

## Application of Classic Heart Failure Definitions of Asymptomatic and Symptomatic Ventricular Dysfunction and Heart Failure Symptoms With Preserved Ejection Fraction to Patients With Systemic Right Ventricles

Dr. Burcu narin

*Kalp yetmezliği kılavuzları hastaları asemptomatik, semptomatik ventriküler disfonksiyon, ejeksiyon fraksiyonu korunmuş kalp yetersizlikli alt gruplar olarak sınıflandırmıştır. Bu çalışmada bu yaklaşım atrial switch uygulanmış komple transpozisyonlu hasta grubunda uygulanmış ve bu sınıflandırmaya göre hastaların sistemik sağ ventriküle sahip hastalara uyumu araştırılmıştır. Bu çalışma atrial switch sonrası stabil hasta grubunu kapsamakta olup hasta grupları korunmuş veya bozuk sistolik fonksiyon (fractional alan değişikliği >0,40 vs <0,40), semptom yokluğu veya varlığı, triküspit yetersizliğinin yokluğu veya varlığı ve normal veya artmış beyin natriüretik peptid seviyelerine (BNP) göre sınıflandırılmıştır. 42 katılımcıdan 22'sinde (%52,4; ortalama yaş 18,2 +/- 2,8 yıl) sistolik fonksiyonu korunmuş, 20'sinde (%47,6) sistolik fonksiyonu bozuktur. Sistolik fonksiyonu bozuk hastalardan 10 hasta ise (%23,8) asemptomatik sağ ventrikül disfonksiyonuna sahiptir. Sistolik fonksiyonu korunmuş asemptomatik hastalarda diğer hasta gruplarında daha sıklıkla belirgin triküspit regürgitasyonu ve (p=0,04) ve BNP değerlerinde artış görülmektedir. Normal BNP değerleri tüm hastalarda (odds oranı 6,4, %95; güvenirlilik aralığı 1,03-39,1, p=0,04) ve asemptomatik hastalarda (odds oranı 14,4, %95; güvenirlilik aralığı 1,2-176,2, p=0,03) olacak şekilde sağ ventrikül disfonksiyonunun korunduğunu öngörmektedir. Sistolik fonksiyonu korunmuş kalp yetersizliği semptomları triküspit yetersizliğine sahip 3 hastayı kapsayacak şekilde 5 hastada (%11,9) vardır. Sonuç olarak asemptomatik sağ ventrikül disfonksiyonu ve sistolik fonksiyonu korunmuş kalp yetersizliği semptomları sistemik sağ ventriküle sahip hastalarda siktir. BNP seviyeleri özellikle asemptomatik hastalarda korunmuş sistolik sağ ventrikül fonksiyonunun göstergesi olarak kullanılabilir. Sağ ventrikül sistolik fonksiyonu korunmuş kalp yetersizliği semptomları sıklıkla belirgin triküspit yetersizliğinin bir arada bulunuşu ile açıklanabilir.*

Kalp yetersizliğinin konvansiyonel kavramının konjenital kalp hastalığına uygulanabileceğini gösteren pek çok veri bulunmaktadır. Pratik amaçlı klasik kalp yetersizliği kaynakları hastaları asemptomatik versus semptomatik ventriküler disfonksiyonlu grup ve aynı zamanda korunmuş versus bozuk sistolik fonksiyonlu kalp yetersizliği alt grupları şeklinde sınıflandırmıştır. Ancak bu sınıflandırma hiçbir zaman sistemik sağ ventriküle sahip konjenital kalp hastalıklı hastalara uygulanmamıştır. Bu nedenle, biz bu yaklaşımı atrial switch sonrası büyük arter transpozisyonu uygulanmış stabil hastalara BNP ölçümü ile birlikte sistemik sağ ventriküle sahip hastalarda bu yaklaşımın ne kadar uygun olacağını belirlemeye yönelik uyguladık.

### Methodlar:

Bu prospektif çalışma hastanemize rutin check-up hizmeti için gelen Mustard veya Senning prosedürlerini geçirmiş büyük arter komplet transpozisyonlu hasta grubunu kapsamaktadır. Hastalar 2005-2007 yılları arasından dahil edilmiştir. Unstabil kliniğe sahip 5 hasta; akut taşiaritmili 3 hasta, infeksiyöz endokarditi 1 hasta, şiddetli pulmonar hipertansiyona sekonder kalp yetersizliği olan 1 hasta çalışma dışı bırakılmıştır. Vaka özgeçmişleri özellikle semptomalara örneğin istirahat veya boş zaman aktivitelerini kısıtlayıcı yorgunluk, çarpıntı veya göğüs ağrısına yönelik toplanmıştır. Ekokardiyografik çalışmalar diğer sonuçlardan bağımsız olarak tek tecrübeli operatör tarafından (P. S.) yapılmıştır. Sağ ventriküler end-sistolik ve end-diastolik kavite alanları apikal 4-chamber görüntü şeklinde izlenmiş ve sağ ventriküler sistolik fonksiyon fraksiyonel alan değişikliği ile (FAC) elde edilmiştir. Triküspit yetersizliği şiddeti renkli Doppler akım görüntüleme ile hesaplanmış olup yok, hafif, orta ve şiddetli derecelerde evrelendirilmiştir. Anlamlı triküspit yetersizliği orta ve şiddetli triküspit yetersizliğini kapsamaktadır.

Venöz kan örnekleri antekubital venden sabah >30 istirahatten sonra toplanmıştır. Numune toplanması ve hazırlanması üreticilerin uygun gördüğü ticari uygun kitlerde yapılmıştır. BNP konsantrasyonları immünoradiometrik ayarların kullanımı ile ölçülmüştür. Laboratuvarımızda normal değerlerin üst limiti 18,4 pg/mL dir.

Hastalar 1) Korunmuş veya bozuk sistolik disfonksiyon (FAC>40 vs <40) 2) Semptomların yokluğu veya varlığı (New York Heart Association functional class 1 vs 2

3) Triküspit regürgitasyon yokluğu veya varlığı 4) BNP seviyesinin normal veya artmış olması (>18,4 vs <18,4 pg/mL) olmasına göre sınıflandırılmıştır.

Daha önceki araştırma baz alınarak ve serilerimizdeki 10 komplike olmayan hastaların (%23,8) minimum FAC değerine göre normal FAC alt değeri 0,40 kabul edilmiştir. Komplike olmayan hasta gruplarına bakıldığında hasta grupları 1) normal natriüretik peptid değerlerine sahiptir 2) NYHA class 1 içerisinde 3) Triküspit yetersizliği hafif dereceden fazla değildir 4) Anjiyotensin konvergen inhibitörü almamaktadır 5) Sol ventriküler traktus obstruksiyonu, veya leakage sahip değildir.

Bu hastalar diğer hastalardan ameliyat yaşı, takip süresi ve Mustard ve Senning prosedürleri oranı açısından farklılığa sahip değildir.

Hasta alt grupları 1) Korunmuş veya bozuk sistemik sağ ventriküler disfonksiyon 2) Asemptomatik sağ ventriküler disfonksiyon 3) Sistolik fonksiyonu korunmuş kalp yetersizliği semptomları şeklinde klinik ve ekokardiyografik karakteristikleri ve aynı zamanda BNP değerleri ile tarif edilmiştir.

### Sonuçlar:

Komplet transpozisyonu sahip 42 hasta (31 erkek, 11 kadın), 14 Mustard prosedürünü ve 28 Senning prosedürünü takiben analize dahil edilmiştir. Ortalama yaşları 20,8 +/- 3,7 yıldır. Operasyon sonrası ortalama takip süresi 18,2 +/- 2,8 yıldır.

Ortalama FAC değeri 0,39±0,09 ve ortalama BNP değeri 18,8±18,8 pg/mL dir. Kadınlar erkeklerden daha fazla BNP değerine sahiptir (31,5±27,8 vs 14,3±9,9 pg/ml, p=0,02). BNP değeri ve FAC arasında belirgin bir korelasyon bulunmamaktadır (R=-0,66, p<0,01; Şekil 1). Yirmi hasta (%47,6) bozuk sistolik fonksiyona, 10 hasta (%23,8) semptomatik sağ ventriküler disfonksiyona ve diğer 10 hasta (%23,8) asemptomatik sağ ventriküler disfonksiyona sahiptir. Toplam 27 hasta (%64,3) asemptomatik (NYHA klas 1) ve 15 (%35,7) semptomatik (NYHA klas 2) tir. NYHA klas 3 ve 4 grubundan hasta bulunmamaktadır. Semptomlar 10 hastada yorgunluk (%74), 8 hastada dispne (%53), 6 hastada taşikardi (%40) ve 2 hastada göğüs ağrısı (%13) şeklindedir. Yirmiiki hasta (%52,4) belirgin triküspit yetersizliğine ve 11 hasta (%26,2) artmış BNP değerlerine sahiptir. Hastaların sağ ventriküler fonksiyona, semptomatik statüye, triküspit yetersizliği ve BNP değerlerine göre klasifikasyonu Şekil 2'de gösterilmiştir.

Sistolik fonksiyonu korunmuş hastalar (FAC) sistolik fonksiyonu bozuk hastalardan cinsiyet, yaş, takip süresi, Mustard vs Senning prosedürü, sol ventriküler trakt obstruksiyonu veya ventriküler septum defekt varlığı açısından ayrılmamaktadır. Bozulmuş vs korunmuş sistolik fonksiyonu olan hastalarda ortalama FAC ve BNP değerleri sırasıyla 0,31±0,06 vs 0,46±0,06 ve 26,9 ±22,5 vs 11,4±6,9 dur (p<0,01). Belirgin triküspit yetersizliği bozuk sistolik fonksiyonlu hastalarda korunmuş sistolik fonksiyonlu hastalara kıyasla daha siktir (14 vs. 8 hasta, p=0,02). BNP değerleri bozuk sistolik fonksiyonlu 9 hastada normal sistolik fonksiyonlu 2 hastaya kıyasla elevedir (p<0,08). Normal BNP değeri (odds ratio 6,4, %95, güvenilirlik aralığı 1,03-39,1, p=0,04) cinsiyet, semptomların yokluğu veya belirgin triküspit yetersizliğinin aksine multivariasyonlu regresyon analizinde sistemik ventrikülün sistolik fonksiyonun korunmuş sistolik fonksiyonunun göstergesidir.

Sistolik fonksiyonu korunmuş asemptomatik hastalara (n=17) kıyasla asemptomatik sistemik sağ ventriküler disfonksiyon (n=10) daha sıklıkla kadınlarda (2 vs 5, p=0,03) olup daha sıklıkla yüksek triküspit yetersizliğine (5 vs 7, p=0,04) sahiptir. BNP değerleri asemptomatik sistemik sağ ventriküler disfonksiyonlu 5 hastada asemptomatik sistolik fonksiyonu korunmuş 1 hastaya kıyasla artmıştır (p=0,008). Sadece normal BNP değerleri asemptomatik hastalarda bağımsız olarak korunmuş sağ ventriküler fonksiyonun göstergesidir (odds ratio 14,4, %95, güvenilirlik aralığı 1,2-176,2, p=0,02).

Sağ ventriküler disfonksiyonlu asemptomatik ve semptomatik hastalar arasında klinik, ekokardiyografik ve aynı zamanda BNP değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır.

Korunmuş sistolik fonksiyon ile kalp yetersizliği semptomları 5 hastada bulunmaktadır (%11,9). Bunlar arasında üç hasta belirgin triküspit yetersizliğine sahiptir. Bir hastada belirgin sol ventrikül çıkış traktüsü obstruksiyonu izlenmektedir. Bu hasta kalp yetersizliği semptomlarına, normal sistolik fonksiyona ve yüksek BNP değerlerine sahip tek hastadır. Genel olarak sistolik fonksiyonu korunmuş kalp yetersizliği semptomlarına sahip hastalar klinik karakteristikleri, sol ventriküler traktus obstruksiyonu varlığı, belirgin triküspit yetersizliği veya ortalama BNP değerleri açısından sistolik fonksiyonu bozuk semptomatik hastalardan ayırd edilmemektedir.

### **Tartışma:**

Bizim çalışmamızda %47,6 hasta bozuk sistolik fonksiyona, %23,8 hasta semptomatik sağ ventriküler disfonksiyona ve %23,8 hasta asemptomatik sağ ventriküler disfonksiyona sahiptir. Bizim bulgularımızda diğer çalışmalara benzer olarak Mustard ve Senning operasyonunun 15-18 yıl arasında takibinde %32-48 oranında sistemik sağ ventriküler fonksiyonda düşüş ve yine benzer oranda takipte %22-25 oranında hastada semptomatik ventriküler disfonksiyon saptanmıştır. Asemptomatik sağ ventriküler disfonksiyona sahip hasta sayısı da diğer çalışmalara benzer bulunmuştur.

Klasik kalp yetersizliği datanın karşılaştırması sistemik sağ ventrikülün American guideline göre evre A kalp yetersizliği olarak sınıflıye edilmesi nedeniyle güçtür. Sistemik ventrikülün normal sağ ventriküle kıyasla yüksek sistolik basınçta çalışma gerekliliğinden dolayı esansiyel hipertansiyon ile bazı (kısıtlı) karşılaştırmalar yapılabilir.

Sistemik sağ ventriküllü hastaları korunmuş ya da hasarlı sistolik işlev bakımından alt gruplara ayırmakta yaşanan ana sorun normal sistolik işlevi tanımlayan noktayı saptamaktır. Çünkü sistemik sağ ventrikül belirli bir geometri ve fonksiyona sahip olmakla birlikte tanımsal olarak "normal" değildir.

Biz normal ejeksiyon fraksiyonu alt limitini Mustard operasyonu sonrasında 14 yıl boyunca gözlenmiş 58 kişilik bir hasta grubunda 0.42 olarak belirlemiş olan Hurwitz' in klasik ortalamasını ve komplikasyon taşımayan hasta alt grubumuzdaki en düşük değerin 0.40 olmasını baz alarak, sistemik sağ ventrikülün hasarlı fonksiyonlarını tanımlamak için 0.40 FAC değerini kullandık. Bu aynı zamanda pulmonar yüksek tansiyon hastalarında ekokardiyografi ile ölçülmüş normal sağ ventriküler FAC değerinin alt limiti, ve ayrıca 1200 normal denekten alınan verilerle Pfisterer tarafından radyonükleid anjiyografi ile tanımlanmış olan anatomik pozisyonundaki sağ ventrikül için normal atım bölümünün alt limiti ile de uyum göstermekteydi. Ancak bu referans noktası Chow' un son çalışmalarında 0.45 olan atım bölümünden daha düşük ve anatomik sağ ventrikülerler için Amerikan Ekokardiyografi Birliği tarafından önerilen 0.32 değerinden daha yüksekti. Yükseltilmiş BNP seviyeleri tüm grupta ve semptom taşımayan hastalarda sistemik sağ ventrikülde sistolik işlev bozukluğunu işaret etmiştir.

Çalışmamız belli alanlarda sınırlıydı. FAC sağ ventriküler işlev için ancak kaba bir tahmin öne sürmektedir ve manyetik rezonans görüntüleme ejeksiyon fraksiyonu değerlendirilmesi için altın standart sayılmaktadır. Ancak bunun aksine, yüksek basınç uygulanmış anatomik sağ ventriküllerde manyetik rezonans görüntüleme kullanılarak ölçülmüş olan sağ ventriküler ejeksiyon fraksiyonu ile uyum göstermiştir ve global sistemik sağ ventriküler işlevinin basit bir niteliksek ekokardiyografi bazı değerlendirilmesi bile atım bölümünden alınan manyetik rezonans ile uyum göstermiştir.

Üstelik, uzun süreli klinik geri bildirim verilerinin büyük çoğunluğu sistemik sağ ventrikül işlevinin basit niteliksel değerlendirilmesine dayandırılmıştır. Sistolik işlev bozukluğunun tanımı rastlantısal, ancak esas alınan FAC değerleri daha önceki çalışmaların dikkatlice gözden geçirilmesi ve görünürde komplikasyon taşımayan hasta alt grubundan alınan verilerin

baz alınması sonunda belirlenmiştir.

Konjenital kalp rahatsızlığı taşıyan hastalarda bir işlevsel yetenek veya aktivite indeksi kullanmak, NYHA fonksiyonel sınıflandırma yerine tercih edilse bile, bunun kullanımı bizim serimizdeki (grubumuzdaki) klasik kalp yetmezliğinin sınıflandırılması uygulamasını belli ölçüde sınırlı hale getirirdi.

**Şekil 1.** Sistemik sağ ventriküle sahip hastalarda Mustard veya Senning operasyonu sonrasında BNP ve FAC değerlerinin karşılaştırılması. Kadınlar halka ve erkekler çarpaz ile ile tarif edilmiştir. Kadınlar erkeklerle kıyasla yüksek BNP değerlerine sahiptir (31,5+/-27,8 vs 14,3+/-9,9 pg/ml, p=0,02). BNP değeri ve FAC arasında anlamlı ilişki genel olarak tüm grupta (R= -0,66, p<0,01) ve ayrıca kadınlarda (R= -0,89, p<0,001) ve erkeklerde (R= -0,54, p=0,002) ayrı ayrı olarak vardır.

**Şekil 2.** Sistemik sağ ventriküle sahip hastalarda Mustard veya Senning prosedürlerini takiben klasifikasyonu 1) korunmuş veya bozuk sistolik fonksiyon (fraksiyonel alan değişikliği (FAC)>0,40 vs <0,40), 2) semptomların yokluğu veya varlığı (NYHA fonksiyonel sınıf 1 vs >2), 3) triküspit yetersizliğinin yokluğu veya varlığı (yokluğu veya hafif derecede olması vs

orta veya şiddetli derecede olması) ve 4)normal veya eleve BNP değerleri (>18,4 vs <18,4 pg/ml). Sistolik fonksiyonu korunmuş 22 hastadan sadece 2'sinin sistolik fonksiyonu bozulmuş 20 hastadan 9'una kıyasla BNP değerlerinde artış olduğuna dikkat ediniz (p<0,008).

Tablo: Hastaların Demografik ve bazal hemodinamik parametreleri