

Sistemik lupus eritematozusta pulmoner arter sertliğinde artma ve sağ ventrikül fonksiyonu ile ilişkisi

Increased pulmonary artery stiffness and its relation to right ventricular function in patients with systemic lupus erythematosus

Dr. Dursun Duman,¹ Dr. Seval Masatlıoğlu,² Dr. Refik Demirtunç,³ Dr. Bilgehan Karadağ⁴

Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ¹Kardiyoloji Bölümü, ²Romatoloji Bölümü, ³Dahiliye Kliniği, İstanbul; ⁴İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Amaç: Pulmoner hipertansiyon ve sağ ventrikül (SV) disfonksiyonu sistemik lupus eritematozusun (SLE) ciddi komplikasyonlarıdır. Sağ ventrikül disfonksiyonu gelişmesinde pulmoner arter sertliğinin (PAS) rolü bilinmemektedir. Bu çalışmada kardiyovasküler açıdan asemptomatik SLE hastalarında PAS ile SV fonksiyonu arasındaki ilişki araştırıldı.

Çalışma planı: Çalışmada, SLE tanısı konan 32 hasta (30 erkek, 2 kadın; ort. yaş 34±9) ve yaş ve cinsiyet uyumlu 30 sağlıklı kontrol (28 erkek, 2 kadın; ort. yaş 36±5) ekokardiyografi ile değerlendirildi. Pulmoner arter sertliği, Doppler ekokardiyografide pulmoner akım maksimal sapma sıklığının hızlanma zamanına bölünmesi ile hesaplandı. Sağ ventrikül fonksiyonunun değerlendirilmesi için, Doppler ekokardiyografide izovolumetrik kasılma ve gevşeme zamanı toplamının, ejeksiyon zamanına bölünmesi ile SV miyokard performans indeksi (MPI-Tei indeksi) hesaplandı. Ayrıca, ikiboyutlu ekokardiyografide alınan M-mode traselerden triküspid annuler pik sistolik esneme (TAPSE) mesafesi hesaplandı.

Bulgular: Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, SLE grubunda PAS (p=0.004) ve SV MPI (p=0.001) anlamlı derecede yüksek, TAPSE değeri (p=0.001) ise düşük bulundu. Tek değişkenli korelasyon analizinde, SV MPI ile PAS (r=0.60, p=0.001), yaş (r=0.48, p=0.003), SLE süresi (r=0.51, p=0.002) ve pulmoner arter sistolik basıncı (r=0.36, p=0.03) arasında anlamlı ilişki saptandı. Çokdeğişkenli lineer regresyon analizinde PAS (%95 GA 0.002-0.005; p=0.001) ve SLE süresinin (%95 GA 0.001-0.004; p=0.004) SV MPI ile kuvvetli ilişki gösterdiği görüldü. Ayrıca, TAPSE ile SV MPI arasında kuvvetli negatif ilişki saptandı (r=-0.48, p=0.005). Yirmi dört hastada sağ ventrikül fonksiyonu normal (TAPSE ≥17 mm) bulundu. Sağ ventrikül disfonksiyonu saptanan sekiz hastada (TAPSE <17 mm) SV MPI (p=0.001), PAS (p=0.002), yaş (p=0.04) ve SLE süresi (p=0.004) anlamlı derecede farklılık gösterdi.

Sonuç: Bulgularımız, SLE'de PAS artışı ile SV fonksiyonunun bozulması arasında kuvvetli ilişki olduğunu göstermektedir.

Anahtar sözcükler: Ekokardiyografi, Doppler; hipertansiyon, pulmoner; lupus eritematozus, sistemik; pulmoner arter; vasküler direnç; ventrikül disfonksiyonu, sağ.

Objectives: Pulmonary hypertension and right ventricular (RV) dysfunction are severe complications of systemic lupus erythematosus (SLE). The role of increased pulmonary artery stiffness (PAS) has not been studied in RV dysfunction. We investigated the relationship between PAS and RV function in SLE patients without cardiovascular symptoms.

Study design: The study included 32 patients with SLE (30 males, 2 females; mean age 34±9 years) and 30 age- and sex-matched healthy controls (28 males, 2 females; mean age 36±5 years). All the subjects underwent echocardiographic examination. Using Doppler echocardiography, PAS was calculated by dividing maximal frequency shift of the pulmonary flow by the acceleration time. To assess RV function, RV myocardial performance index (MPI) was determined by the sum of isovolumetric contraction and relaxation times divided by the ejection time. In addition, tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) was measured on two-dimensional M-mode recordings.

Results: Compared to the control group, patients with SLE exhibited significantly higher PAS (p=0.004) and RV MPI (p=0.001), and lower TAPSE (p=0.001). In univariate correlation analysis, SV MPI was significantly correlated with PAS (r=0.60, p=0.001), age (r=0.48, p=0.003), SLE duration (r=0.51, p=0.002), and pulmonary artery systolic pressure (r=0.36, p=0.03). Multivariate linear regression analysis showed that PAS (95% CI 0.002-0.005; p=0.001) and SLE duration (95% CI 0.001-0.004; p=0.004) were independently associated with RV MPI. In addition, a significant inverse relationship was found between TAPSE and RV MPI (r=-0.48, p=0.005). Twenty-four SLE patients had normal RV function (TAPSE ≥17 mm). Eight patients with RV dysfunction (TAPSE <17 mm) had significantly different RV MPI (p=0.001), PAS (p=0.002), age (p=0.04), and SLE duration (p=0.004).

Conclusion: Our data suggest that increased PAS is strongly associated with the development of RV dysfunction in patients with SLE.

Key words: Echocardiography, Doppler; hypertension, pulmonary; lupus erythematosus, systemic; pulmonary artery; vascular resistance; ventricular dysfunction, right.

Geliş tarihi: 12.09.2007 Kabul tarihi: 07.01.2008

Yazışma adresi: Dr. Dursun Duman, Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Bölümü, 34717 Üsküdar, İstanbul. Tel: 0216 - 640 20 61 Faks: 0216 - 640 27 13 e-posta: drduman@excite.com

Sistemik lupus eritematozus (SLE) birçok organı tutan, büyük damarlarda vaskülitte seyreden otoimmün bir hastalıktır.^[1] Yapılan çalışmalarda, SLE'de yüksek oranda pulmoner hipertansiyon (PHT) ve sağ ventrikül fonksiyon bozukluğu geliştiği ve bu durumun SLE'de mortalite artışının önemli bir nedeni olduğu bildirilmiştir.^[2,3] Sistemik lupus eritematozusta PHT gelişme sıklığı %9-%14 arasında bildirilmiştir.^[2-4] Winslow ve ark.^[5] sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında SLE'li hastalarda pulmoner arter basıncının çok yüksek olduğunu ve beş yıllık takipte PHT gelişiminin %14'ten %43'e çıktığını bildirmişlerdir. Ayrıca, PHT gelişen SLE'li hastalarda iki yıllık mortalitenin %50'den fazla olduğu ve bu duruma sağ kalp yetersizliğinin de önemli katkı yaptığı belirtilmiştir.^[6,7]

Sistemik lupus eritematozusta kardiyovasküler hastalığın patofizyolojisinin çöketkenli olabileceği bildirilmekle birlikte, kesin neden bilinmemektedir. Kronik vasküler inflamasyonun ve buna bağlı olarak artan vasküler sertliğin kardiyovasküler hastalık oluşumunda önemli rol oynayabileceği belirtilmiştir.^[8] Bu hastalıkta oluşan immün kompleksler, arteriyel hasar oluşturarak ortamda özgül adhezyon moleküllerinin ve ayrıca aterosklerotik T-lenfosit, monosit ve makrofaj artışına neden olurlar.^[9] Gelişen akut faz yanıtı vasküler hastalık riskinin artmasına neden olur. Ayrıca, uzun süre düşük düzeyde akut faz reaktanlarına maruz kalmanın vasküler hasarla sonuçlandığı gösterilmiştir.^[10]

Selzer ve ark.^[11] SLE'li kadın hastalarda yaptığı bir çalışmada aort sertliğinin arttığı gösterilmiş ve bu artışın SLE'ye eşlik eden yüksek kardiyovasküler hastalık riskini açıklamada önemli olabileceği bildirilmiştir. Aort sertliğinde artma, sol ventrikül sistolik stresinde artışa, bu durum da kardiyak disfonksiyona neden olmaktadır.^[11,12] Diğer yandan, aort sertliği ve sol ventrikül miyokard fonksiyonları arasındaki etkileşime benzer şekilde, pulmoner arter kompliyansındaki azalmanın sağ ventrikül miyokard fonksiyonlarında da bozulmaya neden olabileceği bildirilmiştir.^[13] Ancak, SLE'li hastalarda pulmoner arter sertlik artışını ve bu artışın sağ kalp fonksiyonları üzerine etkisini araştıran çalışma bulunmamaktadır.

Sağ ventrikülün karmaşık yapısı ve asimetrik şekli nedeniyle sağ kalp fonksiyonlarının değerlendirilmesi oldukça zordur.^[14] Bu nedenle, geometrik olmayan miyokard performans indeksi (MPI-Tei indeksi) ya da triküspid annuler pik sistolik esneme (TAPSE) mesafesi gibi yöntemler geliştirilmiştir.^[15-17] Miyokard performans indeksi, Doppler ölçümü yapılarak hem sistolik

hem de diyastolik fonksiyonların birlikte değerlendirilmesine olanak sağlayan ve global ventrikül fonksiyonunu yansıtan noninvaziv bir yöntemdir.^[18,19] Sağ ve sol ventrikül global fonksiyonlarını değerlendirmede kullanılan bu yöntem, pulmoner hipertansiyon, kardiyomi-yopati ve kompleks doğuştan kalp hastalığı, obstrüktif uyku apnesi gibi birçok klinik durumda ventrikül fonksiyonlarını değerlendirilmede kullanılmış ve etkinliği ve güvenilirliği birçok çalışmada gösterilmiştir.^[19-23] Triküspid annuler pik sistolik hız mesafesi ölçümü, sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ile korelasyon gösteren; ayrıca, semptomatik kalp yetersizliği olan ve ejeksiyon fraksiyonu düşük hastalarda prognostik değeri olduğu gösterilen bir yöntemdir.^[16,24]

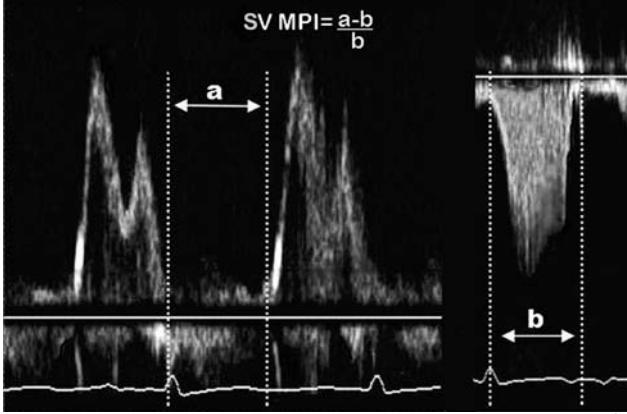
Pulmoner arter sertliği (PAS), pulmoner arterden alınan Doppler akım trasesinde, maksimal sistolik sapma sıklığının hızlanma zamanına bölünmesiyle hesaplanabilir. Bu noninvaziv yöntemin PAS'yi belirlemedeki geçerliliği daha önce Görgülü ve ark.^[25,26] tarafından gösterilmiştir.

Bu çalışmada SLE'li hastalarda Doppler ekokardiyografi yöntemi kullanılarak PAS ve MPI'nin ölçülmesi ve PAS ile sağ kalp fonksiyonları arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlandı.

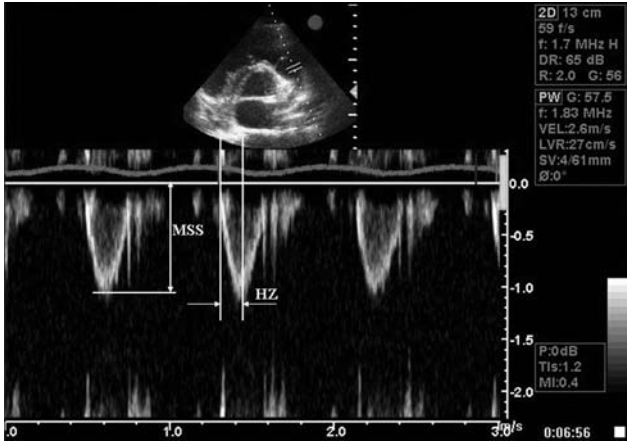
HASTALAR VE YÖNTEMLER

Çalışmaya Amerikan Romatizma Birliği'nin gözden geçirilmiş sınıflamasına göre^[27] en az dört tanı ölçütünün varlığıyla SLE tanısı konan 32 hasta (30 erkek, 2 kadın) ve yaş ve cinsiyet uyumlu sağlıklı 30 kişi (28 erkek, 2 kadın) alındı. Çalışma dışı tutulma ölçütleri şunlardı: Miyokard infarktüsü öyküsü, ekokardiyografik incelemede bölgesel duvar hareket bozukluğu saptanması, koroner anjiyografi ve/veya eforlu EKG ya da miyokard perfüzyon sintigrafisi gibi stres testi yapılarak koroner arter hastalığı tanısı konması, orta ya da ağır derecede sol taraf kapak hastalığı, ekokardiyografik incelemede ejeksiyon fraksiyonunun <%60 saptanması, efor kapasitesinin New York Kalp Birliği sınıflamasına göre evre ≥ 2 olması, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, pulmoner tromboemboli öyküsü, sigara kullanımı, hipertansiyon tanısı ya da antihipertansif ilaç kullanımı, dilate kardiyomiopati, atriyal fibrilasyon, sağ ya da sol dal bloku (komplet ya da inkomplet), gebelik, böbrek yetersizliği (serum kreatinin düzeyi >1.6 mg/dl). Çalışma için lokal etik kurulu onayı alındı. Her hastaya ve kontrol grubu bireylerine araştırmanın amacı ve kapsamı hakkında ayrıntılı bilgi verildi ve katılım için izinleri alındı.

Ekokardiyografik çalışma. Transtorasik ekokardiyografi, hasta ve kontrol grubunun klinik verile-



Şekil 1. Sağ ventrikül miyokard performans indeksi (SV MPI). “a” intervali atriyoventriküler kapaklardan mitral ya da triküspid kapağın kapanması ile açılması arasındaki süreyi (milisaniye); “b” intervali ise sol ya da sağ ventrikülün sistol sırasındaki ventriküler ejeksiyon zamanını (EZ) göstermektedir. MPI “a” ve “b” intervali farkının “b” intervaline bölünmesi ile hesaplanmaktadır.



Şekil 2. Pulmoner arter sertliği (PAS), sistolik maksimal sapma sıklığının (MSS) hızlanma zamanına (HZ) oranından hesaplanmıştır.

rinden habersiz bir kardiyoloji uzmanı tarafından Vivid 3 cihazıyla (General Electric Medical Systems, Milwaukee, Wisconsin, ABD) ve 2.5 MHz prob kullanılarak yapıldı. Kayıtlar hasta sol yan pozisyonda yatarak alındı. M-mod traseler 50 mm/sn hızında kaydedildi. Ekstrasistolik vuru öncesi ve sonrası görüntülerden kaçınılarak, ortalama altı vuru değerlendirmeye alındı. Kaydedilen görüntülerden en az üç ardışık ölçüm yapılarak bu ölçümlerin ortalaması alındı. Sağ ventrikül MPI, Şekil 1’de gösterildiği gibi, triküspid akımın başlangıcı ile bitişi arasındaki sağ ventrikül izovolümetrik kasılma zamanı (İKZ), izovolümetrik gevşeme zamanı (İGZ) ve ejeksiyon zamanı (EZ) ölçülerek hesaplandı. Sağ ventrikül EZ (“b” intervali), sağ ventrikül çıkış yolu trasesinin başlangıcı ile bitişi arasındaki mesafeden hesaplandı. Miyokard performans indeksi, İKZ ve İGZ toplamının ET’ye bölünmesiyle hesaplandı (a-b/b).^[28]

İkiboyutlu ve renkli Doppler akımı kullanılarak triküspid regürjitan jetinin en fazla alındığı açı belirlendikten sonra, devamlı akım Doppleri kullanılarak maksimal hız ve yoğunlukta dalga trasesi elde edildi.^[29] Sistolik transtriküspid basınç gradiyenti Bernoulli denklemi ($P = 4 \times V^2$, V; m/sn cinsinden maksimal regürjitan akım) kullanılarak hesaplandı. Sağ atriyum basıncı ise uzun eksen ksifoid altı görüntülemelerde vena kava çapları ölçülerek hesaplandı. Sağ atriyum basıncı, daha önce Kircher ve ark.^[30] tarafından tanımlandığı gibi, kaval respiratuvar indeks kullanılarak ölçüldü. Buna göre, kaval respiratuvar indeks %50’yi geçtiğinde sağ atriyum basıncı 5 mmHg olarak, indeksin %50’den az bulunması durumunda ise 15 mmHg olarak değerlendirildi. Pulmoner arter sistolik basıncı (PASB) ise transtriküspid gradiyenti ile hesaplanmış sağ atriyum basıncının toplamından elde edildi. Hasta grubunun %92’sinde, kontrol grubunun ise %82’sinde alınan triküspid regürjitasyon akımı ölçülebilir kalitede idi.

Sağ ventrikül fonksiyonu değerlendirmesinde MPI dışında alternatif bir yöntem olan TAPSE mesafesi ölçümü ikiboyutlu ekokardiyografi kılavuzluğunda alınan M-mod trasede hesaplandı.^[31] Ölçülen TAPSE değeri 17 mm ve üzerinde ise normal, 17 mm’den küçükse sağ ventrikül disfonksiyonu olarak kabul edildi.^[16]

Parasternal kısa eksen görüntülemelerde, pulmoner kapak annulusunun 1 cm distalinde olacak şekilde pulmoner arter içine odaklanan örnek hacimli pulse dalga Doppler trasesinden hızlanma zamanı hesaplandı. Maksimal sistolik sapma (MSS) sıklığının hızlanma zamanına (HZ) oranı (kHz/sn) PAS olarak değerlendirildi (Şekil 2). Solunum ve kardiyak sikluslarının ölçümler üzerine olası etkisini en aza indirmek için her parametre ardışık altı Doppler trasesinin ortalaması alınarak hesaplandı.^[32]

İstatistiksel değerlendirme. Sürekli değişkenler ortalama \pm standard sapma, soyut değişkenler ise mutlak ya da göreceli sıklık olarak hesaplandı. Sürekli değişkenlerin tek değişkenli karşılaştırması *unpaired* Student t-testi kullanılarak yapıldı. Soyut değişkenlerde ise ki-kare ya da Fisher *exact* testleri uygulandı. Pearson korelasyon analizi yapılarak sağ ventrikül MPI’nin, PAS, PASB, yaş, kalp hızı, beden kütle indeksi ve hastalık süresi gibi değişkenlerle ilişkisi değerlendirildi. Bu analizde *p* değeri ≤ 0.01 bulunan yaş, hastalık süresi ve PAS, çokdeğişkenli lineer regresyon analizine alınarak, %95 güven aralığında sağ ventrikül MPI’yi öngörmedeki rolleri değerlendirildi. Tüm karşılaştırmalar iki yönlü olarak yapıldı. $P < 0.05$

Tablo 1. Hasta ve kontrol gruplarının klinik ve ekokardiyografik verileri (Ort.±SS)

	SLE grubu (n=32)	Kontrol grubu (n=30)	p
Yaş	34±9	36±5	0.21
Beden kütle indeksi (kg/m ²)	25.5±4.1	24.8±3.3	0.4
Kalp hızı (atım/dakika)	81±17	77±15	0.31
Sistolik kan basıncı (mmHg)	119±14	120±12	1.0
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	78±7	79±9	0.9
Total kolesterol (mg/dl)	193.6±29.2a	178.0±36.7	0.06
Trigliserid (mg/dl)	173.4±84.4	141.5±75.1	0.1
HDL-kolesterol (mg/dl)	45.7±12.0	46.2±11.3	0.9
LDL-kolesterol (mg/dl)	113.2±33.2	103.7±31.7	0.2
Serum kreatinin (mg/dl)	6.3±1.9	6.7±1.8	0.5
Albumin (g/dl)	4.2±0.5a	4.3±0.4	0.8
Glukoz (mg/dl)	90±12	92±14	0.7
Lökosit sayısı (10 ⁹ /l)	5.7±2.2	5.8±2.3	0.8
Sağ ventrikül			
Ejeksiyon zamanı (msn)	282.7±26.3	303.3±27.2	0.003
İzovolümetrik kasılma+gevşeme zamanı	140.6±12.8	120.7±10.4	0.0001
Miyokard performans indeksi	0.50±0.06	0.40±0.05	0.0001
Triküspid annuler pik sistolik esneme (mm)	20.4±4.0	23.6±3.0	0.001
Pulmoner arter sertliği	27.2±10.1	19.7±9.9	0.004
Pulmoner arter sistolik basıncı* (mmHg)	33.9±9.0	25.4±5.7	0.0001

SLE: Sistemik lupus eritematozus; *Hasta grubunun %8'i, kontrol grubunun ise %18'sinde alınan triküspid regürjitasyon akımı ölçülebilir kalitede değildi.

değeri anlamlı kabul edildi. Değerlendirmeler SPSS (for Windows Version 10.0) istatistik programı kullanılarak yapıldı.

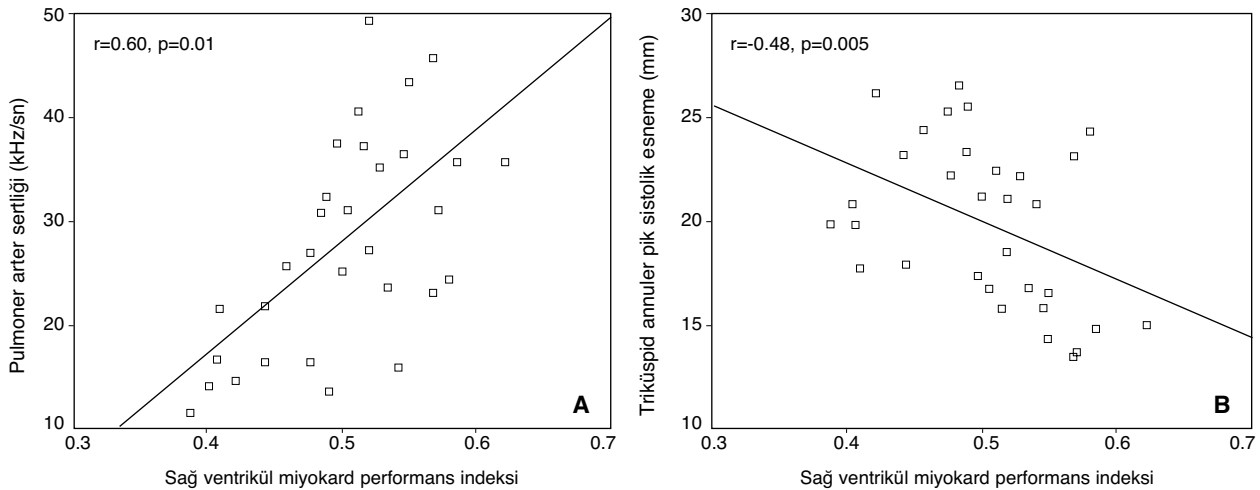
BULGULAR

Çalışmaya alınan 32 hastada SLE tanısı ölçütlerinin görülme sıklığı şöyleydi: Malar raş (%53), ışığa duyarlılık (%59), oral ülserler (%34), artrit (%63), serozit (%45), renal tutulum (%24), nörolojik tutulum (%10) ve hematolojik tutulum (%10).

Anti-dsDNA antikoru pozitifliği %68, antifosfolipid antikoru pozitifliği %10 oranında görüldü.

Ortalama SLE hastalık aktivite indeksi 2.7 bulundu. Son üç aylık dönemde steroid kullanma sıklığı %90, immüsupresif kullanma sıklığı ise %19 idi.

Hasta ve kontrol gruplarının klinik ve ekokardiyografik verileri Tablo 1'de özetlendi. Yaş, beden kütle indeksi, kalp hızı, sistolik ve diyastolik kan basıncı, serum lipid düzeyleri, serum kreatinin düzeyi, serum albumin düzeyi ve beyaz hücre sayısı gruplar arasında farklılık göstermedi. Hasta grubunda PAS, sağ ventrikül İKZ+İGZ, sağ ventrikül MPİ ve PASB'nin anlamlı derecede yüksek, sağ ventrikül EZ ve TAPSE değerinin ise düşük olduğu görüldü.



Şekil 3. Sağ ventrikül miyokard performans indeksi (A) pulmoner arter sertliği ile kuvvetli pozitif ilişki gösterirken, (B) triküspid kapak annuler pik sistolik esneme değeri ile anlamlı negatif ilişki gösterdi.

Tablo 2. Hasta grubunda sağ ventrikül miyocard performans indeksini belirlemede etkili olabilecek faktörlerin çok değişkenli analizi

	t	β	%95 güven aralığı	p
Yaş	1.3	0.19	-0.002; 0.008	0.21
Hastalık süresi (ay)	3.1	0.38	0.001; 0.004	0.004
Pulmoner arter sertliği	4.5	0.55	0.002; 0.005	0.001
Pulmoner arter sistolik basıncı	1.6	0.20	0.0001; 0.003	0.11

Sistemik lupus eritematozus grubunda yapılan tek değişkenli korelasyon analizinde, sağ ventrikül MPİ ile PAS ($r=0.60$, $p=0.001$) (Şekil 3a), yaş ($r=0.48$, $p=0.003$), hastalık süresi ($r=0.51$, $p=0.002$) ve PASB ($r=0.36$, $p=0.03$) arasında anlamlı ilişki saptandı. Ancak, C3, C4, hastalık aktivite skor indeksi, beyaz küre sayısı, kreatinin, beden kütle indeksi sağ ventrikül MPİ ile ilişkili bulunmadı. Tekdeğişkenli korelasyon analizinde p değeri ≤ 0.01 çıkan PAS, PASB, yaş ve hastalık süresi çokdeğişkenli lineer regresyon analizine alınarak sağ ventrikül MPİ'yi belirlemedeki rolleri değerlendirildi. Bu değerlendirmede PAS ve hastalık süresinin sağ ventrikül fonksiyonu ile kuvvetli ilişki gösterdiği görüldü (Tablo 2).

Sağ ventrikül global fonksiyonunu değerlendirmede MPİ dışında alternatif bir yöntem olan TAPSE ile sağ ventrikül MPİ arasında kuvvetli negatif ilişki saptandı ($r=-0.48$, $p=0.005$; Şekil 3b). Otuz iki hastanın 24'ünde sağ ventrikül fonksiyonu normal iken ($TAPSE \geq 17$ mm), sekizinde sağ ventrikül fonksiyonunun ($TAPSE < 17$ mm) bozulduğu izlendi. Sağ ventrikül disfonksiyonu saptanan hastalarda sağ ventrikül MPİ ve PAS değerleri daha yüksek bulundu (MPİ için sırasıyla 0.55 ± 0.04 ve 0.48 ± 0.05 , $p=0.001$; PAS için 36.0 ± 7.0 ve 24.4 ± 9.6 , $p=0.002$; Tablo 3). Yine TAPSE değeri < 17 mm olan grupta ortalama yaş daha yüksek ve hastalık süresi daha uzun idi. Bunların dışında

PASB, C3 ve C4 değeri, steroid ve/veya immünsupresif kullanımı, Raynaud fenomeni ve antikardiyolipin antikor düzeyi pozitiflik oranlarında gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 3).

TARTIŞMA

Bu çalışmada literatürde ilk kez SLE hastalarında ekokardiyografik yöntem kullanılarak PAS değerlendirilmiş ve ayrıca PAS ile sağ ventrikül fonksiyonu arasındaki ilişki araştırılmıştır. Sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, SLE'li hasta grubunda sağ ventrikül global fonksiyonunu yansıtan sağ ventrikül MPİ'nin ve bunun yanında PAS ve PASB'nin arttığı gösterilmiştir. Ayrıca, çokdeğişkenli lineer regresyon analizinde, PAS'nin yaş ve hastalık aktivite indeksi gibi değişkenlerden bağımsız olarak, sağ ventrikül fonksiyonlarındaki azalmayla önemli derecede ilişkili olduğu saptanmıştır.

Sistemik lupus eritematozusunda sağ ventrikül fonksiyonun bozulduğu daha önce yapılan çalışmalarda bildirilmiştir.^[6,7,33] Gin ve ark.^[33] kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, SLE'li hastalarda sağ ventrikül MPİ ve PASB'nin daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Çalışmamızda da, bu çalışmalarını destekler şekilde SLE'li hasta grubunda sağ ventrikül MPİ ve PASB değerleri daha yüksek bulunmuştur. Biz daha önceki çalışmalardan farklı olarak, bu hasta grubunda

Tablo 3. Hasta grubunda triküspid kapak annuler pik sistolik esneme (TAPSE) mesafesi için sınır değeri 17 mm'ye göre klinik ve ekokardiyografik bulguların karşılaştırılması

	TAPSE <17 mm (n=8)			TAPSE ≥ 17 mm (n=24)			p
	Sayı	Yüzde	Ort. \pm SS	Sayı	Yüzde	Ort. \pm SS	
Yaş			37.9 \pm 10.5			31.2 \pm 7.4	0.04
Hastalık süresi (Ay)			10.0 \pm 3.5			6.5 \pm 2.8	0.004
C3 g/l			0.95 \pm 2.60			0.93 \pm 2.30	0.7
C4 g/l			0.19 \pm 0.08			0.21 \pm 0.07	0.4
Raynaud fenomeni	2	25.0		4	16.7		0.8
Antikardiyolipin antikor pozitifliği	1	12.5		3	12.5		0.4
Sağ ventrikül miyocard performans indeksi			0.55 \pm 0.04			0.48 \pm 0.05	0.001
Pulmoner arter sertliği			36.0 \pm 7.0			24.4 \pm 9.6	0.002
Pulmoner arter sistolik basıncı (mmHg)			37.6 \pm 11.0			33.0 \pm 8.2	0.18
Tedavi (%)							
Steroid	7	87.5		22	91.7		0.8
Hidroksiklorokin	8	100.0		23	95.8		0.5
İmmünsupresif	2	25.0		4	16.7		0.3

sağ ventrikül fonksiyonlarını değerlendirmede MPI yanı sıra, literatürde ilk kez TAPSE'yi de kullandık. Sağ ventrikül fonksiyonlarını değerlendirmede TAPSE'nin basit, tekrarlanabilir, duyarlılığı ve özgüllüğü oldukça yüksek bir yöntem olduğu önceki çalışmalarda gösterilmiştir.^[16,32,34] Çalışmamızda SLE grubunda TAPSE değeri kontrol grubuna göre belirgin derecede düşük bulunmuştur. Ayrıca, TAPSE değeri sağ ventrikül global fonksiyonunu yansıtan sağ ventrikül MPI ile de yüksek derecede negatif ilişki göstermiştir ($r=-0.48$, $p=0.005$). Hasta grubunda elde edilen TAPSE değerleri, sağ ventrikül disfonksiyonu için sınır kabul edilen 17 mm'ye göre iki alt gruba ayrılarak tekrar değerlendirildiğinde, TAPSE değeri <17 mm olan hastalarda ($n=8$) PAS ve sağ ventrikül MPI değerlerinin TAPSE değeri ≥ 17 mm ($n=24$) olan hastalara göre belirgin derecede arttığı gösterilmiştir.

Yapılan çalışmalar, aort sertleşmesinin sol ventrikül disfonksiyonu gelişiminde önemli bir faktör olduğunu, aynı zamanda kardiyovasküler mortalite ve morbidite artışını öngörmeye bağımsız bir değişken olduğunu göstermiştir.^[35,36] Çalışmamızda ise aort elastisitesi ve sol ventrikül fonksiyonları arasındaki etkileşime benzer şekilde, SLE'li hastalarda sağ ventrikül global fonksiyonunun (sağ ventrikül MPI) bozulmasını öngörmeye PAS'nin bağımsız bir değişken olduğu (çokdeğişkenli analizde standardize edilmiş $\beta=0.55$, %95 güven aralığı 0.002-0.005, $p=0.001$) gösterilmiştir. Pulmoner arter kompliyansındaki azalmanın sağ ventrikül miyokard fonksiyonlarında bozulmaya neden olabileceği daha önce de bildirilmiş olmasına rağmen,^[13] yaptığımız bu çalışma SLE'de sağ ventrikül fonksiyonu ile PAS arasındaki ilişkiyi değerlendiren ilk çalışmadır.

Yapılan çalışmalar, ventrikül yüklenmesinde PAS'nin majör belirleyici olduğunu ve pulmoner kompliyansın sağ ventrikül yükünün sol kalbe iletilmesinde önemli rol oynadığını desteklemektedir.^[37] Santral damarlarda sertlik artışının, arteryel mekanikleri (pulsatil aşındırıcı baskı) ve akım dinamiklerini etkileyerek sağ ventrikülün her kasılmada ihtiyaç duyduğu enerji gereksinimini artırdığı, sonuç olarak ventrikül performansının kötüleştiği bildirilmiştir.^[38] Bu bulgular, SLE hasta grubunda PAS artışı ile sağ ventrikül disfonksiyonu gelişmesi arasındaki ilişkiyi açıklayabilir.

Miyokard performans indeksi, zaman aralıklarının birbirine oranı olduğu için sağ ventrikülün geometrik şeklinden etkilenmez ve kalp hızından bağımsızdır.^[39] Ayrıca, MPI'nin ventrikül fonksiyonu

değerlendiren invaziv ya da noninvaziv diğer yöntemlerle iyi korelasyon gösterdiği bildirilmiştir.^[40] Çocuk ve yetişkin hastalarda yapılan çalışmalarda, bu indeksin sağ ventrikül fonksiyonlarını kantitatif olarak değerlendirmede oldukça etkin olduğu gösterilmiştir.^[21] Daha da önemli olarak, MPI'nin çeşitli hastalıklarda erken dönem sağ ventrikül disfonksiyonunu göstermedeki klinik önemi ortaya konmuştur.^[21,39] Çalışma grubumuz bilinen ya da şüphe edilen kardiyovasküler hastalığı olmayan olgulardan oluştuğu için, SLE hasta grubunda gelişen subklinik sağ ventrikül disfonksiyonu ile PAS ilişkisini değerlendirmede TAPSE'nin değil MPI'nin kullanılması tercih edilmiştir.

Çalışmanın en önemli kısıtlılığı hasta sayısının az olmasıdır. Ancak, sağ ventrikül fonksiyonlarının bozulmasına neden olabilecek hastalık öyküsü ya da tanısı olan tüm hastaların (kronik obstrüktif akciğer hastalığı, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu <%60, önemli sol sistem kapak hastalığı, koroner arter hastalığı, vb.) çalışma dışı tutulması çalışmaya daha fazla hasta alınmasını güçleştirmiştir. Çalışmanın bir başka kısıtlılığı, sağ ventrikül fonksiyonlarını değerlendirmede altın standart olan sağ kalp kateterizasyonu yapılmaması ve bu fonksiyonların değerlendirilmesinde noninvaziv bir yöntem olan Doppler ekokardiyografinin kullanılmasıdır. Ancak, kardiyovasküler hastalık açısından asemptomatik olan bu hasta grubunda sağ kalp kateterizasyonunun invaziv bir işlem olarak potansiyel riskleri ve maliyeti göz önüne alınarak, noninvaziv bir yöntem olan ekokardiyografi tercih edilmiştir.

Sonuç olarak bulgularımız, SLE'li hastalarda PAS'nin, yaş ve hastalık aktivite indeksinden bağımsız olarak subklinik sağ ventrikül disfonksiyonu gelişmesinde önemli derecede rol oynadığını desteklemektedir. Bu durum, SLE'li hastalarda erken dönemde muhtemelen pulmoner arterde vasküler tutulumla bağlı olarak pulmoner arter sertliğinin arttığını ve bu artışın da subklinik sağ ventrikül disfonksiyonu gelişiminde rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Yine de, PAS ve sağ ventrikül fonksiyonu arasındaki ilişkiyi ve bu ilişkinin prognoz üzerine etkisini ortaya koyabilmek için, daha fazla sayıda hasta ve uzun süreli klinik takip içeren prospektif-kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Heinlen LD, McClain MT, Merrill J, Akbarali YW, Edgerton CC, Harley JB, et al. Clinical criteria for systemic lupus erythematosus precede diagnosis, and

- associated autoantibodies are present before clinical symptoms. *Arthritis Rheum* 2007;56:2344-51.
2. Badui E, Garcia-Rubi D, Robles E, Jimenez J, Juan L, Deleze M, et al. Cardiovascular manifestations in systemic lupus erythematosus. Prospective study of 100 patients. *Angiology* 1985;36:431-41.
 3. Perez HD, Kramer N. Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus: report of four cases and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 1981;11:177-81.
 4. Simonson JS, Schiller NB, Petri M, Hellmann DB. Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1989;16:918-25.
 5. Winslow TM, Ossipov MA, Fazio GP, Simonson JS, Redberg RF, Schiller NB. Five-year follow-up study of the prevalence and progression of pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus. *Am Heart J* 1995;129:510-5.
 6. Gomez A, Bialostozky D, Zajarias A, Santos E, Palomar A, Martinez ML, et al. Right ventricular ischemia in patients with primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1137-42.
 7. Ghio S, Gavazzi A, Campana C, Inserra C, Klersy C, Sebastiani R, et al. Independent and additive prognostic value of right ventricular systolic function and pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:183-8.
 8. Selzer F, Sutton-Tyrrell K, Fitzgerald S, Tracy R, Kuller L, Manzi S. Vascular stiffness in women with systemic lupus erythematosus. *Hypertension* 2001;37:1075-82.
 9. Lozada C, Levin RI, Huie M, Hirschhorn R, Naime D, Whitlow M, et al. Identification of Clq as the heat-labile serum cofactor required for immune complexes to stimulate endothelial expression of the adhesion molecules E-selectin and intercellular and vascular cell adhesion molecules 1. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995;92:8378-82.
 10. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997;336:973-9.
 11. Elzinga G, Westerhof N. Pressure and flow generated by the left ventricle against different impedances. *Circ Res* 1973;32:178-86.
 12. Maruyama Y, Nishioka O, Nozaki E, Kinoshita H, Kyono H, Koiwa Y, et al. Effects of arterial distensibility on left ventricular ejection in the depressed contractile state. *Cardiovasc Res* 1993;27:182-7.
 13. Fourie PR, Coetzee AR, Bolliger CT. Pulmonary artery compliance: its role in right ventricular-arterial coupling. *Cardiovasc Res* 1992;26:839-44.
 14. Nagel E, Stuber M, Hess OM. Importance of the right ventricle in valvular heart disease. *Eur Heart J* 1996;17:829-36.
 15. Tei C, Dujardin KS, Hodge DO, Bailey KR, McGoon MD, Tajik AJ, et al. Doppler echocardiographic index for assessment of global right ventricular function. *J Am Soc Echocardiogr* 1996;9:838-47.
 16. Kaul S, Tei C, Hopkins JM, Shah PM. Assessment of right ventricular function using two-dimensional echocardiography. *Am Heart J* 1984;107:526-31.
 17. Meluzin J, Spinarova L, Bakala J, Toman J, Krejci J, Hude P, et al. Pulsed Doppler tissue imaging of the velocity of tricuspid annular systolic motion; a new, rapid, and non-invasive method of evaluating right ventricular systolic function. *Eur Heart J* 2001;22:340-8.
 18. Duncan AM, Francis DP, Henein MY, Gibson DG. Importance of left ventricular activation in determining myocardial performance (Tei) index: comparison with total isovolumic time. *Int J Cardiol* 2004;95:211-7.
 19. Dyer KL, Pauliks LB, Das B, Shandas R, Ivy D, Shaffer EM, et al. Use of myocardial performance index in pediatric patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *J Am Soc Echocardiogr* 2006;19:21-7.
 20. Tei C, Ling LH, Hodge DO, Bailey KR, Oh JK, Rodeheffer RJ, et al. New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: a simple and reproducible measure of cardiac function—a study in normals and dilated cardiomyopathy. *J Cardiol* 1995;26:357-66.
 21. Eidem BW, O'Leary PW, Tei C, Seward JB. Usefulness of the myocardial performance index for assessing right ventricular function in congenital heart disease. *Am J Cardiol* 2000;86:654-8.
 22. Romero-Corral A, Somers VK, Pellikka PA, Olson EJ, Bailey KR, Korinek J, et al. Decreased right and left ventricular myocardial performance in obstructive sleep apnea. *Chest* 2007;132:1863-70.
 23. Duman D, Naiboglu B, Esen HS, Toros SZ, Demirtunc R. Impaired right ventricular function in adenotonsillar hypertrophy. *Int J Cardiovasc Imaging* 2008;24:261-7.
 24. Karatasakis GT, Karagounis LA, Kalyvas PA, Manginas A, Athanassopoulos GD, Aggelakas SA, et al. Prognostic significance of echocardiographically estimated right ventricular shortening in advanced heart failure. *Am J Cardiol* 1998;82:329-34.
 25. Gorgulu S, Eren M, Yildirim A, Ozer O, Uslu N, Celik S, et al. A new echocardiographic approach in assessing pulmonary vascular bed in patients with congenital heart disease: pulmonary artery stiffness. *Anadolu Kardiyol Derg* 2003;3:92-7.
 26. Gorgulu S, Eren M, Uslu N, Ozer O, Nurkalem Z. The determinants of right ventricular function in patients with atrial septal defect. *Int J Cardiol* 2006;111:127-30.
 27. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982;25:1271-7.
 28. Vonk MC, Sander MH, van den Hoogen FH, van Riel PL, Verheugt FW, van Dijk AP. Right ventricle Tei-index: a tool to increase the accuracy of non-invasive detection of pulmonary arterial hypertension in connective tissue diseases. *Eur J Echocardiogr* 2007;8:317-21.

29. Ahearn GS, Tapson VF, Rebeiz A, Greenfield JC Jr. Electrocardiography to define clinical status in primary pulmonary hypertension and pulmonary arterial hypertension secondary to collagen vascular disease. *Chest* 2002;122:524-7.
30. Kircher BJ, Himelman RB, Schiller NB. Noninvasive estimation of right atrial pressure from the inspiratory collapse of the inferior vena cava. *Am J Cardiol* 1990;66:493-6.
31. Ghio S, Recusani F, Klersy C, Sebastiani R, Laudisa ML, Campana C, et al. Prognostic usefulness of the tricuspid annular plane systolic excursion in patients with congestive heart failure secondary to idiopathic or ischemic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2000; 85:837-42.
32. Zoghbi WA, Habib GB, Quinones MA. Doppler assessment of right ventricular filling in a normal population. Comparison with left ventricular filling dynamics. *Circulation* 1990;82:1316-24.
33. Gin PL, Wang WC, Yang SH, Hsiao SH, Tseng JC. Right heart function in systemic lupus erythematosus: insights from myocardial Doppler tissue imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2006;19:441-9.
34. Miller D, Farah MG, Liner A, Fox K, Schluchter M, Hoit BD. The relation between quantitative right ventricular ejection fraction and indices of tricuspid annular motion and myocardial performance. *J Am Soc Echocardiogr* 2004;17:443-7.
35. Benetos A, Safar M, Rudnichi A, Smulyan H, Richard JL, Ducimetieere P, et al. Pulse pressure: a predictor of long-term cardiovascular mortality in a French male population. *Hypertension* 1997;30:1410-5.
36. Franklin SS, Gustin W 4th, Wong ND, Larson MG, Weber MA, Kannel WB, et al. Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1997;96:308-15.
37. Kass DA. Ventricular arterial stiffening: integrating the pathophysiology. *Hypertension* 2005;46:185-93.
38. Li JK. The arterial circulation: physical principles and clinical applications. Totowa, NJ: Humana Press; 2000.
39. Eidem BW, Tei C, O'Leary PW, Cetta F, Seward JB. Nongeometric quantitative assessment of right and left ventricular function: myocardial performance index in normal children and patients with Ebstein anomaly. *J Am Soc Echocardiogr* 1998;11:849-56.
40. Tei C, Nishimura RA, Seward JB, Tajik AJ. Noninvasive Doppler-derived myocardial performance index: correlation with simultaneous measurements of cardiac catheterization measurements. *J Am Soc Echocardiogr* 1997;10:169-78.