon zamanı (EZ) ile bölünmesinden hesaplanan MPI ya da Tei indeksi değerinin hem sağ hem sol ventrikülün sistolik fonksiyon bozuklukları⁶³, restriktif kardiyomiyopati, koroner arter darlıkları⁶⁴ ve pulmoner hipertansiyon⁶⁵ gibi hastalıklarla %80-%96 duyarlılık ve %68-%86 özgüllükle ilişkili olduğu çalışmalarla gösterilmiştir.

2.2.2. Temel Parametreler Ve Kardiyak Fonksiyonlarla İlgili Tanımlar

Yer değiştirme (displacement); d , değerlendirilen doku ya da yapının iki ardışık görüntü penceresi aralığında uzaydaki yer değişimidir.

Hız-Velosite (velocity); v , değerlendirilen doku ya da yapının santimetre/saniye (cm/sn) ya da metre/saniye (m/sn) cinsinden yer değiştirme hızı.

Strain; e , miyokardial bir segmentteki oransal deformasyonu tanımlamak için kullanılır, uzama ya da kısalma olmasına göre pozitif ya da negatif değerlerde olabilir.

Strain Rate: SR , myokardial deformasyonun 1 saniyedeki ($1/sn, sn^{-1}$) hızı.

Velosite ve yer değiştirme, yönü ve sayısal büyüklük ifade eden değerleri olan vektörlerdir. Uzaysal düzlemde bu vektörlerin yönü x , y ve z düzlemlerinde tarif edilebileceği gibi, kardiyak mekaniklerin anlatıldığı bölümdeki gibi kalp boşlukları refereans alınarak uzamsal (longitudinal), ışınsal (radial-daha çok ön arka ve yatay hareketleri tarif etmek için kullanılır), ve çevresel (sirkumferansiyel) olarak belirtilebilir.

Aynı tanımlar strain (e) ve strain rate (SR) için de kullanılabilir. Strain ve SR incelemelerinin en önemli avantajı dokunun bütünsel hareketinden bağımsız bölgesel yer değiştirme ile ilgili objektif veriler sunmasıdır. Buna rağmen aktif ya da pasif deformasyon ayırt edilemez. Ana strain (*principal strain*) bölgesel bir dokunun uzaysal yer değiştirmesini, global strain ise longitudinal, radial ya da sirkumferansiyel ortalama yer değiştirmeyi tanımlar. Kullanılan yazılımın özelliğine göre herhangi bir vasküler sulama alanının ortalama strain değerleri (*teritorial strain*) hesaplanabilir.

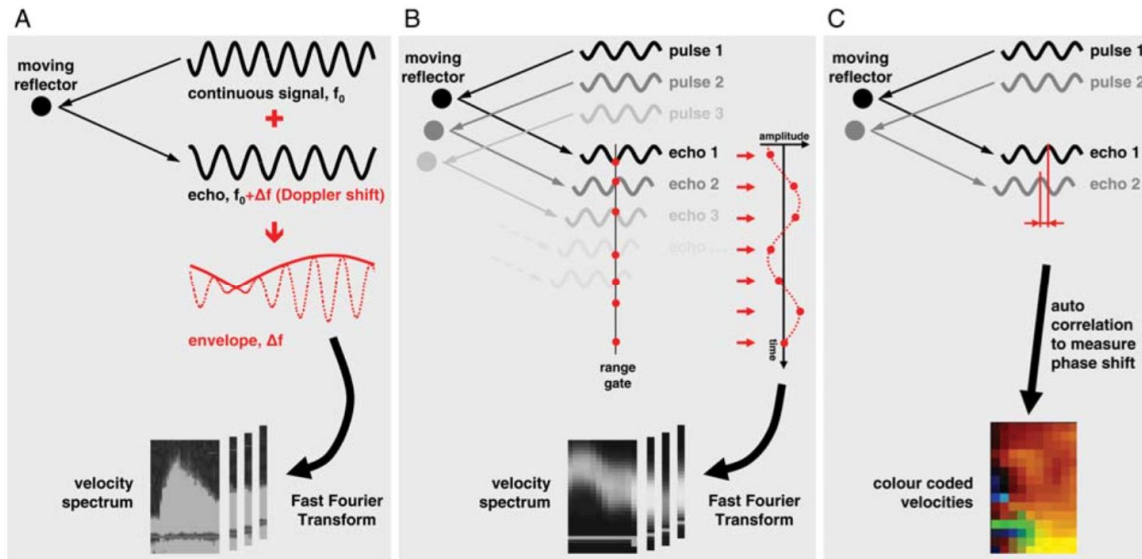
Ventriküler rotasyon, longitudinal eksen etrafında dönüşü tanımlar ve vektörün büyüklüğü açısal değerlerle ifade edilir. Ventrikülün tabanı apeks ile ters yönde rotasyon yapar ve çift yönlü bu rotasyona “*twist*” hareketi denir. “*Torsiyon*” ise twist hareketinin birim zamanda açısal olarak büyüklüğü ($derece/saniye- X^0/sn$) olarak tanımlanır.

2.2.3. Doku Doppler Görüntüleme (Tissue Doppler Imaging-TDI)

Ultrasonografi insan kulağının duyamayacağı kadar yüksek frekansta (Ultrason-*İngilizce: Ultrasound-* 20.000 hertz üzeri) ses dalgaları yayılması ve bu dalgaların dokulardan yansımalarının algılanarak analiz edilmesi prensibine dayanan bir teknolojidir.

Johann Christian Andreas Doppler'in (d. 1803 - ö. 1853) 39 yaşında tanımladığı günümüzde '*Doppler Etkisi*' olarak bilinen radyo dalgası yayan herhangi bir cismin gözlemciye yaklaşıp uzaklaştıkça frekansının değişiyormuş gibi görünmesi¹⁸ prensibini 1842 yılında matematiksel bir hipotez olarak ortaya koymuştur. Buna göre hareketli bir kaynaktan f_0 frekansı ile yayılan dalgaların hareketsiz olan bir gözlemciye ulaşan dalga frekansı $f = f_0 (v/v + v_{s,r})$ formülü ile hesaplanabilir. Burada (v) ortamdaki dalga hızı ($v_{s,r}$) ise gözlemci referans alınarak, yaklaşım uzaklaşmasına göre pozitif ya da negatif değer alabilen dalga kaynağı hızıdır. Bu prensipten yola çıkılarak kalp dokusunun ve kan elemanlarının hareketlerini velosite cinsinden ölçülmesi Doppler incelemelerinin temel mantığıdır.

Continuous Wave (CW) Doppler yansıyan ekoların orijinal ekoya göre frekans değişimini ölçen bir tekniktir. Algılanan düzlem üzerinden yansıyan tüm ses dalgalarının birim zamandaki velositesi cinsinden büyüklük verir.²¹ *Pulse Wave* (PW) Doppler ve Renkli (*Color*) Doppler ise bir noktadan ardışık zaman aralıklarında yansıyan eko yoğunluğundan velosite hesaplanmasını sağlar (Şekil 7).^{18,20} Doku Doppler görüntülemesi PW Doppler ile aynı prensibe dayanarak yapılır.



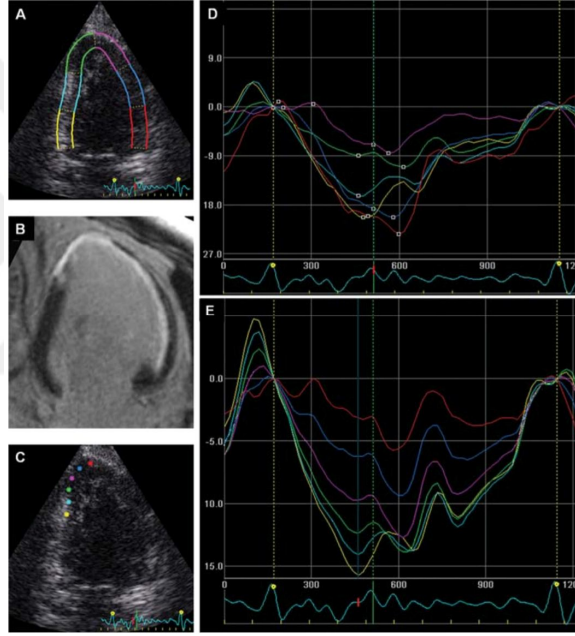
Şekil 7: Doku doppler çalışma prensibi

(A) Hareket eden bir cisme devamlı gönderilen f_0 frekansından yansıyan $f_0 + \Delta f$ dalgaları, velosite spektrumunda frekans değişimi zarf şeklinde görülür. PW ve Renkli Doppler'dekin aksine farklı noktalardaki frekans kaymaları algılanmaz. (B) Aynı noktadan birim zamanda geçen frekans yoğunluğunu '*Fourier dönüşümü*' formülü ile velosite spektrumunda gösterir (C) Görüntülenen bölgeden birim zamanda geçen frekans yoğunluğunun renkli olarak kodlanması prensibine dayanır.^{18,20}

2.2.4. Speckle Tracking Ekokardiyografi (STE)

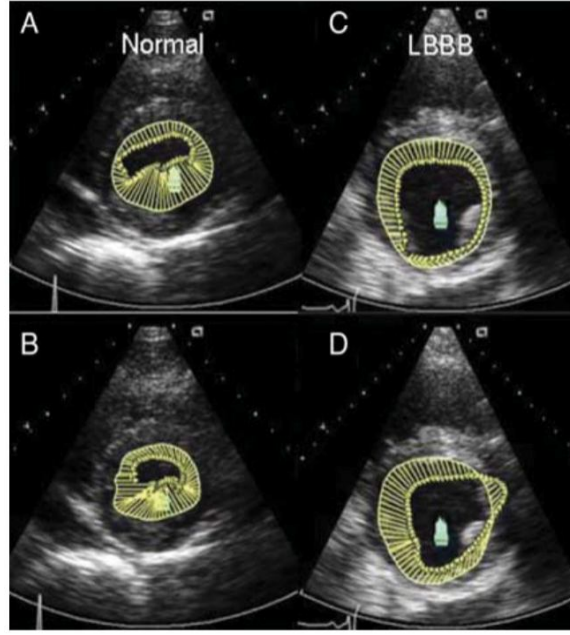
İki Boyutlu Speckle Tracking Ekokardiyografi (2D STE)

2 boyutlu (2D) speckle tracking ekokardiyografi doku Doppler tabanlı, kalbin referans görüntü üzerinden sistol ya da diyastol sırasındaki bölgesel hareketlerinin spektral çözümlene ile izlenmesi temeline dayanır. Bu teknik ile referans görüntü ile miyokard cihaz üzerinde tanımlanarak parazit ekoların etkisi azaltılır^{23,24} (Şekil 8). Aynı zamanda dinamik görüntülerin anlık velosite vektörleri görüntü üzerinde gösterilebilir (Şekil 9). Doku Doppler'e göre STE'nin bir avantajı prob yönünden bağımsız olarak radial ve sirküferansiyel doku deformasyonlarını değerlendirebilmesidir.



Şekil 8: Strain görüntüleme prensibi

Apikal 2 boşluk görüntülerden (A,C) elde edilmiş bölgesel strain spektrumu (D,E); Miyokard enfarktüsü geçirmiş hastada farklı kontrast görünüm veren subendokardial ve transmural enfarkt bölgeleri (B); Bölgesel duvar hareketlerinin strain spektrumu (D); Apikal-inferior bölgenin transmural ve subendokardial enfarkt bölgelerinin ayrı ayrı spektral strain(E).²⁵



Şekil 9:Radial Strain

Sol dal bloklü ritmi olan hastada sol ventrikül mid kesimde radial strain vektörleri¹⁸ (Velosite- vektör görüntüleme).

2.3. SARKOİDOZ VE KALP TUTULUMU

2.3.1. Sarkoidoz, Genel Bilgiler

Sarkoidoz nekrotizan olmayan granümatöz yangı ve değişen derecelerde fibrozis ile seyreden sistemik bir hastalıktır. Akciğer, cilt ve göz en çok tutulan organlardır. Bazı epidemiyolojik çalışmalarda organ transplantasyonu sonrası donör kaynaklı geçiş yolu olmasından şüphelenilmesine rağmen spesifik bir ajan tanımlanamamıştır.^{29,30} Kuzey Amerika'da ve Kıta Avrupası'nda prevalans 10-40/100.000'dir. Afro-Amerikanlarda ve Kuzey Avrupa'da daha sık görülür ve Afro-Amerikanlarda klinik daha şiddetlidir. Organ tutulumu da etnik kökene göre değişiklik gösterebilir. Bununla beraber hastalık şiddetindeki geniş aralık epidemiyolojik tanımlamayı güçleştirir. Birleşik Krallık ve İskandinav ülkelerindeki toplum tabanlı göğüs radyografisi tarama programlarında asemptomatik tanı almamış ve belirgin kliniğin hiçbir zaman ortaya çıkmadığı önemli sayıda hasta tespit edilmiştir.^{30,31}

2.3.2. Patofizyoloji

Sarkoidoz hastalığındaki yangı, kronik CD4+ T lenfosit uyarısına³⁸ yanıt olarak ortada çoğunlukla merkezde enfeksiyöz ajan antijeni etrafında epitelooid histiyositler ve multinükleer dev hücreleri çevreleyen ve oligoklonal T lenfositlerin bulunduğu tipik bir Tip IV hipersensitivite reaksiyonudur. MHC (Major Histocompatibility Complex) ve TCR (T Cell Receptor) polimorfizminin hastalık gelişiminde rolü olduğu düşünülmektedir.³⁹ Ailesel geçiş siyah ırkta %19 beyaz ırkta %5 civarında görülür ve genetik nedenlerin etyolojide yeri olduğunu düşündürür.

Etyolojik olarak kesin olarak tanımlanamasa da geniş bir enfeksiyöz ve enfeksiyöz olmayan etken grubu patofizyolojik olarak suçlanmıştır (**Tablo 1**). Son zamanlarda *Mycobacterium*^{40,41} türleri ve *Propionibacterium Acnes*⁴² dikkatleri üzerinde toplasa da, çalışmalarda çelişkili bulgular da mevcuttur.⁴⁰

Tablo 1: Sarkoidoz patofizyolojisinde suçlanan ajanlar

ENFEKSİYÖZ

Mycobacteria spp; Tuberculous, Nontuberculous, Cell-wall deficient (L-forms)

Bakteriler; *Corynebacterium spp. Propionibacterium acnes, Tropheryma whipplei*

Mantarlar; *Cryptococcus spp. Endemik mantar enf*

Virüsler; *Cytomegalovirus Epstein-Barr virus Herpes simplex virus*

ENFEKSİYÖZ OLMAYAN

Toz, polen, çam, kil, pudra

Metal; *Aluminyum, Berilyum, Zirkonyum*

2.3.3. Hastalığın Seyri

Sarkoidoz hastalığının seyri, organ tutulumu ve kliniğin şiddeti açısından oldukça farklı şekillerde izleyebilir. ACCESS çalışmasında hastaların üçte ikisinde 2 yıllık takipte spontan düzelme izlenirken, kliniği devam eden hastaların %80'inde kısmi düzelme ya da tedaviye gereksinim olmaksızın stabil seyir gözlenmiştir.^{36,43} Değişik çalışmalarda farklı kötü prognostik belirteçler tanımlanmış, fakat hastalığın kronikliği ya da şiddeti ile ilgili bağımsız bir risk faktörü kuvvetli bir şekilde belirlenemiştir (**Tablo 2**).

Tablo 2: Sarkoidoz hastalığında klinik ile ilişkili prognostik faktörler

<u>POZİTİF PROGNOSTİK BELİRTEÇLER</u>	<u>NEGATİF PROGNOSTİK BELİRTEÇLER</u>
Beyaz ırk	Siyah ırk
Löfgren's sendromu	40 yaş üzeri
Göğüs radyografisinde Evre I tutulum	Organomegali
	Lupus pernio
	Kardiyak tutulum
	Nefrokalsinoz
	Sinüs tutulumu
	Kemik tutulumu

Hastalık vücudun herhangi bir organını tutabilmesine karşın, akciğerler %95 olguda etkilenmiştir. Diğer sık etkilenen organlar; cilt, göz ve lenforetiküler sistemdir. Bir çok olguda görüntülenebilen organlarda tutulum tanısı radyolojik olarak konulsa da, altın standart doku örneklemesidir. Farklı hastalarda aynı organ tutulumlarının farklı şekilde görülmesinin mekanizması açık değildir. Örneğin; yalnızca persistan inflamasyon görülebildiği gibi, bazı hastalarda akciğer tutulumu doğrudan fibrozis

şeklinde görülmekte ya da mycetom, plevral efüzyon, bronşiektazi, endobronşial stenoz, pulmoner hipertansiyon ve nadiren de büllöz akciğer hastalığı izlenebilmektedir.³⁶

Akciğer tutulumu olan hastalarda ayırıcı tanıda granüloamatöz hastalıklar, idiyomatik interstisyel fibrozis, atipik pnömoniler, hipersensitive pnömonileri ve astım düşünölmelidir. Cilt tutulumunun şekli de değışkenlik gösterir.⁴⁴ Hastaların dörtte birinde en az bir dermatolojik bulgu gözlenir. En sık *eritema nodosum* görülür ve akut başlangıç ve iyi prognoza işaret eder. *Lupus pernio* daha çok yüz bölgesinde görölen plaklı dermatitlere benzer ve diskolorasyona neden olan bir lezyondur. Kıkırdak ve kemik dokuyu erode ederek deformiteye neden olabilir. Göz bulguları daha çok fotofobi, kızarma, sulanma ve bulanık görmeye neden olur, üveit ve konjonktivit şeklindedir. Kronik inflamasyon retinayı tutabilir ve muayenede tipik mum eriyiğı damlası görüntüsü görülür. Hastaların yaklaşık %50'sinde karaciğer ve dalak bulguları bulunur. Organomegali ve karaciğer enzimlerinde yükselme görölebilir fakat nadiren organ disfonksiyonuna yol açar.^{45,46} Nörolojik, kardiyak, kemik, kemik iliğı, sinüzal boşluklar ve dış salgı bezi tutulumları, genellikle görüntöleme ve doku örnekleme sırasında rastlantısal olarak saptanır ve nadiren organ disfonksiyonuna yol açar. Kardiyak tutulumu olan hastaların bir kısmında hastalık ilerleyici sistolik ve diyastolik disfonksiyona yol açar.

SARKOİDOZ'U TAKLİT EDEBİLEN HASTALIKLAR

Granüloamatöz hastalıklar

Enfeksiyonlar

Kronik beriliyozis

Hipersensitivite pnomonisi

İlaç reaksiyonları (ör. Metotreksat)

Ağır metaller

Romatolojik Hastalıklar (Wegener's granulomatosis, Churg-Strauss sendromu)

Lenfoma

Tümör ile ilişkili granülomlar

İdiyomatik Pulmoner Fibrozis

Astım

2.3.4. Hastalığın Tanısı

Sarkoidoz tanısı ayırıcı tanıya giren diğer patolojilerin dışlanması ile konulur. Enfeksiyon olmaksızın nekrotizan olmayan granümatöz yangı, tanıda tek duyarlı bulgudur. Hastanın medikal, mesleki ve demografik anamnezi dikkatli bir şekilde alınmalı, ilaç ve çevresel etkenler sorgulanmalıdır. Pratikte tanı akciğer, cilt ve lenf nodu dokularından örnekleme ile konulur. Tedavi başlanması gerektiği durumlarda ya da atipik bulguların varlığında lenfoma, tüberküloz gibi nedenleri dışlamak amacı ile doku tanısı mutlaka yapılmalıdır.³⁶ Akciğer dışı sarkoidozdan şüphelenildiğinde göğüs radyografisi ya da transbronşial biyopsi tanıyı doğrulamada yardımcıdır.⁴⁵

En sık radyolojik bulgu göğüs radyografisinde bilateral hiler ve/veya mediastinel lenfadenomegali, nodüler ya da retikülonodüler parenkimal infiltrasyondur. Plevral efüzyon, tek taraflı bulgular ya da lenf nodu kalsifikasyonu varlığında tanı gözden geçirilmelidir. Toraks BT’de tipik olarak daha sıklıkla üst ve orta akciğer zonlarını tutan bronkovasküler alanlarda mikronodüler infiltrasyon görülür. Nörolojik bulguların varlığında gadolinyumlu MRG yararlıdır fakat spesifik değildir. Klinik olarak anlamlı koroner arter hastalığı yokluğunda Talyum sintigrafisinde anormal bulgular kardiyak tutulumla ilgili olabilir. yaygın hastalık varlığında takipte florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi yararlıdır. Yeni tanı almış bütün hastalıklara 12 derivasyonlu EKG, holter EKG monitorizasyonu ve ekokardiyografi yapılmalıdır. Endomiyokardial biyopsi duyarlılığı düşük ve invazif bir yöntem olmasından rutin tanıda kullanılmaz.

2.3.5. Tedavi

En önemli tedavi endikasyonları herhangi bir düzeyde nörolojik (Bell Paralizisi hariç) ya da kardiyak tutulumdur. Ciddi hiperkalsemi, topikal tedaviye yanıtız oküler tutulum, lupus pernio, belirgin karaciğer tutulumu, semptomatik splenomegali ve çevre dokulara ciddi bası bulgusu veren lenforetiküler tutulum da tedavi endikasyonları arasındadır. Granümatöz nefrit, kemik tutulumu, sinonazal, gastrointestinal ya da dış salgı bezleri tutulumunda tedavi kişiselleştirilmelidir.

Tedavide bazı özellikli durumlar göz önünde bulundurulmalıdır. Kortikosteroidler granulom oluşumu durdurur ve immünolojik stabilizasyon sağlar fakat hastaların doz-yanıt oranları değişkendir. Farklı doku tutulumu için farklı tedavi modaliteleri tercih edilebilir. Örneğin hiperkalsemide antimalaryal ilaçlar faydalı olmakla beraber cilt ve akciğer hastalığında yararsızdır.³⁸ Akut başlangıçlı (2 yıldan daha kısa süreli) hastalıkta hızlı hastalık progresyonu, fizyolojik kısıtlanma, göğüs radyografisinde geri dönüşüm şansı olabilecek bulguları olan hastalıklar agresif tedavi edilmelidir. Kronik hastalıkta (2 yıldan uzun süreli) ise remisyon şansı düşük olması nedeni ile tedavide immün modülasyonu sağlayacak minimum tedavi hedeflenmelidir. Steroid tedavisine yanıt alınamayan hastalarda folik asid analogları (*metotreksat vb.*) kullanılabilir.^{47,48,49} TNF- α antagonistleri^{50,51} ve monoklonal antikor (*adalimumab, infliksimab vb.*)^{50,51,52} tedavileri karşılaştırmalı çalışmaları olmasa da, diğer tedavilere yanıtız hastalarda daha yeni bir yaklaşımdır.

2.3.6. Kardiyak Sarkoidoz

Belirgin kardiyak sarkoidoz, sarkoidoz tanılı hastaların yalnızca %5'inde belirlense de, patolojik serilerde %20-30 oranında saptanmıştır. Kardiyak sarkoidoz kötü prognozla ilişkili olup etnik kökene göre sıklığı da değişkenlik gösterir. Japon toplumunda tutulum sıklığı %58 civarında olup sarkoidoza bağlı ölümlerin %85'i kardiyak sarkoidoz nedenlidir.⁵³ Klinik tutulumun yeri, şiddeti ve yaygınlığına göre yalnızca dal blokundan, diffüz infiltrasyona bağlı dekompanse kalp yetersizliğine kadar değişik şekillerde ortaya çıkar (**Tablo 3**).

Tablo 3: Kardiyak Sarkoidoz bulgularının sıklığı⁵³

Tam Kalp Bloku	%23-30
Dal blokları	%12-32
Ventriküler taşikardi	%23
Konjestif kalp yetersizliği	%25-75
Ani kardiyak ölüm	%25-65

Tam Kalp Bloğu

Tam kalp bloğu, özellikle diğer tam blok yapan hastalıklara göre daha genç yaşta görülür.⁵⁴ Bazal septumun granülomlarla infiltrasyonu ya da granülomların arteryel dolaşımı bozarak iskemiye neden olması sonucu ortaya çıkar. İlk bulgu ani ölüm olabilir. Sarkoidoz tanısı olan hastalarda senkop ya da presenkop geliştiğinde mutlaka ileti sistemi bozuklukları holter EKG monitorizasyonu ile araştırılmalıdır.

Ventriküler Aritmiler

Ventriküler taşikardiler kardiyak sarkoidozda görülen en sık aritmi olup kardiyak sarkoidoza bağlı ani kalp ölümlerinin %40'ından sorumludur.⁵⁶ Granümatöz yangı aritmik odak oluşturabilir ya da reentran taşikardiler için uygun ortama yol açabilir. Atriyal aritmiler daha nadir görülür ve sol atriyum genişlemesi ve pulmoner tutulumla ilişkili olabilir.⁵⁷

Kalp Yetersizliği

Özellikle sol ventrikül miyokardının granülomlarla infiltrasyonu sonucu gelişir. Bazı durumlarda idiyopatik dilate kardiyomyopatiye ayrılması zordur. İnfiltrasyona bağlı duvar kalınlığı artmış olarak bulunabilir. Bu hastalarda aynı anda daha sık ileti sistemi bozuklukları görülür.⁵⁸

Pulmoner Hipertansiyon

Doğrudan kardiyak tutulumla ilişkili olmasa da kardiyak hemodinamiyi etkiler. Mekanizması kesin ortaya konulamamıştır. İleri akciğer tutulumu olan hastalarda %73.8⁵⁹ ve ayaktan takip edilen hastalarda %5,7⁶⁰ oranında görülür. Akciğer tutulumuna bağlı hipoksemiye sekonder ya da kardiyak tutulumla bağlı sistolik veya diyastolik disfonksiyona bağlı gelişebileceği gibi, belirgin akciğer parenkimal ya da kardiyak tutulum olmaksızın yalnızca hiler lenfadenomegali görülen hastalarda da

gelişebildiği gözlenmiştir.

Sarkoidoz hastalarında kardiyak tutulumun değerlendirilmesi amacı ile görüntüleme tetkiklerinin kullanımı zaman içinde gelişerek ve yaygınlaşarak kullanım alanı bulmuştur. Bu amaçla MRG, sintigrafi ve son dönemde PET-CT görüntüleme yöntemleri güvenilir bir şekilde kullanılır ve hassas sonuçlar verir. En az bu teknikler kadar duyarlı ve uygulanmasındaki kolaylık ile diğerlerinden ayrılan ekokardiyografik incelemeler daha sıklıkla güncel uygulamada yerini almıştır. Özellikle son zamanlardaki gelişmelerle miyokard fonksiyonlarını değerlendirmede daha objektif veriler sunan strain görüntüleme gibi teknolojik yöntemler hastaların tanı ve takibinde önem kazanmıştır.^{3,61,62}



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMAYA ALINMA KRİTERLERİ

Çalışmaya kardiyak öyküsü, kardiyak semptom ve bulguları bulunmayan sarkoidoz hastaları ve sağlıklı kontrol grubu bireyleri alınmıştır. İleri yaş, Sarkoidoz dışı kronik sistemik hastalık, hemodinamiyi dolayısı ile miyokard yapısını etkileyebilen hastalıklar, Diabetes Mellitus, ciddi sol ventrikül hipertrofisi olan hastalar, bilinen koroner arter hastalığı tanısı, orta-ciddi kapak patolojisi olan hastalar, Kardiyomiyopati varlığı, kronik böbrek yetersizliği, kronik karaciğer hastalığı, endokrin hastalıklar, atriyal fibrilasyon varlığı, obezite (VKİ>30) ve görüntü kalitesinin kötü olması dışlama kriterleri olarak belirlenmiştir. Çalışmaya Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Pulmonoloji bölümünde sarkoidoz tanısı ile takip edilen belirtilen kriterlere uyan 31 hasta ve Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalına kontrol amaçlı başvurmuş sağlıklı hastalardan yapılan klinik değerlendirme sonucu ekokardiyografi laboratuvarına yönlendirilmiş toplam 30 gönüllü alınmıştır.

Çalışma dışı bırakılma kriterleri:

1. > 65 yaş olmak
2. Sol ventrikül EF<%50 olması
3. Bilinen koroner arter veya orta-ciddi kalp kapak hastalığı olması
4. Ciddi sol ventrikül hipertrofisinin varlığı
5. Kardiyomiyopati varlığı
6. Kronik karaciğer hastalığı
7. Kronik böbrek yetersizliği

8. Endokrin hastalıklar
9. Atriyal fibrilasyon varlığı
10. Görüntü kalitesinin kötü olması

3.2. ÇALIŞMA YÖNTEMİ

Çalışma yaklaşık 6 ay sürmüştür. Çalışma kesitsel olarak planlanmıştır. Sarkoidoz tanısı ile takip edilen ve rutin tarama amaçlı ekokardiyografi için ekokardiyografi laboratuvarına yönlendirilen hastalar ve kontrol amaçlı kardiyoloji polikliniğine başvuran sağlıklı bireylerden ekokardiyografi istenen hastalar çalışmaya alınmıştır.

Çalışma ile ilişkili olarak, bu hastalardan ekokardiyografi işlemi öncesi alınan hikaye ve yapılan fizik muayene bilgileri kaydedilmiştir. Klinik değerlendirme yapan doktor tarafından hastaya bir çalışma numarası atanmıştır. Tüm hastalara klinik değerlendirme sonrası rutin ekokardiyografi görüntüleri alınmıştır. Hastalardan ekokardiyografi sonucu elde edilecek doku Doppler, MPI ve strain görüntüleme ile elde edilen veriler değerlendirilerek karşılaştırma yapılarak, hastaların kardiyak semptom ve bulguları ile ekokardiyografik bulguların ilişkisi araştırılmıştır.

Klinik Değerlendirme:

- Sigara ve alkol kullanımı, aile öyküsü, kullandığı ilaçlar not edilmiştir.
- Boy, kilo, kalp hızı, kan basıncı kaydedilmiştir.

Tanımlar:

- Vücut kitle indeksi (VKİ) 25-29.9 kg/m² olanlar **fazla kilolu**; VKİ >30 kg/m² olanlar **obez** olarak sınıflandırılmıştır.

- **Hipertansiyon:** Kan basıncı değerinin, istirahatte, farklı iki ölçümde 140/90 mmHg üzerinde, diyabetik hastalarda 130/80 mmHg üzerinde ve KBY hastalarında 125/75 mmHg üzerinde olması ya da antihipertansif ilaç kullanıyor olmak.
- **Diabetes mellitus:** Oral hipoglisemik ilaç ve/veya insülin kullanıyor olmak, veya açlık kan şekerinin ≥ 126 mg/dl olması veya Hemogloblin A1c ≥ 6.5 olması
- **Hiperkolesterolemi:** Antihiperlipidemik ilaç kullanıyor olmak veya Total kolesterol >200 mg/dl veya LDL ≥ 130 mg/dl veya HDL' nin erkekte < 40 mg/dl/, kadında < 50 mg/dl olması
- **Sigara** kullanımı: 3 kategoride değerlendirilmiştir; **1:** halen içenler; **2** Halen arada bir kullanıyor; **3:** Kullanmış 1 yıldır bırakmış; **4:** Hiç kullanmamış
- **Egzersiz kapasitesi** : 3 kategoride değerlendirilmiştir; **1:** Egzersiz kapasitesi sınırlı; **2:** Ekstrem egzersiz kapasitesi kısıtlı; **3:** Egzersiz kısıtlılığı yok

Laboratuvar Değerlendirme: Yok

Ekokardiyografik Değerlendirme

A. Konvansiyonel parametreler ile değerlendirme

Hastaların ekokardiyografi görüntüleri Philips IE 33 Ultrasound ve S5-1 Transducer (Philips Healthcare, Andover, MA, USA) ile alınmıştır.

a- LV diyastol sonu çapı (mm), LV sistol sonu çapı (mm), interventriküler septumun diyastol sonu çapı (mm), interventriküler septumun sistol sonu çapı (mm), sol atriyum çapı (mm)

b- LV ejeksiyon fraksiyonu (EF%)

c- LV kitle indeksi (LV kitlesi/vücut yüzey alanı- g/m^2)

d- Sol atriyum alan indeksi (ml/m^2)

d- PW Doppler ile transmitral ve transtriküspid akım traseleri alınarak E, A, E/A,

izovolümetrik kasılma zamanları (IVKZ), ejeksiyon zamanları (EZ), deselerasyon zamanı (DZ) ve izovolümetrik gevşeme zamanları (IVGZ) ölçülmüştür.

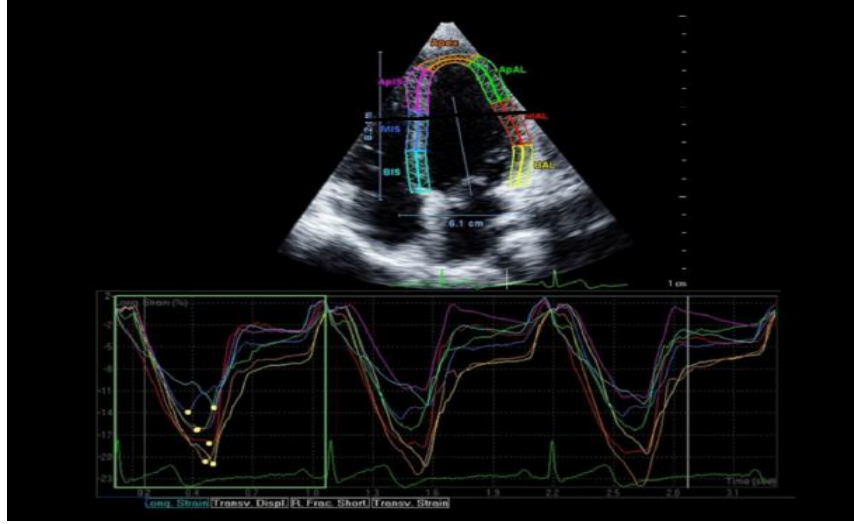
e- Mitral-lateral ve triküspid-lateral anuluslarından doku Doppler tekniği ile alınan traselerdeki erken diyastolik dalga (e') ortalama değeri, transmitral akım trasesindeki E dalgasına oranlanarak E/e' değeri hesaplanmıştır.

f- Mitral lateral anulusdan doku Doppler tekniği ile alınan traseden IVKZ ve IVGZ toplamı EZ'ye bölünerek "sol ventrikül MPI" hesaplanmıştır.

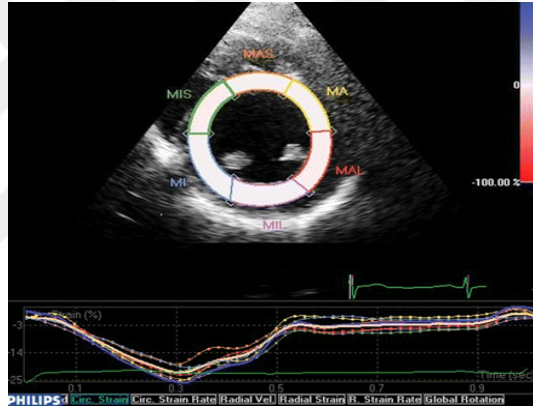
g- Triküspid lateral anulusdan doku Doppler tekniği ile alınan traseden IVKZ ve IVGZ toplamı EZ'ye bölünerek "sağ ventrikül MPI" hesaplanmıştır.

B. Speckle Tracking Görüntüleme ile “strain” ve “strain rate” değerlendirilmesi

2 boyutlu ekokardiyografi ile frame rate 70-100 arasında olacak şekilde digital kayıt alınmış A4B, A2B, A3B, ve parasternal kısa eksen V_{mid} görüntülerden ASE (American Society of Echocardiography) kılavuzlarındaki yönergeler dikkate alınarak analizler yapılmıştır.²⁰ Analizler için Q-LAB 9 (Philips Healthcare, Andover, MA, USA) analiz programı kullanılmıştır. Alınan görüntülerden ST tekniği ile sol ventrikülde 17 segmentin global longitudinal sistolik strain (**Şekil 10**) ve strain rate (**Şekil 11**) değerleri hesaplanmıştır.



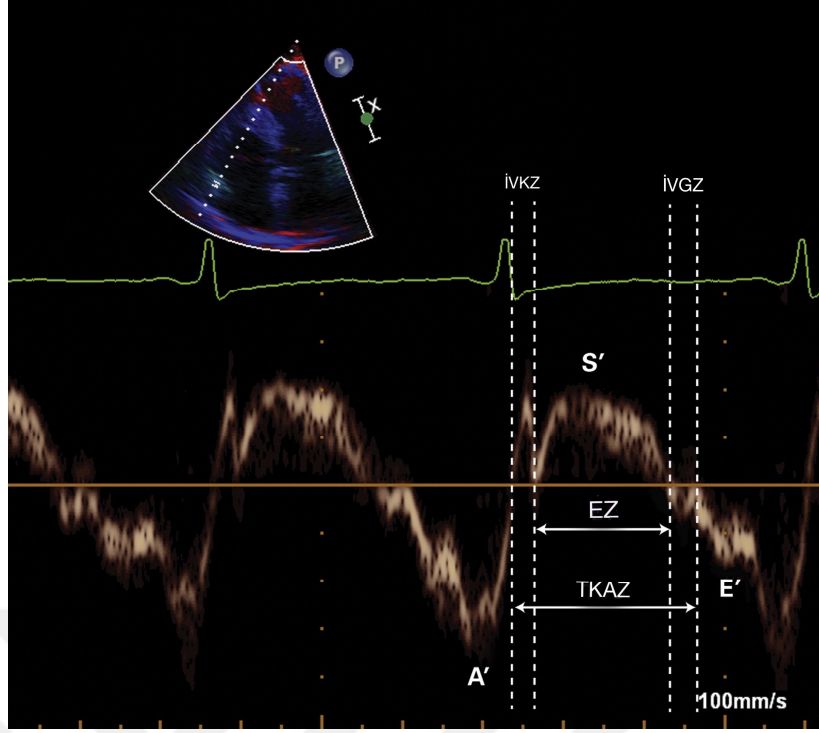
Şekil 10: Speckle tracking yöntemi ile apikal dört boşluk longitudinal strain ölçümü



Şekil 11: Speckle tracking yöntemi ile mid-ventriküler sirkumferansiyel strain ölçümü

C. PW doppler ile Miyokard Performans İndeksi (MPI/Tei İndeksi) hesaplanması

Transmitral ve transtriküspit PW Doppler akım traselerinden sağ ve sol ventrikül MPI (Şekil 12) hesaplanmıştır.



Şekil 12: Miyokard Performans İndeksi parametreleri

Tarif edilen işlemler dışında hastalara çalışma ile ilgili hiçbir işlem uygulanmamıştır.

3.3. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (v. 16.0, IBM Corp., Armonk, NY, USA) programı kullanılmıştır. Grup içi değişkenlerin korelasyonları için Pearson korelasyon testi kullanılmıştır. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov –Smirnov testi ile değerlendirildi. Kategorik değişkenler arası ilişki Ki-Kare veya Fisher Exact testi ile araştırılmıştır. Sürekli değişkenler arası ilişki Gaussian dağılım gösteren gruplar için student t-testi ve diğerleri için de Mann Whitney-U testi kullanılarak değerlendirilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya sarkoidoz tanısı almış ve ilaç tedavisi almaksızın takip edilen evre I-II 31 hasta ile 30 sağlıklı kontrol olgusu dahil edildi. Çalışma popülasyonunun bazal özellikleri **Tablo 4'** te sunulmuştur. Hasta grubu 15 kadın (% 48,4) ve 16 erkekten (% 51,6) oluşurken; kontrol grubundaki gönüllülerin 15' i (% 50) kadın, 15' i (% 50) erkekti. ($p = 0.9$). Hasta grupları arasında yaş, vücut-kitle indeksi (BMI), fonksiyonel kapasite, ailede kardiyak hastalık öyküsü, sigara ve alkol kullanımı açısından değişkenler arası fark yoktu (**Tablo 4**). Yalnızca sistolik kan basıncı değeri hasta grubunda ($121,84 \pm 8,25$ mmHg) kontrol grubuna ($115,73 \pm 10,74$ mmHg) göre daha yüksek bulundu ($p=0,015$).

Tablo 4: Hasta ve kontrol gruplarının bazal özellikleri

	Hasta grubu n=31	Kontrol grubu n=30	<i>p</i>
Yaş (yıl)	41,32±7,56	39,80±7,64	0,437
Kadın (n)	15	15	0,9
Erkek (n)	16	15	
BMI (kg/m ²)	27,26±5,33	25,17±3,7	0,081
Fonksiyonel kapasite	2 3	2 28	0,081
Sistolik kan basıncı (mmHg)	121,84±8,25	115,73±10,74	0,015*
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	75,58±5,67	72,57±7,65	0,085
Kalp hızı (atım/dk)	75,23±7,92	72,5±7,03	0,057
Ailede kardiyak hastalık öyküsü (n)	6	3	0,301
Sigara kullanımı (n)	1(halen kullanıyor) 2(arada bir) 3(kullanmış, 1 yıldır bırakmış) 4(hiç kullanmamış)	0 4 2 24	0,9
Alkol kullanımı (n)	0	2	0,238

*: İstatistiksel olarak anlamlı

Konvansiyonel ekokardiyografik incelemede EF değeri, hasta grubunda kontrol grubu ile benzer bulundu ($p<0,001$). Sol atriyum çapı ve sol atriyum alan indeksi sırası ile hasta grubunda kontrol grubuna göre yüksek saptandı ($p<0,001$) Pulmoner arter sistolik basıncı (PASB) ölçümünde hasta grubu ile kontrol grubu arasında fark saptanmadı. ($p=0,305$). TAPSE değeri hasta grubunda kontrol grubuna göre düşük saptanmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,056$) (**Tablo 5**).

Tablo 5: Hasta ve kontrol gruplarının konvansiyonel ekokardiyografi bulguları.

	Hasta grubu n=31	Kontrol grubu n=30	<i>p</i>
Sol atriyum çapı (mm)	35,61±2,17	32,77±3,13	<0,001*
Sol Atriyal alan indeksi (ml/m ²)	20,06±3,38	16,52±3,64	<0,001*
Sol ventrikül kitle indeksi (g/m ²)	87,85±12	85,74±24,63	0,674
EF (%)	61,84±2,89	63,10±2,82	0,092
TAPSE (mm)	21,23±2,1	22,73±2,57	0,056
E/A	1,12±0,24	1,47±1,13	0,096
PASB (mmHg)	25,42±1,93	24,77±2,89	0,305

EF: Ejeksiyon Fraksiyonu, TAPSE: Tricuspid Annular Place Systolic Excursion, PASB: Pulmonary Artery Systolic Pressure, *: İstatistiksel olarak anlamlı

Doku Doppler yöntemi ile alınan Pulse Wave incelemesinde ALEa değeri hasta grubunda kontrol grubuna göre düşük ($p<0,001$) ve ISEa hasta grubunda kontrol grubuna göre düşük bulundu ($p=0,013$). ALSa hasta grubunda kontrol grubuna göre düşük, ($p=0,021$) ISSa hasta grubunda kontrol grubuna göre düşük bulundu. ($p=0,041$) Diğer parametrelerde anlamlı farklılık saptanmadı (**Tablo 6**).

Tablo 6: Hasta ve kontrol gruplarının doku Doppler inceleme bulguları.

	Hasta grubu n=31	Kontrol grubu n=30	<i>p</i>
ALSa (cm/sn)	8,95±1,74	10,02±2,12	0,021*
ALEa (cm/sn)	10,97±2,67	14,24±2,95	<0,001*
ALAA (cm/sn)	9,86±1,84	10,21±2,86	0,574
ISSa (cm/sn)	7,48±0,82	8,16±1,44	0,041*
ISEa (cm/sn)	9,24±2,27	10,78±2,4	0,013*
ISAA (cm/sn)	8,60±1,36	15,56±3,43	0,264
SağSa (cm/sn)	12,44±1,32	12,99±2,52	0,296
SağEa (cm/sn)	10,96±2,62	16,10±1,91	0,144
SağAA (cm/sn)	13,29±3,24	13,45±1,55	0,957

AL: Anterolateral, IS: İnfereseptal, *: İstatistiksel olarak anlamlı, sn:saniye, cm:santimetre

Speckle tracking yöntemi ile doku doppler incelmesinde longitudinal ortalama strain ve longitudinal strain rate ve parasternal kısa eksen strain değerleri ortalama olarak hasta grubunda kontrol grubuna göre düşük olmakla beraber istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Diyastolik strain rate değerleri ise hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu. Diyastolik E strain rate değeri hasta grubunda kontrol grubuna göre düşük ($p<0,001$) ve diyastolik A strain rate değeri hasta grubunda kontrol grubuna göre düşük bulundu ($p=0,027$) (**Tablo 7**).

Doku Doppler yöntemi ile bakılan sağ ve sol ventrikül izovolumetrik kontraksiyon zamanı (İVKZ), izovolumetrik gevşeme zamanı (IVGZ) ve ejeksiyon zamanı (EZ) parametrelerinden hesaplanan sol ventrikül MPI değeri hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek ($p=0,01$) bulunurken Sağ Ventrikül MPI ölçümünde hasta grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,193$) (**Tablo 8**).

Tablo 7: Hasta ve kontrol gruplarında Strain görüntüleme bulguları.

	Hasta grubu	Kontrol grubu	<i>p</i>
	n=31	n=30	
Longitudinal ortalama strain (%)	19,71±2	21,367±3,17	0,012*
Longitudinal Strain Rate (1/sn)	1,22±0,21	1,32±0,28	0,298
Diyastolik Strain Rate (E) (1/sn)	1,27±0,2	1,61±0,36	<0,001*
Diyastolik Strain Rate (A) (1/sn)	1,11±0,19	1,27±0,32	0,027*
Parasternal Kısa Aks Strain (%)	28,6±3,64	30,4±4,85	0,056

*: İstatistiksel olarak anlamlı , sn:saniye,

Tablo 8: Hasta ve kontrol gruplarında Miyokard Performans İndeksi bulguları.

	Hasta grubu	Kontrol grubu	<i>p</i>
	n=31	n=30	
İzovolumetrik Kasılma Zamanı (İVKZ) (milisaniye)	51,8±9,26	42,6±5,01	<0,001*
İzovolumetrik Gevşeme Zamanı (İVGZ) (milisaniye)	63,03±9,04	53,6±7,85	0,003*
Sol Ventrükül MPI	0,42±0,04	0,37±0,04	0,01*
Sağ Ventrükül MPI	0,375±0,05	0,35±0,03	0,193

*: İstatistiksel olarak anlamlı

5. TARTIŞMA

Klinik olarak semptomatik kardiyak sarkoidoz, sarkoidoz hastalarının %2-7'sinde izlenmekle beraber otopsi çalışmalarında %20 ve daha fazla bildirilmiştir.⁷³⁻⁷⁸ Sarkoidoz hastalarında kardiyak tutulum A.B.D. ve Birleşik Krallık'ta değişik otopsi serilerinde %19-28 aralığında,^{73,74} Japon toplumunda ise %50-78 aralığında⁸⁰⁻⁸² bildirilmiş ve Japonya'da sarkoidoza bağlı ölümlerden %77-85 kardiyak tutulum sorumlu bulunmuş,^{80,83} A.B.D.'de bu oran '%50 civarında bildirilmiştir.^{77,84} 2012 yılında sarkoidoz ile ilgilenen uzmanlar arasında yapılan bir ankette kardiyak sarkoidozun tanı ve tedavisinde kesin bir görüş birliği olmadığı tespit edilmiştir.⁷⁹

Kardiyak sarkoidoz vakalarındaki ölüm nedenleri de birçok seride incelenmiştir. 1977 yılında Roberts ve ark. 35 patolojik incelemelerinde kardiyak sarkoidoz tespit edilen exitus vakalarının otopsi verilerini paylaşmışlar ve daha önce yapılan otopsi serilerindeki 78 kardiyak sarkoidoz vakalarını da değerlendirmişlerdir.⁷⁴ Elde edilen anamnezden bu vakaların 24'ünde (%21) kardiyak semptom bulunmadığı tespit edilmiş, vakaların 108'inde kardiyak sarkoid granülom, 5'inde ise granülom olmaksızın skar dokusu tespit edilmiştir. Belirgin kardiyak sarkoidoz kliniği bulunan 89 vakanın 2/3'ünde ölüm ani kardiyak ölüm şeklinde (muhtemelen aritmi ya da ileti bozukluğuna bağlı) 1/4'ünde progresif ilerleyen kalp yetersizliğine bağlı olarak gerçekleştiği bildirilmiştir.⁷⁴ Bu çalışmada ölümlerin ağırlıklı olarak ani kardiyak ölüm şeklinde görülmesine karşın, Japonya'da 1984-1996 yılları arasında Yazaki ve ark. tarafından yapılan 95 hastanın alındığı bir çalışmada 10 yıl sonunda 40 hastada kardiyak nedenli mortalite izlenmiş, 11 hastada daha önceden belirgin kardiyak semptom olmaksızın ani kardiyak ölüm gözlenmiştir. Mortaliteye katkıda bulunan bağımsız değişkenler sırası ile; NHYA fonksiyonel kapasitede I birim artış ($p=0,008$), sol ventrikül diyastol sonu çapında artış (Hazard Ratio=2,6/10mm), sürekli ventriküler taşikardi ($p=0,03$) olarak belirlenmiştir. Fleming ve Bailey tarafından 167 hastanın alındığı bir cohort çalışmasında %24 hastada mortalite ani kardiyak ölüm şeklindedir.⁷⁴

Görüldüğü gibi sistemik sarkoidozun kardiyak tutulumu klinik olarak şüphe edilenden daha sık, kardiyak nedenli ölümler ise belirgin kronik kardiyak hastalığın ilerlemesi ile olmakla beraber, nadir olmayarak ani kardiyak ölüm şeklindedir. İzole kardiyak sarkoidoz sıklığı ise düşünülenenden daha siktir. Tavora ve ark tarafından yapılan ve kardiyak nedenli mortalitenin görüldüğü kardiyak sarkoidozlu olgunun değerlendirilmesinde vakalarının %40'ında kalp dışı organ tutulumuna rastlanmamıştır.⁸⁸ Dolayısı ile subklinik kardiyak tutulumun belirlenmesi çok önemlidir.

Sarkoidoz'un kardiyak tutulumunda altın standard tetkik endomiyokardiyal biyopsi olmasına rağmen ön planda sol ventrikül tutulumu görülmesi ve yama tarzı tutulum izlenmesi nedeni ile duyarlılığı düşüktür. Farklı serilerde duyarlılık %19-32 arasında değişmektedir.^{108,109,110} Kandolin ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada kardiyak sarkoidoz tanılı 52 hastanın 31'ine endomiyokardiyal biyopsi yapılmış ve ilk biyopsilerde 10 hastada biyopsi sarkoidoz açısından pozitif bulunmuştur. Tekrarlayan biyopsiler sonrası 7 hastada daha biyopside granülomatoz hastalık tespit edilmiş 4 hastada ise ölüm ya da kardiyak transplant sonrası nekropsi incelemesi ile sarkoidoz tespit edilmiştir.¹⁰⁹

Kardiyak sarkoidoz etyolojisinde spesifik bir genetik ilişki tanımlanamamıştır. TNF- α allel geninde polimorfizm⁸⁵, butyrophilin-like 2 (BTNL2) gen polimorfizmi⁸⁶, HLA-DQB1 polimorfizmi⁸⁷ gibi bazı genetik varyasyonlar suçlanmakla beraber doğrudan bir ilişki ortaya konulamamıştır. Genetik tetkikler de uzmanlık ve teknolojik altyapı isteyen incelemeler olmasından dolayı rutin tarama amaçlı kullanıma uygun değildir.

Sarkoidozun kardiyak tutulumunun tanısal testleri radyonüklid incelemeler, PET/CT, MR Görüntüleme (gadolinyumlu), ekokardiyografi ve endomiyokardiyal biyopsi gibi bir dizi tanısal testten oluşur. Klinik gerekliliğe göre bu tetkiklerden herhangi biri ya da birkaçı kullanılabilir.

Talyum-201 sintigrafisinde koroner arter hastalığından farklı olarak rest görüntülerde görülen perfüzyon defektinde stres görüntülerde düzelme (zıt dağılım-reverse distribution) fenomeni kardiyak tutulum açısından tipiktir. Teknesyum-99m ile Talyum-201 karşılaştırılmış Tc99 sintigrafisinin duyarlılığı daha yüksek bulunmuştur(%65-46).⁹⁴ Konvansiyonel ekokardiyografi çağında kardiyak sarkoidoz tanısında radyonüklid incelemeler ile ekokardiyografi karşılaştırılmış ve Talyum sintigrafisi ekokardiyografiye üstün bulunmuştur.⁹⁰⁻⁹³ Fakat doku Doppler ve strain görüntüleme gibi yeni teknolojik

incelemelerle ekokardiyografi sarkoidoz tanı ve takibinde araştırcıların ilgisini çekmeyi başarmıştır. Özellikle 3 boyutlu STE ve MRG ile yapılan bazı çalışmalarda 3 boyutlu strain görüntüleme ile elde edilen veriler MRG ile korelasyon göstermiştir.²⁶

Sarkoidozun kardiyak tutulumunu değerlendirmede anahtar rolü olan tanı yöntemi ise PET (Pozitron Emisyon Tomografisi) yöntemidir. Yapılan farklı araştırmalarda özgülüğü %78-91 civarındadır. Yalnızca Ohira ve ark. tarafından yapılan çalışmada özgülük %38 duyarlılık %88 olarak bulunmuştur (**Tablo 9**). Yanlış negatif sonuç sıklığı nedeni ile endomiyokardiyal biyopsiden daha duyarlı sonuçlar verir ve en sağlıklı sonuçları veren tanı yöntemi olarak kabul edilir. Pahalı bir tetkik olması ve radyasyon maruziyeti kullanımı kısıtlayan en önemli faktörlerdir.

Tablo 9. Kardiyak sarkoidoz tanısında PET duyarlılıęı⁸⁹

Çalışma	Yıl	Hasta sayısı	Kohort	Tanı yöntemi	Duyarlılık	Özgüllük
Yamagishi ⁹⁵	2003	17	Kardiyak Sarkoidoz	Histolojik	82 (0.57–0.96)	n/a
Okumura ⁹⁶	2004	22	Sarkoidoz	Histolojik	100 (0.72–1.00)	91 (0.59–1.00)
Ishimaru ⁹⁷	2005	32	Sarkoidoz	Klinik	100 (0.48–1.00)	81 (0.62–0.94)
Nishiyama ⁹⁸	2006	18	Sarkoidoz	Klinik	100 (0.59–1.00)	100 (0.72–1.00)
Ohira ⁹⁹	2008	21	Muhtemel Kardiyak tutulum	Klinik	88 (0.47–1.00)	38 (0.14–0.68)
Langah ¹⁰⁰	2009	30	Muhtemel Kardiyak tutulum	Klinik	85 (0.62–0.97)	90 (0.55–1.00)
Ontario CADRE ¹⁰¹	2007-2010	24		Klinik	89 (0.79–0.96)	78 (0.68–0.86)
Ağırlıklı ort		164			89.9 (0.79–0.96)	78 (0.68–0.86)

Kardiyak sarkoidoz tanısında güvenilir tetkiklerden biri de kardiyak MR görüntüleme yöntemidir. Özellikle geç gadolinium tutulumu kardiyak sarkoidoz açısından tipiktir. Erken MRG çalışmaları kardiyak MRG'nin Tl₂₀₁ sintigrafisi ve konvansiyonel ekokardiyografiye üstünlüğünü göstermiştir. Shimada ve ark. tarafından yapılan 16 hastalık vaka serisinde konvansiyonel ekokardiyografi yalnızca 2 hastada patolojik bulgu gösterirken kardiyak MRG 8 hastada sinyal artışı göstermiş ve tedavi sonrası hastaların MRG bulgularında

düzelme izlenmiştir.¹⁰² Vignaux ve ark. tarafından incelenen 40 hastanın bulunduğu ve 5 klinik kardiyak sarkoidoz tanısı bulunan seride MRG, 5 kardiyak sarkoidoz vakasının tümünde (%100) ve multiorgan tutulumu olan ve kardiyak semptomları olmayan 31 hastanın 17'sinde (%54) patoloji tespit etmiştir.¹⁰³

2005 yılında Smedema ve ark tarafından 12'si kardiyak sarkoidoz tanısı 58 hastanın alındığı bir çalışmada kardiyak MRG kardiyak tutulumun olduğu 12 hastayı kapsayacak şekilde 19 hastada patoloji tespit etmiştir. MRG'de patoloji tespit edilen 19 hastanın 8'inde TI₂₀₁ sintigrafisi normal bulunmuştur. Bu ve benzeri çalışmalarda kardiyak MRG'nin sarkoidozun kardiyak tutulumu tespit etmekteki duyarlılığı %75-100 aralığında ve özgüllüğü ise %75-80 civarında bulunmuştur.¹⁰³⁻¹⁰⁷

Kardiyak hastalıkların tanı ve takibinde güncel pratikte kullandığımız en önemli araçlardan biri de hiç şüphesiz ekokardiyografidir. Konvansiyonel ekokardiyografik incelemeler kardiyak fonksiyonları değerlendirmede yetersiz kalabilmektedir. Kardiyak siklus sırasındaki miyokard velositelerinin değerlendirdiği doku Doppler tekniğinin kullanıma girmesi, kalbin sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının daha kantitatif değerlendirilmesine imkan vermiştir.

Sol ve sağ ventrikül fonksiyonlarının değerlendirilmesinde siklus süresi ve kan basıncı gibi değişkenlerden bağımsız olarak doku Doppler velositelerinden hesaplanan miyokard performans (Tei) indeksi pratik ve tekrarlanabilir bir parametredir. Tei indeksi; pulmoner hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı, kalp yetersizliği, dilate kardiyomiyopati ve kardiyak amiloidoz hasta gruplarında incelenmiş, fonksiyonel kapasite ve mortalite ile ilişkisi gösterilmiştir.¹¹¹⁻¹¹³ Inuzuka ve ark. tarafından yayınlanan bir makalede Tei indeksinin hemodinamiyi etkileyen birçok değişkenle korelasyon gösterdiği ve ejeksiyon fraksiyonundan daha anlamlı olarak diyastolik ve sistolik fonksiyonları değerlendirebildiği belirtilmiştir.¹¹⁴

Kaşıkçıoğlu H. ve ark. tarafından yapılan bir araştırmada ise STEMI hastalarında sağ ve sol ventrikül miyokard performans indeksleri ölçülmüş sağ ventrikül tutulumu olan inferior enfarktüsli hastalarda sağ ventrikül MPI, sağ ventrikül enfarktölmeyenlere göre daha yüksek bulunduğu tespit edilmiştir.¹³⁰

Bader K ve ark. tarafından yapılan bir araştırmada 77 STEMI hastasının sol ventrikül MPI değerleri ölçülmüştür. 3 aylık takip sonunda değerleri klinik kalp yetersizliği gelişen

ve takipte kaybedilen hastalarda 0,60'tan yüksek bulunmuştur. Akut miyokard enfarktüsü tanısı ile takip edilen hastalarda Tei indeksi istatistiksel olarak mortalite ve kalp yetersizliği gelişimi ile ilişkili ($p<0,05$) bulunmuştur.¹¹⁵

Özkan ve ark. tarafından yapılan 51 STEMI hastasının alındığı bir çalışmada Tei indeksi hastane içi erken dönem aritmi, kalp yetersizliği reenfarkt ve mortaliteden oluşan birleşik sonlanım noktası ile ilişkili bulunmuştur.¹¹⁶

Ertunç ve ark. miyokard enfarktüsü geçirmeksizin perkütan koroner girişim yapılan hastalarda Tei indeksi değerlerinin işlem sonrası değerlerinin işlem öncesine göre olumlu yönde düzeldiğini bildirmişlerdir.¹¹⁸

2009 yılında yapılan bir araştırmada kardiyotoksik kemoterapi (adriamisin ve doksorubisin) tedavisi verilen 100 hastada tedavi öncesi ve 3. ayda Tei indeksi değerleri ölçülmüş ve kümülatif ilaç dozu ile ilişkili ($r=0,949$, $p<0,001$) olduğu gösterilmiştir.¹¹⁷

Doku Doppler incelemelerindeki yeni bir uygulamaya olan strain görüntüleme 1990'ların sonlarına doğru kullanılmaya başlanmıştır^{120,121} Miyokard deformasyonlarının görüntü açısından bağımsız olarak incelenmesi konvansiyonel 2 boyutlu görüntülemeden daha sağlıklı olarak miyokard fonksiyonlarının değerlendirilmesini sağlar. Bu özelliklerinden dolayı Strain görüntüleme EF'den daha anlamlı olarak sistolik fonksiyonları değerlendirmekte ve kardiyomiyopatilerdeki subklinik miyokard disfonksiyonu tanısında kullanılması önerilmektedir.¹²³

Konvansiyonel ekokardiyografinin patoloji göstermediği erken dönem kardiyomiyopatilerde strain görüntülemenin prognoz ile ilişkisi gösterilmiştir.¹²³ Hipertrofik KMP'lerde de hastalığın erken dönemlerinde EF değişmeksizin global longitudinal strain değerlerinde azalma gösterilmiştir.¹²² 2010 yılında ESC aritmojenik sağ ventrikül çalışma grubunun yayınladığı yönergede, aritmojenik sağ ventrikül displazisi'nin erken dönemde azalmış sağ ventrikül serbest duvar kontraksiyonu ve sağ ventrikül kontraksiyon paterninin disenkronizasyonunun Strain inceleme ile değerlendirilmesi önerilmektedir.¹²⁴

Ayrıca kardiyak resenkronizasyon tedavisinin planlanması,¹²⁶ kardiyotoksik kemoterapötik ajanların etkisinin değerlendirilmesi¹²⁷ gibi alanlarda da kullanım yeri bulmuştur.

Bu çalışmada sarkoidoz tanısı ile takip edilen, kardiyak hastalık ve semptom öyküsü olmayan hastaların strain görüntüleme ile elde edilen doku Doppler incelmesinde sistolik sol ventrikül global longitudinal strain, longitudinal strain rate, radial strain, diyastolik E ve diyastolik A strain rate değerleri kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur. Yapılan doku Doppler inceleme ile elde edilen İVKZ, İVGZ ve sol ventrikül MPI değerleri hasta grubunda daha yüksek bulunurken, sağ ventrikül MPI değerinde iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Hasta ve kontrol grupları arasında E/A değeri istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da ortalama olarak düşük, sol atriyum çapı ve sol atriyum alan indeksi değerleri ise anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu bulgular hasta ve kontrol gruplarının sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonları açısından olumsuz anlamlı farkı ortaya koymuştur. Hasta ve kontrol grupları arasında sağ ventrikül fonksiyonları açısından anlamlı fark gözlenmemiştir.

Lo A ve ark. tarafından konvansiyonel ekokardiyografik incelemelerde bulgusu olmayan ve ileti bozukluğu nedeni ile araştırılan sarkoidozlu hastada strain görüntüleme sonrası septumda tutulum tespit edilmiş olup yoğun steroid tedavi sonrası duvar hareket kusuru ve ileti bozukluğunun sağaltıldığını bildiren European Heart Journal'da yayınlanan bir vaka sunumu bildirilmiştir.⁶⁹ Nakano ve ark. 64 yaşında sarkoidozlu kadın hastada steroid tedavi sonrası longitudinal strain değerlerinde iyileşme gözlenen fakat radial strain değerleri değişmeyen olgu sunumu bildirilmiştir.⁷²

Kaya ve ark.⁷⁰ tarafından yapılan 45 erken evre sarkoidozlu olgunun alındığı çalışmada sağ ventrikül MPI ($p=0,006$) ve sol ventrikül MPI ($p=0,01$) değerleri sarkoidozlu olgularda istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise sol ventrikül MPI değerleri sarkoidozlu olgularda anlamlı olarak yüksek ($p=0,01$) bulunmasına karşın sağ ventrikül MPI değerleri iki grupta benzer bulunmuştur ($p=0,193$). Bu bulgu sağ ventrikül tutulumu tutulumu olmadan ya da pulmoner hipertansiyon gelişmeden sarkoidozlu olgularda sağ ventrikül fonksiyonlarının korunduğunu düşündürmektedir.

Aggeli ve ark.³ tarafından 67 yeni tanı almış sarkoidozlu ve global sistolik fonksiyonu korunmuş hastada longitudinal global strain değerleri sarkoidozlu olgularda anlamlı derecede düşük ($p<0,005$), apikal rotasyonu ise artmış ($p<0,05$) olarak bulunmuştur. Bu bulgular daha çok bazal segmentleri tuttuğu bilinen kardiyak sarkoidozun erken bulgusu lehine yorumlanmıştır. Bizim çalışmamızda da global longitudinal strain değerleri

sarkoidozlu olgularda azalmış bulundu. Benzer şekilde radial strain değerlerinde ise iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,056$).

Tigen ve ark. tarafından yapılan 40 sarkoidozlu hastanın 20 sağlıklı gönüllüden oluşan kontrol grubu ile karşılaştırıldığı bir çalışmada ise hem global longitudinal strain ($p<0,001$) hem de radial strain değerleri ($p=0,008$) hasta grubunda düşük bulunmuştur. Bu çalışmadaki bulgular literatürdeki radial strain değerlerinin etkilenmediği hatta apikal rotasyonun artmış olduğu gösterildiği diğer çalışmalardaki bulgulardan farklıdır.¹²⁸

Kul ve ark. tarafından pulmoner ve kardiyak sarkoidozlu olguların alındığı; strain görüntüleme bulgularının kardiyak MRG bulguları ile uyumunun karşılaştırıldığı bir diğer çalışmada ise global longitudinal strain ve global radial strain değerleri düşük, apikal sirkumferansiyel strain değerleri sağlıklı bireyler ile benzer bulunmuştur. Hatsaların kardiyak MR görüntülemelerinde ise MRG'deki kardiyak tutulumun şiddeti ile strain görüntüleme bulgularının doğrudan ilişkili olmayıp MRG'de belirgin tutulum olmayan hastalarda strain değerlerinde azalma gözlemlendiği, kardiyak MRG'de tutulum gösterilen hastalarda bu azalmanın daha belirgin olduğu bildirilmiştir. Bu bulgular miyokarda belirgin granülom gelişmeden hücresel düzeyde tutulumun dahi strain değerlerinde azalmaya sebep olabildiği şeklinde yorumlanmıştır.¹²⁹

Yine Değirmenci ve ark.⁷¹ tarafından yapılan 50 hastanın alındığı çalışmada benzer şekilde sarkoidozlu olgularda global longitudinal strain değeri düşük ($p<0,05$) radial apikal strain ve apikal torsiyon değerleri daha düşük, bazal rotasyon değerleri ise benzer bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise global longitudinal strain değeri düşük ($p=0,012$), radial strain değeri ise istatistiksel olarak benzer ($p=0,096$) ve bu çalışmalarla uyumlu bulunmuştur.

Kaderli ve ark.⁶² tarafından yapılan 55 evre I/II sarkoidoz hastasının alındığı çalışmada hastalarında sol ventrikül MPI sarkoidozlu olgularda daha yüksek saptanırken ($p=0,021$) sağ ventrikül MPI sağlıklı gönüllülerle benzer bulunmuştur ($p>0,05$). Bu bulgular bizim çalışmamızın verileri ile uyumludur. Sol ventrikül MPI'da bozulma görüldüğü halde sağ ventrikül MPI'da değişme olmaması sarkoidozun daha nadir olarak sağ ventrikül miyokardını tutması ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Sol ventrikül diyastolik fonksiyonları açısından bu çalışmada iki hasta grubu arasında E/A değeri açısından anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$). Bizim çalışmamızda ise E/A değeri

ortalaması hasta grubunda düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,096$). Fakat doku Doppler incelemesinde İVGZ değeri daha yüksek ve strain görüntüleme diyastolik E ve A strain rate değerleri anlamlı olarak daha düşük bulunması diyastolik disfonksiyon açısından anlamlı bulunmuştur.

Sonuç olarak sarkoidozda kardiyak tutulumla bağlı mortalite ve morbidite klinik pratikte azımsanmayacak derecede sık görülmektedir. Subklinik kardiyomiyopatinin tespitinde PET ve MRG anahtar görüntüleme yöntemleri olmasına karşın bu tetkiklerin maliyeti yüksek ve klinik pratikte yaygın uygulanabilirliği düşüktür. MPI ve strain görüntülemenin, sarkoidoza bağlı kardiyomiyopatinin tespitinde kullanılabilirliği gösterilmiştir. Strain görüntüleme özellikle longitudinal strain değerlerinde bozulma ve sol ventrikül MPI'da artma, erken dönemde ileri görüntüleme tetkiklerinde tespit edilebildiği halde konvansiyonel ekokardiyografi görüntüleme bulgu vermeyebilen kardiyak sarkoidoz tanısında yol gösterici olabilir.

Erken evrede strain görüntüleme ve MPI incelemeleri ile subklinik miyokardiyal disfonksiyonun tespit edilmesi, hastalığın seyrine olumlu katkıda bulunabilir. Ancak bunun geniş hasta gruplarında, uzun dönemli takip edilerek sınanması gerekmektedir.

KISITLAMALAR

Bu çalışma belirli kısıtlılıklara sahiptir. Kardiyak hastalık risk faktörü olan komorbiditeleri olan hastalar, ileri evre sarkoidoz vakaları, ekokardiyografide hafif kapak yetersizliği dışındaki tüm kapak patolojisine sahip hastalar ve evre I diyastolik disfonksiyon dışında diyastolik fonksiyon bozukluğu tespit edilen hastalar, fonksiyonel kapasitesi kısıtlı ve kardiyak hastalık düşündüren semptom bildiren hastalar dışlandığından kısıtlı sayıda hasta çalışmaya alınabilmiştir. Sarkoidozun kardiyak tutulumunu değerlendirebilecek altın standard bir tetkikle hastalar değerlendirilemediğinden elde edilen bulguların ne kadarının doğrudan kardiyak tutulum ile ilişkili olduğu tespit edilememiştir.

6. KAYNAKLAR

1. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation* 2013;128:e240-327.
2. Fonarow GC, Stough WG, Abraham WT, et al. Characteristics, treatments, and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure: a report from the OPTIMIZE-HF Registry. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:768–77.
3. Aggeli C, et al. Myocardial mechanics for the early detection of cardiac sarcoidosis, *Int J Cardiol* 2013;168:4820-1.
4. Bhuiyan T, Maurer MS. Heart failure with preserved ejection fraction: persistent diagnosis, therapeutic enigma. *Curr Cardiovasc Risk Rep.* 2011;5:440–9.
5. Enar R.(2010) *Kanıtı Dayalı Kalp Yetersizliği Kitabı (İkinci Baskı) Çapa, İstanbul Nobel Tıp Kitabevi;3-12.*
6. Berne RM, Levy MN. *Cardiovascular physiology.* Mosby. 1997, p.55-74.
7. Buckberg, Hoffman JIE, Mahajan A, et al. Cardiac mechanics Revisited: The relationship of cardiac architecture to ventricular function. *Circulation* 2008;118: 2571-87.
8. Lorenz CH, Pastorek JS, Bundy JM. Delineation of normal human left ventricular twist throughout systole by tagged cine. *J Cardiovasc Magn Reson* 2000;2:97–108.
9. Notomi Y, Martin-Miklovic MG, Oryszak SJ, et al. Enhanced ventricular untwisting during exercise: A mechanistic manifestation of elastic recoil described by Doppler tissue imaging. *Circulation* 2006;113: 2524 –33.
10. Jung B, Markl M, Foll D, et al. Investigating myocardial motion by MRI using tissue phase mapping. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2006;29(suppl 1):S150–7.

11. Rademakers FE, Buchalter MB, Rogers WJ, et al. Dissociation between left ventricular untwisting and filling: accentuation by catecholamines. *Circulation* 1992;85: 1572–81.
12. Ingels NB Jr. Myocardial fiber architecture and left ventricular function. *Technol Health Care* 1997;5:45–52.
13. Ingels NB, Hansen D, Daughters GT II, et al. Relation between longitudinal, circumferential, and oblique shortening and torsional deformation in the left ventricle of the transplanted human heart. *Circ Res* 1989;64:915–27.
14. Sallin EA. Fiber orientation and ejection fraction in the human ventricle. *Biophys J* 1969;9:954–64.
15. Buckberg GD, Mahajan A, Jung B, et al. MRI myocardial motion and fiber tracking: a confirmation of knowledge from different imaging modalities. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006;29(suppl 1):S165–72.
16. Michael R. Zile Myocardial Stiffness in Patients With Heart Failure and a Preserved Ejection Fraction: Contributions of Collagen and Titin Circulation. *Circulation* 2015;131:1247-59.
17. Sopol MJ, Rosin NL, Timothy DG, et al. Myocardial fibrosis in response to Angiotensin II is preceded by the recruitment of mesenchymal progenitor cells. *Lab Invest* 2011; 91:565–78.
18. Mor-Avi V et al. Current and Evolving Echocardiographic Techniques for the Quantitative Evaluation of Cardiac Mechanics: ASE/EAE Consensus Statement on Methodology and Indications Endorsed by the Japanese Society of Echocardiography, *European Journal of Echocardiography* 2011;12:167–205.
19. David Halliday, Robert Resnick (2010) *Physics, Volume 1*. New York,USA John Wiley & Sons;167–72.
20. Voigt JU. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography. Consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2015;28:183-93.

21. Sutherland GR, Hatle L, Claus P, D'hooge J, Bijnens BH. (2006) Doppler Myocardial imaging—a textbook. Hasselt, Belgium: BSWK;167–7 .
22. Camm AJ, Luscher TF, Serruys PW. (2009) The ESC textbook of cardiovascular medicine. Oxford, UK: Oxford University Press;99 –147.
23. Leitman M, Lysyansky P, Sidenko S, et al. Two- dimensional strain—a novel software for real-time quantitative echocardiographic assessment of myocardial function. *J Am Soc Echocardiogr* 2004;17:1021–9.
24. Pirat B, Khoury DS, Hartley CJ, et al. A novel feature- tracking echocardiographic method for the quantitation of regional myocardial function: validation in an animal model of ischemia reperfusion. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:651–9.
25. Gjesdal O, Hopp E, Vartdal T, et al. Global longitudinal strain measured by two-dimensional speckle tracking echocardiography is closely related to myocardial infarct size in chronic ischaemic heart disease. *Clin Sci (Lond)* 2007;113:287–96.
26. Nesser HJ, Mor-Avi V, Gorissen W, et al. Quantification of left ventricular volumes using three- dimensional echo- cardiographic speckle tracking: comparison with MRI. *Eur Heart J* 2009;30:1565– 73.
27. de Isla LP, Balcones DV, Fernandez-Golfin C, et al. Three-dimensional-wall motion tracking: a new and faster tool for myocardial strain assessment: comparison with two-dimensional-wall motion tracking. *J Am Soc Echocardiogr* 2009;22:325–30.
28. Tanaka H, Hara H, Saba S, et al. Usefulness of three-dimensional speckle tracking strain to quantify dyssynchrony and the site of latest mechanical activation. *Am J Cardiol* 2010;105:235–42.
29. Padilla ML, Schilero GJ, Teirstein AS. Donor-acquired sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2002;19:18-24.
30. Hills SE, Parkes SA, Baker SB. Epidemiology of sarcoidosis in the Isle of Man 2: Evidence for space-time clustering. *Thorax* 1987;42:427-30.
31. James DG, Neville E, Siltzbach LE. A worldwide review of sarcoidosis. *Ann N Y Acad Sci* 1976;278:321-34.

32. Hosoda Y, Sasagawa S, Yasuda N. Epidemiology of sarcoidosis: New frontiers to explore. *Curr Opin Pulm Med* 2002;8:424-8.
33. Joseph P, Lynch III, Hwang J. Cardiac involvement in sarcoidosis: evolving concepts in diagnosis and treatment. *Semin Respir Crit Care Med* 2014;6:372–90.
34. Henke CE, Henke G, Elveback LR, et al. The epidemiology of sarcoidosis in Rochester, Minnesota. A population-based study of incidence and survival. *Am J Epidemiol* 1986;123:840-5.
35. Hillerdal G, Nou E, Osterman K, et al. Sarcoidosis: Epidemiology and prognosis. A 15-year European study. *Am Rev Respir Dis* 1984;130:29-32.
36. Judson MA, Baughman RP, Thompson BW, et al. Two year prognosis of sarcoidosis: The ACCESS experience. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2003;20:204-11.
37. Culver DA. Diagnosing sarcoidosis. *Curr Opin Pulm Med* 2015;21:499-509.
38. Moller DR. Cells and cytokines involved in the pathogenesis of sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1999;16:24-31.
39. Berlin M, Fogdell-Hahn A, Olerup O, et al. HLA-DR predicts the prognosis in Scandinavian patients with pulmonary sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:1601-5.
40. Drake WP, Newman LS. Mycobacterial antigens may be important in sarcoidosis pathogenesis. *Curr Opin Pulm Med* 2006;12:359-63.
41. Song Z, Marzilli L, Greenlee BM, et al. Mycobacterial catalase-peroxidase is a tissue antigen and target of the adaptive immune response in systemic sarcoidosis. *J Exp Med* 2005;201:755-67.
42. Ishige I, Usui Y, Takemura T, et al. Quantitative PCR of mycobacterial and propionibacterial DNA in lymph nodes of Japanese patients with sarcoidosis. *Lancet* 1999;354:120-3.
43. Hunninghake GW, Costabel U, Ando M, et al. ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. American Thoracic Society/European Respiratory Society/World Association of Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1999;16:149-73.

44. Sharma OP. Cutaneous sarcoidosis. Clinical features and management. *Chest* 1972;61:320-5.
45. Kataria YP, Whitcomb ME. Splenomegaly in sarcoidosis. *Arch Intern Med* 1980;140:35-7.
46. Ohara K, Okubo A, Kamata K, et al. Transbronchial lung biopsy in the diagnosis of suspected ocular sarcoidosis. *Arch Ophthalmol* 1993;111:642-4.
47. Baughman RP. Methotrexate for sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1998;15:147-9.
48. Baughman RP, Winget DB, Lower EE. Methotrexate is steroid sparing in acute sarcoidosis: Results of a double blind, randomized trial. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2000;17:60-6.
49. Pacheco Y, Marechal C, Marechal F, et al. Azathioprine treatment of chronic pulmonary sarcoidosis. *Sarcoidosis* 1985;2:107-13.
50. Baughman RP, Lower EE. Leflunomide for chronic sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2004;21:43-8.
51. Baughman RP, Lower EE. Infliximab for refractory sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2001;18:70-4.
52. Baughman RP, Drent M, Kavuru M, et al. Infliximab therapy in patients with chronic sarcoidosis and pulmonary involvement. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:795-802.
53. Matsui Y, Iwai K, Tachibana T, et al. Clinicopathological study on fatal myocardial sarcoidosis. *Ann N Y Acad Sci* 1976;278:455-69.
54. Fleming HA. Sarcoid heart disease. *Br Heart J* 1974;36:54-68.
55. Bargout R, et al. Sarcoid heart disease: Clinical course and treatment. *Int J Cardiol* 2004;97:173-82.
56. Furushima H, Chinushi M, Sugiura H, et al. Ventricular tachyarrhythmia associated with cardiac sarcoidosis: its mechanisms and outcome. *Clin Cardiol* 2004;27:217-22.

57. Roberts WC, McAllister HA, Ferrans VJ. Sarcoidosis of the heart. A clinicopathologic study of 35 necropsy patients (group I) and review of 78 previously described necropsy patients (group II). *Am J Med* 1977;63:86-108.
58. Yazaki Y, Isobe M, Hiramitsu S, et al. Comparison of clinical features and prognosis of cardiac sarcoidosis and idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1998;15:537-40.
59. Shorr AF, Davies DB, Nathan SD. Predicting mortality in patients with sarcoidosis awaiting lung transplantation. *Chest* 2003;124:922-8.
60. Handa T, Uozato H, Higa R, et al. Incidence of pulmonary hypertension and its clinical relevance in patients with sarcoidosis. *Chest* 2006;129:1246-52.
61. Dubrey SW, Falk RH. Diagnosis and management of cardiac sarcoidosis. *Prog Cardiovasc Dis* 2010;52:336-46.
62. Aydin Kaderli A, Gullulu S, Coskun F, et al. Impaired left ventricular systolic and diastolic functions in patients with early grade pulmonary sarcoidosis. *Eur J Echocardiogr* 2010;11:809-13.
63. Ono M, Tanabe K, Asanuma T, et al. Doppler echocardiography-derived index of myocardial performance (TEI index): Comparison with brain natriuretic peptide levels in various heart disease. *Jpn Circ J* 2001;65:637-42.
64. Bruch C, Schmermund A, Dagues N, et al. Tei-Index in coronary artery disease-validation in patients with overall cardiac and isolated diastolic dysfunction. *Z Kardiol* 2002;91:472-80.
65. Yilmaz R, Gencer M, Ceylan E, et al. Impact of chronic obstructive pulmonary disease with pulmonary hypertension on both left ventricular systolic and diastolic performance. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18:873-81.
66. IMayock RL, Bertrand P, Morrison CE. Manifestations of sarcoidosis. *Am J Med* 1963;35:67-89.
67. Vignaux O, Dhote R, Duboc D, et al. Clinical significance of myocardial magnetic resonance abnormalities in patients with sarcoidosis: a 1-year follow-up study. *Chest* 2002;122:1895-901.

68. Bargout R, Kelly RF. Sarcoid heart disease: clinical course and treatment. *Int J Cardiol* 2004;97:173–82.
69. Lo A, Foder K, Martin P, et al. Response to steroid therapy in cardiac sarcoidosis: Insights from myocardial strain. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2012;13:E3.
70. Kaya MG. Myocardial performance index for detection of subclinical abnormalities in patients with sarcoidosis *J Thorac Dis* 2014;6:429-37.
71. Değirmenci H. Myocardial deformation and total atrial conduction time in the prediction of cardiac involvement in patients with pulmonary sarcoidosis. *Intractable Rare Dis Res* 2015;4:170-80.
72. Nakano S. Improved myocardial strain measured by strain-encoded magnetic resonance imaging in a patient with cardiac sarcoidosis. *Can J Cardiol* 2013;29:1531-4.
73. Perry A, Vuitch F. Causes of death in patients with sarcoidosis. A morphologic study of 38 autopsies with clinicopathologic correlations. *Arch Pathol Lab Med* 1995;119:167–72.
74. Roberts WC, McAllister HA, Ferrans VJ. Sarcoidosis of the heart: A clinicopathologic study of 35 necropsy patients (group I) and review of 78 previously described necropsy patients (group II). *Am J Med* 1977;63:86–108.
75. Silverman KJ, Hutchins GM, Bulkley BH. Cardiac sarcoid: A clinicopathologic study of 84 unselected patients with systemic sarcoidosis. *Circulation* 1978;58:1204–11.
76. Ayyala US, Nair AP, Padilla ML. Cardiac sarcoidosis. *Clin Chest Med.* 2008; 29:493–508.
77. Perry A, Vuitch F. Causes of death in patients with sarcoidosis. A morphologic study of 38 autopsies with clinicopathologic correlations. *Arch Pathol Lab Med* 1995;119:167-72.
78. Longcope WT, Freiman DG. A study of sarcoidosis; based on a combined investigation of 160 cases including 30 autopsies from The Johns Hopkins Hospital and Massachusetts General Hospital. *Medicine (Baltimore)* 1952;31:1-132.
79. Hamzeh NY, Wamboldt FS, Weinberger HD. Management of cardiac sarcoidosis in the United States: A Delphi study. *Chest* 2012;141:154–62.

80. Matsui Y, Iwai K, Tachibana T, et al. Clinicopathological study of fatal myocardial sarcoidosis. *Ann N Y Acad Sci* 1976;278:455-69.
81. Iwai K, Sekiguti M, Hosoda Y, et al. Racial difference in cardiac sarcoidosis incidence observed at autopsy. *Sarcoidosis* 1994;11:26-31.
82. Sekiguchi M, Numao Y, Imai M, et al. Clinical and histopathological profile of sarcoidosis of the heart and acute idiopathic myocarditis. Concepts through a study employing endomyocardial biopsy. *Jpn Circ J* 1980;44:249-63.
83. Tachibana T, Ohmori F, Ueda E. Clinical study on cardiac sarcoidosis. *Ann N Y Acad Sci* 1986;465:530-42.
84. Gideon NM, Mannino DM. Sarcoidosis mortality in the United States 1979-1991: An analysis of multiple-cause mortality data. *Am J Med* 1996;100:423-7.
85. Takashige N, Naruse TK, Matsumori A, et al. Genetic polymorphisms at the tumour necrosis factor loci (TNFA and TNFB) in cardiac sarcoidosis. *Tissue Antigens* 1999;54:191-3.
86. Valentonyte R, Hampe J. Sarcoidosis is associated with a truncating splice site mutation in BTNL2. *Nat Genet* 2005;37:357-64.
87. Naruse TK, Matsuzawa Y, Ota M, et al. HLA-DQB1*0601 is primarily associated with the susceptibility to cardiac sarcoidosis. *Tissue Antigens* 2000;56:52-7.
88. Tavora F, Cresswell N. Comparison of necropsy findings in patients with sarcoidosis dying suddenly from cardiac sarcoidosis versus dying suddenly from other causes. *Am J Cardiol* 2009;104:571-7.
89. Lynch JP, Hwang J. Cardiac Involvement in Sarcoidosis: Evolving Concepts in Diagnosis and Treatment. *Semin Respir Crit Care Med* 2014;35:372-90.
90. Kinney EL, Jackson GL, Reeves WC, et al. Thallium-scan myocardial defects and echocardiographic abnormalities in patients with sarcoidosis without clinical cardiac dysfunction. An analysis of 44 patients. *Am J Med* 1980;68:497-503.
91. Tellier P, Paycha F, Antony I. Reversibility by dipyridamole of thallium-201 myocardial scan defects in patients with sarcoidosis. *Am J Med* 1988;85:189-93.

92. Bulkley BH, Rouleau JR. The use of 201 thallium for myocardial perfusion imaging in sarcoid heart disease. *Chest* 1977;72:27-32.
93. Okayama K, Kurata C. Diagnostic and prognostic value of myocardial scintigraphy with thallium-201 and gallium-67 in cardiac sarcoidosis. *Chest* 1995;107:330-4.
94. Le Guludec D, Menad F. Myocardial sarcoidosis. Clinical value of technetium-99m sestamibi tomoscintigraphy. *Chest* 1994;106:1675-82.
95. Yamagishi H, Shirai N, Takagi M, et al. Identification of cardiac sarcoidosis with (13)N-NH(3)/(18)F-FDG PET. *J Nucl Med* 2003;44:1030–6.
96. Okumura W, Iwasaki T, Ueda T, et al. Usefulness of 18F-FDG PET for diagnosis of cardiac sarcoidosis. *Jpn J Nucl Med* 1999;36:341–8.
97. Ishimaru S, Tsujino I, Takei T, et al. Focal uptake on 18F-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography images indicates cardiac involvement of sarcoidosis. *Eur Heart J* 2005;26:1538–43.
98. Nishiyama Y, Yamamoto Y, Fukunaga K, et al. Comparative evaluation of 18F-FDG PET and 67Ga scintigraphy in patients with sarcoidosis. *J Nucl Med* 2006;47:1571–6.
99. Ohira H, Tsujino I, Ishimaru S, et al. Myocardial imaging with 18F-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography and magnetic resonance imaging in sarcoidosis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35:933–41.
100. Langah R, Spicer K, Gebregziabher M, et al. Effectiveness of prolonged fasting 18f-FDG PET-CT in the detection of cardiac sarcoidosis. *J Nucl Cardiol.* 2009;16:801–10.
101. Youssef G, Leung E, Mylonas I, et al. The use of 18F-FDG PET in the diagnosis of cardiac sarcoidosis: a systematic review and meta-analysis including the Ontario experience. *J Nucl Med* 2012;53:241–8.
102. Shimada T. Diagnosis of cardiac sarcoidosis and evaluation of the effects of steroid therapy by gadolinium-DTPA-enhanced magnetic resonance imaging. *Am J Med* 2001;110:520-7.
103. Vignaux O. Detection of myocardial involvement in patients with sarcoidosis applying T2-weighted, contrast-enhanced, and cine magnetic resonance imaging: initial results of a prospective study. *J Comput Assist Tomogr* 2002;26:762-7.

104. Smedema JP. Evaluation of the accuracy of gadolinium-enhanced cardiovascular magnetic resonance in the diagnosis of cardiac sarcoidosis. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1683-90.
105. Matthews R. Diagnosis and monitoring of cardiac sarcoidosis with delayed-enhanced MRI and 18F-FDG PET-CT. *J Nucl Cardiol* 2012;19:807-10.
106. Cheong BY. The utility of delayed-enhancement magnetic resonance imaging for identifying nonischemic myocardial fibrosis in asymptomatic patients with biopsy-proven systemic sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2009;26:39-46.
107. Ishibashi K, Takeda M, Yamahara Y. Clinical utility of a magnetic resonance-conditional pacemaker in a patient with cardiac sarcoidosis. *Intern Med* 2013;52:1341-5.
108. Sekiguchi M. Clinical and histopathological profile of sarcoidosis of the heart and acute idiopathic myocarditis. Concepts through a study employing endomyocardial biopsy. *Jpn Circ J* 1980;44:249-63.
109. Kandolin R. Diagnosing isolated cardiac sarcoidosis. *J Intern Med* 2011;270:461-8.
110. Uemura A. Histologic diagnostic rate of cardiac sarcoidosis: Evaluation of endomyocardial biopsies. *Am Heart J* 1999;138:299-302.
111. Tei C, Dujardin KS, Hodge DO, et al. Doppler index combining systolic and diastolic myocardial performance: Clinical value in cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:658-64.
112. Dujardin KS, Tei C, Yeo TC, et al. Prognostic value of a doppler index combining systolic and diastolic performance in idiopathic-dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1998;82:1071-6.
113. Tekten T. Value of measuring myocardial performance index by tissue Doppler echocardiography in normal and diseased heart. *Jpn Heart J* 2003;44:403-16.
114. Inuzuka R. Influence of Cardiac Function and Loading Conditions on the Myocardial Performance Index - Theoretical Analysis Based on a Mathematical Model. *Circ J* 2015;80:148-56.

115. Bader K. (2002). Akut miyokard infarktüsü sonrası miyokard performans indeksinin sol ventrikül dilatasyonu ve kardiyak mortalite ile ilişkisi. (Yayımlanmamış uzmanlık tezi) İstanbul Üniversitesi/Kardiyoloji Enstitüsü, İstanbul
116. Erkan H. (2006). Akut miyokard infarktüsünde komplikasyonların Tei indeksi ile ilişkisi. (Yayımlanmamış uzmanlık tezi). İstanbul Üniversitesi/Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul
117. Ertunç V. (2002). PTCA yapılan hastalarda sol ventrikül duvar hareketlerinin işlem öncesi ve sonrası ekokardiyografi ve doku doppler ile değerlendirilmesi. (Yayımlanmamış uzmanlık tezi) İstanbul Üniversitesi/Kardiyoloji Enstitüsü, İstanbul
118. Erkmen SM. (2009). Kemoterapi alan hastalarda kemoterapi öncesi ve sonrasında sol ventrikül fonksiyonlarının doku Doppler ekokardiyografi ve miyokard performans indeksi ile değerlendirilmesi. (Yayımlanmamış uzmanlık tezi) İstanbul Üniversitesi/Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul
119. Smiseth OA, Torp H, Opdahl A, et al. Myocardial strain imaging: how useful is it in clinical decision making? Eur Heart J 2015 (baskıda).
120. Heimdal A, Stoylen A, Torp H, et al. Real-time strain rate imaging of the left ventricle by ultrasound. J Am Soc Echocardiogr 1998;11:1013–9.
121. Urheim S, Edvardsen T, Torp H, et al. Myocardial strain by Doppler echocardiography. Validation of a new method to quantify regional myocardial function. Circulation 2000;102:1158 –64.
122. Kalam K, Otahal P, Marwick TH. Prognostic implications of global LV dysfunction: a systematic review and meta-analysis of global longitudinal strain and ejection fraction. Heart 2014;100:1673–80.
123. Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, et al. 2011 ACCF/AHA guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy: Executive summary: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2011;124:2761–96.
124. Saberniak J, Hasselberg NE, Borgquist R, et al. Vigorous physical activity impairs myocardial function in patients with arrhythmogenic right ventricular

- cardiomyopathy and in mutation positive family members. *Eur J Heart Fail* 2014;16:1337–44.
125. Sarvari SI, Haugaa KH, Anfinsen OG, et al. Right ventricular mechanical dispersion is related to malignant arrhythmias: a study of patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and subclinical right ventricular dysfunction. *Eur Heart J* 2011;32:1089–96.
 126. Thavendiranathan P, Poulin F, Lim KD, et al. Use of myocardial strain imaging by echocardiography for the early detection of cardiotoxicity in patients during and after cancer chemotherapy: A systematic review. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2751–68.
 127. Marechaux S, Guiot A, Castel AL, et al. Relationship between two-dimensional speckle-tracking septal strain and response to cardiac resynchronization therapy in patients with left ventricular dysfunction and left bundle branch block: A prospective pilot study. *J Am Soc Echocardiogr* 2014;27:501–4.
 128. Tigen K, Early detection of biventricular and atrial mechanical dysfunction using two-dimensional speckle tracking echocardiography in patients with sarcoidosis *Lung* 2015;193:669-75.
 129. Kul S, Diagnostic value of strain echocardiography, Galectin-3, and Tenascin-C levels for the identification of patients with pulmonary and cardiac sarcoidosis. *Lung* 2014;192:533–42.
 130. Kaşıkçıoğlu H, The effect of acute myocardial infarction on right ventricular functions. *Arch Turk Soc Cardiol* 2006;34:275-83.