



MEDICINSKI FAKULTET NOVI SAD
UNIVERZITET U NOVOM SADU
DOKTORSKE AKADEMSKE STUDIJE

**EHOKARDIOGRAFSKA PROCENA FUNKCIJE
MIOKARDA LEVE KOMORE I PRISUSTVA PLUĆNE
HIPERTENZIJE KOD BOLESNIKA SA HRONIČNOM
OPSTRUKTIVNOM BOLESTI PLUĆA
DOKTORSKA DISERTACIJA**

Kandidat: dr Aleksandra Milovančev

Mentori: Prof. dr Vesna Kuruc

Doc dr Bojan Vujin

Novi Sad, 2014. godine

**УНИВЕРЗИТЕТУ НОВОМ САДУ
MEDICINSKI FAKULTET**

KLJUČNADOKUMENTACIJSKAINFORMACIJA

Redni broj: RBR	
Identifikacioni broj: IBR	
Tip dokumentacije: TD	Monografska dokumentacija
Tip zapisa: TZ	Tekstualništampanimaterijal
Vrsta rada (dipl., mag., dokt.): VR	Doktorska disertacija
Ime i prezime autora: AU	Aleksandra Milovančev
Mentor (titula, ime, prezime, zvanje): MN	Prof. dr Vesna Kuruc, redovni profesor na katedri za Internu medicinu Medicinskog fakulteta u Novom Sadu Doc dr Bojan Vujin. Docentna katedri za Internu medicinu Medicinskog fakulteta u Novom Sadu
Naslov rada: NR	Ehokardiografska procena funkcije miokarda leve komore kod bolesnika sa hroničnom opstruktivnom bolesti pluća
Jezik publikacije: JP	srpski (latinica)
Jezik izvoda: JI	srp. / eng.
Zemlja publikovanja: ZP	Srbija
Uže geografsko područje: UGP	Vojvodina, Novi Sad
Godina: GO	2014
Izdavač: IZ	autorski reprint
Mesto i adresa: MA	Novi Sad, Hajduk Veljkova 3
Fizički opis rada: FO	(broj poglavlja 7/ stranica 106/ slika 2/tabela 50/ grafikona 10 /referenci 176/ priloga 0)

Naučna oblast: NO	Medicina
Naučna disciplina: ND	Klinička medicina. Kardiologija, pulmologija
Predmetna odrednica, ključne reči: PO	Hronična opstruktivna bolest pluća; Ehokardiografija; Plućna hipertenzija; Disfunkcija leve komore
UDK	UDK 616.124-073.97:616.24-008
Čuva se: ČU	U Biblioteci Medicinskog fakulteta u Novom Sadu, 21000 Novi Sad,
Važna napomena: VN	
Izvod: IZ	<p>Bolesti kardiovaskularnog sistema su vodeći uzrok smrtnosti među pacijentima sa poremećajem plućne funkcije. Poznato je da je plućna hipertenzija i posledična insuficijencija desne srčane komore često pratilac teške hronične opstruktivne bolesti pluća (HOBP). Međutim učestalost insuficijencije leve komore u poslednje vreme je predmet brojnih istraživanja i srčana insuficijencija je još uvek nedovoljno ispitana kod bolesnika sa HOBP. Cilj ove doktorske disertacije je ispitati funkciju leve komore i prisustvo plućne hipertenzije kod bolesnika sa HOBP. Materijal i metode : Istraživanjem je obuhvaćeno 120 ispitanika koji su prema GOLD kriterijumima podeljeni u četiri grupe po 30 bolesnika za svaki od četiri stadijuma bolesti. Svim bolesnicima je urađena spiropletizmografija i ehokardiografija. Rezultati : Analizom dobijenih vrednosti parametara (udarni volumen (SV) i njegov indeks (SVI), ejeckiona frakcija (EF), frakcija skraćanja) sistolne funkcije miokarda leve komore dokazali smo da postoji sistolna disfunkcija miokarda leve komore kod bolesnika sa HOBP. Sa napredovanjem bolesti opadaju i vrednosti SV i SVI. Vrednosti ejeckione frakcije takođe opadaju sa porastom stepena HOBP. Analizom parametara dijastolne funkcije kod bolesnika sa HOBP dokazali smo da postoji dijastolna disfunkcija leve komore. Ispitivanjem transmitiranog protoka i kontinuiranim i tkivnim doplerom registruju se smanjene srednje vrednosti vrednosti E/A i E'/A' odnosa i u svim stadijumima bolesti. Ispitivanjem prisustva plućne hipertenzije dokazali smo da je sistolni pritisak u desnoj komori (RVSP) bio najniži u početnim stadijumima HOBP, postepeno raste sa težinom bolesti i najveći vrednosti se beleže u četvrtom stadijumu bolesti. Visoka prevalenca funkcionalnih promena na srcu koje smo dokazali u našem istraživanju treba da ukaže na potrebu ehokardiografije u otkrivanju ovih poremećaja u HOBP.</p>
Datum prihvatanja teme od strane NN veća: DP	7.2.2013.
Datum odbrane: DO	

<p>Članovi komisije: (ime i prezime / titula / zvanje / naziv organizacije / status) KO</p>	<p>predsednik:Jadranka Dejanović, vanredni profesor naKatedri za internu medicinu Medicinskog fakulteta u Novom Sadu,zaposlena na Institutu za kardiovaskularne bolestiVojvodine u Sremskoj Kamenici; član: Ilija Andrijević, docent na Katedri za zdravstvenu negu Medicinskog fakulteta u Novom Sadu, zaposlen na Institutu za plućne bolesti Vojvodine u Sremskoj Kamenici; član: Zagorka Lozanov Crvenković, redovni profesor na Prirodno matematičkom fakultetu, uža naučna oblast analiza i verovatnoća član: Kovačević Dragan zaposlen na Institutu za kardiovaskularne bolestiVojvodine u Sremskoj Kamenici; redovni profesor na Katedri za internu medicinu Medicinskog fakulteta u Novom Sadu član: Ivan Kopitović, zaposlen na Institutu za plućne bolesti Vojvodine u Sremskoj Kamenici; redovni profesor na Katedri za internu medicinu Medicinskog fakulteta u Novom Sadu</p>
---	---

University of NoviSad
ACIMSI
Key word documentation

Accession number: ANO	
Identification number: INO	
Document type: DT	Monograph documentation
Type of record: TR	Textual printed material
Contents code: CC	PhD thesis
Author: AU	Aleksandra Milovančev
Mentor: MN	Prof. dr Vesna Kuruc MD., Ph.D. Doc dr Bojan Vujin MD., Ph.D.
Title: TI	Echocardiografic assesment of left ventricular funcion and pulmonary hypertension in COPD
Language of text: LT	Serbian
Language of abstract: LA	eng. / srp.
Country of publication: CP	Serbia
Locality of publication: LP	Vojvodina, Novi Sad
Publication year: PY	2014.
Publisher: PU	Author's reprint
Publication place: PP	Novi Sad, Hajduk Veljkova 3

Physical description: PD	chapters 7/ pages 106/ pictures 2/ tables 50/charts 10/ citations 176
Scientific field SF	
Scientific discipline SD	Clinical medicine, Cardiology, pulmology
Subject, Key words SKW	Pulmonary Disease, Chronic Obstructive; Echocardiography, Pulmonary hypertension, Left ventricle dysfunction
UC	UDK 616.124-073.97:616.24-008
Holding data: HD	Library of Medical Faculty of Novi Sad, Hajduk Veljkova 3, 21000 Novi Sad
Note: N	
Abstract: AB	<p>Cardiovascular diseases are the leading cause of death among patients with impaired lung function. It is known that pulmonary hypertension and right heart failure are often companion of severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Left ventricular dysfunction is still not well studied and it is the subject of numerous studies in patients with COPD in recent years. The aim of this dissertation is to examine the function of left ventricle and the presence of pulmonary hypertension in patients with COPD. Materials and Methods: The study included 120 patients who meet the GOLD criteria for COPD. They were divided into four groups of 30 patients for each of the four stages of the disease. All patients underwent echocardiography and spiropletismography. Results: Analysis of the obtained values of the systolic function parameters (stroke volume (SV) and it's index (SVI), ejection fraction (EF), fractional shortening) show impaired systolic left ventricular function in patients with COPD. With disease progression SV and SVI decrease. With increased severity of COPD the values of ejection fraction decreases. We showed diastolic dysfunction of the left ventricle in COPD patients. Transmitral continuous flow Doppler and tissue Doppler recorded reduced values of the mean E / A and E ' / A' in all stages of the disease. Examining the presence of pulmonary hypertension, we have shown that the systolic pressure in the right ventricle (RVSP) was the lowest in the early stages of COPD, gradually increases with the severity of disease and the highest value was recorded in the fourth stage of the disease. The high prevalence of functional changes in the heart that we have proved in our research highlights the need for echocardiography in the detection of these disorders in COPD.</p>
Accepted onScientific Board on: AS	7.2.2013.
Defended: DE	

Thesis Defend Board: DB	President: Jadranka Dejanović, MD., Ph.D. Member: Ilija Andrijević, MD., Ph.D. Member: Zagorka Lozanov Crvenković, full profesor, faculty of sciences. Member: Kovačević Dragan MD., Ph.D. Member: Ivan Kopitović, MD., Ph.D.
----------------------------	---

Sadržaj

1.	UVOD.....	10
1.2.	Srčani ciklus.....	10
1.2.1.	Sistolna funkcija leve komore	10
1.2.2.	Dijastolna funkcija leve komore.....	12
1.1.	Hronična opstruktivna bolest pluća.....	15
1.1.1.	Dijagnostika.....	16
1.1.2.	Klasifikacija.....	16
1.2.	HOBP I KARDIOVASKULARNE BOLESTI.....	18
1.2.1.	Leva komora i HOBP.....	18
1.2.3.	Srčana insuficijencija (SI).....	20
1.2.3.1.	Srčana insuficijencija sa smanjenom EF.....	21
1.2.3.2.	Srčana insuficijencija sa očuvanom EF.....	21
1.2.3.4.	Dijastolna disfunkcija	21
1.3.	PLUĆNA HIPERTENZIJA I HOBP.....	24
1.3.1.	Klasifikacija.....	24
1.3.2.	Dijagnostika i klinička slika.....	27
1.3.3.	Ehokardiografski znaci plućne hipertenzije.....	30
1.3.4.	Procena težine PH.....	30
1.3.5.	PH zbog bolesti pluća i/ili hipoksije.....	32
1.4.	Ehokardiografska procena globalne sistolne funkcije desne komore	32
1.5.	Ehokardiografija u ispitivanju globalne sistolne funkcije leve komore.....	33
1.5.1.	Masa i volumen leve komore.....	33
1.5.2.	Volumen leve komore.....	35
1.5.3.	Ejekciona frakcija (EF)	37
1.5.4.	Udarni volumen krvi (SV) i Indeks udarnog volumena krvi (SVI),	38
1.5.5.	Frakcija skraćenja (FS).....	38
1.6.	Ehokardiografija u ispitivanju dijastolne funkcije miokarda leve komore.....	40
1.6.1.	Transmitralni protok	40
1.6.2.	Dijastolna disfunkcija I stepena	42
1.6.3.	Dijastolna disfunkcija II stepena	42
1.6.4.	Dijastolna disfunkcija III stepena	42
1.6.5.	Dijastolna disfunkcija IV stepena	43
1.6.6.	Procena dijastolne funkcije tkivnim dopplerom	43
1.6.7.	Procena dijastolne funkcije protokom plućnih vena	44
2.	CILJ ISTRAŽIVANJA.....	47

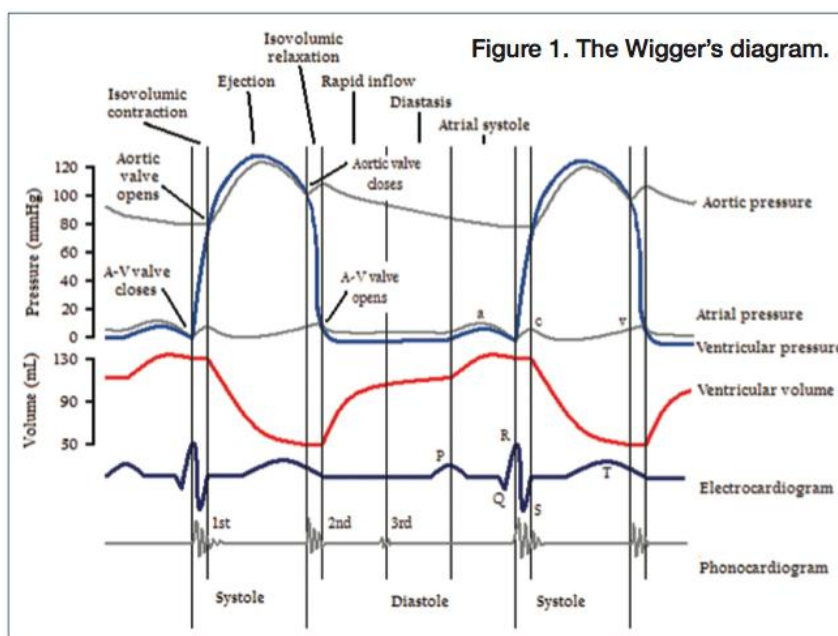
3.	HIPOTEZE.....	48
4.	MATERIJAL I METODE	49
5.	REZULTATI	53
6.	DISKUSIJA	77
7.	ZAKLJUČCI	88
8.	PRILOZI	89
9.	SKRAĆENICE	90
10.	LITERATURA	91

1. UVOD

1.2.2. SRČANI CIKLUS

Srčani ciklus je period od početka jedne kontrakcije srca, do početka sledeće kontrakcije srca, a svaki počinje generisanjem akcionog potencijala u sinusnom čvoru. Srčani ciklus se sastoji od perioda relaksacije, nazvanog dijastola, za vreme kojeg se srce puni krvlju, posle kojeg sledi period kontrakcije koji se zove sistola (1).

Na Slici br. 1. Pokazana su zbivanja za vreme srčanog ciklusa. Gornje tri krive pokazuju promene pritiska u aorti, levoj komori i levoj pretkomori. Na četvrtoj krivici vidimo promene volumena komora, na petoj elektrokardiogram, a na šestoj fonokardiogram.



Slika br.1. Dogadaji za vreme srčanog ciklusa u levoj polovini srca. Pokazane su promene pritiska u levoj pretkomori, levoj komori i aorti, promene zapremine komore, elektrokardiogram i fonokardiogram.

Vreme trajanja srčanog ciklusa zavisi od frekvencije srčanog rada. Srčani ciklus ima ukupno osam faza, a pri frekvenciji od 75 otkucaja u minutu, njegovo trajanje iznosi 0,8 sekundi, pri čemu na sistolu komora otpada 0,3 sekunde, a na dijastolu 0,5 sekundi. Sistola pretkomora traje 0,1 sekund, a dijastola 0,7 sekundi.

1.2.2.1. Sistolna funkcija leve komore

Sistola se definiše kao deo srčanog ciklusa od trenutka zatvaranja mitralnog zaliska do trenutka zatvaranja aortnog zaliska. Na EKG-u početak sistole nastaje depolarizacijom leve

komore (QRS kompleks), a sistola se završava posle repolarizacije (završetak T talasa). Sistola komora se deli u dva vremena: izovolumetrijsko kontrakciono vreme i ejskciona faza tj. vreme istiskivanja krvi iz komore srca u aortu, odnosno plućnu arteriju.

Sistola komora (0,3 sekunde) se sastoji od sledećih faza:

- Faza izovolumetrijske kontrakcije (0,05 s)
- Faza izbacivanja krvi (0,25 s)
- faza brzog izbacivanja krvi (oko 0,10 s)
- faza sporog izbacivanja (0,15 s)

Izovolumetrijsko kontrakciono vreme (ICT)

Izovolumetrijsko kontrakciono vreme je prva faza kojom počinje sistola komora. Započinje zatvaranjem pretkomorskog-komorskog zaliska i završava se otvaranjem aortnog zaliska i zaliska plućne arterije. Za vreme ovog perioda volumen komora ostaje stalan jer su zatvoreni pretkomorski-komorski zalisci i zalisci aorte i stable plućne arterije. U toku ovog vremena zapremina krvi komore se ne menja, ali usled skraćenja fibrila dolazi do porasta pritiska komore, koja menja oblik (2).

Ejskciona faza

Ejskciona faza započinje otvaranjem aortnog odnosno zaliska plućne arterije, ona se sastoji od brze i spore faze. U brzom istiskivanju krvi nastaje kada pritisak u komori poraste iznad pritiska u aorti tj. plućnoj arteriji i tokom brze faze istisne se u aortu više od polovine sistolnog volumena krvi (oko 80%), a tokom spore faze istisne se preostalih 20% sistolnog volumena krvi. Na kraju spore faze pritisak u komorama naglo pada i onog trenutka kada bude ispod odgovarajućeg pritiska u arterijama dolazi do zatvaranja aortnog i zaliska plućne arterije, koji se zatvaraju snagom povratne kinetičke energije krvidobijene kontrakcijom miokarda leve komore. Tada počinje faza dijastole. Skraćivanje miokardnih vlakana uzdužno i poprečno kao i debljinamiokardnog zida glavni su činioci od kojih zavisi funkcija leve komore. Smer skraćivanja vlakana miokardnoci zavisi od anatomske orijentacije vlakana dužinom debljine miokardnog zida (3).

Glavni faktori koji utiču na sistolnu funkciju leve komore su:

- *Preload*
- *Afterload*
- kontraktilnost miokarda (inotropno stanje miokarda)

- srčanafrekvencija

Neujednačenost kontrakcijepojedinih segmenata miokarda(diskinezije pojedinih segmenata) mogu uticati na mehaničku pumpnu funkciju. Diskinezije viđamo kod ishemijske bolesti srca ili kod ventrikularnog pacemakera i one mogu narušiti veličinu udarnog volumena.Samo u slučaju sinhronih kontakcija, stabilne frekvencije i opterećenja,promene u performansama (udarni volumen) podrazumevaju promenekontraktilnosti. Ovaj tradicionalni pristup koji u vezu dovodi preload,afterload i kontraktilnost miokarda se evaluira u smislu odgovora napromenjene hemodinamske uslove. Tako, izolovano povećanje preloadadovodi do povećanja performansi preko Frank-Starlingovog zakona,dok povećanje afterloada dovodi do smanjenja udarnog volumena (iliejekcione frakcije) zbog inverzne sila-skraćenje relacije.Obično nije teško uočiti brzo nastalu promenu u funkciji leve komore,ali je teško razlučiti koji se mehanizam nalazi u osnovi te promene.Dugotrajne promene volumena leve komore, mase i geometrije su, još uvećoj meri, teže za interpretiranje zbog toga što ove promene teže da narušeustanovljene odnose između preloada, afterloada i kontraktilnosti.Stepen sistolne disfunkcije leve komore je značajan pokazateljkliničkog ishoda u širokoj lepezi kardiovaskularnih bolesnika. Ishemijskaboolest srca je odgovorna za oko 70% slučajeva umanjenja sistolne funkcije,a zatim slede arterijska hipertenzija, kardiomiopatije, bolesti srčanihzalistaka, urođene srčane mane, miokarditis, bolesti perikarda, specifičnebolesti srčanog mišića. Ehokardiografija je značajna metoda za procenusistolne funkcije leve komore preko svojih značajnih parametara kao što suvolumen leve komore, masa leve komore, ejekciona frakcija, udarni volumen i njegov indeks, kardijalni indeks,frakcija skraćenja, brzina cirkumferencijalnog skraćenja i sistolna kontrakcijapojedinih segmenata leve komore pomoću pulsno tkivnog dopplera (4-6).

1.2.2.2. Dijastolna funkcija leve komore

Ranije proučavanje funkcije leve komore bilo je prvenstveno vezano za ispitivanje kontraktilne sposobnosti srčanog mišića, odnosno sistolne funkcije. Poslednjih godina se sve veći značaj pridaje dijastolnim karakteristikama leve komore, jer izolovani poremećaj u dijastolnoj funkciji može dovesti do pojave srčane slabosti i povišenog dijastolnog pritiska leve komore i pored normalne kontraktilne sposobnosti srca. Sistolna funkcija se odnosi na istisnu funkciju, dok se dijastolna funkcija odnosi na punjenje levekomore. Normalnadijastolna funkcija leve komore može se definisati kaopunjenje leve komore dovoljno da obezbedi minutni volumen srca premapotrebama organizma pri vrednostima

srednjeg kapilarnog pritiska manjim od 12mmHg. Dijastolna disfunkcija se prvenstveno manifestuje

poremećajem relaksacije (opuštanja) i/ili krutosti leve komore. Relaksacija je proces koji omogućava da se srčani mišić vrati u svoje prekontraktilno stanje i dužinu i manifestuje se brzinom pada pritiska u levoj komori, koja počinje od kraja sistole, a ima uticaja i na ranu fazu punjenja leve komore. Relaksacija je aktivan proces za koji je potrebna energija, dok krutost predstavlja pasivan proces koji zavisi od odnosa pritiska i volumena u kasnoj fazi dijastole leve komore.

Dijastola komora traje 0,5 sekundi i sastoji se iz sledećih faza

- Protodijastolična faza (0,04 s)
- Faza izovolumetrijske relaksacije (0,08 s)
- Rana faza brzog punjenja (0,09 s)
- Faza laganog punjenja- dijastaza (0,19 s)
- Presistolna faza (kasna faza brzog punjenja- oko 0,1 s)

Protodijastola označava kraj sistole. Ona predstavlja momenat kada dolazi do tendencije promena toka krvi iz aorte u levu komoru. Dijastola komora se deli na izovolumetrijsko relaksaciono vreme (IRT) i vreme punjenja komora koja se deli na pasivno i aktivno punjenje komora.

Izovolumetrijsko relaksaciono vreme (IRT)

Izovolumetrijsko relaksaciono vreme počinje zatvaranjem zalistaka aorte i stabla plućne arterije, završava se otvaranjem pretkomorskih zalistaka. Relaksacija srčanog mišića koja počinje od druge polovine sistole nastavlja se i dalje što dovodi do brzog pada intraventrikularnog pritiska. Vreme izovolumetrijske relaksacije se završava kada pritisak u komorama spusti ispod pritiska u pretkomorama nakon čega se otvaraju pretkomorski zalistaci i počinje faza brzog punjenja komora. Ovo kratko vreme je relaksacija komora kada dolazi do potpunog puštanja miokarda sa naglim padom pritiska u šupljinama komora, pritisak je tada blizu nule. U toku ovog perioda srčanog ciklusa nema protoka krvi niti promena volumena u komori srca.

Pasivno punjenje komora

Pasivno punjenje komora počinje odmah čim se otvore pretkomorski zalistaci, a počinje kada pritisak u pretkomorama postane veći od pritiska u komori. Faza pasivnog punjenja komora se deli u dve faze: faza brzog punjenja i faza sporog punjenja (dijastaza). U

ranog dijastoli prisustvo značajnog gradijenta između pretkomora i komora dovodi do brzog punjenjaleve komore. U fazi brzog punjenja komora prihvati oko 70%-80% sistolnog volumena krvi. U ovoj fazi dijastole istovremeno se dešavaju dva procesa koja ispoljavaju suprotne efekte na pritisak u levoj komori. Prvi, koji sa povećanjem volumena povećava, pritisak u komori raste i pritisak, i drugi koji ga snižava zbog procesa relaksacije. Pošto se uticaj relaksacije tokom vremena smanjuje, pritisak u komorama raste, dok u pretkomorama opada zbog smanjenja volumena krvi. Posledično dolazi do pada pretkomorskog komorskog gradijenta do momenta kada se pritisci izjednačavaju, faza brzog punjenja se završava nakon otprilike prve trećine dijastole. Za vreme faze sporog punjenja ili dijastaze punjenje komora je neznatno jer su pritisci u pretkomorama i komorama skoro izjednačeni. Krv sa periferije ili plućnog vaskularnog korita preko pretkomora direktno ulazi u komore, gde su pretkomore samo pasivni provodnik krvi. Faza sporog punjenja zavisi od srčane frekvence, pri frekvenci srca od 100/min, dijastaza nestaje. Pasivno punjenje srca zavisi od volumena krvi i elastičnih osobina pretkomora i komora (7).

Kasna faza brzog punjenja komora-kontrakcija pretkomora

Faza aktivnog punjenja pod dejstvom energije započinje kontrakcijom pretkomore. Kontrakcija pretkomora dodatnim volumenom krvi, dopunjuje oko 20% sistolni volumen komore. Uloga kontrakcija pretkomora se ogleda najviše sa promenom frekvence srca ili u pojavi prepreke punjenjekomora. Ako je frekvencija srca spora uloga kontrakcija pretkomora je mala. U slučajevima gde postoji tahikardija, kontrakcija pretkomora je značajna u punjenju komora srca. U svim stanjima gde postoji prepreka u protoku krvi iz pretkomore u komoru (stenozna mitralnog otvora ili smanjenje komplijanse komora), uloga kontrakcije pretkomora je osnovna. Kontrakcija pretkomora dovodi do punjenja komora povećavajući enddijastolni pritisak i volumen komora. Nakon atrijalne kontrakcije opada pritisak u pretkomorama što je posledično zatvaranje pretkomorsko-komorskih zalistaka. Faktori koji utiču na dijastolnu funkciju (Grossman) (8,9):

1. Faktori van leve komore

- rastegljivost perikarda
- opterećenje desna komore
- turgor koronarnih arterija
- spoljašnja kompresija (tumor, sadržaj pleure..)

2. Faktori vezani za levu komoru

a) Pasivna elastičnost zida (kompliansa)

- debljina i građa zida
- temperatura, osmolaritet

b) Aktivna elastičnost zida

- usporena relaksacija
- nekompletna relaksacija
- dijastolni tonus

c) Dijastolna sukcija

d) Viskoelastičnost

1.1. HRONIČNA OPSTRUKTIVNA BOLEST PLUĆA

Hronična opstruktivna bolest pluća (HOBP) vodeći je uzrok morbiditeta i mortaliteta u populaciji odraslih širom sveta. Globalna prevalencija ove bolesti kod osoba preko 40 godina života se kreće oko 10% (10). HOBP je peti po redu vodećih uzročnika smrti širom sveta. Imajući u vidu porast prevalencije i ograničene terapijske opcije smatra se da će do 2020.godine ova bolest zauzeti treće mesto na listi vodećih uzročnika mortaliteta (11).

Hronična opstruktivna bolest pluća se karakteriše trajno ograničenim protokom vazduha kroz disajne puteve, ona je obično progresivna i udružena sa hroničnom inflamacijom u disajnim putevima i plućima. Karakteriše se nizom patoloških promena u plućima, nekim karakterističnim ekstrapulmonalnim efektima i značajnim komorbiditetima koji doprinose težini bolesti kod pojedinih pacijenata. Zbog toga HOBP treba posmatrati kao plućno oboljenje, ali značaj komorbiditeta se takođe mora uzeti u obzir u opsežnoj dijagnostičkoj proceni težine bolesti i u planiranju adekvatnog lečenja (12). Osnovna karakteristika HOBP je trajno poremećan protok vazduha kroz disajne puteve uzrokovan bolesti malih disajnih puteva (opstruktivni bronhiolitis) i parenhimskom destrukcijom (emfizem). Hronična inflamacija prisutna u HOBP uzrokuje strukturne promene i sužavanje malih disajnih puteva. Hronična inflamacija dovodi do pucanja alveolarnih septi u malim disajnim putevima, destrukcije plućnog parenhima, i do smanjenja elastičnosti pluća što dovodi do produženog ekspirijuma. Bolest ima progresivan karakter pogotovo kod pacijenata koji su izloženi delovanju štetnih čestica i gasova, naročito onih koje se nalaze u duvanskom dimu. HOBP je bolest koja se može prevenirati ali kad se jednom razvije potrebno je kontinuirano lečiti sa svim njenim komorbiditetima. Lečenje smanjuje simptome, poboljšava kvalitet života, smanjuje egzacerbacije i verovatno je moguće da smanjuje mortalitet (12).

1.1.1. Dijagnostika

Spirometrija je jednostavan test kojim se meri količina vazduha koju bolesnik može da izduva i vreme koje je potrebno za to, ona predstavlja osnovni metod dijagnostike HOBP. Spirometrijska merenja koja se upotrebljavaju u dijagnostici HOBP uključuju

- **FVC** (forsirani vitalni kapacitet): maksimalni volumen vazduha koji može forsirano da se izduva.
- **FEV1** (forsirani ekspirijumski volumen u prvoj sekundi): volumen vazduha koji se izduva u prvoj sekundi maksimalne ekspiracije posle potpunog udaha. Ovo je mera koliko brzo pluća mogu da se isprazne.
- **FEV1/FVC**: FEV1, iskazan kao procenat FVC, daje klinički koristan indeks ograničenja protoka vazduha.

Preporučuje se post-bronhodilatatorni FEV1 za dijagnozu i procenu težine HOBP.

Odnos FEV1/FVC je od 70% do 80% u zdravih osoba; vrednosti niže od 70% ukazuju na ograničenje protoka vazduha i na moguću HOBP. Na FEV1 utiču životno doba, pol, visina i etničko poreklo i najbolje se procenjuju na osnovu procenta ostvarenja predviđenih vrednosti.

1.1.2. Klasifikacija

Spirometrijska klasifikacija HOBP prema Globalnoj inicijativi za hroničnu opstruktivnu bolest pluća (GOLD) kriterijumima:

I stadijum : blag poremećaj ventilacije $FEV_1/FVC < 0,70$	$FEV_1 \geq 80\%$
II stadijum : umeren poremećaj ventilacije $FEV_1/FVC < 0,70$	$50\% \leq FEV_1 < 80\%$
III stadijum : težak poremećaj ventilacije $FEV_1/FVC < 0,70$	$30\% \leq FEV_1 < 50\%$
IV stadijum: vrlo težak poremećaj ventilacije $FEV_1/FVC < 0,70$	$30\% \leq FEV_1 < 50\%$ i respiratorna insuficijencija koja se definiše kao parcijalni arterijski pritisak kiseonika (PaO_2) manji od 8,0kPa (60mmHg) i parcijalni arterijski pritisak ugljendioksida $CO_2(PaCO_2)$ veći od 6,7kPa (50mmHg) na sobnom vazduhu. Respiratorna insuficijencija može imati reperkusije na srce i dovesti do razvoja hroničnog plućnog srca (insuficijencije desnog srca).

HOBP se obično razvija u srednjim godinama života u dugogodišnjih pušača koji često imaju i različite druge bolesti koje su povezane sa pušenjem ili starenjem (13). Sistemska inflamacija se ubraja u sistemske manifestacije HOBP i može dovesti do razvoja ili pogoršanja komorbiditeta (14). Ekstrapulmonalni (sistemski) efekti mogu dovesti do komorbiditeta (15) kao što su kaheksija, osteoporoza, gubitak na telesnoj masi, maligne

bolesti, depresija, anemija i visoke verovatnoće za razvoj kardiovaskularnih bolesti (16). Kardiovaskularne bolesti i karcinom pluća se smatraju najčešćim uzrocima smrtnosti u pacijenata sa HOBP (17). HOBP je obično progresivna bolest. Vremenom se očekuje pogoršanje plućne funkcije, uprkos najboljem raspoloživom lečenju bolesti. Simptome i parametre plućne funkcije treba pratiti u cilju otkrivanja komplikacija, vođenja lečenja i omogućavanja bolesnicima da učestvuju u razgovoru o terapijskim mogućnostima. Komorbiditeti su česti u HOBP i treba ih aktivno otkrivati. Anatomska i funkcionalna veza koja postoji između pluća i srca je takva da bilo koji poremećaj koji zahvata jedan od organa može imati posledice i na drugi organ. Ova interakcija je važna za bolesnike sa HOBP i može se sumirati u dve grupe. Prvo ona koja se odnosi na bolesti koje dele slične faktore rizika, kao što je pušenje cigareta i koronarna arterijska bolest ili kongestivna srčana insuficijencija i HOBP, i druga ona koja dovodi do poremećaja srčane funkcije zbog primarne plućne bolesti, kao što je sekundarna plućna hipertenzija i ventrikularna disfunkcija zbog povećanog intratorakalnog pritiska (18). Opstrukcija disajnih puteva značajno utiče na srčanu funkciju i razmenu gasova koje dalje imaju sistemske posledice. Bolesti kardiovaskularnog sistema su vodeći uzrok smrtnosti među pacijentima sa poremećajem plućne funkcije (19-21). HOBP može dovesti do promena na plućnim krvnim sudovima, desnoj komori, levoj komori, može dovesti do razvoja plućne hipertenzije, hroničnog plućnog srca, disfunkcije desne sistolne i dijastolne disfunkcije leve komore (22).

1.2. HOBP I KARDIOVASKULARNE BOLESTI

HOBP je važan riziko faktor za razvoj ateroskleroze (19,21). Patofiziološki mehanizmi povezanosti ovih bolesti su još uvek nedovoljno poznati. Međutim, s obzirom na stalno prisutnu sistemsku inflamaciju, u HOBP povišen je nivo faktora inflamacije kao što je C reaktivni protein (CRP), protein akutne faze zapaljenja koji je povećan u serumu bolesnika sa HOBP pogotovo u akutnim infektivnim fazama egzacerbacije bolesti (23). Studije su pokazale da je povišen nivo CRP-a prediktor povišenog kardiovaskularnog rizika, što može objasniti povezanost HOBP sa povećanom incidencijom kardiovaskularnih bolesti. Ukoliko je CRP povišen, rizik se povećava skoro dvostruko, što nam ukazuje na važno uzajamno dejstvo sistemske inflamacije i opstrukcije disajnih puteva u razvoju ishemijske bolesti srca. Poremećaj protoka vazduha u disajnim putevima predstavlja važan rizikofaktor za srčano oštećenje (25). Čak umereno smanjenje ekspiratornih volumena povećava rizik od ishemijske bolesti srca, infarkta i iznenadne srčane smrti 2-3 puta, nezavisno od drugih rizikofaktora (19-21,24). Bolesnici sa blagim poremećajem ventilacije zapravo imaju veći rizik da umru od kardiovaskularnog događaja nego od respiratorne insuficijencije (26). Poremećaj plućne funkcije se pokazao kao bolji prediktor kardio specifičnog mortaliteta nego dobro ustanovljen rizikofaktor kao što je serumski holesterol. Poremećaj ventilacije pluća, procenjen na osnovu forsiranog ekspiratornog volumena u prvoj sekundi (FEV1) i forsiranog vitalnog kapaciteta (FVC) je povezan sa povećanjem učestalosti vaskularnih poremećaja i kardiovaskularnim morbiditetom i mortalitetom i kod pušača i nepušača (19,21).

1.2.1. Leva komora i HOBP

Srčana insuficijencija i HOBP su bolesti koje često mogu biti udružene. Prevalenca srčane insuficijencije u HOBP je 20- 30% (27). Međutim, s obzirom da su simptomi bolesti slični, a ehokardiografija nije standardna metoda u dijagnostičkom algoritmu pacijenata sa HOBP, srčana insuficijencija ostaje često neprepoznata, tako da prava prevalenca još uvek nije dovoljno ispitana (28). Dijastolna disfunkcija leve komore bez znakova srčane insuficijencije je još manje ispitana u HOBP. Neke studije su pokazale da subklinička dijastolna disfunkcija leve komore povećava rizik od sveukupnog mortaliteta u HOBP u poređenju sa pacijentima koji imaju normalnu dijastolnu funkciju leve komore (29).

Različiti mehanizmi dovode do dijastolne disfunkcije u pacijenata sa HOBP. U HOBP postoji hronična hipoksemija koja vremenom dovodi do poremećaja relaksacije miokarda, do posledične hipertrofije i dilatacije desne komore i razvoja PH (30). Zbog povišenog pritiska u

desnoj komori tokom rane dijastole ventrikularni septum se dislocira prema šupljini leve komore i leva komora menja svoj oblik. Težina deformiteta zavisi od gradijenta transeptalnog pritiska (31). Ove morfološke promene mogu dovesti do poremećaja punjenja leve komore (32,33). Prevalenca ventrikularne disfunkcije u HOBP je visoka. Prevalenca sistolne disfunkcije u pacijenata sa HOBP se kreće od 4-32% i obično je povezana sa pridruženom koronarnom bolešću (33). Međutim, nekoliko studija (34-36) je dokumentovalo ehokardiografske karakteristike dijastolne disfunkcije kod pacijenata sa HOBP. Dijastolna disfunkcija leve komore je prisutna i u pacijenata sa HOBP koji imaju normalan PAP (31). U naučno istraživačkom radu Macchia A. i saradnici 17% bolesnika sa HOBP je imalo disfunkciju leve komore, većina pacijenata je imala sistolnu disfunkciju sa smanjenom EF ispod 40%, koja je obično bila praćena teškom dijastolnom disfunkcijom, dok je nekolicina imala izolovanu dijastolnu disfunkciju (37). Drugi istraživači su dobili podatke da je incidenca ventrikularne disfunkcije u HOBP od 9-52% (38). U toku praćenja, bolesnici koji su imali ventrikularnu disfunkciju imali su lošije preživljavanje, imali su dvostruko veći rizik smrtnosti nego bolesnici sa HOBP koji su imali normalnu ventrikularnu funkciju. Procenat smrtnosti je bio veći van bolnice što ukazuje na povećan rizik od iznenadne smrti koja je najčešće povezana sa disfunkcijom leve komore. Neke studije ukazuju na povećan rizik od smrtnosti nakon započinjanja lečenja HOBP sa β 2-agonisima (39) i ipratropijum bromidom (40). Zbog toga je važno je dijagnostikovati ventrikularnu disfunkciju pre započinjanja lečenja HOBP jer ovi lekovi mogu potencijalno biti štetni ili kontraindikovani u ovim slučajevima (41,42,27,28). Zbog svega postoji potreba za sistemskom evaluacijom prisustva ventrikularne disfunkcije u pacijenata sa teškim ili vrlo teškim HOBP. Težina emfizema je u korelaciji sa poremećajem punjenja leve komore, progrediranjem emfizema dolazi do smanjenja udarnog i minutnog volumena srca (43). Transtorakalni ehokardiografski pregled je izvrsna neinvazivna brza pouzdana za pacijenta neškodljiva, dijagnostička metoda koja daje nezamenjive podatke o morfologiji i funkciji srca (4).

HOBP se karakteriše sistemskom inflamacijom koja ubrzava aterosklerozu (25) nezavisno od godina ili drugih kardiovaskularnih rizikofaktora (20). Pušenje predstavlja zajednički predisponirajući faktor za razvoj HOBP i kardiovaskularnih bolesti zbog toga su ovi pacijenti skloni kardiovaskularnim bolestima koje su najveći uzrok smrtnosti bolesnika obolelih od ove bolesti (20,25). Neadekvatno i nedovoljno prepoznavanje kardiovaskularnih komorbiditeta doprinosi povećanju mortaliteta bolesnika obolelih od HOBP (44). U studijama koje su nedavno sprovedene naglašena je težina i značaj diferencijalne dijagnoze između HOBP i bolesti srca. Ishemička bolest srca i srčana insuficijencija mogu naizgled biti

asimptomatske kod bolesnika sa HOBP, jer se dispnea, nesvestice i bolovi u grudima u naporu pogrešno interpretirani kao simptomi osnovne bolesti (45). Skorašnje studije ukazuju na visoku prevalencu srčane insuficijencije u starijih bolesnika sa HOBP, gde je većina bila neprepoznata (28,46).

1.2.3. Srčana insuficijencija (SI)

Definicija, epidemiologija

Srčana insuficijencija se najčešće definiše kao klinički sindrom koji nastaje zbog poremećaja strukture ili funkcije srca koji onemogućavaju da zadovolji potrebe organizma za kiseonikom, neophodne za izbalansirani metabolizam perifernih tkiva. Smanjenje kontraktilne funkcije srca dovodi do aktivacije kompenzatornih kardijalnih i ekstrakardijalnih mehanizama i niza hemodinamskih, bubrežnih, neurogenih i hormonalnih poremećaja (47-49).

Epidemiološka istraživanja ukazuju da 30-40% bolesnika umire u prvoj godini odpostavljanja dijagnoze, dok 60-70% doživi smrtni ishod unutar nekoliko godina, najčešće zbog progresije bolesti ili iznenadne aritimične smrti. Mortalitet je veći kod bolesnika koji su bili hospitalizovani i znatno je veći od smrtnosti bolesnika obolelih od karcinoma (50-52). Pet godina posle postavljanja dijagnoze, preživljavanje bolesnika sa srčanom insuficijencijom koji se nalazeu odmakloj fazi bolesti izjednačava se sa preživljavanjem obolelih od malignih bolesti. Različiti poremećaji u strukturi, mehaničkoj funkciji ili električnoj aktivnosti srca mogu dadovedu do srčane insuficijencije.

Dijagnoza srčane insuficijencije zahteva objektivni dokaz srčane disfunkcije. Disfunkcija se odražava oštećenjem ili kontraktinosti (sistolna disfunkcija) ili punjenja (dijastolna disfunkcija). Parametri koji služe da definišu sistolnu disfunkciju leve komore uključuju procenu ejskione frakcije (LVEF) i/ili ehokardiografsku frakciju skraćenja. LVEF<40% ili frakcija skraćenja <25% predstavlja značajno oštećenje kontraktilnosti i u prisusvu odgovarajućih simptoma i znakova srčane insuficijencije potvrđuje dijagnozu srčane insuficijencije.

Parametri koji potvrđuju dijagnozu dijastolne srčane insuficijencije su manje jasni. Značajan broj ovih pacijenata ima očuvanu sistolnu funkciju (53).

Klinička slika srčane insuficijencije zavisi od osnovnog oboljenja koje je dovelo do SI. To mogu biti bolesti miokarda, endokarda, perikarda, valvula, velikih krvnih sudova i nekih metaboličkih poremećaja. Ali većina pacijenata sa SI imaju simptome zbog oštećene funkcije miokarda leve komore. SI može biti povezana sa širokim spektrom funkcionalnih poremećaja

koji mogu da se kreću od pacijenata sa normalnom veličinom leve komore i očuvanom ejskcionom frakcijom (EF) do onih sa teškom dilatacijom i/ili značajno smanjenom EF. Kod većine pacijenata poremećaj sistolne i dijastolne funkcije koegzistiraju, nezavisno od EF. Vrednosti EF zavise od tehnika koje se koriste za snimanje, metode za analizu i operatera. Zbog različitih tehnika koje mogu ukazivati na poremećaj sistolne funkcije među bolesnicima sa očuvanom EF, poželjno je koristiti termin očuvana ili smanjena EF nego očuvana ili smanjena sistolna funkcija (54).

1.2.3.1. Srčana insuficijencija sa smanjenom EF

Prosečno polovina bolesnika sa SIsa smanjenom EF je praćena sa različitim stepenom uvećanja leve komore (55,56). SI sa smanjenom EF se definiše kao klinička dijagnoza SI i $EF \leq 40\%$. Bolesnici sa sistolnom disfunkcijom često imaju i elemente dijastolne disfunkcije (57).

1.2.3.2. Srčana insuficijencija sa očuvanom EF

Kod bolesnika sa kliničkom simptomatologijom SI, prema najnovijim kliničkim studijama prevalenca SI sa očuvanom EF je približno 50% (između 40 i 71%) (58). Ove procene variraju u velikoj meri zbog različitih cut off kriterijuma za EF i izazova u dijagnostičkim kriterijumima za SI sa očuvanom EF. SI sa očuvanom EF je do sada različito klasifikovana kao $EF > 40\%$, $> 45\%$, $> 50\%$, $\geq 55\%$. Zbog toga što ovi bolesnici nemaju u potpunosti normalnu EF, ali takođe nemaju značajnu redukciju sistolne funkcije, koristi se termin očuvana EF. Bolesnici sa EF između 40 i 50% predstavljaju intermedijernu (graničnu) grupu. Postoji nekoliko kriterijuma koji su predloženi u definisanju dijagnoze SI sa očuvanom EF. Oni uključuju: kliničke simptome i znake SI, dokaze za očuvanu ili normalnu EF i dokaz o poremećaju dijastolne funkcije leve komore koja se može potvrditi Dopler ehokardiografijom ili kateterizacijom (59). Novije kliničke studije ukazuju na to da incidenca SI sa očuvanom EF raste i da velika grupa bolesnika hospitalizovana zbog SI ima SI sa očuvanom EF. Jedna grupa bolesnika sa SI sa očuvanom EF ranije je imala smanjenu EF, pa je došlo do poboljšanja, ovi bolesnici mogu biti različiti u odnosu na one koju su stalno imali očuvanu EF.

1.2.3.4. Dijastolna disfunkcija

Dijastolna disfunkcija leve komore predstavlja značajan uzrok srčanog mortaliteta i morbiditeta i jedan je od finih, ranih znakova koji se registruju u većini kardiovaskularnih

oboljenja. Dijastolna disfunkcija u bolesnika sa hipertrofijom miokarda leve komore ima poseban klinički značaj sa obzirom na činjenicu da ovi bolesnici često imaju simptome srčane insuficijencije, uprkos nalazu očuvane sistolne funkcije. Dijastolna disfunkcija postoji kada je povišen srednji kapilarni pritisak. Dijastolna disfunkcija se javlja pre sistolne, i ne mora biti praćena padom udarnog i minutnog volumena. U najblažim oblicima je asimptomatska, a kasnije mogu dominirati i znaci kongestivne srčane slabosti. Dijastolna disfunkcija srca otkriva se na osnovu: produžene izovolumetrijske relaksacije srca, povećanog volumena i pritiska punjenja leve pretkomore i komore, poremećaja protoka u plućnim venama, pri relativno normalnoj sistolnoj funkciji i e젝cionoj frakciji leve komore. Dijastolna disfunkcija leve komore menja poznate krive volumen-pritisak, koje ukazuju na veću krutost i smanjenu rastegljivost komore. Prilikom razvoja srčane insuficijencije process se razvija kroz nekoliko faza (46):

- 1) Energetska slabost srca
- 2) Dijastolna disfunkcija
- 3) Dijastolna insuficijencija
- 4) Sistolna disfunkcija
- 5) Srčana insuficijencija

Procena dijastolne funkcije

Procena dijastolne funkcije leve komore podrazumeva analizu osnovnih dijastolnih karakteristika leve komore (60.):

- relaksacija srčanog mišića (aktivna svojstva);
- pasivna svojstva leve komore (krutost-stiffnes i odnos dijastolnog pritiska i volumena);
- punjenje leve komore.

Relaksacija

Relaksacija se može definisati kao proces koji srčani mišić vraća na početnu dužinu i napon u zidu (stres), odnosno na uslove koji su bili pre započinjanja kontrakcije. U intaktnom srcu ovaj termin se koristi za proces koji omogućava levoj komori da se vrati na uslove endodijastolnog pritiska ili volumena koji su vladali pre kontrakcije. Proces relaksacije započinje usistoli i završava se u ranoj fazi punjenja leve komore. Determinante relaksacije miokarda su:

- Inaktivacija;
- Uslovi opterećenja (preload i afterload);

- Vremenska i prostorna asinhronost u distribuciji preload, afterload i inaktivacije

Inaktivacija predstavlja proces odvajanja mostića unutar mišićne ćelije, iverzan je za metabolizam kalcijuma koji se odvaja od kompleksa troponinaktin-miozin, a pokreće odvajanje aktina i miozina i rezultira mišićnom relaksacijom. Inaktivacija zavisi od koncentracije slobodnog kalcijuma, raspoloživosti ATP i metaboličke kontrole (koronarna cirkulacija). Preload nema značajnijeg uticaja na proces relaksacije, a dejstvo sile u periodu rane sistole produžava kontrakciju i odlaže relaksaciju. Afterload ima značajnijeg uticaja na proces relaksacije, a dejstvo sile u periodu kasne sistole, za vreme izovolumskog perioda relaksacije i za vreme brze faze punjenja, dovodi do prevremene relaksacije. Vremenska i prostorna asinhronost u distribuciji preload, afterload i inaktivacije značajno utiče na relaksaciju. Kada se različiti segmenti relaksiraju asinhrono, dolazi do redukcije globalne relaksacije srca. Asinhronost može nastati kod ishemijske bolesti srca, poremećaja depolarizacije (kod bloka leve grane ili komorske elektrostimulacije). Ehokardiografija je najznačajnija metoda kojom se utvrđuju karakteristike relaksacije.

Pasivna svojstva leve komore

Pasivna svojstva leve komore se odnose na njegovu krutost (stiffness), kada je miokard u potpunosti relaksiran (nakon završetka relaksacije). Pod tim pojmom se podrazumeva krutost šupljine leve komore i krutost samog srčanog mišića. Krutost šupljine leve komore predstavlja odnos dijastolnog pritiska i volumena koji je eksponencijalan. Komplijansa predstavlja brzinu promene volumena pri promeni jedinice pritiska. Krutost miokarda predstavlja odnos između stresa i dijametra leve komore, a zavisi od strukture srčanog mišića (povećana je u fibroznom ožiljku).

Punjenje leve komore

Punjenje leve komore određeno je interakcijom između pasivnih i aktivnih karakteristika pretkomora i komora.

Faktori koji utiču na punjenje leve komore:

- Površina mitralnog otvora;
- Atrioventrikularni gradijent pritiska:
 - a) Početni pritisak;
 - b) Relaksacija leve komore;
 - c) Komplijansa leve komore;
 - d) Volumen na kraju sistole;
 - e) Komplijansa leve pretkomore;
 - f) Kontraktilnost leve pretkomore;

Od ehokardiografskih metoda za određivanje punjenja leve komore najčešće se koristi doppler ehokardiografija pri čemu se analizira mitralni protok, plućni venski protok i dobijaju se značajni podaci o dijastolnom punjenju leve komore, tkivni kolor doppler omogućava regionalnu analizu dijastolne funkcije (61,62).

1.3. PLUĆNA HIPERTENZIJA I HOBP

1.3.1. Klasifikacija

Prevalenca plućne hipertenzije (PH) u HOBP je veoma različita i varira od 30-70%, a vremenom progredira (63-65). Kod većine bolesnika sa HOBP prisutna je laka PH, ali, takođe, postoji značajan broj umereno teških i teških PH. Neke studije su dokazale da u uznapredovalim slučajevima HOBP postoji velika prevalenca PH (>50%) (66,67). Udruženost HOBP i PH je povezana sa kraćim preživljavanjem (68) i čestim epizodama egzacerbacije bolesti (69). U HOBP postoji bliska veza između hipoksemije i plućnog arterijskog pritiska (PaP) ili plućne vaskularne rezistencije PVR (66). Patofiziološke promene u ovoj formi plućne hipertenzije su brojne i obuhvataju vazokonstrukciju, mehanički stres usled hiperinflacije pluća, gubitak kapilara, inflamaciju, toksične efekte i endotelnu disfunkciju. Usled oštećenja krvnih sudova, u plućnoj cirkulaciji dolazi do povećanja PVR i PaP (70). Desna komora je ekscentrična i tankog zida i blago povećanje PaP može dovesti do velikog opterećenja desne komore, ono dalje dovodi do hipertrofije zidova desne komore, potom do uvećanja endokavitarnih dimenzija desnog srca i, na kraju, do insuficijencije desnog srca i hroničnog plućnog srca (71).

Ehokardiografija je najbolja screening metoda u otkrivanju PH. Pouzdana procena PaP je moguća u određenom broju slučajeva, u ostalih može biti nepouzdana zbog teže izvodljivosti. Definitivna dijagnoza PH se postavlja merenjima u toku kateterizacije desnog srca. Međutim, bolesnicima sa blagim i umereno teškim poremećajem ventilacije obično se u dijagnostičkom algoritmu ne indikuje kateterizacija desnog srca, a postoje podaci da se promene u plućnoj cirkulaciji zajedno sa PH javljaju u svim oblicima HOBP (72). Ehokardiografske karakteristike PH su: uvećana desna pretkomora i desna komora, hipertrofija desne komore, paradoksalni pokreti septuma kao posledica opterećenja desne komore povišenim pritiskom u plućnoj cirkulaciji. Indirektno, na osnovu trikuspidne regurgitacije procenjuje se visina pritiska u desnoj komori i plućni arterijski sistolni pritisak, kao i eventualni uzrok i posledice PH. Plućni arterijski sistolni pritisak je ekvivalent sistolnom pritisku desne komore

(RVSP) u odsustvu opstrukcije njenog izlaznog trakta. Ovako dobijene vrednosti visoko koreliraju sa onima dobijenim kateterizacijom desnog srca (70).

Plućna hipertenzija (PH) je hemodinamsko i patofiziološko stanje koje se definiše kao povećanje srednjeg arterijskog plućnog pritiska (PAP) ≥ 25 mmHg u mirovanju, izmerenog kateterizacijom desnog srca. PH se može naći u različitim kliničkim stanjima (70). Oko 60% bolesnika za teškom sistolnom disfunkcijom i 70% sa izolovanom dijastolnom disfunkcijom mogu imati PH. U bolesnika sa respiratornom insuficijencijom prevalenca PH je 20-50% i obično je umereno teškog stepena.

Da bi došlo do razvoja bolesti potrebno je dva ili više faktora. Najčešće je to genetska predispozicija u kombinaciji sa novonastalom mutacijom, pridruženim bolestima ili spoljašnjim faktorima. Jednom kada se stvore uslovi pokreću se različiti mehanizmi koji dovode do vazokonstrikcije, ćelijske proliferacije i protromboznog stanja koje dalje vode do PAH sa svim njenim kliničkim posledicama. Mehaničke i strukturalne promene koje dovode do progresije plućne vaskulopatije mogu biti zajedničke za sve oblike PAH, ali pojedini molekularni i ćelijski substrati i njihove histopatološke posledice su specifične za pojedine forme PAH (73) Tabela br. 1.

Tabela br.1.Klinička klasifikacija plućne hipertenzije (Dana Point, 2008) (70)

1. Plućna arterijska hipertenzija (PAH)
1.1 Idiopatska
1.2 Nasledna
1.2.1 BMPR2
1.2.2 ALK1, endoglin (sa ili bez nasledne hemoragijske teleangiektazije)
1.2.3 Nepoznatog uzroka
1.3 Uzrokovana lekovima ili toksinima
1.4 Udružena sa (APAH)
1.4.1 Bolestima vezivnog tkiva
1.4.2 HIV infekcijom
1.4.3 Portnom hipertenzijom
1.4.4 Urođenom srčanom manom
1.4.5 Šistostomijazom
1.4.6 Hroničnom hemoliznom anemijom

1.5 Perzistentna plućna hipertenzija novorođenčadi
1'Plućna venookluzivna bolest i/ili kapilarna plućna hemangiomatoza
2. Plućna hipertenzija u bolestima levog srca
2.1 Sistolna disfunkcija
2.2 Dijastolna disfunkcija
2.3 Valvularna bolest
3. Plućna hipertenzija udružena sa plućnim bolestima i /ili hipoksijom
3.1 Hronična obstruktivna bolest pluća
3.2 Intersticijalne bolesti pluća
3.3 Druge plućne bolesti sa mešovitim opstruktivno restriktivnim poremećajem plućne funkcije
3.4 Poremećaji disanja u toku sna
3.5 Bolesti alveolarne hipoventilacije
3.6 Hronična izloženost velikim visinama
3.7 Razvojne abnormalnosti
4 .Hronična tromboembolijska plućna hipertenzija
5 .PH sa nejasnim i/ili multifaktorijalnim mehanizmima
5.1 Hematološki poremećaji:mijeloproliferativne bolesti, splenektomija
5.2 Sistemske bolesti: sarkoidoza, histiocitoza X,limfangiomatoza, limfangiolejomiomatoza, neurofibromatoza, vaskulitis
5.3 Metabolički poremećaji: Goscheova bolest, poremećaji štitaste žlezde
5.4 Drugo: tumorske obstrukcije, fibrozni medijastinitis, hronična bubrežna insuficijencija na dijalizi

ALK-1= aktivin receptor-kao kinaza 1 gen; APAH = udružena plućna arterijska hipertenzija; BMPR2 = bone morphogenetic protein receptor, tip 2; HIV= virus humane imunodeficijencije; PAH= plućna arterijska hipertenzija

U plućnoj arterijskoj hipertenziji dolazi do morfoloških i strukturnih promena na plućnim krvnim sudovima. Inicijalni patofiziološki poremećaj u plućnoj hipertenziji jest vazokonstrikcija, do koje dolazi zbog disfunkcije endotela i/ili hipoksije. Disfunkcija endotela dovodi do neravnoteže vazokonstriktornih i vazodilatatornih medijatora sa preovladavanjem vazokonstriktornih supstanci. Postoje četiri mehanizma kojima hipoksija dovodi do vazokonstrikcije:

1. Akutna hipoksija inhibiše kalijumove kanale, što dovodi do otvaranja kalcijumovih kanala i vazokonstrikcije.
 2. Hipoksija pojačava stimulaciju α_1 adrenergičnih receptora sa posledičnom vazokonstrikcijom.
 3. Hipoksija menja odnos vazodilatatornih i vazokonstriktivnih supstanci.
 4. Hipoksija pojačava sintezu endotelina koji se snažan vazokonstriktor u plućnoj cirkulaciji.
- Progresijom bolesti dolazi do remodelovanja krvnih sudova i brojnih funkcionalnih i strukturnih promena (74).

1.3.2. Dijagnostika i klinička slika

Proces dijagnostikovanja PH zahteva ozbiljno i sveobuhvatno ispitivanje u cilju postavljanja tačne dijagnoze, određivanja kliničke grupe PH, specifične etiologije u grupi PAH, procene funkcionalne klase i hemodinamskih poremećaja. Na PH se mora posumnjati u slučaju osećaja gušenja i poremećaja disanja bez prisutnih znakova specifičnog plućnog ili srčanog oboljenja ili kod bolesnika sa prisutnim oboljenjem srca i pluća ukoliko dođe do neobjašnjivog pogoršanja gušenja. Sumnju povećava fizikalni nalaz koji odgovara slabosti desne komore. Fizikalni pregled može varirati u zavisnosti od pridruženih oboljenja i upravljen je ka otkrivanju znakova hipertrofije i slabosti desne komore kao posledice plućne hipertenzije. Jugularni venski puls može biti povišen zbog volumnog opterećenja, slabosti desne komore ili oba zajedno. Izražen A talas je znak hipertrofije desne komore, a izražen V talas znak akutne slabosti desne komore. Nad prekordijumom može biti palpabilan S2 zbog povećanog intenziteta plućne komponente. Auskultacijom srca se čuje naglašena plućna komponenta drugog srčanog tona koja može biti fiksna ili paradoksnog udvajanja u slučaju ozbiljne difunkcije desne komore. Mogu biti prisutni treći i četvrti ton porekla desne komore. U slučaju plućne regurgitacije čuje se Graham-Steell šum, a može biti prisutan i pansistolni šum trikuspidne regurgitacije. Slabost desnog srca karakteriše hepatomegalija sa palpabilnom pulzacijom jetre, ascites i pretibijalni edemi različitog stepena. Kod uznapredovale bolesti može se javiti cijanoza i promuklost zbog kompresije levog nervusa recurensa dilatiranom plućnom arterijom (Ortnerov sindrom). Nalaz na plućima je uglavnom normalan.

EKG može sugerisati ili potvrditi PH ukoliko postoje znaci hipertrofije desne komore, dilatacije desne pretkomore, skretanje električne osovine udesno, kao i kompletni blok desne Hisove grane. Ne može biti skrining metoda za PH jer nije dovoljno specifična i senzitivna. Normalan EKG ne isključuje postojanje teške PH. Ventrikularne aritmije su retke,

supraventrikularne aritmije mogu biti prisutne u uznapredovalim slučajevima PH, najčešće se javlja atrijalni flater ili fibrilacija, koja dodatno pogoršava stanje pacijenta (75). U 90% slučajeva radiogram pluća u vreme postavljanja dijagnoze nije normalan (76). Obično postoji dilatacija centralnih plućnih arterija. Uvećanje desne komore i desne pretkomore se može videti u odmaklom stadijumu bolesti. Na snimku se prikazuju i eventualna pridružena bolest pluća ili plućna venska hipertenzija zbog levostrane srčane bolesti. Step en težine plućne hipertenzije ne korelira sa radiografskim promenama.

Testovi plućne funkcije i gasne analize ukazuju na postojanje obstruktivne ili parenhimske bolesti pluća. Pacijenti sa PAH obično imaju smanjene kapacitete i lako do srednje smanjene plućne volumene. Takođe može biti prisutna opstrukcija u malim disajnim putevima. Pregled arterijske krvi u mirovanju ukazuje na normalan ili lako snižen parcijalni pritisak kiseonika i snižen nivo ugljen-dioksida zbog alveolarne hipoventilacije. Težina emfizema i intersticijalne bolesti pluća može se dijagnostikovati visokorezolutivnom kompjuterizovanom tomografijom (CT).

Transtorakalni ehokardiografski pregled je izvrsna neinvazivna metoda za bolesnike sa sumnjom na PH. Dobijaju se dimenzije i funkcija desne i leve komore, parametri sistolne i dijastolne funkcije komora, valvularne abnormalnosti i prisustvo perikardnog izliva. U PH može se naći uvećana desna pretkomora i desna komora, hipertrofija desne komore, paradokalni pokreti septuma kao posledica opterećenja desne komore povišenim pritiskom u plućnoj cirkulaciji. U levostranim srčanim bolestima može se naći dijastolna disfunkcija leve komore, i smanjen enddijastolni i endsistolni volumeni. Indirektno na osnovu trikuspidne regurgitacije procenjuje se visina pritiska u desnoj komori i plućni arterijski sistolni pritisak, kao i eventualni uzrok i posledice PH (Tabela br.2). Plućni arterijski sistolni pritisak je ekvivalent sistolnom pritisku desne komore (RVSP) u odsustvu opstrukcije njenog izlaznog trakta. Ovako dobijene vrednosti visoko koreliraju sa onima dobijenim desnom kateterizacijom srca. Pri tome, mora se naglasiti da definisanje povišenog nivoa RVSP ne znači da su te vrednosti i klinički značajne i prediktivne za dalji tok bolesti i da zahtevaju specifično lečenje. Takođe, trebalo bi znati da je moguć i lažno negativan Doppler nalaz. Ovim pregledom može se prepoznati oboljenje levog srca i oboljenje miokarda odgovorno za plućnu vensku hipertenziju, kao i urođene srčane bolesti sa sistemsko-plućnim šantom. Transezofagusni pregled se koristi za potvrdu i procenu veličine atrijalnog i ventrikularnog defekta i šanta.

Tabela br.2: Kriterijumi za prisustvo PH bazirani na vrednosti trikuspidalne regurgitacije i vrednosti sistolnog pritiska PA ustanovljen doplerom u stanju mirovanja (pretpostavka je da je normalan pritisak u desnoj pretkomori 5mm Hg) i na osnovu dodatnih ehokardiografskih varijabli koje upućuju na PH (70)

Najverovatnije ne postoji PH

Brzina trikuspidalne regurgitacije $\leq 2,8$ m/sec, PA sistolni pritisak ≤ 36 mmHg ali nema prisutnosti dodatnih ehokardiografskih varijabli koje ukazuju na PH

Postoji mogućnost PH

Brzina trikuspidalne regurgitacije $\leq 2,8$ m/sec, PA sistolni pritisak ≤ 36 mmHg ali prisutnost dodatnih ehokardiografskih varijabli koje ukazuju na PH

Brzina trikuspidalne regurgitacije 2,9 - 3,4 m/sec, PA sistolni pritisak 37 - 50mmHg sa ili bez prisutnosti dodatnih ehokardiografskih varijabli koje ukazuju na PH

PH verovatna

Brzina trikuspidalne regurgitacije $>3,4$ m/sec, PA sistolni pritisak > 50 mmHg sa ili bez prisutnosti dodatnih ehokardiografskih varijabli koje ukazuju na PH

Dopler ehokardiografija tokom vežbanja nije preporučena kao skrining PH

Kateterizacija desnog srca je još uvek zlatni standard za dijagnostiku PAH, za procenu anatomije i patofiziologije plućne hipertenzije, za merenje hemodinamskih poremećaja i vazoreaktivnosti plućne cirkulacije. Tokom kateterizacije neophodno je izmeriti sledeće. PAP (sistolni, dijastolni i srednji), pritisak u desnoj pretkomori, PWP (plućni kapilarni pritisak) i pritisak u desnoj komori. PWP se koristi u diferencijalnoj dijagnozi PH. PWP preko 15mmHg isključuje dijagnozu prekapilarne PAH. Koronarografiju je potrebno uraditi u slučaju faktora rizika za koronarnu bolest srca.

Indikacija za desnu kateterizaciju srca su simptomatski bolesnici (NYHA klasa II i III) sa umerenom PH određeno Doppler ehokardiografijom zbog određivanja bolesnika kojima je neophodna dalja dijagnostička i terapijska procedura. Merenje PWP može doprineti razlikovanju arterijske i venske PH sa pridruženim oboljenjem levog srca. Ova metoda je važna i kod bolesnika sa umerenom i ozbiljnom PAH jer hemodinamske varijable imaju prognostički značaj. Povišene vrednosti srednjeg plućnog arterijskog pritiska (PAP) i pritiska desne arterije (RAP), snižen minutni volumen (CO) i centralna venska saturacija O₂ ukazuju na PAH sa lošijom prognozom.

1.3.3. Ehokardiografski znaci plućne hipertenzije

Znakovi plućne hipertenzije mogu se videti i u 2D modu i u M-modu. Stepenu težine procenjuje se na temelju parametara i izgleda krivulje kontinuiranog doplera i protoka kroz plućnu valvulu.

- Pritvaranje kuspisa plućne valvule u sredini sistole i ponovo otvaranje vidi se kao V talas u M modu pulmonalne valvule i znak je plućne hipertenzije, iako može biti prisutan i kod idiopatske dilatacije plućne arterije
- Smanjenje ili potpuni nedostatak a talasa manje je specifičan znak
- Dilatacija desnih srčanih šupljina desne komore i desne pretkomore
- Paradoksalni pokreti interventrikularnog septuma

Najčešće sekundarne promene vidljive kod plućne hipertenzije jesu hipertrofija i/ili dilatacija desne komore različitog stepena težine zavisno o trajanju bolesti, paradoksalni pokreti interventrikularnog septuma i trikuspidna regurgitacija i dilatacija desne pretkomore, čija je površina veća od leve pretkomore mereno u apikalnom preseku četiri šupljine. Površina desne pretkomore na kraju sistole normalno iznosi 14cm^2 . Isto tako mogu se izmeriti promeri desne pretkomore apikobazalno i laterolateralno i normalne vrednosti su oko 4cm. Ako pritisak u levoj pretkomori nije povišen, interatrijski septum kod plućne hipertenzije okrenut je konveksnom stranom prema levoj pretkomori. Trikuspidna regurgitacija brzine veće od 2.5m/s može značiti PH ili plućnu stenozu.

1.3.4. Procena težine PH

Klinički i hemodinamski parametri zajedno doprinose prognostičkoj proceni PH koja je bitna za planiranje daljeg lečenja pacijenta. Prognoza i tok bolesti najviše zavisi od etiologije bolesti koja je dovela do PH (77). Značajni prognostički pokazatelj razvoja PAH su simptomi izraženi kao funkcionalna klasa, tolerancija napora i hemodinamski parametri, uglavnom kao pokazatelji funkcije desne komore. Bolesnici koji imaju simptome I i II funkcionalne klase (Tabela 3) imaju preživljavanje 6 godina, simptome III funkcionalne klase 2,5 godine a preživljavanje bolesnika IV funkcionalne klase je svega 6 meseci (78).

Ukoliko pod specifičnom terapijom dolazi do poboljšanja subjektivnih tegoba i prelaska u manju funkcionalnu klasu, utoliko je prognoza preživljavanja bolja.

Tabela 3. Funkcionalna klasifikacija plućne hipertenzije modifikovana nakon NYHA funkcionalne klasifikacije, prema SZO 1998. (79)

Klasa I	Pacijenti sa PH ali bez ograničenja fizičke aktivnosti. Uobičajena fizička aktivnost ne izaziva dispneu ili malaksalost, bol u grudima ili sinkopu.
Klasa II	Pacijenti sa PH sa blagim ograničenjem fizičke aktivnosti. Oni se dobro osjećaju kad odmaraju. Uobičajena fizička aktivnost izaziva dispneu ili malaksalost, bol u grudima ili sinkopu.
Klasa III	Pacijenti sa PH sa naznačenim ograničenjem fizičke aktivnosti. Oni se dobro osjećaju kad odmaraju. Manje nego uobičajena aktivnost izaziva dispneu ili malaksalost, bol u grudima ili sinkopu.
Klasa IV	Pacijenti sa PH sa nesposobnošću da podnesu bilo kakvu fizičku aktivnost bez simptoma. Pacijenti imaju znake insuficijencije desnog srca. Dispnea i/ili malaksalost mogu biti prisutni čak i u mirovanju. Nelagodnost je povećana svakom fizičkom aktivnošću.

6 minutni test hoda je tehnički jednostavan, jeftin, reproducibilan i dobro standardizovan. Za procenu tolerancije napora najčešće korišćeni testovi opterećenjem su 6-ominutni test hoda i kardiopulmonalni test opterećenjem sa merenjem gasne razmene i trebalo bi ih uraditi u svih bolesnika sa PAH (80).

1.3.5. PH zbog bolesti pluća i/ili hipoksije

Patofiziološke promene u ovoj formi PH su brojne i obuhvataju vazokonstrikciju, mehanički stres usled hiperinflacije pluća, gubitak kapilara, inflamaciju i toksične efekte duvanskog dima. Prisutna je i endotelna disfunkcija.

Incidenca PH u HOBP u onih pacijenata koji su imali bar jednu hospitalizaciju radi pogoršanja respiratorne insuficijencije je 20%. U uznapredovalim slučajevima HOBP postoji velika prevalenca PH (>50%) (66,67) iako je to uglavnom laka PH. U intersticijalnim bolestima pluća prevalenca PH je 32-39%. Plućna fibroza udružena sa emfizemom je povezana sa većom prevalencom PH (81). Udruženost HOBP i PH je povezana sa kraćim preživljavanjem (82) i čestim epizodama egzacerbacije bolesti (83). PH je loš prognostički faktor i u intersticijalnim bolestima pluća, a PAP je najvažniji prediktor mortaliteta (84).

Kao i u drugim formama PH ehokardiografija je najbolja screening metoda u otkrivanju PH. Pouzdana procena PAP je moguća u određenom broju slučajeva, u ostalih može biti nepouzdana zbog teže izvodljivosti. Definitivna dijagnoza PH se postavlja merenjima u toku kateterizacije desnog srca.

Trenutno ne postoji specifična terapija za PH udruženu sa HOBP ili intersticijalnim bolestima pluća. Dugotrajna primena oksigenoterapije parcijalno smanjuje progresiju PH u HOBP. Lečenje vazodilatatorima se ne preporučuje zato što mogu pogoršati gasnu razmenu zbog inhibicije hipoksične pulmonarne vazokonstrikcije (85,86) i nedostatka efikasnosti u toku duže primene (87,88). Terapija izbora u HOBP ili intersticijalnim plućnim oboljenjima udruženim sa PH ukoliko su hipoksemični je svakako oksigenoterapija.

1.4. EHOKARDIOGRAFSKA PROCENA GLOBALNE SISTOLNE FUNKCIJE DESNE KOMORE

Desna komora se dobro prikazuje iz više prikaza kao što su: parasternalni u dugoj i kratkoj osi, apikalni u četiri šupljine, subkostalni s preseccima u dugoj i kratkoj osi i prikaz izlaznog trakta desne komore. Sistolna funkcija desne komore procenjuje se na osnovu više pokazatelja ko što su:

- Veličina i debljina zidova desne komore
- Merenje i vizuelna procena pokretljivosti zidova komore
- Pokretljivost trikuspidnog prstena
- Pokretljivost interventrikularnog septuma

- Procena vrednosti pritisaka u desnoj komori i plućnoj arteriji

U svakodnevnom radu osnovna metoda provere globalne sistone funkcije desne komore je određivanje endijastolnog promera desne komore u M modu iz preseka u dugoj parasternalnoj osi. Normalne vrednosti su od 0.7-2.6cm. Promer veći od 2.8cm znači dilatiranu desnu komoru. U istom prikazu meri se i debljina zida desne komore a može se proceniti i pokretljivost zida u M-modu. Tačniji uvid u sistolnu funkciju desne komore dobije se merenjem aree i volumena desne komore u 2D-modu iz apikalnog preseka četiri šupljine. Endijastolna area desne komore iznosi 2/3 aree leve komore ili oko 20cm², a sistolna oko 11cm². Određivanje EF desne komore zbog njenog oblika nije ni jednostavno ni pouzdano. Zbog toga je moguća približna procena iz vrednosti amplitude sistolne pokretljivosti trikuspidnog prstena-TAPSE. Kod normalne sistolne funkcije desne komore pokretljivost trikuspidnog prstena je veća od 1.5cm (74).

1.5. EHOKARDIOGRAFIJA U ISPITIVANJU GLOBALNE SISTOLNE FUNKCIJE LEVE KOMORE

Za određivanje globalne sistolne funkcije leve komore služi nekoliko pokazatelja, koji se dobijaju određenim merenjima leve komore u M-modu i 2D modu te doplerskim merenjima brzine i veličine protoka kroz valvule. Najčešći parametri u proceni sistolne funkcije leve komore su:

- volumen leve komore
- ejectiona frakcija (EF)
- frakcija skraćanja (FS)
- udarni (SV) i i minutni volumen (CO)
- masa miokarda leve komore

1.5.1. Masa i volumen leve komore

Masa i volumen leve komore mogu se izračunati prikazom leve komore u dugoj parasternalnoj osi i potrebnim merenjima u dijastoli ili sistoli, najčešće prema ASE konvenciji ili prikazom leve komore u kratkoj parasternalnoj osi presekom na nivou mitralne valvule ili papilarnih mišića. Veoma je važna tačnost merenja na koju pored ispitivačeve veštine utiče, kvaliteta slike utiče i pokretljivost srca. Za vreme sistole dolazi do rotacije leve komore oko uzdužne i poprečne ose, te skraćivanja u dugoj osi srca i obrnuto za vreme

dijastole što dovodi do više eliptičnog izgleda slika u endsistoli. Merenje mase leve komore u M modu polazi od pretpostavke da je leva komora oblikom poput elipsoida. Uzdužna u odnosu na kratku osu je 2:1 što je približno tačno kod pravilne geometrije leve komore. Kod segmentnih abnormalnosti pokretljivosti zidova leve komore ili kod teške aortne regurgitacije leva komora dobije više kuglast oblik, što dovodi do promena omera uzdužne i kratke ose (74). Ovo je posebno važno kod ishemijske bolesti srca sa fokalnim anomalijama kretanja zida. Remodelovanje leve komore se karakterišu promenama mase i volumenom leve komore. Najčešće se registruje kod ishemijske bolesti srca, valvularne bolesti, srčane insuficijencije, hipertenzivne srčane bolesti. Masu leve komore određuju njen volumen i debljina zida. Jedan od prvih mehanizama prilagođavanja leve komore na opterećenje pritiskom ili volumenom jest povećanje mišićne mase ili težine leve komore. U situacijama kada je leva komora opterećena pritiskom, njena masa se povećeva više zbog zadebljanja zidova, a manje zbog povećanja volumena. U stanjima koje opterećuju levu komoru volumenom, masa leve komore se najviše povećava na račun proširenja srčanih šupljina (89).

M-mode ehokardiografija je široko dostupna i relativno jeftina neinvazivna tehnika, pri čemu postoji obilje radova koji potvrđuju njenu tačnost u kvantifikaciji mase leve komore (90). Postoji nekoliko formula za izračunavanje mase leve komore. Neke od njih su sledeće: Masa leve komore po formuli Devereux i Reichek (91):

$$\text{LVM} = 1,05 \times ((\text{IVSd} + \text{PLWd} + \text{LVIDd})^3 - \text{LVIDD}^3) - 13,6$$

LVM- masa leve komore (gr)

IVSd- debljina interventrikularnog septuma u dijastoli (mm)

PLWd- debljina zadnjeg zida leve komore u dijastoli (mm)

LVIDs- dimenzija leve ventrikularne šupljine u sistoli (mm)

LVIDd- dimenzija leve ventrikularne šupljine u dijastoli (mm)

1,05- specifična težina miokarda

13,6- konstanta

Najčešće se masa leve komore izračunava iz M- mode ehokardiografskih mera po sledećoj formuli Američkog ehokardiografskog udruženja gde se pretpostavlja da je leva komora elipsoid sa regularnom konfiguracijom i odnosom uzdužne i poprečne ose 2:1 (92,93):

$$\text{LVM} = (1,05 \times ((\text{IVSd} + \text{PLWd} + \text{LVIDd})^3 - \text{LVIDd}^3)) + 0,6$$

LVM- masa leve komore (gr)

IVSd- debljina interventrikularnog septuma u dijastoli (mm)

PLWd- debljina zadnjeg zida leve komore u dijastoli (mm)

LVIDd- dimenzija leve ventrikularne šupljine u dijastoli (mm)

1,05- specifična težina miokarda

0,6-konstanta

Kako je Devereux pokazao u svom radu procenjena masa na ovaj način je precenjena, tj, veća nego prava anatomska masa za oko 20%, te je zbog toga potrebna korekcija faktorom 0,8. Dvodimenzionalnom tehnikom je moguće odrediti realnu prostornu formu leve komore. Poprečnim preseccima se leva komora može podeliti na veći broj nivoa i sabiranjem mase miokarda pojedinih delova- nivoa se može odrediti ukupna masa miokarda leve komore.

Iz dvodimenzionalne tehnike masa leve komore se može izračunati po sledećoj formuli (91):

$$LVM = (V1 - V2) \times 1,05$$

LVM- masa leve komore (gr)

V1- volumen koji nastaje opisivanjem leve komore po epikardu u dijastoli,

V2- volumen koji nastaje opisivanjem leve komore po endokardu u dijastoli,

1,05- specifična težina miokarda

Indeksi mase leve komore se izračunavaju u odnosu na telesnu masu gde se referentne vrednosti smatraju do 2,5 g/kg, i u odnosu na telesnu visinu gde se referentne vrednosti smatraju do 143 g/m. Međutim ova dva indeksa se ređe koriste, pošto masa leve komore varira u odnosu na površinu tela, a najprecizniji indeks koji se najčešće određuje je indeks mase leve komore u odnosu na površinu tela (gr/m²) (94).

$$ILVM = LVM / TP$$

ILVM- indeks mase leve komore (gr/m²)

TP- telesna površina se dobija iz nomograma (telesna težina i telesna visina)

LVM- masa leve komore (gr)

Hammond i sar, su odredili da kod zdravih normotenzivnih žena indeks mase leve komore iznosi 110 gr/m², a kod muškaraca 134 gr/m² (95), a prema Framingamskoj studiji vrednosti su za muškarce 126 gr/m² (96). Mi smo našem istraživanju koristili formulu **Američkog ehokardiografskog udruženja**.

1.5.2. Volumen leve komore

Volumen i masa leve komore tačnije se određuju merenjima u 2D modu, a za razliku od M moda, mogu se upotrebljavati kod poremećene geometrije leve komore, dajući prilično tačne rezultate uz bolju prostornu orijentaciju. Jedna od najjednostavnijih metoda merenja volumena leve komore u 2D- modu kao i u M- modu polazi od pretpostavke da je leva komora poput

elipsoida. Za određivanje volumena potrebno je izmeriti dugu osovinu i dve kratke ose leve komore, okomite jedna na drugu u dijasoli za enddijastolni, i sistoli za endsistolni volumen. Obzirom da je leva komora ne tako jednostavnog nego složenog izgleda pojavio se veliki broj matematički složenih metoda računanja volumena. Enddijastolni volumen izračunava se merenjima u enddijastoli, a endsistolni merenjima u endsistoli. Metoda *dijametar lenght i area lenght* su metode koje pretpostavljaju da je leva komora izgledom cilindar hemielipsoid (74).

Dijametar lenght metoda

Prema ovoj metodi volumen se računa prema sledećoj formuli

$$\text{Volumen leve komore} = \frac{5}{6} \times D_1 \times D_2 \times L$$

D_1 i D_2 su kratke na ose leve komore dobijene iz preseka na nivou papilarnih mišića

L je duga osa leve komore izmerena u apikalnom preseku četiri šupljine.

Area lenght metod

Danas se uglavnom u svakodnevnoj praksi primenjuju *area lenght, simple plane ili Bi plane* metode koje polaze od pretpostavke da je leva komora izduženog elipsoidno-cilindričnog oblika. Ove su metode pogodne za određivanje volumena, ejectione frakcije i mase leve komore. Računanja se izvode prema sledećoj formuli:

$$LV \text{ vol} = \left(\frac{5}{6}\right) \times A \times L$$

A je area leve komore dobivena planimetrijski presekom u kratkoj parasternalnoj osi na nivou papilarnih mišića

L je duga osovinu leve komore izmerena u apikalnom preseku četiri šupljine.

Simpsonova metoda

Od svih metoda najtačnije vrednosti volumena leve komore izračunavaju se pomoću *apical biplane* metode ili takozvane Simpsonove metode, koja deli levu komoru na dvadeset odsečaka, računajući volumen svakog od njih. Zbirom izračunatog volumena svakog od odsečaka dobija se ukupan volumen leve komore. Upotrebljava se nekoliko sinonima za ovu metodu: single plane (Simpson SP), Biplane (Simpson BP) i modifikovana Simpsonova metoda.

$$\text{Volumen leve komore} = \sum [a_n \times (L/20)], n=20$$

Ili

$$\text{mod. Simpson } V = \frac{(A_1 + A_2) \times h + (\pi A_3 h^2 / 2) + h^3 / 6}{3}$$

$$h = L/3$$

A_1 area na nivou MV

A_2 = apikalna area dobijena presekom u kratkoj parasternalnoj osi.

Prema preporukama ASE, uvek kada je moguće postići kvalitetne prikaze leve komore, potrebno je koristiti mod. Simpsonovu metodu.

Metoda disca (modifikovana Simpsonova formula) ili Biplane apical metoda

Volumen leve komore= $(\pi/4)\sum a_1 b_1 x(20); i=1$

L je duga osa leve komore podeljena na 20 diskova, i=1, i=20, promer svakog diska određen je merenjem u apikalnim presecima dve i četiri šupljine. Ako nije moguće postići kvalitetno merenja leve komore u Simpsonovoj metodi, onda se prema ASE preporučuje metoda *single plane area length*

V=0.85x(A)²/L

A= area dobijena u apikalnom preseku dve šupljine,

L duga osovina leve komore izmerena u istom preseku.

Nijedna navedena metoda ispitivanja volumena i mase leve komore nije uvek potpuno pouzdana. Razlozi za to su navedeni u Tabeli br 4.

Tabela br 4. Prikaz ograničenja određivanja mase i volumena leve komore (74)

Opšta ograničenja	Nemogućnost dovoljno kvalitetnih prikaza granice endokarda prisutna kod svih metoda. Većina metoda pouzdana je samo kod normalnog oblika leve komore
M-mod	Male greške u merenju daju velike greške u izračunavanju volumena i mase. Neosetljivost na manje promene mase (30-40), smanjenje pri lečenju hipertenzije
2D-mod	Ograničenje u vremenskoj rezoluciji, znatno slabljenje kvaliteta slike nakon zamrzavanja prikaza. Skraćenje duge osovine u apikalnim presecima. Sporost merenja i računanja.

1.5.3. Ejekciona frakcija (EF)

Ejekciona frakcija je verovatno najčešće korišćen pokazatelj sistolne funkcije leve komore, jer upućuje na visinu pritiska na kraju diastole ili pritiska punjenja leve komore. Merenje EF ima ograničenu vrednost kod poremećene geometrije leve komore. EF se definiše kao promena volumena leve komore (tj, udarnog volumena) podeljeno sa inicijalnim volumenom (end diastolni volumen):

$$EF = 100 \times (EDV - ESV) / EDV$$

EF-ejekciona frakcija

EDV- enddiastolni volumen

ESV- endsistolni volumen

Ovi volumeni se mogu dobiti preko M-mode ili 2D ehokardiografije. Ejekciona frakcija kao indeks sistolne funkcije može se koristiti kao nezavisni pokazatelj funkcije leve komore, nezavisno od veličine leve komore ili pacijenta. Normalna komora izbacuje više od polovine enddiastalnog volumena. Referentne i vrednosti smanjene EF se nalaze u Tabeli br. 5.

Poznato je da naglo nastale promene u punjenju leve komore imaju uticaj na ejekcionu frakciju. Tako, nagli porast preloada i/ili smanjenje afterloada rezultuje povećanjem EF. Suprotno, nagli pad preloada i/ili povećanje afterloada smanjuje EF. U ovom slučaju, teško je razlučiti da li je došlo do promene kontraktilnosti. Ukoliko je, međutim, promena opterećenja povezana sa promenom EF koje je suprotna od očekivane, može se zaključiti da je došlo i do promene inotropnog stanja srca (kontraktilnosti). Na primer, povećanje EF u prisustvu povećanja afterloada može se objasniti simultanim povećanjem kontraktilnosti.

1.5.4. Udarni volumen krvi (SV) i Indeks udarnog volumena krvi (SVI),

Kardijalni indeks (CI)

Udarni volumen krvi pokazatelj je sistolne funkcije leve komore kao i njegov indeks kao i kardijalni indeks. SV se može izračunati merenjima enddiastalnog (EDV) i endsistolnog volumena (ESV) leve komore u M- modu i 2D-modu i njihova razlika označava udarni volumen.

$$SV = EDV - ESV$$

Ako su poznate vrednosti SV i srčana frekvencija, može se izračunati minutni volumen (CO).

$$CO = SV \times \text{frekvencija}$$

Referentne vrednosti udarnog volumena krvi se kreću od 60-80 ml, a njegovog indeksa 30-45 ml/m², dok kardijalnog indeksa od 2,6- 4,2 L/min/m².

1.5.5. Frakcija skraćanja (FS)

Frakcija skraćanja je ehokardiografski parameter koji se široko koristi kao pokazatelj sistolne funkcije. Frakcija skraćanja se, obično, dobija preko M-mode ehokardiografije. Ovaj pokazatelj je posebno koristan iz razloga što skraćanje cirkumferentnih vlakana leve komore, u najvećoj meri doprinosi veličini udarnog volumena. U tom smislu je frakcija skraćanja slična

ejekcionoj frakciji; u slučaju odsustva anomalijaregionalnog kretanja zidova komore, ova dva pokazatelja blisko koreliraju, iako su apsolutne vrednosti frakcije skraćenja manje od EF. Greške su zabeležene prilikom pregleda bolesnika sa ishemijskom bolešću srca kada je geometrija leve komore prilično izmenjena.

Tabela br 5. Referentne, granične i smanjene vrednosti parametara sistolne funkcije miokarda LK (97)				
	Referentne vrednosti	Blag poremećaj	Srednje težak poremećaj	Teko oštećenje
LVDd (cm)	4.2-5.9	6.0-6.3	6.4-6.8	≥6.9
LVDd/BSA(cm/m²)	2.2-3.1	3.2-3.4	3.5-3.6	≥3.7
EDV LK (ml)	67-155	156-178	179-201	≥201
EDV LK/BSA (ml/m²)	35-75	76-86	87-96	≥97
ESV (ml)	22-58	59-70	71-82	≥83
ESV/BSA (ml/m²)	12-30	31-36	37-42	≥43
M- mod				
Masa LK (gr)	88-224	225-258	259-292	≥293
Masa LK/BSA(gr/m²)	49-115	116-131	132-148	≥149
Frakciono skraćenje(%)	25-43	20-24	15-19	≤14
2D-mod				
Masa LK (gr)	96-200	201-227	228-254	≥255
Masa LK/BSA(gr/m²)	50-102	103-116	117-130	≥131
EF (%)	≥55	45-54	30-44	<30

Formula za izračunavanje frakcije skraćenja je sledeća:

$$FS=100 \times (LVIDd - LVIDs) / LVIDd$$

FS- frakcija skraćenja

LVIDs- dimenzija leve ventrikularne šupljine u sistoli

LVIDd- dimenzija leve ventrikularne šupljine u diastoli

Normalna vrednost prelazi 30%, kao i u slučaju EF, na FS utiče kontraktilno stanje miokarda i opterećenje miokarda (pre- i afterload) (98).

1.6. EHOKARDIOGRAFIJA U ISPITIVANJU DIJASTOLNE FUNKCIJE MIOKARDA LEVE KOMORE

Procenu dijastolne funkcije leve komore vršimo na osnovu karakteristika doplerskog merenja mitralnog i aortnog protoka te protoka plućnih vena pulsним doplerom (PW), kontinuiranim doplerom (CW), color M mod doplerom i tkivnim/*Tissue* doplerom.

1.6.1. Transmitralni protok

U svakodnevnom radu u cilju evaluacije dijastolne funkcije levekomore koristi seehokardiografija sa metodom pulsnoг dopplera zaodređivanje brzina transmitralnog protoka. Optimalno iz apikalnog prozora četiri šupljine sa volumnim uzorkom dužine 2-3mm postavljenim između vrhova mitralnih kuspisa u dijastoli na mestu najbržeg protoka tj mestu klika mitralnog otvaranja, paralelno sa mlazom utoka, što možemo proveriti obojenim doplerom, u normalnom ekspirijumu. Osnovna merenja transmitralnog protoka karakterišu sledeća merenja:

- rani talas **E** (cm/sec) koji započinje sa otvaranjem mitralne valvule. On je izraz pasivnog punjenja leve komore. Na njegovu veličinu utiču pritisci u levoj pretkomori i levoj komori kao brzina protoka u momentu otvaranja mitralnih listića.
- atrijalni talas **A** (cm/sec) označava brzinu kasnog atrijalnog punjenja leve komore, udružen sa kontrakcijom pretkomore, kada se preostalih 30% krvi ubacuje u levu komoru.
- Odnos **E/A**
- Vreme deceleracije (**DT**)
- Izovolumetrijsko reaksaciono vreme (**IVRT**)

Pri očuvanoj dijastolnoj funkciji E talas je veći od A talasa kako u pogledu maksimalne brzine tako i u pogledu integralne površine. Starost je primarni faktor prilikom definisanja normalne vrednosti transmitralnog protoka i vremenskih intervala. Sa godinama starosti, dolazi do postepenog smanjenja E brzine, odnosa E/A i produžavanja ranog dijastolnog usporavanja i povećanja A brzine i vremena deceleracije. Referentne vrednosti su prikazane u Tabeli br.6. Brojni faktori osim dijastolne funkcije i pritisaka punjenja utiču na transmitralni protok a to su srčani ritam i frekvencija, PR interval, CO, veličina mitralnog ringa i funkcija leve pretkomore. Promene dijastolne funkcije vezane za starenje su povezane sa usporavanjem relaksacije miokarda, one mogu predstavljati rizik za starije pojedince u razvoju dijastolne srčane insuficijencije (99).

Povećano opterećenje daje povećanje brzine E dok smanjeno opterećenje ima suprotan efekat. Kada je dijastola kratka (brz srčani rad) brzina A postaje sumirana sa nagibom brzine E, što daje veću brzinu A. Dopplerske krive brzina su pokazatelji dijastolnog punjenja i korisni su upostavljanju dijagnoze dijastolne disfunkcije, lečenja i prognoze. Vremedeceleracije se kreće od 140-240 msec, i ukoliko je skraćeno i manje od 140 msec, često je prediktor loše prognoze. Vreme deceleracije ne zavisi od srčane frekvence. DT je produženo kod pacijenata sa poremećajima relaksacije, kao predominantno dijastolna disfunkcija jer je potrebno duže vreme da se izjednače pritisci između leve pretkomore i leve komore sastalnim i polaganim padom pritiska od sredine do kasne dijastole. DT je skraćeno kod snažne relaksacije LV i elastičnog otpora kao kod mladih zdravih osoba ili kada postoji smanjenje komplijansa leve komore ili značajnijeg porasta pritiska u levoj pretkomori.

Odnos E/A određena metodom pulsno dopplera koristi se u ehokardiografskoj proceni dijastolne funkcije leve komore. Kod postojanja dijastolne disfunkcije leve komore izdvajaju se nekoliko različitih kriva transmitralnog protoka u zavisnosti od nivoa dijastolne disfunkcije što možemo videti na Slici br 2.

Tabela br. 6. Referentne vrednosti parametara dijastolne funkcije merenih doplerom (97)			
Godine starosti	21-40	41-60	>60
IVRT (ms)	67±8 (51-83)	74±7(60-88)	87±7(73-101)
E/A	1.53+0.40(0.73-2.33)	1.28+0.25(0.78-1.78)	0.96+0.18(0.6-1.32)
DT (ms)	166+14(138-194)	181+19(143-219)	200+29(142-258)
A (ms)	127+13(101-153)	133+13(107-159)	138+19(100-176)
Septal e' (cm/s)	15.5+2.7(10.1-20.9)	12.2+2.3(7.6-16.8)	10.4+2.1(6.2-14.6)
Septal e'/a' ratio	1.6+0.5(0.6-2.6)	1.1+0.3(0.5-1.7)	0.85+0.2(0.45-1.25)
Lateral e' (cm/s)	19.8+2.9(14-25.6)	16.1+2.3(11.5-20.7)	12.9+3.5(5.9-19.9)
Lateral e'/a' ratio	1.9+0.6(0.7-3.1)	1.5+0.5(0.5-2.5)	0.9+0.4(0.1-1.7)

Postoji pet osnovnih oblika mitralnog protoka

Prvi je normalan, ali sa velikom rasponom vrednosti omera E/A (0.75-1.5) i vremena deceleracije E talas DTE (140-240ms) Edukativno ih delimo na dva tipa:

Tip 1. Normalan oblik, kod mladih osoba i sportista E/A>1.0, DTE 130±15ms

Tip 2. Oblik očekivan za životnu dob >40 godina $E/A < 1.0$ i DTE 140-220ms. Ostala četiri oblika su jasno patološki načini dijastolnog punjenja, a odgovaraju stepenu dijastolne disfunkcije. Karakteriše ih progresivan porast vrednosti pritiska punjenja leve komore kao i porast enddijastolnog pritiska leve komore (74).

1.6.2. Dijastolna disfunkcija I stepena

Blaga dijastolna disfunkcija ima oblik mitralnog protoka koji ukazuje na produženu ili nepotpunu relaksaciju leve komore sa blago povišenim pritiscima punjenja ili bez toga. Doplerekardiofrafski registruje se produženo vreme izovolumne relaksacije (IVRT), smanjena brzina i produženo vreme deceleracije ranog utoka ($DTE > 240\text{msec}$), a vrednosti su pouzdan odraz brzine relaksacije sve dok u i pritisci leve komore u fiziološkom rasponu. U drugoj polovini dijastole utok je odraz gradijenta između atrijske kontrakcije i rastegljivosti leve komore. A talas je prominentan što menja odnos $E/A < 1.0$

1.6.3. Dijastolna disfunkcija II stepena

Umerena dijastolna disfunkcija ima oblik kao normalana kriva transmitralnog protoka, označava se kao pseudonormalna da bi se naglasilo da i pored normalnog odnosa brzine E i A talasa postoji poremećaj dijastolne funkcija sa jasno povišenim pritiscima punjenja leve komore. Ovde je $E/A 0.75-1.5$ i DT 140-220ms. Sa stepenom dekompenzacije leve komore rastu pritisci u plućnim venama i levoj pretkomori, te prerano otvaraju mitralnu valvulu i skraćuju IVRT. U isto vreme porasst dijastolnih pritisaka leve komore prerano zatvara mitralne kuspise, a skraćuje DT. Produžena relaksacija leve komore u umereno povišenim pritiscima punjenja i umereno povišenim pritiscima punjenja i umereno povišenim enddijastolnim pritiskom leve komore prikazuje se kao pseudonormalno punjenje. U jasno patološkim stanjima uz $EF < 50\%$ odmah ga prepoznajemo kao pseudonormalan oblik, a u nejasnim stanjima demaskiramo ga dopunskim tehnikama kao što je Valsalva manevar, doplerski prikaz utok plućnih vena ili pak merenjem brzine ranog utoka u M-modu prikazom color dopplerom ili pak prikazom pokreta mitralnog prstena tkivnim dopplerom.

1.6.4. Dijastolna disfunkcija III stepena

ili reverzibilan restriktivni oblik, teška reverzibilna dijastolna disfunkcija.

1.6.5. Dijastolna disfunkcija IV stepena

Postojan restriktivni oblik, teška ireverzibilna dijastolna disfunkcija. Oba restriktivna tipa se uz poremećaj relaksacije karakterišu i smanjenom rastegljivošću leve komore, koja se na spektrogramu mitralnog protoka pokazuje kao restriktivan utok, reverzibilan ili fiksna, a mogućnost reverzije dokazujemo kao pri umerenoj disfunkciji Valsalvinim manevrom. Restriktivni oblik sugerise znatno povišen pritisak punjenja u levoj komori. Karakterise ga normalno ili skraćeno vreme izovolumne relaksacije leve komore, veća brzina i skraćeno vreme deceleracije talasa ranog utoka i manja brzina punjenja tokom sistole atriya, što rezultira vrednostima, $E \geq 1,2 \text{ m/s}$, $E/A > 1,5$ često $> 2,0$, $DTE < 140 \text{ ms}$ često $< 120 \text{ ms}$. Patološki porast pritiska punjenja leve komore, visoki plućni kapilarni pritisak I pritisak leve pretkomore preuranjeno otvaraju mitralni zalistak bez obzira na produženu relaksaciju miokarda i meri se pseudonormalan ili skraćen IVRT komora. Gradijent pritiska koji je rezultanta pritiska između leve pretkomore i protodijastonog pritiska leve komore, rezultira većom brzinom E talasa i kraćim DT. Preuranjeno se zatvaraju mitralni zalisci i skraćuju DT. U teledijastoli visok EDP skraćuje brzinu i trajanje atrijskog utoka, tj. A talasa, a time i vreme deceleracije A talasa (DTA) koje se zbog malih vrednosti i teže meri (uobičajeni DTA) od 80-100ms redukuje se na 40msec (74).

1.6.6. Procena dijastolne funkcije tkivnim dopplerom

Signal tkivnog dopplera se lako registruje u 95% bolesnika, visoke je amplitude i malih brzina. Pokreti mitralnog prstena, zabeleženi tkivnim dopplerom tokom dijastole pokazatelji su relaksacije miokarda nezavisno od volumnog opterećenja komore. Regstruje se kretanje jednog dela prstena a sa više pozicija tek u značajnoj abnormalnosti kretanje zidova komore. Prema hemodinamskim zakonima mitralni se prsten pokreće suprotno od toka kretanja krvi, brzinom koja je proporcionalna brzini utoka u levu komoru. Značaj analiziranja različitih podataka o brzini pokreta segmenata miokardnog zida u vreme dijastole pomoću tkivnog dopplera koristan je jer se dobija uvid u dijastolnu funkciju pojedinih segmenata. Tkivni doppler se koristi kod određenih stanja i oboljenjastčanog mišića pri sagledavanju najfinijih promena u kontrakciji i relaksaciji miokarda (100).

U proceni dijastolne funkcije tkivnim dopplerom se određuju sledeći parametri lateralnog mitralnog anulusa:

- brzina anulusa ranog punjenja leve komore (E') (cm/sec) lateralni mitralni anulus (referentne vrednosti su prikazane u Tabeli br. 6.)

- brzina anulusa tokom atrijalne kontrakcije (A') (cm/sec) lateralnimitralni anulus
- odnos E'/A' lateralni mitralni anulus (referentna vrednost je preko 1)
- odnos E (transmitralni protok)/ E' lateralni mitralni anulus (referentna vrednost je manje od 10)

U proceni dijastolne funkcije tkivnim dopplerom se određuju sledeći parametri septalno-medijalnog mitralnog anulusa:

- brzina anulusa ranog punjenja leve komore (E') (cm/sec) septalni-medijalnimitralni anulus (kod osoba mlađih od 40 godina referentna vrednost su preko 9 cm/sec, osoba između 40-60 godina je preko 7cm/sec, a kod osoba preko 60 godina je veće od 6 cm/sec)
- brzina anulusa tokom atrijalne kontrakcije (A') (cm/sec) septalni-medijalnimitralni anulus
- odnos E'/A' septalni-medijalni mitralni anulus (referentna vrednost je preko 1)
- odnos E (transmitralni protok)/ E' septalni-medijalni mitralni anulus (referentna vrednost je manje od 8)

Konsenzus dokument Evropskog Udruženja za srčanu insuficijenciju i ehokardiografiju navodida je najpouzdaniji parametar za postavljene dijagnoze dijastolne disfunkcije leve komore odnos E/E' , gde je E rana brzina protoka kroz mitralnu valvulu, a E' rana brzina dijastolnog skraćanja. Ova dijagnoza je potvrđena kada je odnos E/E' veći od 15, dok je ona malo verovatna ako je taj odnos manji od 8. Kada je odnos E/E' između 8 i 15 dijagnoza dijastolne disfunkcije je suspektna, ali su za njenu definitivnu potvrdu potrebna ostala ehokardiografska merenja. Ona podrazumevaju merenje indeksa volumena leve pretkomore i kada je on veći od 40 ml/m² to govori u prilog postojanja dijastolne disfunkcije. Dijagnoza dijastolne disfunkcije leve komore se sa sigurnošću može isključiti ako je ovaj indeks manji od 29 ml/m². Za potvrdu dijagnoze dijastolne disfunkcije od značaja su takođe indeks mase zida leve komore, koji, ukoliko je veći od 122 g/m² kod muškaraca i 149 g/m² kod žena, može potvrditi ovu dijagnozu. Kao pomoćni kriterijum može se koristiti odnos rane i kasne brzine protoka kroz mitralni zalistak (E/A), koji kada je veći od 0,5 potvrđuje dijagnozu (51).

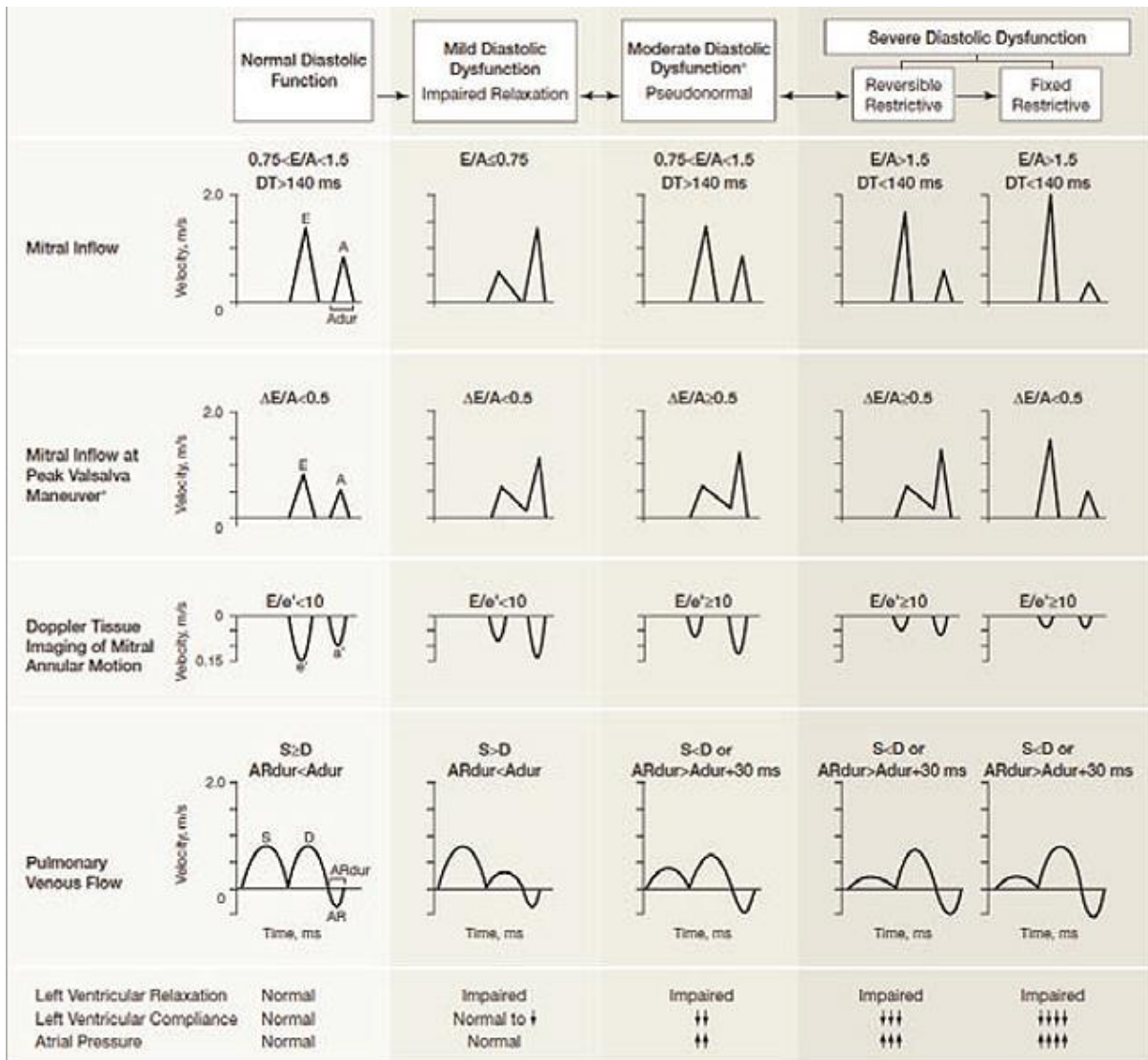
1.6.7. Procena dijastolne funkcije protokom plućnih vena

Spektrogram protoka plućnih vena (Slika 2.) koristi se kao dopuna interpretaciji transmitralnog protoka. Faza brzog punjenja leve pretkomore iz plućnih vena nastaje u vreme

rane deceleracije. Dokazano je da je brzina proticanja krvi kroz ušće plućnih vena izraz promena pritiska u levoj pretkomori tokom srčanog ciklusa. Pulsnim dopplerom i ehokardiografskim načinom ispitivanja protoka krvi kroz gornju desnu plućnu venu u prozoru četiri srčane šupljine dobija se najbolja slika. Kada je kursor u veni veoma blizu ušća, protok krvi je laminaran i može da pokaže jedan vrh (češće) ili dva vrha (ređe) talasa nastalog za vreme sistole leve komore i jedan vrh talasa za vreme komorske dijastole. Dopplerom se registruju četiri odvojene komponente plućnih vena: dve sistolne komponente (S1 i S2), dijastolna brzina (D) i obrnuti atrijalni protok (A). S1 se javlja rano u sistoli i u vezi je sa atrijalnom relaksacijom koja smanjuje pritisak u levoj pretkomori i poboljšava protok plućnih vena u levu pretkomoru. S2 druga sistolna komponenta utoka u levu pretkomoru javlja se u srednjoj do kasnoj sistoli i proizveden je porastom pritiska u plućnim venama. Kod normalnog pritiska u levoj pretkomori, kasni sistolni porast u plućnom pritisku je veći i mnogo brži nego pritisak u levoj pretkomori. Kod povećanog pritiska punjenja, kasno sistolno povećanje pritiska u levu pretkomoru je isto ili mnogo brže nego povećanje u plućnim venama, što rezultira ranijim javljanjem S2. Kod normalnog A-V vremena sistolne komponente su spojene i vrh S1 može da se ne vidi u 70% pacijenata. Za vreme dijastole anterogradna brzina protoka (D) se javlja posle otvaranja mitralne valvule i u vezi je sa padom pritiska u levoj pretkomori. Za vreme atrijalne kontrakcije porast pritiska u levoj pretkomori može uzrokovati retrogradni protok u plućne vene čiji stepen i trajanje zavise od dijastolnog pritiska u levu komoru, komplajansa leve pretkomore i srčane frekvencije. Brzina protoka kroz ušće plućnih vena sastoji se od:

- brzina talasa sistolnog protoka usmerenog napred (S cm/sec) koji je bifazan i sastoji se od ranog (S1) i kasno (S2)
- brzina talasa dijastolnog protoka usmerenog napred (D cm/sec)
- retrogradne brzine nastale kontrakcijom pretkomore (A cm/sec)
- odnos S/D

Normalna vrednost u proceni dijastolne funkcije je kada je odnos S/D >1 (101,51,102).



Slika 2. Procena dijastolne disfunkcije transmitralnim protokom, transmitralnim protokom i Valsalva manevrom, pulsним tkivnim dopplerom i protokom plućnih vena.

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Poremećaj ventilacije pluća, procenjen na osnovu forsiranog ekspiratornog volumena u prvoj sekundi (FEV1) i forsiranog vitalnog kapaciteta (FVC) je povezan sa povećanjem učestalosti vaskularnih poremećaja i kardiovaskularnim morbiditetom i mortalitetom i kod pušača i nepušača. Međutim, s obzirom da su simptomi bolesti slični, a ehokardiografija nije standardna metoda u dijagnostičkom algoritmu pacijenata sa HOBP, kardiovaskularni komorbiditeti a posebno srčana insuficijencija ostaje često neprepoznata, tako da prevalenca ove bolesti još uvek nije dovoljno ispitana kod bolesnika sa HOBP. Još uvek su malobrojne studije koje su ispitivale funkciju (sistolnu i dijastolnu) leve komore u ovih bolesnika. Smatram da će dobijeni podaci biti dragoceni u planiranju dijagnostičkih algoritama u HOBP. Na vreme dijagnostikovana i lečena disfunkcija leve komore dovodi do smanjivanja simptoma bolesti, boljeg kvaliteta života i smanjenja kardiovaskularnog mortaliteta.

Iz tog razloga ciljevi ovog istraživanja su:

1. Procena postojanja sistolne i dijastolne disfunkcije miokarda leve komore kod bolesnika sa hroničnom opstruktivnom bolesti pluća u odnosu na stepen hronične opstruktivne bolesti pluća
2. Utvrditi povezanost težine hronične opstruktivne bolesti pluća i disfunkcije miokarda leve komore (sistolne i/ili dijastolne)
3. Utvrđivanje učestalosti trikuspidne regurgitacije i plućne hipertenzije u bolesnika sa hroničnom opstruktivnom bolesti pluća u odnosu na stepen hronične opstruktivne bolesti pluća
4. Utvrditi povezanost ehokardiografski procenjene plućne hipertenzije sa težinom hronične opstruktivne bolesti pluća

3. HIPOTEZE

- 1.** Postoji poremećaj sistolne funkcije miokarda leve komore i poremećaj dijastolne funkcije miokarda leve komore kod bolesnika sa hroničnom opstruktivnom bolesti pluća.
- 2.** Postoji pozitivna korelacija stepena težine hronične opstruktivne bolesti pluća i disfunkcije miokarda leve komore (sistolne ili dijastolne).
- 3.** U bolesnika sa hroničnom opstruktivnom bolesti pluća postoji trikuspidna regurgitacija i plućna hipertenzija u 50% slučajeva
- 4.** U bolesnika sa hroničnom opstruktivnom bolesti pluća postoji pozitivna korelacija ehokardiografski procenjene plućne hipertenzije sa stepenom težine hronične opstruktivne bolesti pluća.

4. MATERIJAL I METODE

Disertacija je osmišljena kao prospektivna nerandomizirana studija zasnovana na prethodno navedenim deskriptivnim hipotezama. Ispitivanu grupu čine bolesnici koji boluju od HOBP, a lečeni su hospitalno ili ambulantno u Institutu za plućne bolesti Vojvodine u Sremskoj Kamenici od juna 2012. do novembra 2013. godine.

Kriterijumi uključivanja u studiju bili su

1. Muški pol
2. Hronična opstruktivna bolest pluća dokazana spiropletizmografski prema GOLD kriterijumima.
3. Stabilna faza hronične opstruktivne bolesti pluća.

Kriterijumi za isključivanje pacijenata iz studije:

1. Druge bolesti pluća (intersticijalne bolesti pluća, plućna tromboembolija, karcinom pluća itd).
2. Plućna hipertenzija koja nije uzrokovana plućnim bolestima.
3. Ishemijska srčana bolest dokazana neinvazivnim dijagnostičkim procedurama ili preboleli akutni koronarni događaj.
4. Hemodinamski značajne srčane mane.
5. Prethodna kardiohirurška operacija.
6. Esencijalna arterijska hipertenzija II i III stepena od koje su pacijenti bolovali pre postavljanja dijagnoze hronične opstruktivne bolesti pluća.
7. Poremećaj ritma srca kao što je atrijska fibrilacija sa apsolutnom aritmijom komora.
8. Znaci hipertrofije miokarda leve komore u elektrokardiogramu.

Ispitivanu grupu činili su bolesnici kojima je prema GOLD kriterijumima dokazana HOBP u toku ili u nekoj od prethodnih hospitalizacija ili ambulantnih pregleda u Institutu za plućne bolesti. Od svih bolesnika pre uključivanja u studiju traženo je da ispune standardizovani upitnik radi uključivanja ili eventualnih kontraindikacija za isključivanje iz studije. Podaci iz standardizovanog upitnika su verifikovani od strane autora. Ukupan uzorak čini 120 bolesnika koji boluju od HOBP. Bolesnici su podeljeni po stadijumu HOBP, po 30 bolesnika za svaki od četiri stadijuma bolesti.

Svim bolesnicima je uzeta istorija bolesti i detaljna anamneza o prethodnim i sadašnjim bolestima i tegobama. Urađena su antropometrijska merenja telesne visine (TV) i telesne mase (TM). Za merenje telesne visine korišćen je antropometar po Martinu, preciznosti 0,1 cm. Ispitanik stoji bez obuće, ispravljenih leđa i glave. Za merenje telesne mase korišćena je medicinska decimalna vaga sa pokretnim tegovima, preciznosti 0,1 kg. Indeks telesne mase (BMI) računat je kao količnik mase u kilogramima i kvadrata visine u metrima:

$$\text{BMI} = \text{TM} / \text{TV}^2 \text{ (kg /m}^2\text{)} \text{ (103).}$$

Telesna površina izračunata je po Mosteller formuli (104) $\text{TP(m}^2\text{)} = \sqrt{\frac{\text{TV} \times \text{TM}}{3600}}$.

Krvni pritisak je meren sfingomanometrom po Riva Rocciju. Merenje se vrši u sedećem stavu, posle 10 do 15 minuta mirovanja. Vrednosti su u kilopaskalima (mmHg).

Urađen je i standardni 12-kanalni elektrokardiogram (EKG) opisan od strane kardiologa.

ISPITIVANJE PLUĆNE FUNKCIJE I GASNIH ANALIZA

Gasne analize arterijske krvi merene su mikrometodom, uzimanjem uzoraka krvi putem kapilare iz hiperemizovane ušne resice i merenjem preko gasnog analizatora AVL99 firme AVL Gratz, Austrija. Evaluirane su vrednosti PaO₂, PaCO₂. Spiropletizmografija i bronhodilatatorni test sproveden je po preporukama Evropskog respiratornog društva ERS/ATS (105). Spirometrijska testiranja su sprovedena pomoću metoda forsiranog ekspirijuma i određivanja endobronhijalnog otpora pri mirnom disanju u volumen konstantnom bodipletizmografu sa pneumotahografom firme *Erich Jaeger, Würzburg*, model *Masterlab*. Izražavanje rezultata merenja je *apsolutno* u mernim jedinicama kao i relativno u procentima (%) u odnosu na *normirane* vrednosti. Spirometrijska merenja koja smo koristili u dijagnostici HOBP su:

- **FVC** (forsirani vitalni kapacitet): maksimalni volumen vazduha koji može forsirano da se izduva.
- **FEV₁** (forsirani ekspirijumski volumen u prvoj sekundi): volumen vazduha koji se izduva u prvoj sekundi maksimalne ekspiracije posle potpunog udaha. Ovo je mera koliko brzo pluća mogu da se isprazne.
- **FEV₁/FVC**, vrednosti niže od 70% ukazuju na ograničenje protoka vazduha i na HOBP.

Prema GOLD kriterijumima bolesnike smo podelili u četiri stadijuma bolestima prema dobijenim spirometrijskim rezultatima:

1. I stadijum : blag poremećaj ventilacije $\text{FEV}_1/\text{FVC} < 0,70$ $\text{FEV}_1 \geq 80\%$

2. II stadijum : umeren poremećaj ventilacije $FEV_1/FVC < 0,70$ $50\% \leq FEV_1 \leq 80\%$
3. III stadijum : težak poremećaj ventilacije $FEV_1/FVC < 0,70$ $30\% \leq FEV_1 \leq 50\%$
4. IV stadijum: vrlo težak poremećaj ventilacije $FEV_1/FVC < 0,70$ $30\% \leq FEV_1 \leq 50\%$ i respiratorna insuficijencija (PaO_2) manji od 8,0kPa (60mmHg) i parcijalni arterijski pritisak ugljendioksida $CO_2(PaCO_2)$ veći od 6,7kPa (50mmHg).

EKOKARDIOGRAFIJA

Standardna dvodimenzionalna ehokardiografija (rađena na aparatu marke GE, Vivid 3, korišćenjem sonde od 2,5 MHz) uključuje dugi parasternalni, kratki parasternalni apikalni i subkostalni ehokardiografski prozor. Koristio se dvodimenzionalni (2D), M-mod, doplerski pregled kontinuirani (CW), pulsni (PW) kolor doppler i tissue doppler. Detaljna procena leve komora: sistolne i dijastolne endokavitarne dimenzije leve komore debljina septuma i zadnjeg zida u sistoli i dijastoli, abnormalnosti pokretljivosti zidova, određivanje volumena LK (EDV, ESV).

Indeksi volumena LK određivani su po formulama: $EDVI = EDV/TP$, $ESVI = ESV/TP$.

Procena globalne sistolne funkcije prema sledećim parametrima:

udarni volumen (SV) = $EDV - ESV$, udarni volumen indeks $SVI = SV/TP$,

Ejeksiona frakcija ($EF\%$) prema modifikovanoj Simpsonovoj Metodi disca,

frakcija skraćenja ($FS = (LVDd - LVDs)/LVDd * 100$),

Masa leve komore ($LVM = 0.8 * (1.04 * (LVDd + IVSDd + PLWDd)^3 - (LVDd)^3) + 0.6$),

Indeks mase leve komore $LVMi = LVM/TP$

Pokazatelji hipertrofije miokarda leve komore:

Stepen hipertrofije miokarda leve komore $SHMLK = (IVSDd + PLWd)/2$

Relativna debljina zida leve komore $RDZ\% = (IVSD + PLWd)/LVIDd$

Procena dijastolne funkcije leve komore: na osnovu trasmitralnog protoka: merenje brzine E i A talasa, vreme deceleracije, određivanje njihovog odnosa, brzine E' i A' tissue doplerom. Odnos E/E'.

Aortna valvula: promer aortnog korena; brzine protoka i kompetentnost valvule; mitralna valvula: brzine protoka i kompetentnost valvule; Trikuspidna valvula: kompetentnost valvule i amplitude sistolne pokretljivosti trikuspidnog prstena-TAPSE; veličine leve pretkomore; merenje dimenzija šupljine desne komore i pretkomore, protoci i određivanje pritiska u plućnoj arteriji.

DIJAGNOSTIČKI KRITERIJUMI

U našem istraživanju da bi postavi dijagnozu disfunkcije leve komore koristili smo se preporukama Evropskog kardiološkog društva (47). Sistolna disfunkcija definisana je kao $EF \leq 45\%$. Izolovana dijastolna disfunkcija definisana je kao $E/E' \geq 10$ i $EF > 45\%$. Dijastolna disfunkcija je klasifikovana (I, II ili III stepen). PH je definisana kao $RVSP \geq 35\text{mmHg}$.

STATISTIKA

Podaci su prikupljeni putem standardizovanog upitnika i verifikovani od strane autora, kodirani i uneti u posebno kreiranu bazu podataka na personalnom računaru.

Prilikom statističke obrade podataka računane su deskriptivne statistike – frekvencije, procenti, srednje vrednosti, standardna devijacija, medijana, prvi i treći kvartil, kao i minimalne i maksimalne vrednosti promenljivih. Korišćeno je grafičko prikazivanje podataka i rezultata pomoću stubičastih dijagrama i box-whiskers dijagrama.

Normalnost raspodela promenljivih testirana je pomoću Kolmogorov Smirnov testa. Pomoću Kolmogorov Smirnov testa utvrđeno je da promenljive Tv , TP , $LVDs$, EDV , $EDVI$, SV , SVI i Ra II imaju normalnu raspodelu. Ostale promenljive nemaju normalnu raspodelu. Za promenljive sa normalnom raspodelom poređenje između grupa HOBP vršeno je pomoću analize varijanse, posle koje je po potrebi rađen Takijev test višestrukog poređenja. Za promenljive sa koje nemaju normalnu raspodelu poređenje između grupa HOBP vršeno je pomoću Kruskal Valisovog testa, posle koga je po potrebi rađen test višestrukog poređenja srednjih rangova. Kao mera korelacije računat je Spirmanov koeficijent korelacije ranga. Statistička analiza vršena je pomoću statističkog paketa Statistica 12, StatSoft Inc., USA. Dobijeni rezultati su prikazani grafički i tabelarno uz tekstualni komentar.

5. REZULTATI

Istraživanjem je obuhvaćeno 120 bolesnika koji boluju od HOBP. Bolesnici su prema GOLD kriterijumima podeljeni u četiri stadijuma bolesti. Prosečne starosti bolesnika u prvom stadijumu bolesti iznosi $56,90 \pm 8,9$ godina života, u drugom stadijumu bolesti $57,90 \pm 7,4$, u trećem $62,53 \pm 6,9$ dok u četvrtom prosečna starost iznosi $61,76 \pm 4,6$ Tabela br. 7.

Tabela br.7. Starosna struktura (godine života)

STADIJUM	N	$\bar{X} \pm SD$	Median	Minimum	Maximum
I	30	$56,90 \pm 8,9$	61,00	40,00	72,00
II	30	$57,90 \pm 7,4$	61,00	42,00	72,00
III	30	$62,53 \pm 6,9$	63,00	41,00	78,00
IV	30	$61,76 \pm 4,6$	64,00	44,00	65,00

Poređenjem sva četiri stadijuma HOBP u pogledu uzrasta, ne postoji statistički značajna razlika između stadijuma bolesti ($p > 0,05$).

U Tabeli br. 8. prikazane su prosečne vrednosti telesne mase i telesne visine. TM iznosi za prvi stadijum $79,73 \pm 17,86$ v.s. drugi stadijum $79,53 \pm 18,7$ v.s. treći stadijum $70,8 \pm 12,9$ v.s. četvrti stadijum $69,33 \pm 13,5$.

Telesna visina u prvom stadijumu iznosi $175,5 \pm 9,4$ v.s. drugi stadijum $174,06 \pm 6,7$ v.s. treći stadijum $173,5 \pm 5,9$ v.s. četvrti stadijum $172,56 \pm 7,5$.

Tabela br.8. Antropometrijski pokazatelji: telesna masa (kg), telesna visina (cm).

STADIJUM	N	TM			TV		
		$\bar{X} \pm SD$	Minimum	Maximum	$\bar{X} \pm SD$	Minimum	Maximum
I	30	$79,73 \pm 17,86$	55	115	$175,5 \pm 9,4$	159	187
II	30	$79,53 \pm 18,7$	53	120	$174,06 \pm 6,7$	159	186
III	30	$70,8 \pm 12,9$	42	97	$173,3 \pm 5,9$	161	190
IV	30	$69,33 \pm 13,5$	51	110	$172,56 \pm 7,5$	160	187

U pogledu telesne mase ne postoji statistički značajna razlika između stadijuma bolesti ($p > 0,05$) i u pogledu telesne visine ne postoji statistički značajna razlika među stadijumima bolesti ($p > 0,05$).

U Tabeli br. 9. prikazane su prosečne vrednosti telesne površine koje u prvom stadijumu iznose $1,98 \pm 0,28$ v.s. drugi stadijum $1,94 \pm 0,2$ v.s. treći stadijum $1,85 \pm 0,17$ v.s. četvrti stadijum $1,82 \pm 0,16$. Vrednosti BMI, za prvi stadijum iznose $25,7 \pm 4,3$ v.s. drugi stadijum $26,33 \pm 6,6$ v.s. treći stadijum $23,56 \pm 4,2$ v.s. četvrti stadijum $23,4 \pm 4,9$.

Tabela br. 9. Antropometrijski pokazatelji: TP (m²) i BMI (kg/m²)

STADIJUM	N	TP			BMI		
		$\bar{X} \pm SD$	Minimum	Maximum	$X \pm SD$	Minimum	Maximum
I	30	$1,98 \pm 0,28$	1,60	2,80	$25,70 \pm 4,3$	19,37	33,24
II	30	$1,94 \pm 0,20$	1,60	2,26	$26,33 \pm 6,6$	17,71	42,52
III	30	$1,85 \pm 0,17$	1,46	2,11	$23,56 \pm 4,2$	14,53	34,06
IV	30	$1,82 \pm 0,16$	1,51	2,31	$23,4 \pm 4,9$	15,83	36,33

Poređenjem srednjih vrednosti TP analizom varijanse uočava se statistički značajna razlika ($p = 0,019$) između stadijuma HOBP ($p < 0,05$). Razlika se uočava između prvog i četvrtog stadijuma bolesti. BMI se ne razlikuje značajno po grupama ($p > 0,05$).

U Tabeli br. 10. prikazane su vrednosti FEV1 one za prvi stadijum iznose $93,87 \pm 10,1$ za drugi stadijum $62,8 \pm 7,7$, za treći stadijum $33,32 \pm 7,3$ i za četvrti stadijum $28,13 \pm 5,9$.

Tabela br. 10. Vrednosti FEV1 (%)

STADIJUM	N	$\bar{X} \pm SD$	Median	Minimum	Maximum
I	30	$93,87 \pm 10,1$	91,9	80,00	112,00
II	30	$62,8 \pm 7,7$	63,85	50,00	77,20
III	30	$33,32 \pm 7,3$	32,00	21,50	46,80
IV	30	$28,13 \pm 5,9$	27,90	17,80	40,00

Poređenjem vrednosti FEV1 Kruskal-Wallis testom ($p = 0,000$) uočava se statistički značajna razlika među stadijumima bolesti ($p < 0,05$). Ne razlikuju se samo treća i četvrta grupa. Sve ostale se razlikuju Tabela br 11.

Tabela br. 11. FEV1. Test višestrukog poređenja srednjih rangova

STADIJUM	Prvi R:99,500	Drugi R:71,500	Treći R:34,917	Četvrti R:23,696
I		0,009416	0,000000	0,000000
II	0,009416		0,000217	0,000001
III	0,000000	0,000217		1,000000
IV	0,000000	0,000001	1,000000	

EHOKARDIOGRAFSKI PARAMETRI

Srednja vrednost veličine leve pretkomore u prvom stadijumu bolesti iznosi $32,87 \pm 5,51$, u drugom stadijumu bolesti $33,93 \pm 4,98$, u trećem $33,47 \pm 5,06$ dok je u četvrtom najveća $34,69 \pm 5,38$. Tabela br.12. Poređenjem ovih vrednosti ne postoji statistički značajna razlika između ova četiri stadijuma bolesti ($p > 0,05$).

Tabela br.12. Veličina leve pretkomore parasternalno LA (mm)

STADIJUM	N	$\bar{X} \pm SD$	Median (Q1,Q3)	Minimum	Maximum
I	30	$32,87 \pm 5,51$	35 (28,38)	24,00	44,00
II	30	$33,93 \pm 4,98$	35 (30,38)	24,00	41,00
III	30	$33,47 \pm 5,06$	33 (30,37)	21,00	44,00
IV	30	$34,69 \pm 5,38$	35 (30,40)	22,00	43,00

Srednja vrednost dimenzije leve komore u sistoli u prvom stadijumu iznosi $31 \pm 6,19$ v.s. drugi stadijum $31,07 \pm 4,68$ v.s. treći stadijum $32,33 \pm 4,96$ v.s. četvrti stadijum $35,83 \pm 8,47$. Tabela 13.

Tabela br.13. Dimenzije leve komore u sistoli LVDs (mm)

STADIJUM	N	$\bar{X} \pm SD$	Median (Q1,Q3)	Minimum	Maximum
I	30	$31 \pm 6,19$	32 (26,36)	20,00	40,00
II	30	$31,07 \pm 4,68$	30 (27, 34)	20,00	40,00
III	30	$32,33 \pm 4,96$	32,5 (30,35)	20,00	41,00
IV	30	$35,83 \pm 8,47$	34 (30,38)	25,00	60,00

Poređenjem srednjih vrednosti LVDs analizom varijanse uočavaju se statistički značajne razlike ($p=0,01$). Razlike postoje između prvog i četvrtog i drugog i četvrtog stadijuma HOBP ($p<0,05$). Tabela br.14.

Tabela br 14. Poređenje vrednosti LVDs po stadijumima HOBP (Takijev test)				
Stadijum HOBP	1	2	3	4
	31,000	31,067	32,333	35,833
I		0,999978	0,842495	0,017704
II	0,999978		0,861682	0,019911
III	0,842495	0,861682		0,139004
IV	0,017704	0,019911	0,139004	

Srednje vrednosti LVDd u prvom stadijumu bolesti iznose $43,60 \pm 6,16$ u drugom stadijumu $47,57 \pm 4,74$, u trećem $47,10 \pm 4,25$, a u četvrtom $49,47 \pm 7,86$. Tabela br 15.

Tabela br.15. Dimenzije leve komore u dijastoli LVDd (mm)

STADIJUM	N	$\bar{X} \pm SD$	Median (Q1,Q3)	Minimum	Maximum
I	30	$43,60 \pm 6,16$	47(38,48)	32,00	51,00
II	30	$47,57 \pm 4,74$	48 (43,52)	40,00	56,00
III	30	$47,10 \pm 4,25$	47,5 (44,55)	40,00	56,00
IV	30	$49,47 \pm 7,86$	50 (44,52)	34,00	69,00

Poređenjem vrednosti LVDd Kruskal-Wallis testom ($p =0,0098$) postoje statistički značajne razlike između stadijuma bolesti. Razlike postoje između prvog i četvrtog stadijuma HOBP ($p<0,05$). Tabela br 16.

STADIJUM	Tabela br 16. Poređenje vrednosti LVDd po stadijumima			
	Test višestrukog poređenja srednjih rangova			
	Prvi R:43,517	Drugi R:65,650	Treći R:60,433	Četvrti R:72,400
I		0,082361	0,357788	0,007803
II	0,082361		1,000000	1,000000
III	0,357788	1,000000		1,000000
IV	0,007803	1,000000	1,000000	

U Tabeli br.17. navedene su srednje vrednosti EDV leve komore, one za prvi stadijum iznose $115,0 \pm 34,37$, za drugi $101,52 \pm 28,38$, za treći $102,54 \pm 24,19$ i za četvrti $105,93 \pm 27,01$.

Tabela br .17. Enddijastolni volumen leve komore EDV (ml)

STADIJUM	N	$\bar{X} \pm SD$	Median (Q1,Q3)	Minimum	Maximum
I	30	$115,0 \pm 34,37$	109 (93,124)	60,00	186,50
II	30	$101,52 \pm 28,38$	101(79,114,8)	60,00	161,90
III	30	$102,54 \pm 24,19$	105,65 (84,8,120)	52,00	150,00
IV	30	$105,93 \pm 27,01$	107,4 (80,129)	56,87	159,30

Poređenjem ovih vrednosti ne uočava se statistički značajna razlika u vrednostima EDV između stadijuma bolesti. ($p > 0,05$).

U narednoj Tabeli br. 18. Prikazane su srednje vrednosti EDVI po stadijumima HOBP, za prvi stadijum $56,50 \pm 15,62$, za drugi stadijum $52,35 \pm 12,99$, za treći stadijum $55,34 \pm 11,31$, za četvrti $58,53 \pm 15,60$. Poređenjem ovih vrednosti ne uočava se statistički značajna razlika ($p > 0,05$) među stadijumima HOBP.

Tabela br.18. Enddijastolni volumen indeks leve komore EDVI (ml/m²)

STADIJUM	N	$\bar{X} \pm SD$	Median (Q1,Q3)	Minimum	Maximum
I	30	$56,50 \pm 15,62$	56,41 (45,99;63,64)	33,81	78,03
II	30	$52,35 \pm 12,99$	53,21 (40,36;61,35)	33,90	77,10
III	30	$55,34 \pm 11,31$	56,83 (47,67;61,98)	34,21	84,75
IV	30	$58,53 \pm 15,60$	56,10 (47,34;66,33)	31,95	102,77

U Tabeli br. 19. navedene su srednje vrednosti ESV po stadijumima HOBP. Prvi stadijum $49,12 \pm 20,12$ v.s. drugi $46,20 \pm 15,11$ v.s. treći $44,63 \pm 11,18$ v.s. četvrti $57 \pm 23,19$.

Tabela br.19. Endsistolni volumen leve komore ESV (ml)

STADIJUM	N	$\bar{X} \pm SD$	Median (Q1,Q3)	Minimum	Maximum
I	30	$49,12 \pm 20,12$	46,15 (37;55)	23,00	92,46
II	30	$46,20 \pm 15,11$	46,17 (32,55;57,29)	23,00	74,00
III	30	$44,63 \pm 11,18$	47,13 (34;54,18)	22,00	62,62
IV	30	$57 \pm 23,19$	53,5 (42;65,42)	25,00	120,00

ESV u četvrtom stadijumu bolesti je najveći, međutim ne postoji statistički značajna razlika između grupa ($p > 0,05$).

U Tabeli br. 20. Prikazane su srednje vrednosti za ESVI, za prvi stadijum iznose $23,91 \pm 8,93$, za drugi $23,74 \pm 6,83$, za treći veći $24,13 \pm 5,65$ i za četvrti najveće vrednosti ESVI $31,57 \pm 13,38$. Poređenjem vrednosti ESVI Kruskal-Wallis testom ($p = 0,032$) po stadijumima HOBP uočavamo statistički značajnu razliku ($p < 0,05$).

Tabela br. 20. Endsistolni volumen indeks leve komore ESVI (ml/m²)

STADIJUM	N	$\bar{X} \pm SD$	Median (Q1,Q3)	Minimum	Maximum
I	30	$23,91 \pm 8,93$	22,59 (16,58;26,49)	13,51	38,69
II	30	$23,74 \pm 6,83$	24,59 (16,25;29,28)	13,56	34,91
III	30	$24,13 \pm 5,65$	25,49 (19,29;29,02)	14,47	33,33
IV	30	$31,57 \pm 13,38$	30,02 (23,67;34,98)	13,37	72,90

PROCENA SISTOLNE FUNKCIJE MIOKARDA LEVE KOMORE

U Tabeli br.21. navedene su srednje vrednosti SV koje za prvi stadijum HOBP iznose $65,96 \pm 16,22$, za drugi stadijum nešto niže $55,31 \pm 14,74$, za treći $57,91 \pm 15,91$ i za četvrti najniža vrednost od $48,93 \pm 12,94$.

Tabela br. 21. Udarni volumen leve komore SV (ml)

STADIJUM	N	$\bar{X} \pm SD$	Median (Q1,Q3)	Minimum	Maximum
I	30	$65,96 \pm 16,22$	64 (53,6;71,77)	36,00	94,04
II	30	$55,31 \pm 14,74$	52,9 (44,78;62,98)	36,00	92,27
III	30	$57,91 \pm 15,91$	59,5 (43,1;69,98)	30,00	91,00
IV	30	$48,93 \pm 12,94$	49,57 (42;60)	17,70	68,10

Srednje vrednosti SVI u prvom stadijumu iznose $32,58 \pm 7,98$ u drugom su $28,62 \pm 7,00$, u trećem $31,21 \pm 7,51$, a u četvrtom beleži se najveći pad SVI $26,96 \pm 6,88$. Tabela br. 22.

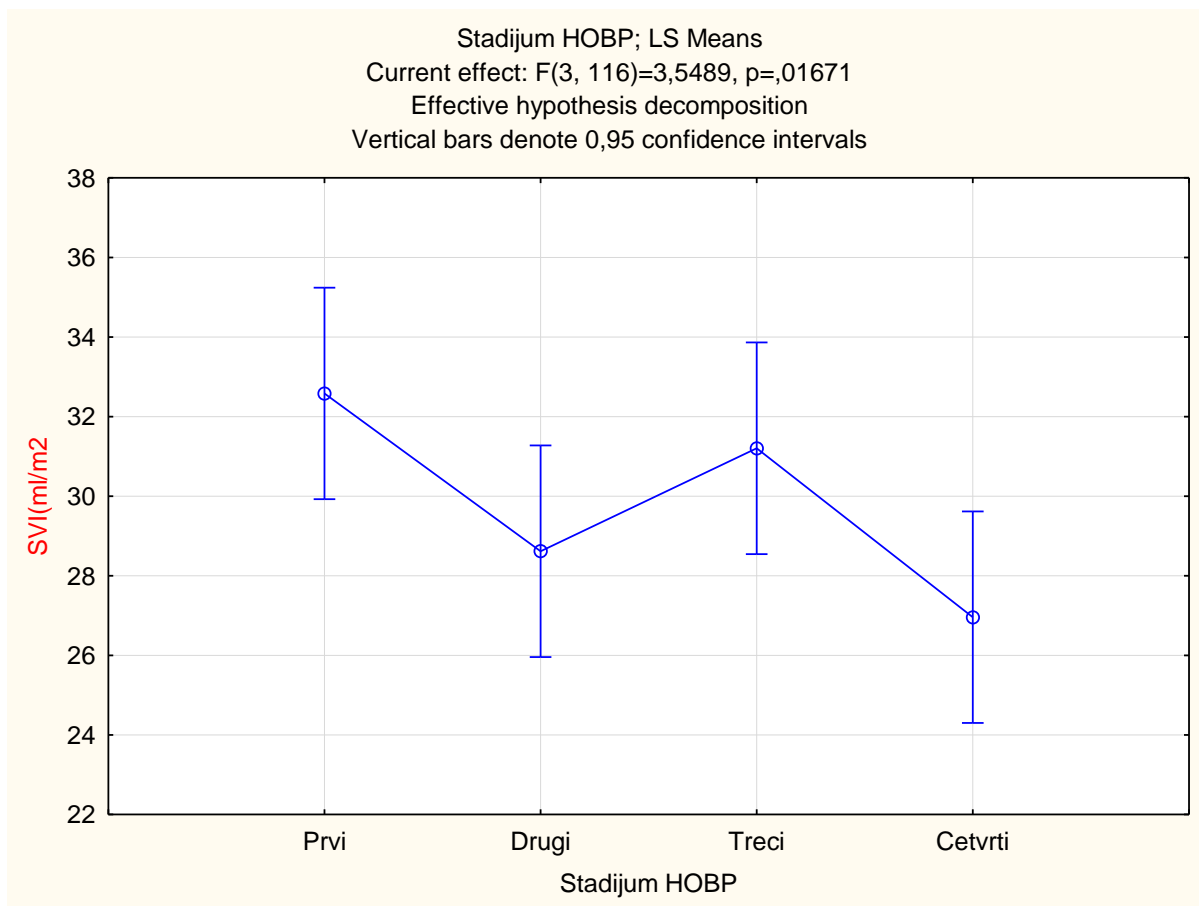
Tabela br. 22. Udarni volumen indeks leve komore SVI (ml/m²)

STADIJUM	N	$\bar{X} \pm SD$	Median (Q1,Q3)	Minimum	Maximum
I	30	32,58 ± 7,98	34,34 (28,97;39,03)	8,38	39,66
II	30	28,62 ± 7,00	26,99 (24,35;34,34)	18,89	43,94
III	30	31,21 ± 7,51	31,56 (26,56;34,96)	17,77	51,41
IV	30	26,96 ± 6,88	26,61 (23,50;33,14)	9,80	38,69

Poređenjem srednjih vrednosti SVI analizom varijanse postoje statistički značajne razlike (**p<0,05**). Razlike postoje između prvog i četvrtog stadijuma HOBP, Tabela br. 23, Grafikon br.1.

Tabela br.23. Poređenje SVI (ml/m²) po stadijumima HOBP (Takijev test)

Stadijum HOBP	1	2	3	4
	32,583	28,617	31,205	26,959
I		0,162756	0,886699	0,019220
II	0,162756		0,524725	0,818772
III	0,886699	0,524725		0,119587
IV	0,019220	0,818772	0,119587	



Grafikon br.1.SVI (ml/m²)

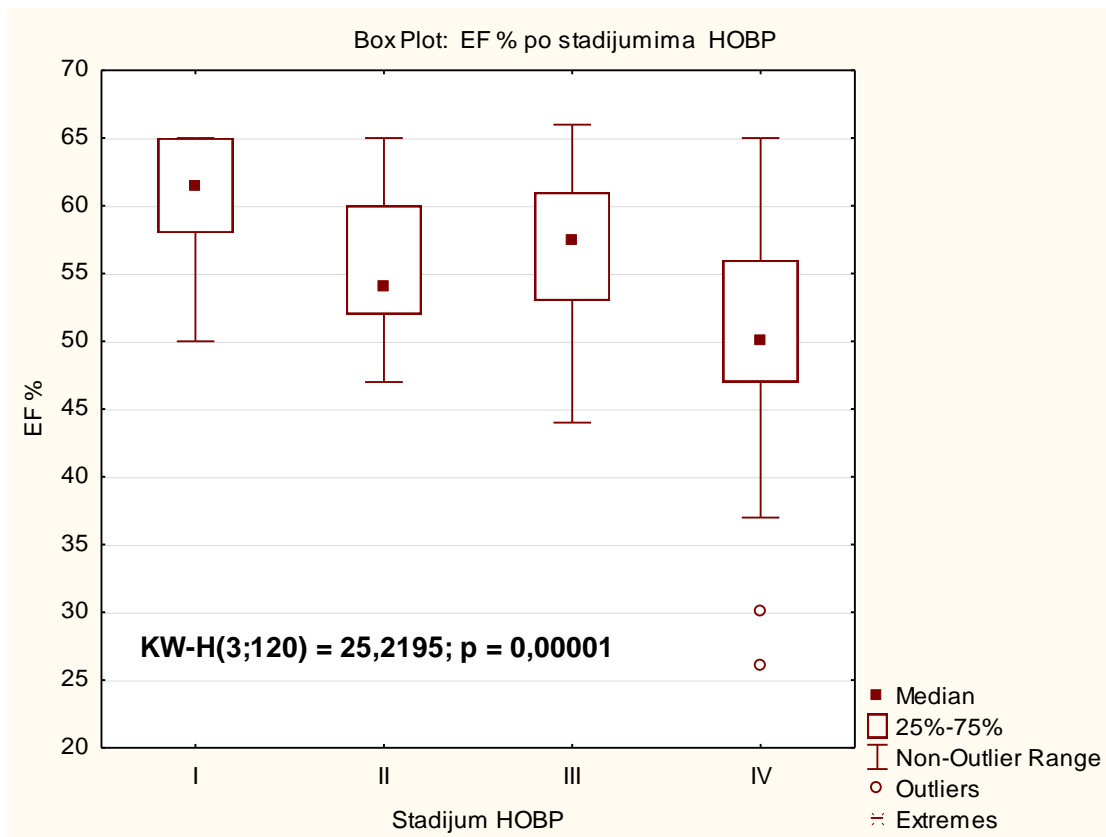
U narednoj Tabeli br.24.možemo videti vrednosti ejejkione frakcije po stadijumima HOBP. Srednja vrednost za prvi stadijum iznosi $60,03 \pm 5,42$. U drugom stadijumu $55,40 \pm 5,35$, za treći $56,5 \pm 5,82$ i za četvrti $50,03 \pm 9,25$. Vrednosti EF u četvrtom stadijumu bolesti ukazuju sniženu sistolnu funkciju miokarda leve komore u odnosu na referentne vrednosti. Vrednosti su ilustrovane na Grafikonu br. 2.

Tabela br.24. Ejejkiona frakcija EF(%)

STADIJUM	N	$\bar{X} \pm SD$	Median (Q1,Q3)	Minimum	Maximum
I	30	$60,03 \pm 5,42$	61,5 (58,65)	50,00	65,00
II	30	$55,40 \pm 5,35$	54 (52,60)	47,00	65,00
III	30	$56,50 \pm 5,82$	57,5 (53,61)	44,00	66,00
IV	30	$50,03 \pm 9,25$	50 (47,56)	26,00	65,00

Poređenjem ovih vrednosti EF Kruskal-Wallis testom ($p = 0,0000$) zaključujemo da postoje statistički značajne razlike između stadijuma bolesti ($p < 0,05$). Razlikuju se prva i druga, prva i četvrta, kao i treća i četvrta grupa, Tabela br. 25.

Tabela br. 25. EF. Test višestrukog poređenja srednjih rangova				
Stadijum HOBP	Prvi R:83,117	Drugi R:56,883	Treći R:63,400	Četvrti R:38,600
I		0,020946	0,168869	0,000004
II	0,020946		1,000000	0,250698
III	0,168869	1,000000		0,034549
IV	0,000004	0,250698	0,034549	



Grafikon br 2. EF% po stadijumima bolesti

Ukupno 8 bolesnika imalo je smanjenu EF $\leq 45\%$, u prvom i drugom stadijumu bolesti nije bilo bolesnika koji su imali EF $\leq 45\%$, u trećem stadijumu 2 bolesnika, što je 6,67% i u četvrtom stadijumu najviše, 6 bolesnika sa smanjenom EF, što je 20%, Tabela br. 26.

Tabela br. 26. Prevalenca sistolne disfunkcije leve komore EF \leq 45%

STADIJUM	N	N obolelih	%
I	30	0	0
II	30	0	0
III	30	2	6,67
IV	30	6	20

U Tabeli br 27. Navedene su prosečne vrednosti FS, za prvi stadijum FS iznosi $29,21 \pm 7,56$, za drugi stadijum $34,54 \pm 8,79$, za treći $31,31 \pm 9,11$ i za četvrti najniže vrednosti od $28 \pm 7,76$.

STADIJUM	N	$\bar{X} \pm SD$	Median (Q1,Q3)	Minimum	Maximum
I	30	$29,21 \pm 7,56$	31,25 (23,68;34,04)	14,89	52,38
II	30	$34,54 \pm 8,79$	34,62 (29,4;42,22)	14,89	52,38
III	30	$31,31 \pm 9,11$	31,22 (24,49;36,17)	15,56	52,38
IV	30	$28 \pm 7,76$	28,36 (22,22;32,65)	13,04	47,37

Poređenjem vrednosti FS Kruskal-Wallis testom ($p = ,0138$) uočava se statistički značajna razlika među stadijumima bolesti ($p < 0,05$). Razlikuju se druga i četvrta grupa.

PROCENA HIPERTROFIJE MIOKARDA LEVE KOMORE

U narednoj Tabeli br.28. iznete su prosečne vrednosti IVSDd, za prvi stadijum: $10,77 \pm 1,36$ vs. drugi $10,12 \pm 1,08$ v.s. treći $10,27 \pm 1,06$ v.s. četvrti $10,5 \pm 1,31$. Poređenjem dimenzija IVSDd ne postoje statistički značajne razlike među stadijumima HOBP ($p > 0,05$).

Tabela br.28. Dimenzije interventrikularnog septuma u dijastoli IVSDd (mm)

STADIJUM	N	$\bar{X} \pm SD$	Median (Q1,Q3)	Minimum	Maximum
I	30	$10,77 \pm 1,36$	10,5 (10,12)	7,50	13,00
II	30	$10,12 \pm 1,08$	10 (10,10)	7,50	13,00
III	30	$10,27 \pm 1,06$	10 (10,11)	8,00	12,00

IV	30	10,5 ± 1,31	10 (10,11)	8,00	14,00
----	----	-------------	------------	------	-------

U narednoj Tabeli br. 29. prikazane su srednje vrednosti debljine zadnjeg zida LK: za prvi stadijum $10,98 \pm 1,29$ v.s. drugi $10,48 \pm 1,53$ v.s. treći $10,32 \pm 0,97$ v.s. četvrti $10,43 \pm 1,25$. Između sva četiri stadijuma ne postoje statistički značajne razlike ($p > 0,05$).

Tabela br. 29. Dimenzije zadnjeg zida leve komore u dijastoli PLWd (mm)

STADIJUM	N	$\bar{X} \pm SD$	Median (Q1,Q3)	Minimum	Maximum
I	30	10,98 ± 1,29	11,5 (10,12)	7,50	12,60
II	30	10,48 ± 1,53	10 (10,11)	7,50	15,00
III	30	10,32 ± 0,97	10 (10,11)	8,00	12,00
IV	30	10,43 ± 1,25	10 (10,11)	8,00	14,00

U Tabeli br. 30. navedene su srednje vrednosti relativne debljine zida leve komore po stadijumima HOBP. U prvom stadijumu iznose 51 ± 8 u drugom 45 ± 9 , u trećem 44 ± 5 i četvrtom 43 ± 7 . Poređenjem vrednosti RDZLK Kruskal-Wallis testom ($p = 0,0004$) postoji statistički signifikantna razika ($p < 0,05$) među stadijumima HOBP. Prvi stadijum se razlikuje od drugog, trećeg i četvrtog.

Tabela br. 30. Relativna debljina zida leve komore RDZLK (%)

STADIJUM	N	$\bar{X} \pm SD$	Median (Q1,Q3)	Minimum	Maximum
I	30	51 ± 8	49 (48,55)	32	64
II	30	45 ± 9	43 (41,48)	32	80
III	30	44 ± 5	44 (40,48)	34	57
IV	30	43 ± 7	41 (40;48)	32	59

U narednoj Tabeli br.31. navedene su vrednosti mase leve komore kod bolesnika sa HOBP. U prvom stadijumu prosečna masa leve komore iznosi $171,12 \pm 51,34$, u drugom $180,45 \pm 41,57$, u trećem $177,43 \pm 39,55$ i najveća je u četvrtom stadijumu $200,8 \pm 72,90$. Poređenjem ovih vrednosti ne postoji statistički signifikantna razlika između stadijuma HOBP ($p > 0,05$).

Tabela br. 31. Masa leve komore LVM (gr)

STADIJUM	N	$\bar{X} \pm SD$	Median (Q1,Q3)	Minimum	Maximum
I	30	171,12 ± 51,34	167,78 (115,83;209,91)	91,37	246,01
II	30	180,45 ± 41,57	179,80(145,03;198,66)	107,80	267,95
III	30	177,43 ± 39,55	182,43 (145,80;198,66)	107,90	262,33
IV	30	200,8 ± 72,90	185,98 (156,19;225,26)	93,02	376,92

Prosečne vrednosti LVMI za prvi stadijum HOBP iznose $84,27 \pm 25,88$, za drugi $93,10 \pm 18,08$ i treći $96,78 \pm 22,95$ su veće i u četvrtom najveće $111,11 \pm 42,35$, Tabela br. 32, Grafikon br. 3. Ukupno 16 (19,2%) bolesnika ima povećane vrednosti LVMI.

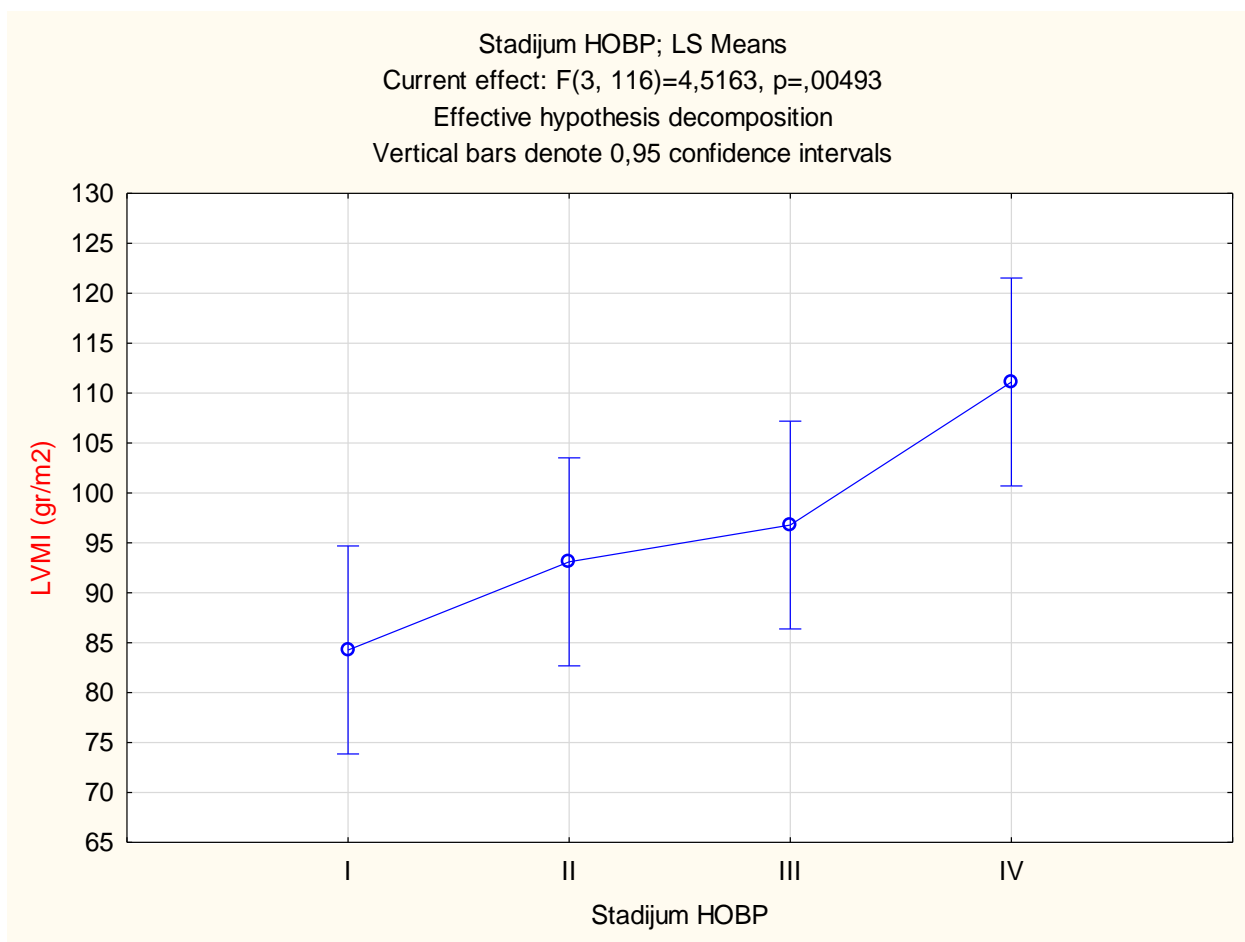
Tabela br. 32. Indeks mase leve komore LVMI (gr/m^2)

STADIJUM	N	$\bar{X} \pm SD$	Median (Q1,Q3)	Minimum	Maximum
I	30	84,27 ± 25,88	87,83 (65,61;113,49)	7,81	115,40
II	30	93,10 ± 18,08	97,69 (80,70;103,27)	57,13	120,70
III	30	96,78 ± 22,95	95,12 (81,36;108,56)	57,70	162,84
IV	30	111,11 ± 42,35	101,46 (82,72;126,45)	61,60	235,33

Poređenjem srednjih vrednosti LVMI analizom varijanse uočavaju se statistički značajne razlike. Razlike postoje između prvog i četvrtog stadijuma HOBP ($p < 0,05$). Tabela br. 33.

Tabela br. 33. LVMI. (Takijev test)

Stadijum HOBP	1	2	3	4
	84,272	93,097	96,783	111,11
I		0,636370	0,337553	0,002624
II	0,636370		0,959959	0,078516
III	0,337553	0,959959		0,222588
IV	0,002624	0,078516	0,222588	



Grafikon br. 3. LVMI po stadijumima HOBP

PROCENA DIJASISTOLNE FUNKCIJE MIOKARDA LEVE KOMORE

U narednoj Tabeli br 34. navedene su vrednosti E i A talasa. Prosečna vrednost E talasa u prvom stadijumu iznosi $0,68 \pm 0,24$, u drugom $0,66 \pm 0,15$, trećem $0,65 \pm 0,18$ i četvrtom $0,65 \pm 0,22$. A talas prvi stadijum $0,80 \pm 0,18$, drugi $0,81 \pm 0,19$, treći $0,83 \pm 0,26$ i četvrti $0,9 \pm 0,25$. Poređenjem vrednosti za oba talasa i E i A ne postoje statistički značajne razlike među stadijumima bolesti $p > 0.05$.

Tabela br. 34. Dijastolna funkcija leve komore transmitralni protok E, A (m/sec)

STADIJUM	N	E			A		
		$\bar{X} \pm SD$	Minimum	Maximum	$\bar{X} \pm SD$	Minimum	Maximum
I	29	$0,68 \pm 0,24$	0,36	1,49	$0,80 \pm 0,18$	0,45	1,18
II	30	$0,66 \pm 0,15$	0,45	1,16	$0,81 \pm 0,19$	0,54	1,20
III	30	$0,65 \pm 0,18$	0,37	1,16	$0,83 \pm 0,26$	0,45	1,52
IV	30	$0,65 \pm 0,22$	0,41	1,20	$0,9 \pm 0,25$	0,55	1,49

Vrednosti transmitralnog protoka odnosa E/A za prvi stadijum iznose $0,85 \pm 0,23$, za drugi nešto niže $0,82 \pm 0,21$, za treći $0,83 \pm 0,24$ i za četvrti najniža vrednost od $0,76 \pm 0,27$. Postoji dijastolna disfunkcija u svim stadijumima bolesti. Međutim poređenjem ovih vrednosti ne postoji statistički signifikantna razlika među stadijumima bolesti ($p > 0,05$). Tabela br. 35.

Tabela br.35. Dijastolna funkcija leve komore transmitralni protok (odnos E/A)

STADIJUM	N	$\bar{X} \pm SD$	Median (Q1,Q3)	Minimum	Maximum
I	30	$0,85 \pm 0,23$	0,79 (0,74; 0,88)	0,62	1,61
II	30	$0,82 \pm 0,21$	0,82 (0,65;0,95)	0,51	1,27
III	30	$0,83 \pm 0,24$	0,76 (0,67; 0,96)	0,50	1,61
IV	30	$0,76 \pm 0,27$	0,71 (0,64; 0,79)	0,30	1,57

U narednoj Tabeli br. 36. navedene su srednje vrednosti za E' i A'. E' za prvi stadijum $0,10 \pm 0,03$, za drugi $0,09 \pm 0,03$, za treći $0,09 \pm 0,03$ i četvrti $0,09 \pm 0,02$. A' talas za prvi stadijum $0,12 \pm 0,04$, za drugi $0,1 \pm 0,04$, treći $0,13 \pm 0,03$ i četvrti $0,14 \pm 0,06$. Poređenjem vrednosti za E' talas ne postoje statistički značajne razlike $p > 0,05$.

Tabela br. 36. Dijastolna funkcija leve komore pulsni tkivnim dopplerom lateralni mitralni anulus (E' i A')

STADIJUM	N	E'			A'		
		$\bar{X} \pm SD$	Minimum	Maximum	$\bar{X} \pm SD$	Minimum	Maximum
I	29	$0,10 \pm 0,03$	0,05	0,14	$0,12 \pm 0,04$	0,07	0,17
II	30	$0,09 \pm 0,03$	0,05	0,16	$0,1 \pm 0,04$	0,01	0,20
III	30	$0,09 \pm 0,03$	0,04	0,15	$0,13 \pm 0,03$	0,05	0,08
IV	30	$0,09 \pm 0,02$	0,04	0,13	$0,14 \pm 0,06$	0,06	0,30

Odnos E'/A' za prvi stadijum HOBP iznosi $0,88 \pm 0,28$, za drugi stadijum $0,96 \pm 0,48$, za treći stadijum $0,79 \pm 0,27$ i za četvrti $0,75 \pm 0,40$, tabela br.37.

Tabela br. 37. Dijastolna funkcija leve komore pulsним tkivnim dopplerom lateralni mitralni anulus (odnos E'/A')

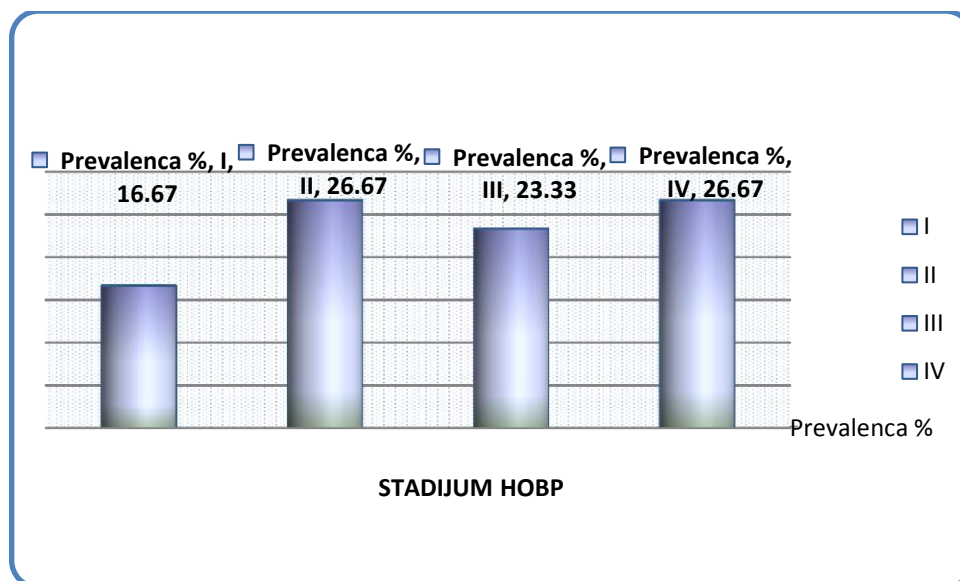
STADIJUM	N	$\bar{X} \pm SD$	Median (Q1,Q3)	Minimum	Maximum
I	30	0,88 ± 0,28	0,78 (0,71;1,00)	0,36	1,86
II	30	0,96 ± 0,48	0,83 (0,67;1,02)	0,50	2,14
III	30	0,79 ± 0,27	0,76 (0,58;0,97)	0,37	1,48
IV	30	0,75 ± 0,40	0,63 (0,46;1,04)	0,27	1,86

Postoji dijastolna disfunkcija u svim stadijumima bolesti. Srednje vrednosti E'/A' proporcionalno opadaju u trećem i četvrtom stadijumju HOBP, postoji statistički granična razlika među stadijumima bolesti (**p= 0.054**).

Odnos E/E' ≥ 10 koji **ukazuje na dijastolnu disfunkciju** LK u prvom stadijumu bolesti imalo je 16,67% bolesnika, u drugom 26,67 i trećem 23,33 raste i u četvrtom 26,67% (Tabela br 38.), Grafikon br 4. Prevalenca je najniža u prvom stadijumu bolesti dok u ostalim stadijumima bolesti vrlo sličan procenat bolesnika imao je E/E' ≥ 10 .

Tabela br. 38. Prevalenca dijastolne disfunkcije leve komore E/E' ≥ 10

STADIJUM	N	N obolelih	%
I	30	5	16,67
II	30	8	26,67
III	30	7	23,33
IV	30	8	26,67



Grafikon br 4. Prevalenca dijastolne disfunkcije leve komore $E/E' \geq 10$

PLUĆNA HIPERTENZIJA

U ehokardiografskoj proceni stepena plućne hipertenzije merene su dimenzije desne komore, desne pretkomore, stepen trikuspidne regurgitacije i RVSP.

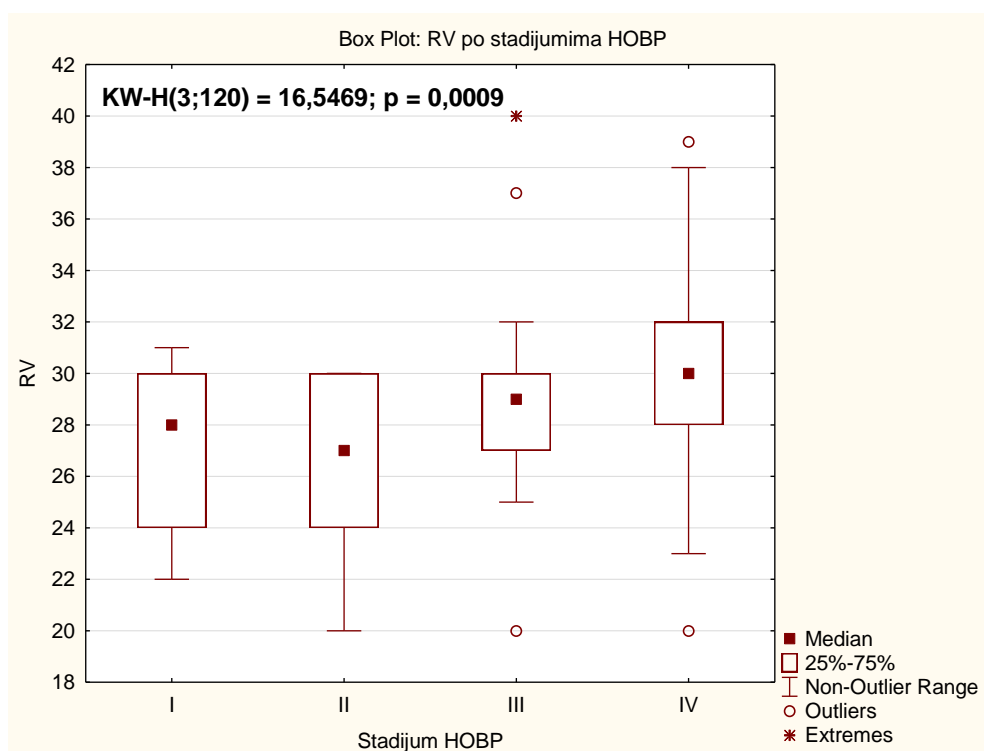
U prvom stadijumu HOBP prosečne vrednosti RV iznose $27,30 \pm 3,01$, u drugom $26,57 \pm 3,43$, u trećem $29,06 \pm 3,72$ i četvrtom stadijumu $30,07 \pm 4,21$ rastu, Tabela br. 39, Grafikon br. 5.

Tabela br. 39. Enddijastolne dimenzije desne komore RV (mm)

STADIJUM	N	$\bar{X} \pm SD$	Median (Q1,Q3)	Minimum	Maximum
I	30	$27,30 \pm 3,01$	28 (24,30)	22,00	31,00
II	30	$26,57 \pm 3,43$	27 (24,30)	20,00	30,00
III	30	$29,06 \pm 3,72$	29 (27,30)	20,00	40,00
IV	30	$30,07 \pm 4,21$	30 (28,32)	20,00	39,00

Poređenjem vrednosti dimenzija RV Kruskal-Wallis testom ($p = ,0009$) statistički postoje značajne razlike između stadijuma HOBP ($p < 0.05$). Razlikuje se četvrti stadijum se od prvog i drugog, Tabela br. 40.

Tabela br. 40. RV. Test višestrukog poređenja srednjih rangova				
Stadijum HOBP	Prvi R:52,033	Drugi R:45,483	Treći R:65,883	Četvrti R:78,600
I		1,000000	0,738347	0,018582
II	1,000000		0,138757	0,001360
III	0,738347	0,138757		0,940865
IV	0,018582	0,001360	0,940865	

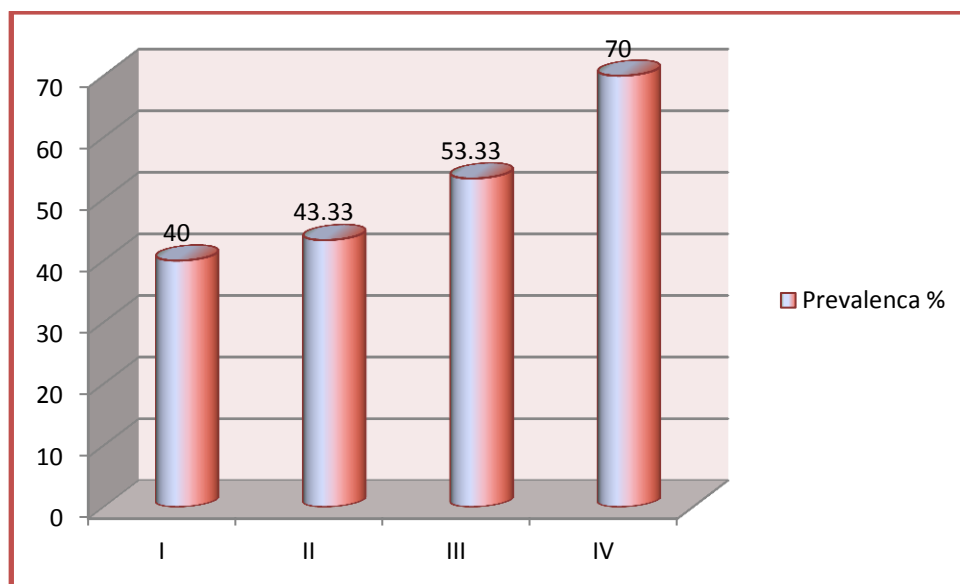


Grafikon br. 5. Dimenzije RV po stadijumima HOBP

Od 120 bolesnika 62 (51%) je imalo uvećanu desnu komoru >28mm. Prevalenca uvećane desne komore u prvom stadijumu bila je 40%, u drugom nešto veća 43,33, u trećem 53,33 i u četvrtom stadijumu 70% Tabela br. 41, Grafikon br. 6.

Tabela br. 41. Prevalenca uvećane desne komore RV >28mm

STADIJUM	N	N obolelih	%
I	30	12	40
II	30	13	43,33
III	30	16	53,33
IV	30	21	70



Grafikon br. 6. Prevalenca uvećane desne komore RV >28mm

Prosečne vrednosti desne pretkomore laterolateralno iznose u prvom stadijumu $35,77 \pm 4,69$ v.s. u drugom $35,93 \pm 5,93$ v.s. u trećem $36,93 \pm 5,36$ v.s. u četvrtom $39,00 \pm 6,02$. Poređenjem ovih vrednosti ne postoje statistički značajne razlike između stadijuma bolesti ($p > 0.05$). Srednje vrednosti RAab iznose za prvi stadijum $40,12 \pm 5,06$, za drugi $37,97 \pm 6,71$, za treći $37,17 \pm 5,56$, za četvrti $40,11 \pm 5,95$ Tabela br. 42. Poređenjem ovih vrednosti ne postoje statistički značajne razlike između stadijuma bolesti ($p > 0.05$).

Tabela br. 42. Dimenzije desne pretkomore laterolateralno RAll (mm) i apikobazalno RAab (mm)

STADIJUM	N	RA II			RA ab		
		$\bar{X} \pm SD$	Minimum	Maximum	$\bar{X} \pm SD$	Minimum	Maximum
I	30	$35,77 \pm 4,69$	30,00	47,00	$40,12 \pm 5,06$	30,00	47,00
II	30	$35,93 \pm 5,94$	27,00	47,00	$37,97 \pm 6,71$	30,00	50,00
III	30	$36,93 \pm 5,36$	30,00	48,00	$37,17 \pm 5,56$	28,00	48,00
IV	30	$39,00 \pm 6,02$	26,00	54,00	$40,11 \pm 5,95$	30,00	52,00

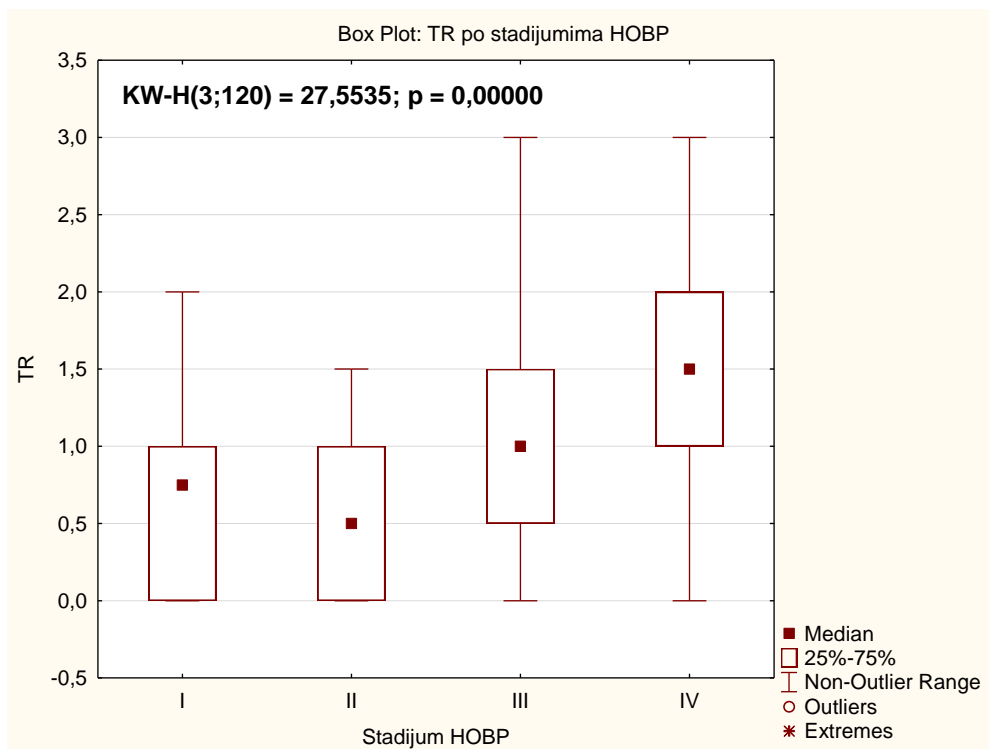
Prosečne vrednosti TR u prvom stadijumu iznose $0,77 \pm 0,65$, u drugom $0,55 \pm 0,48$, u trećem $1,12 \pm 0,73$ i u četvrtom $1,53 \pm 0,82$ (Tabela br. 43, Grafikon br. 7.).

Tabela br. 43. Trikuspidna regurgitacija (TR)

STADIJUM	N	$\bar{X} \pm SD$	Median (Q1,Q3)	Minimum	Maximum
I	30	$0,77 \pm 0,65$	0,75 (0,1)	0,00	2,00
II	30	$0,55 \pm 0,48$	0,5 (0,1)	0,00	1,50
III	30	$1,12 \pm 0,73$	1 (0,5;1,5)	0,00	3,00
IV	30	$1,53 \pm 0,82$	1,5 (1,2)	0,00	3,00

Poređenjem vrednosti TR Kruskal-Wallis testom ($p = ,0000$) statistički postoji signifikantna razlika ($p < 0,05$) između stadijuma HOBP. Razlikuju se četvrti, prvi i drugi stadijum. Drugi i treći stadijum HOBP Tabela br. 44.

Tabela br. 44. TR. Test višestrukog poređenja srednjih rangova				
Stadijum HOBP	Prvi R:50,767	Drugi R:40,733	Treći R:67,183	Četvrti R:83,317
I		1,000000	0,405442	0,001740
II	1,000000		0,019380	0,000013
III	0,405442	0,019380		0,434688
IV	0,001740	0,000013	0,434688	



Grafikon br. 7. TR po stadijumima HOBP

Srednje vrednosti RVSP u prvom stadijumu HOBP iznose $26,24 \pm 6,72$, u drugom $23,31 \pm 7,08$, u trećem $29,64 \pm 10,31$ u četvrtom $39,20 \pm 15,93$, Tabela br. 45. Grafikon br. 8.

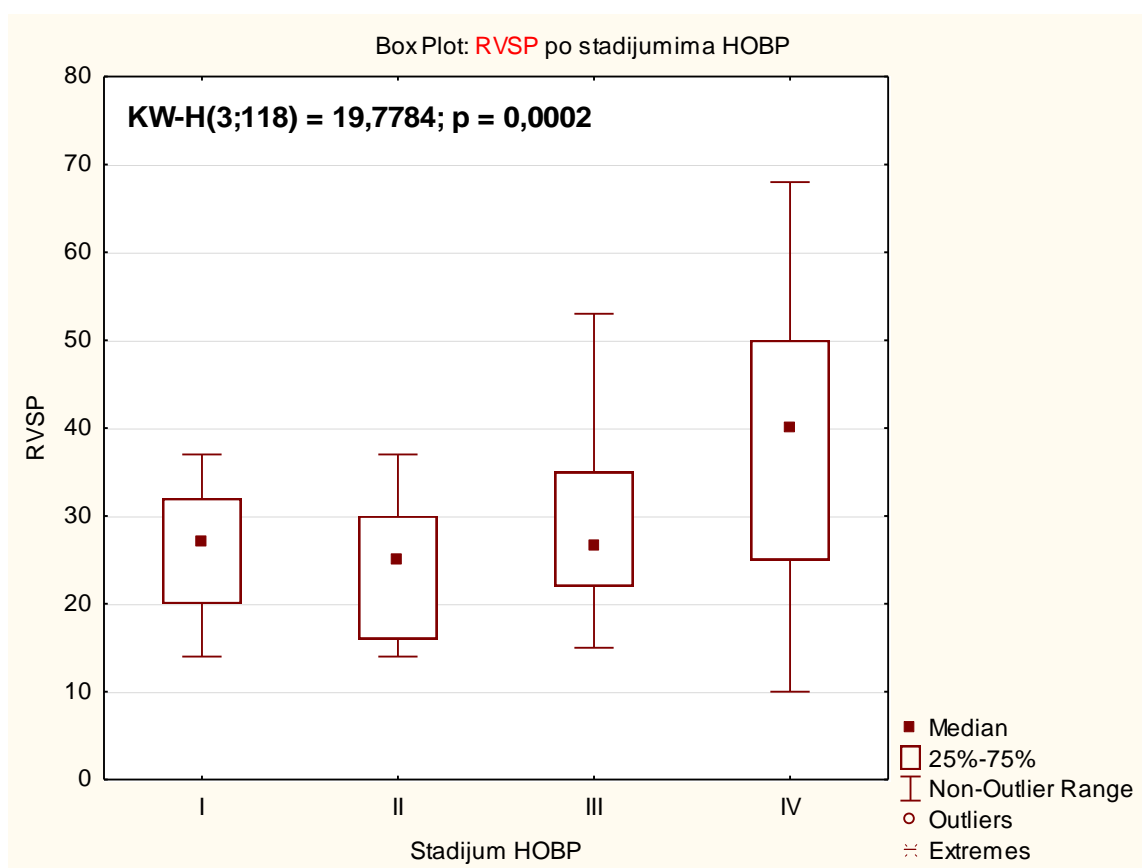
Tabela br. 45. Sistolni pritisak u desnoj komori RVSP (mmHg)

STADIJUM	N	$\bar{X} \pm SD$	Median (Q1,Q3)	Minimum	Maximum
I	30	$26,24 \pm 6,72$	27 (20,32)	14,00	37,00
II	30	$23,31 \pm 7,08$	25 (16,30)	14,00	37,00
III	30	$29,64 \pm 10,31$	26,59 (22,35)	15,00	53,00
IV	30	$39,20 \pm 15,93$	40 (25,50)	10,00	68,00

Poređenjem vrednosti RVSP-a, Kruskal-Wallis testom ($p = ,0002$) postoje statistički značajne razlike između stadijuma HOBP ($p < 0,05$). Razlike postoje između prvog i drugog i četvrtog stadijuma HOBP Tabela br. 46.

Tabela br.46. RVSP. Test višestrukog poređenja srednjih rangova

Stadijum HOBP	Prvi R:54,017	Drugi R:41,517	Treći R:61,667	Četvrti R:80,017
I		0,984519	1,000000	0,021097
II	0,984519		0,142223	0,000093
III	1,000000	0,142223		0,226488
IV	0,021097	0,000093	0,226488	

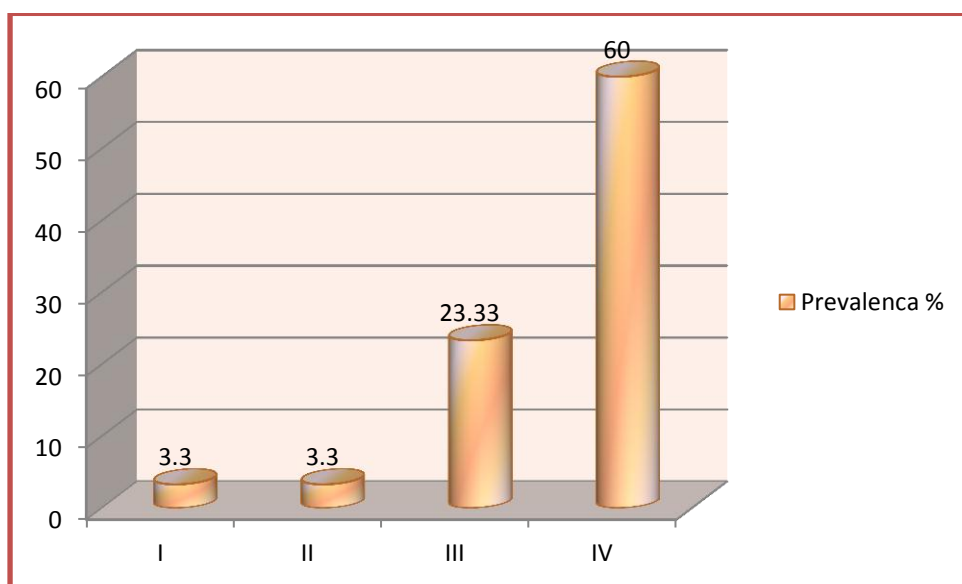


Grafikon br.8. RVSP po stadijumima HOBP

Ukupno 27 bolesnika (22%) je imalo RVSP>35mmHg. U prvom i drugom stadijumu prevaleca je jednaka 3,33% (1 bolesnik), u trećem raste na 23,33% i u četvrtom stadijumu HOBP prevalenca povišenog RVSP preko 35mmHg iznosi 60%, Tabela br.47, Grafikon br. 9.

Tabela br. 47. Prevalenca plućne hipertenzije RVSP>35mmHg

STADIJUM	N	N obolelih	%
I	30	1	3,33
II	30	1	3,33
III	30	7	23,33
IV	30	18	60



Grafikon br.9. Prevalenca plućne hipertenzije RVSP>35mmHg

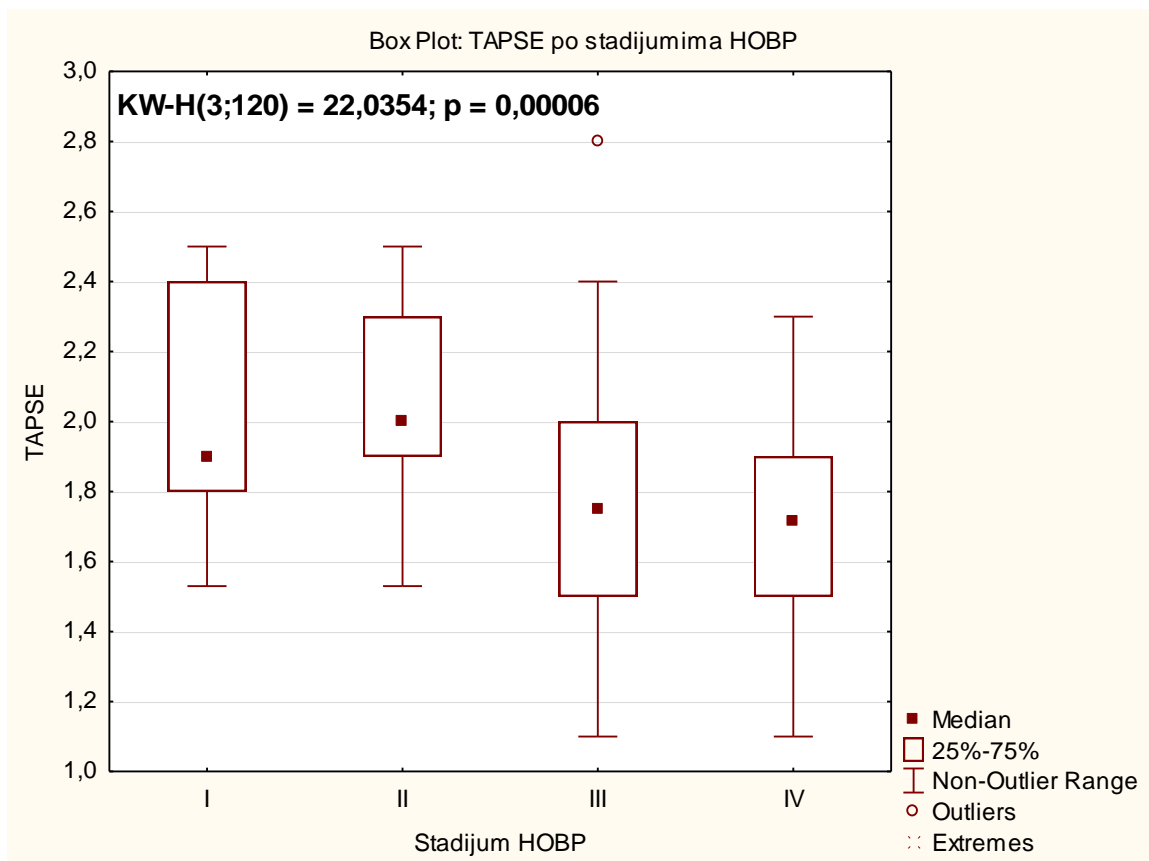
U Tabeli br. 48. navedene su srednje vrednosti TAPSE, one za prvi stadijum iznose $2,03 \pm 0,32$, za drugi $2,07 \pm 0,31$, za treći niže $1,79 \pm 0,36$ i u četvrtom stadijumu najniže vrednosti $1,70 \pm 0,34$, grafikon br.7.

Tabela br. 48. Amplituda sistolne pokretljivosti trikuspidnog prstena TAPSE (mm)

STADIJUM	N	$\bar{X} \pm SD$	Median (Q1,Q3)	Minimum	Maximum
I	30	$2,03 \pm 0,32$	1,9 (1,8;2,4)	1,53	2,5
II	30	$2,07 \pm 0,31$	2 (2,5;1,9)	1,53	2,5
III	30	$1,79 \pm 0,36$	1,75 (1,5;2,0)	1,1	2,8
IV	30	$1,70 \pm 0,34$	1,72 (1,5;1,9)	1,1	2,3

Poređenjem vrednosti TAPSE indeksa Kruskal-Wallisovim testom ($p = ,0001$) uočava se statistički značajna razlika između stadijuma HOBP ($p < 0.05$). Treći stepen HOBP se razlikuje od drugog stepena, četvrti stepen se razlikuje od prvog i drugog, Tabela br. 49.

Tabela br.49. TAPSE. Test višestrukog poređenja srednjih rangova				
Stadijum HOBP	Prvi R:72,483	Drugi R:77,500	Treći R:49,933	Četvrti R:42,083
I		1,000000	0,072290	0,004275
II	1,000000		0,012874	0,000482
III	0,072290	0,012874		1,000000
IV	0,004275	0,000482	1,000000	



Grafikon br. 10. TAPSE po stadijumu HOBP

Od 120 bolesnika 19 (15,8%) imalo je $TAPSE \leq 1,5$. U prvom i drugom stadijumu nije bilo bolesnika koji su imali $TAPSE \leq 1,5$, prevalenca u trećem stadijumu iznosi 26,67% i u četvrtom 36,67%, Tabela 50. Postoje statistički značajne razlike u prevalenci između grupa $p < 0.01$. Sa porastom stadijuma bolesti značajno opada sistolna funkcija miokarda desne

komore. U četvrtom stadijumu bolesti prevalencija sniženog TAPSE koja ukazuje na sniženu sistolnu funkciju desne komore je najveća.

Tabela br. 50. Prevalenca TAPSE indeksa $\leq 1,5$ mm

STADIJUM	N	N obolelih	%
I	30	0	0
II	30	0	0
III	30	8	26,67
IV	30	11	36,67

6. DISKUSIJA

U našem istraživanju ispitivanjem antropometrijskih parametara (TM, TV, BMI, TP) dolazimo do zaključka da kako raste stadijum bolesti dolazi do postepenog gubitka na telesnoj masi. Tako u **TP** imamo statistički signifikantnu razliku između prvog i četvrtog stadijuma bolesti (**p<0.05**). Drugi autori su takođe u svojim istraživanjima primetili da postoji gubitak u telesnoj masi kod bolesnika sa HOBP [106-108Schols, Sridhar,Debigare]. Mogući patofiziološki mehanizmi koji dovode do gubitka u TM su slabost skeletnih mišića koja je posledica kombinovanog delovanja hronične hipoksije, fizičke inaktivnosti zbog lošeg podnošenja fizičkog napora i steoidne miopatije koja nastaje kao rezultat terapije kortikosteroidima u HOBP (109). Agusti i saradnici su u svom radu opisali da su povišeni nivoi cirkulišućeg TNF- α odgovorni za pokretanje procesa apoptoze skeletnih mišića koja dovodi do značajnog gubitka na telesnoj masi (110).

Postoje statistički značajne razlike u vrednostima **FEV1** (**p<0.05**) između svih stadijuma bolesti osim između 3 i 4 stadijuma HOBP, što je u skladu sa najnovijom klasifikacijom HOBP prema GOLD kriterijumima.

HOBP je često povezana sa promenama u strukturi i funkciji srčanog mišića (111). U našem istraživanju evaluirani su brojni ehokardiografski parametri u svim stadijumima HOBP radi što bolje procene srčane funkcije.

U našem radu prosečne vrednosti veličine **end-dijastolnog dijametra leve** pretkomore su u blagom porastu i najveće su u četvrtom stadijumu HOBP. Međutim srednje vrednosti veličine leve pretkomore se ne razlikuju značajno između stadijuma bolesti (**p>0.05**) i sve prosečne vrednosti su u granicama referentnih vrednosti. Slične prosečne vrednosti su izmerene i od strane drugih istraživača međutim kod njih su postojale statistički značajne razlike između stadijuma bolesti (112).

Dimenzije leve komore u sistoli postepeno raste sa težinom HOBP. Poređenjem srednje vrednosti dimenzija leve komore u sistoli postoji statistički značajna razlika (**p<0.05**). Razlikuju se prvi i četvrti i drugi i četvrti stadijum. I drugi istraživači su dobili slične prosečne vrednosti LVDs (112). Skoro istovetne vrednosti kao i naše u drugom i trećem stadijumu bolesti imali su u ukupnoj populaciji HOBP bolesnika Schena i saradnici (113). Promene u dimenzijama sistole leve komore ukazuju na remodelovanje LK koje je u našem istraživanju povezano sa stepenom oštećenja plućne funkcije. Komora u procesu

remodelovanja najpre reaguje hipertrofijom zidova a potom i dilatacijom srčanih šupljina čime se može objasniti i razlika u dimenzijama između stadijuma bolesti.

U našem istraživanju **dimenzije leve komore u dijastoli** su najmanje u prvom stadijumu HOBP nešto veće od prvog stadijumu u drugom stadijumu u trećem bez značajnih promena i najveće vrednosti dimenzija LK u dijastoli su u četvrtom stadijumu HOBP. Postoje statistički značajne razlike (**p<0.05**) između prvog i četvrtog stadijuma bolesti. Živković i saradnici takođe nisu našli statistički značajne razlike između prva tri stadijuma bolesti (112). Slične vrednosti dimenzija leve komore u populaciji HOBP bolesnika kao i mi u drugom i trećem stadijumu imali su i Schena i sradnici. Hipoksija je stalni pratilac HOBP-a, a dugotrajna hipoksija dovodi do ubrzane ateroskleroze pogovoto koronarnih krvnih sudova koji za posledicu mogu imati ishemijsku bolest srca (114). Kako je srce veoma osetljivo na hipoksemiju čak i u ranim stadijumima bolesti dolazi do povećanog opterećenja leve komore volumenom. Po Frank-Starlingovom zakonu kod ovih bolesnika dolazi do zadebljanja miokardiocita, hipertrofije zida komore čiji je cilj snažnije istiskivanje krvi, ovaj mehanizam se održava sve dok ne dođe do značajnoj oštećenja kontraktilne funkcije gde dolazi do postepene dilatacije komore zbog nemogućnosti adekvatne istisne funkcije.

U našem istraživanju poređenjem vrednosti **enddiastolnog volumena i enddiastolnog volumen indeksane** uočava se statistički značajna razlika (**p>0,05**) između stadijumima HOBP. Cuttica i saradnici su u svom radu posmatrali strukturne promene desnog i levog srca u blagom i srednje teškog stadijumu HOBP i oni takođe nisu dobili statistički značajne razlike EDV i EDVI između stadijuma bolesti (72). Noordegraaf i saradnici (113) su putem MRI poredili bolesnike sa emfizemom kao terminalnim stadijumom HOBP i zdrave pojedince i dobili skoro iste prosečne vrednosti za EDV kao i u našem istraživanju bolesnici četvrtog stadijuma HOBP. Razlike nisu bile signifikatne kao i u našem istraživanju.

Prosečne vrednosti **ESV** su u našem istraživanju u granicama referentnih vrednosti. ESV se ne razlikuju značajno između stadijuma HOBP. Vrednosti **ESVI** postepeno rastu od prvog do četvrtog stadijuma bolesti i postoji statistički značajnu razlika između stadijuma bolesti(**p<0,05**). ESVI u četvrtom stadijumu bolesti prelazi granice referentnih vrednosti i ukazuje na blag poremećaj. Autori koji su ispitivali blage do srednje teške opstruktivne poremećaje dobili slične rezultate i statistički značajne razlike (72), Vonk i saradnici su merenjem volumena putem MRI pokazali da ne postoje statističke između ESV u početnim stadijumima HOBP i kontrolne grupe (111), ovi rezultati su veoma slični našima ali su prosečne vrednosti u našem istraživanju veće.

U našem istraživanju **procena sistolne funkcije miokarda leve komore** vršena je preko ehokardiografskih parametara kao što su SV, SVI, EF, FS.

Poređenjem srednjih vrednosti **SV** analizom varijanse postoje statistički značajne razlike. (**p<0,05**) Razlike postoje između prvog i drugog i prvog i četvrtog stadijuma HOBP. Referentne vrednosti udarnog volumena krvi se kreće od 60-80 ml, jedino bolesnici u prvom stadijumu HOBP imaju normalne vrednosti, dok se kod svih ostalih beleži pad SV. Najniže vrednosti udarnog volumena leve komore su u najtežem stadijumu HOBP. Drugi istraživači beleže takođe niže vrednosti SV u HOBP u odnosu na kontrolu grupu u početnim stadijumima HOBP (111). U terminalnom stadijumu HOBP takođe postoji pad udarnog volumena leve komore (115).

Referentne vrednosti **SVI** su 30-45 ml/m², u našem istraživanju srednje vrednosti u prvom i trećem stadijumu su u granicama referentnih vrednosti dok u su drugom diskretno snižene, a u četvrtom stadijumu najniže (26,96 ±6,88). Statistički značajne razlike postoje između prvog i četvrtog stadijuma HOBP (**p<0,05**). Bronstad i saradnici su u svom radu ispitivali sistolnu funkciju leve komore preko SV i SVI koji su bili smanjeni u ovoj grupi pacijenata (116), što se poklapa i sa našim rezultatima. Vrednosti u srednje teškom drugom stadijumu bolesti poklapaju se sa vrednostima SV u početnim stadijumima HOBP drugih autora (111). Vrednosti SVI sa težinom HOBP statistički značajno opadaju (117) kao i u našem radu.

Ejeksiona frakcija je najveća u prvom stadijumu bolesti nešto niža u drugom i trećem i najniža u 4 stadijumu bolesti. Statistički postoje razlike među grupama (**p<0,05**). Razlikuju se prva i druga, prva i četvrta, kao i treća i četvrta grupa. Obzirom da je ejeksiona frakcija najbolji parametar za procenu sistolne funkcije miokarda LK ona je bila predmet ispitivanja mnogobrojnih autora u HOBP. U ranim stadijumima bolesti ejeksiona frakcija je u granicama referentnih vrednosti (111) što se poklapa i sa našim rezultatima. Render i saradnici su kod svih bolesnika sa terminalnim stadijumom HOBP zabeležili sniženu EF, čak i niže vrednosti nego naši bolesnici u četvrtom stadijumu bolesti (24). Steele i saradnici (118) su u svom radu objavili da je jedna polovina bolesnika sa teškim HOBP imala normalnu EF, dok je polovina imala EF<55%. Pola od ovih sa disfunkcijom leve komore imala je blag poremećaj a jedna trećina težak poremećaj sistolne funkcije miokarda leve komore koji je u njihovoj studiji bio posledica koronarne bolesti. Studija koja je putem MRI merila funkcionalne parametere obe srčane komore kod bolesnika sa emfizemom pluća beleži pad u EF (115) što se poklapa i sa našim rezultatima. Za razliku od ovih rezultata neki autori su u svojim radovima opisali normalne vrednosti ejekcione frakcije u HOBP (112, 113, 119–121). Ovi autori su imali

drugačije ulazne kriterijume i drugačiju populaciju HOBP bolesnika nego mi u našem istraživanju iz tih razloga su moguće ove razlike.

Prevalenca sistolne disfunkcije leve komore sa $EF \leq 45\%$ u trećem stadijumu bolesti bila je 6,67% i u četvrtom stadijumu 20%. Prvi i drugi stadijum HOBP nisu imali bolesnike sa $EF \leq 45\%$. U radu Noordegraafa i saradnika (115) 16% bolesnika je imalo sistolnu disfunkciju, što je slično i sa našim rezultatima i sa rezultatima drugih autora. U studiji Paudela i saradnika ukupna incidenca sistolne disfunkcije miokarda LK bila je 26,7% i direktno povezana sa težinom HOBP kao i u našem istraživanju (122). Rutten i saradnici su objavili pregledni članak (45) koji je uključio 18 kliničkih studija koje su merile EF u kvantifikaciji sistolne disfunkcije leve komore. Prevalenca sistolne disfunkcije u HOBP veoma varira od 10-46% kod neselektovanih bolesnika sa stabilnom HOBP. Studije koje isključuju bolesnike sa prethodno dijagnostikovanom koronarnom bolesti kao što je bio i naš uzorak imaju nižu prevalencu 0-32%. Drugi autori su takođe došli do zaključka da prevalenca sistolne disfunkcije miokarda leve komore kod bolesnika sa HOBP varira od 4-32% i obično je povezana sa pridruženom koronarnom bolesti (33, 123, 124).

Što je teža HOBP povećana je verovatnoća incidence sistolne disfunkcije miokarda leve komore. Ovome u prilog ide hipoteza da hipoksija i preterano nakupljanje toksičnih produkata metabolizma kao što su mlečna kiselina i desno-levi šant kroz bronhijalnu cirkulaciju uzrokuju smanjenje EF leve komore u teškoj HOBP (122). Glavno obeležje HOBP je opstrukcija disajnih puteva koja je progresivna, nije u potpunosti reverzibilna i udružena je sa inflamatornim sindromom. HOBP je često iz ovih razloga povezana sa morfološkim ili funkcionalnim promenama na srcu. Simptomi i znaci srčane insuficijencije se teško razlikuju od onih u HOBP. Kada dođe do insuficijencije leve komore u HOBP nije neobično da je teško prepoznati jer se fizički znaci i patofiziološke promene velikim delom preklapaju (122).

Ispitivanjem **frakcije skraćenja** statistički postoje razlike između drugog i četvrtog stadijuma bolesti ($p < 0,05$). Srednje vrednosti FS u drugom i trećem stadijumu bolesti vrlo su slične vrednostima koje su dobili i drugi autori (112,125). Na FS utiče kontraktilno stanje miokarda i opterećenje miokarda.

Postoji nekoliko faktora koji mogu uticati na sistolnu funkciju leve komore. Prvo velike promene intratorakalnog pritiska u HOBP mogu uticati na funkciju leve komore (126). Ukoliko postoji povećan pritisak u desnoj srčanoj komori tokom sistole dolazi do pomeranja septuma više ka unutrašnjosti leve komore i dolazi po poremećaja sistolne funkcije miokarda leve komore (127-129). Drugo hipoksemija koja je pratilac HOBP doprinosi smanjenoj

kontraktilnoj sposobnosti miokarda. U plućnoj hipertenziji koja je takođe pratilac težih oblika HOBP dolazi do povećanog protoka krvi kroz bronhijalnu cirkulaciju i bronhijalne vene koje se ulivaju u plućne vene. Procenat krvi koja se ispumpa iz srca a potiče od bronhijalnih vena normalno čini 1%. U PH ovaj procenat raste na 30% i dolazi do stvaranja značajnog desno levog šanta. Krv koja se ispumpa iz leve komore sada je nedovoljno saturisana kiseonikom što dalje progresivno pogoršava hipoksemiju (130,131). Treće enzimi koji se nalaze na površini endotela kontrolišu nivo supstanci kao što su bradikinin, serotonin, angiotensin i adenin nukleotidi. U hipoksiji postoji endotelna disfunkcija koja vodi ubrzanoj aterosklerozi i ishemijskoj miokardiji (114). Disfunkcija leve komore koja se opisuje u HOBP ne samo da je posledica poremećaja funkcije desne komore nego može biti uzrokovana kompleksnim neurohumoralnim i hemodinamskim promenama. Poremećaj u kontraktilnosti miokarda nije samo uslovljen smanjenim prilivom kiseonika i hranljivih materija nego i povećanim nakupljanjem potencijalno štetnih razgradnih produkata metabolizma (K^+ , mlečne kiseline, H^+) u miokardiocitima i dispozicijom septuma u sistoli prema šupljini leve komore (132). Disfunkcija leve komore kod manjeg broja bolesnika sa HOBP ne mora biti rezultat patološkog procesa koji zahvata pluća a potom i desnu komoru može takođe biti posledica pridružene bolesti koja primarno zahvata levu komoru (33,133). Fiziološki desna i leva komora su anatomske i funkcionalno vezane, kao posledica toga promene u veličini i funkciji desne komore će uticati na veličinu i funkciju leve komore.

Hipertrofija miokarda leve komore u našem istraživanju evaluirana je preko parametara kao što su IVSDd, PLWd, SHMLK, RDZLK, LVM, LVMI.

Dimenzije interventrikularnog septuma u dijastoli i zadnjeg zida leve komore u dijastoli su u granicama referentnih vrednosti u našem istraživanju. Poređenjem srednjih vrednosti ne postoje statistički značajne razlike između stadijuma HOBP ($p > 0,05$). I drugi autori ne beleže razlike u debljini septuma između stadijuma bolesti, sa tim da su njihove prosečne vrednosti bile nešto niže (31) Slične prosečne vrednosti u poređenju sa našim IVSDd su dobili i drugi autori (125). Živković i saradnici su dobili vrednosti slične našim u trećem stadijumu bolesti, u početnim oblicima HOBP njihove prosečne vrednosti su nešto niže nego naše (114).

Stepen hipertrofije miokarda leve komore najveći je u prvom stadijumu bolesti ali ne postoje statistički značajne razlike između stadijuma bolesti.

Relativna debljina zida leve komore je najveća u prvom stadijumu bolesti i ukazuje na umeren poremećaj, a u ostalim stadijumima RDZLK ukazuje na blag poremećaj. Poređenjem

vrednosti RDZLK postoji statistički signifikantna razika ($p < 0,05$) među stadijumima HOBP. Prvi stadijum se razlikuje od drugog, trećeg i četvrtog. Osnovni kompenzatorni mehanizam kojim srce povećava svoju funkcionalnu sposobnost, pored uvećanja svojih dimenzija, predstavlja i zadebljanje zidova leve komore, koji je pokazatelj hipertrofije miokarda leve komore.

Najveća **masa miokarda leve komore** beleži se u četvrtom stadijumu bolesti. Poređenjem ovih vrednosti ne postoji statistički signifikantna razlika između stadijuma HOBP. I drugi istraživači su dobili slične rezultate (113). Smith i saradnici su ispitivali masu leve komore kod bolesnika sa hiperinflacijom (134). LVM se povećavala sa procentom težine hiperinflacije, kao što je i u našim rezultatima najveću težinu leva komora ima u četvrtom stadijumu HOBP. Baum i saradnici su na uzorku od 15 bolesnika u terminalnom stadijumu HOBP dokazali disfunkciju miokarda leve komore i povećanu LVM (135).

Vrednosti **LVMI** su najniže u prvom stadijumu bolesti a postepeno rastu do četvrtog stadijuma bolesti. Poređenjem srednjih vrednosti LVMI analizom varijanse uočavaju se statistički značajne razlike. Razlike postoje između prvog i četvrtog stadijuma HOBP ($p < 0,05$). Anderson i saradnici su u svom radu ispitivali hipertrofiju miokarda leve komore kod blagih i srednje teških oblika HOBP. Prosečne vrednosti LVMI kod ovih bolesnika se poklapaju sa našim rezultatima, procenat bolesnika sa hipertrofijom miokarda leve komore se poklapa sa našim (136). Studija u kojoj su posmatrali bolesnike koji su umrli zbog respiratorne insuficijencije u terminalnoj fazi plućne bolesti merili su masu miokarda leve komore na obdukcijama (113). Oni su pokazali zadebljanje miokarda leve komore kod bolesnika sa hroničnim plućnim srcem bez prethodnih podataka o hipertenziji. Ovi pokazatelji ukazuju da se hipertrofija miokarda leve komore javlja kod bolesnika u terminalnom stadijumu HOBP, ali ne u bolesnika u lakšim oblicima bolesti bez kliničkih znakova hroničnog plućnog srca što se poklapa i sa našim istraživanjem gde beležimo najveće vrednosti u četvrtom stadijumu bolesti. Studije na životinjama ukazuju da veličina hipertrofije miokarda leve komore u korelaciji sa dužinom trajanja povećanog pritiska u desnoj srčanoj komori (137,138). Masa leve komore je prediktor iznenadnih srčanih događaja (139,140), HOBP takođe povećava rizik od iznenadnih srčanih smrti i srčane insuficijencije (141,142). Povećana masa leve srčane komore u HOBP svakako doprinosi ovom povećanom kardiovaskularnom riziku. Parametri hipertrofije miokarda leve komore koji smo ispitivali u našem radu ukazuju na blag poremećaj. Koncentrična hipertrofija i remodelovanje leve komore dovodi do srčane insuficijencije sa očuvanom ejectionom frakcijom (143) koja je česta u bolesnika sa HOBP (144).

Ispitivanjem **dijastolne funkcije transmitralnim protokom** merili smo E i A talas i njihov odnos. Vrednosti E i A talasa su bili niži od referentnih vrednosti, A talas je imao veće vrednosti od E talasa, što ukazuje na poremećaj dijastolne funkcije. Regstruju se smanjene vrednosti E/A odnosa u svim stadijumima bolesti, što su potvrdili i drugi autori (31,34). Poređenjem srednjih vrednosti ne postoje statistički značajne razlike između stadijuma bolesti $p>0.05$. Kliničke studije su pokazale da poremećaj ventrikularne relaksacije, dovodi do produžetka IVRT i uslovljava porast enddijastolnog pritiska leve komore, čime se, uz normalni atrijalni pritisak, redukuje transmitralni gradijent pritiska. Smanjen transmitralni gradijent pritiska dovodi do redukcije brzine E talasa, odnosno smanjenja ranog dijastolnog punjenja i prolongiranja deceleracionog vremena. U ovakvim hemodinamskim zbivanjima produženo deceleraciono vreme E talasa omogućava veće pretkomorsko punjenje (prema tome i veći preload) pre atrijumske kontrakcije, što izaziva snažnu atrijalnu kontrakciju i porast atrijalne frakcije punjenja tj A talasa (145) što je slučaj i u našem istraživanju.

Srednje vrednosti **E'** i **A'** talasa su niže od referentnih vrednosti. A' talas ima veće vrednosti od E' talasa. Odnos **E'/A'** proporcionalno opadaju u trećem i četvrtom stadijum HOBP, postoji statistički granična razlika među stadijumima bolesti. Brojne studije (146-149) su dokazale da je brzina anulusa ranog punjenja leve komore (**E'**) i brzina anulusa tokom atrijalne kontrakcije (**A'**) u korelaciji sa E i A talasom ali do njihovog poremećaja dolazi ranije. Ove analize Doppler ehokardiografskih parametara dijastolne funkcije leve komore ukazuju da dolazi do promena protoka krvi na mitralnom ušću i dijastolne disfunkcije kod bolesnika sa HOBP. Prevalenca dijastolne disfunkcije leve komore sa $E/E' \geq 10$ bila je 23,3%. U prvom stadijumu bolesti je najniža 16,67, u drugom 26,67 i trećem 23,33 raste i u četvrtom 26,67%. Tkivni dopler uključujući E/E' odnos se smatra za mnogo pouzdaniju metodu u dijagnostikovanju dijastolne disfunkcije (150-152). Ehokardiografija je u mnogobronjim kliničkim studijama dokazala dijastolnu disfunkciju kod bolesnika sa HOBP (28, 31, 114,153,34).

Različiti patofiziološki mehanizmi igraju ulogu u razvoju dijastolne disfunkcije leve komore kod bolesnika sa HOBP. Prvo bolesnici sa HOBP su izloženi hroničnoj hipoksemiji koja može dovesti do poremećaja relaksacije miokarda. U uslovima hipoksije u miokardiocitima dolazi do poremećaja transporta kalcijuma (154,155). Drugo hiperinflacija pluća dovodi do povećane krutosti parjetalne pleure i samim tim i njenih delova u sredogrudu u kojoj leži srce (156). Ovo dovodi do dodatnog opterećenja komora jer usled krutosti tokom srčanog ciklusa one deformišu okolno tkivo i na taj način se izaziva poremećaj relaksacije. Krutost zidova srčane jame doprinosi dijastolnoj disfunkciji i leve i desne komore kod bolesnika sa HOBP

nezavisno od plućne hipertenzije (157). Treće debljina zidova leve komore igra veliku ulogu u patofiziologiji ovog poremećaja. Povećana debljina zidova LK produžava izovolumetrijsko vreme relaksacije i tako dovodi do smanjene veličine ranog transmitalnog E talasa i poremećaja E/A odnosa. Četvrto HOBP je često povezana sa PH. U plućnoj hipertenziji dolazi do hipertrofije zidova desne srčane komore zbog hronične izloženosti povećanom pritisku (30,158). Komora postaje manje rastegljiva što dovodi do poremećaja dijastolne funkcije i ukoliko opterećenje pritiskom dugo traje ili je veoma veliko vremenom dolazi do dilatacije desne komore (155). Tokom rane dijastole ventrikularni septum se pomera više ka unutrašnjosti leve komore i dolazi do poremećaja punjenja komore. Težina poremećaja zavisi od transseptalnog gradijenta pritiska (159,160). Ventrikularna interakcija u ovom slučaju izaziva poremećaj punjenja leve komore i dijastolnu disfunkciju LK (32,159,161).

U ehokardiografskoj proceni **plućne hipertenzije** merene su dimenzije desne komore, desne pretkomore, stepen trikuspidne regurgitacije i RVSP.

Enddijastolne dimenzije **desne komore** najmanje su u drugom i prvom stadijumu bolesti, postepeno rastu u trećem i četvrtom. Poređenjem vrednosti dimenzija RV statistički postoje značajne razlike između stadijuma HOBP ($p < 0.05$). Razlikuje se četvrti stadijum se od prvog i drugog. Fank i saradnici su u HOBP izmerili povišene vrednosti RV u odnosu na kontrolnu grupu (31). Cuttica i saradnici su takođe potvrdili da sa pogoršanjem stadijuma HOBP rastu i dimenzije desne komore (72). Čak i mala i umerena uvećanja desne komore dovode do dijastolne disfunkcije miokarda desne komore poremećaja punjenja leve komore. Ovome u prilog ide činjenica da bolesnici sa povišenim plućnim arterijskim pritiskom imaju teži poremećaj punjenja LK (36).

Srednje vrednosti dimenzija **desne pretkomore** merene laterolateralno su najniže u prvom stadijumu bolesti i postepeno rastu do četvrtog stadijuma gde se beleže najveće vrednosti, što se poklapa i sa rezultatima drugih istraživanja (72). Poređenjem ovih vrednosti ne postoje statistički značajne razlike između stadijuma bolesti ($p > 0.05$). Srednje vrednosti dimenzija desne pretkomore merene apikobazalno ne razlikuju se statistički značajno između stadijuma bolesti ($p > 0.05$).

Prevalenca uvećane desne komore bila je 51%. Prevalenca uvećane desne komore u prvom stadijumu bila je 40%, u drugom nešto veća 43,33, u trećem 53,33 i u četvrtom stadijumu 70%. U ispitivanju plućne hipertenzije 22% bolesnika je imalo $RVSP > 35\text{mmHg}$. U prvom i drugom stadijumu prevaleca je jednaka 3,33% (1 bolesnik), u trećem raste na 23,33% i u četvrtom stadijumu HOBP prevalenca povišenog RVSP preko 35mmHg iznosi 60%. I u drugim istraživanjima prevalenca PH u teškim oblicima HOBP je 50%, PH je uglavnom bila

blaga do umerena a veoma mali procenat 3,7% imao je tešku PH [21Thabut]. Plućna hipertenzija je dobro poznata komplikacija HOBP. Nekoliko mehanizama su uključeni u patogenezu PH u ovom slučaju: redukcija plućnog vaskularnog korita, poremećaji plućnog pleuralnog pritiska, alveolarnog pritiska, remodelovanje krvnih sudova uzrokovano inflamacijom u pušenju, hiperviskoznost, povišen centralni venski pritisak, hronična alveolarna hipoksija sa posledičnim vaskularnim remodelovanjem, ovaj poslednji se smatra najvažnijim patofiziološkim mehanizmom u razvoju PH u HOBP. Aktuelna prevalenca PH kod bolesnika sa HOBP se još uvek ne zna. Prema studijama u kojima je sprovedena kateterizacija desnog srca koja predstavlja zlatni standard u dijagnostikovanju PH, prevalenca se kreće od 20-91% (162,163-165). Prevalenca je različita jer varira u zavisnosti od težine HOBP.

TR je bila najveća u trećem i četvrtom stadijumu bolesti. U HOBP uglavnom postoji blaga trikuspidna regurgitacija (120,72) kao i u našem istraživanju. Poređenjem vrednosti statistički postoji signifikantna razlika (**p<0.05**) između stadijuma HOBP. Razlikuju se četvrti, prvi i drugi stadijum. Drugi i treći stadijum HOBP. TR raste sa težinom HOBP (117) što se poklapa i sa našim istraživanjima.

RVSP je bio najniži u početnim stadijumima HOBP, postepeno raste sa težinom bolesti i najveći je u četvrtom stadijumu. Oswald-Mammoser su pokazali da plućna hipertenzija retko prisutna u blagim oblicima HOBP (162) i drugi istraživači su ovo potvrdili (111). Sabit i sardnici su ispitivali bolesnike sa prosečnim FEV1 56.9% i dobili slične vrednosti RVSP-a kao i mi u drugom stadijumu bolesti (166). Boussuges i saradnici su u svom istraživanju dobili povišene prosečne vrednosti RVSP-a u srednje teškom i teškom HOBP (34). Poređenjem vrednosti RVSP-a, postoje statistički značajne razlike između stadijuma HOBP (**p<0.05**). Razlike postoje između prvog i drugog i četvrtog stadijuma HOBP. Srednje vrednosti pritisaka u plućnoj cirkulaciji dobijene kateterizacijom desnog srca i invazivnim merenjem u uznapredovalo HOBP Thabuta i saradnika su slične našima u trećem stadijumu bolesti (66). Studije su pokazale statistički značajnu korelaciju između vrednosti RVSP-a dobijenih doplerom i vrednosti dobijenih kateterizacijom desnog srca (167-170).

Vazokonstikcija malih plućnih arterija usled hipoksije vremenom dovodi do strukturnih promena koje uključuju intimalnu hiperplaziju i kasnije hipertrofiju glatkih mišića. Sve ovo dovodi do razvoja blage do umerene PH u HOBP (30), i naši rezultati ne ukazuju na visoke vrednosti PAP čak ni u najtežem stadijumu HOBP. Gubitak plućnog vaskularnog korita u emfizemu doprinosi povećanom pritisku u plućnoj cirkulaciji (12). Kada se PH razvija postepeno kao kod bolesnika sa HOBP, desna komora može da se adaptira na povećane

zahteve. Kako plućna vaskularna rezistenca raste dolazi do porasta u broju i gustini mitohondrija u miocitima slobodnog zida desne komore (171). Dolazi do hipertrofije zidova desne komore, ona postaje manje rastegljiva raste pritisak punjenja i kontrakcije postaju snažnije. Ove strukturne i funkcionalne adaptacije desne komore u cilju povećanja afterloada. Koristeći ove kompenzatorne mehanizme desna komora može održati povišen PAP bez pada minutnog volumena. U bolesnika sa uznapredovalom HOBP PAP u miru je dvostruko povišen nego u zdravih, a tokom fizičke aktivnosti raste sa sistolnim vrednostima koje se približavaju dijastolnim vrednostima krvnog pritiska u sistemske cirkulaciji (65,172). U ovim uslovima uloga desne komore u održavanju protoka kroz plućnu cirkulaciju je najvažnija. Povećano opterećenje desne komore u PH vremenom dovodi do uvećanja desnih srčanih šupljina i naposljetku uzrokuje insuficijenciju desnog srca (173), što se slaže i sa našim rezultatima. U težim stadijumima bolesti dimenzije pretkomore i komore desnog srca bile su najveće, jer zbog dugotrajnog opterećenja pritiskom dolazi do gore navedenih hemodinamskih promena koje uzrokuju proširenje endokavitarnih dimenzija u trećem i četvrtom stadijumu HOBP.

Vrednosti **TAPSE** indeksa su bile najveće u početnim stadijumima bolesti dok se postepeno smanjuju u trećem i četvrtom stadijumu HOBP. Poređenjem vrednosti TAPSE indeksa uočava se statistički značajna razlika između stadijuma HOBP (**p<0.05**). Treći stepen HOBP se razlikuje od drugog stepena, četvrti stepen se razlikuje od prvog i drugog. Iako postoje razlike prosečne vrednosti su u granicama referentnih vrednosti. Cuttica i saradnici su posmatrali vrednosti TAPSE indeksa u blagim do srednje teškim stadijumima HOBP i ovde nije bilo statistički značajne razlike između stadijuma bolesti. Njihove prosečne vrednosti se poklapaju sa našima u prvom i drugom stadijumu bolesti (72). Prevalenca TAPSE indeksa $\leq 1,5$ bila je u našem istraživanju 15,8%. U prvom i drugom stadijumu nije bilo bolesnika koji su imali TAPSE $\leq 1,5$, prevalenca u trećem stadijumu iznosi 26,67% i u četvrtom 36,67%. Postoje statistički značajne razlike u prevalenci između grupa **p<0.01**. **TAPSE** predstavlja jedan od parametara sistolne funkcije desne komore. Sistolna funkcija desne komore je očuvana kod većine bolesnika sa HOBP (111,174-176), što se poklapa i sa našim istraživanjima. Hipertrofija miokarda desne komore se javlja usled intermitentnog opterećenja povišenim pritiskom, ovo opterećenje izaziva povećanu napetost zida desne komore. Zadebljanjem zida komora teži da normalizuje ovu napetost. Ova adaptacija na povećano opterećenje desne komore pritiskom ne dovodi do poremećaja sistolne funkcije (111). Kada hipertrofija zidova nije dovoljna da se odupre povećanom opterećenju pritiskom dolazi do dilatacije desne komore. Ovim se mogu objasniti rezultati drugih autora (34) sa

kojim se slažu i naši rezultati da teške oblike HOBP prati povećanje dijametra desne komore i smanjenje sistolne funkcije miokarda desne komore. Koncentrična hipertrofija progredira u dilatativnu hipertrofiju desne komore (111).

Sistemska inflamacija koja je stalno prisutna u HOBP igra veliku ulogu u patogenezi ateroskleroze. Bolesnici sa teškim HOBP imaju skoro tri puta češće povišen CRP odnosu na zdrave (25). Radna hipoteza koja objašnjava visoku prevalencu sistolne disfunkcije kod bolesnika sa HOBP je da niska sistemska inflamacija ubrzava progresiju ateroskleroze koronarnih krvnih sudova koja vremenom dovodi do ishemijske kardiomiopatije. Ova hipoteza uklapa se u klinička razmatranja da postoji visoka incidenca poremećaja pokretljivosti zidova leve komore kod bolesnika sa HOBP i disfunkcijom leve komore (118).

Veliki broj istraživača je ispitivao povezanost PH i dijastolne disfunkcije, i u velikom broju slučajeva dokazao da je dijastolna disfunkcija leve komore posledica povećanog pritiska u plućnoj cirkulaciji (113, 34, 36). Veliki broj bolesnika u našem istraživanju koji ima dijastolnu disfunkciju pripada trećem i četvrtom stadijumu HOBP gde je i najveća incidenca PH što se slaže sa ovim istraživanjima.

7. ZAKLJUČCI

1. U našem istraživanju postoji **sistolna disfunkcija miokarda leve komore**. Sistolna funkcija ispitivana je preko SV,SVI i EF i FS. Sa napredovanjem bolesti opadaju i vrednosti SV i SVI. Poređenjem srednjih vrednosti **SVI** postoje statistički značajne razlike (**p<0,05**) između prvog i četvrtog stadijuma HOBP. **Ejeksiona frakcija** je najveća u prvom stadijumu bolesti nešto niža u drugom i trećem i najniža u 4 stadijumu bolesti. Statistički postoje razlike između (**p<0,05**). prvog i drugog, prvog i četvrtog, kao i trećeg i četvrtog stadijuma bolesti.
2. **Postoji poremećaj dijastolne funkcije** kod bolesnika sa HOBP. Ispitivanjem transmitiranog protokai kontinuiranim i tkivnim doplerom. Registruju se smanjene srednje vrednosti vrednosti E/A i E'/ A'odnosa i u svim stadijumima bolesti.
3. U našem istraživanju pokazali smo da postoji plućna hipertenzija kod bolesnika obolelih od HOBP. Prevalenca RVSP>35mmHg je 22%.**RVSP** je bio najniži u početnim stadijumima HOBP, postepeno raste sa težinom bolesti i najveći je u četvrtom stadijumu **p<0.05**.

Tokom vremena dolazi do razvoja srčane insuficijencije kako desnostrane tako i levostrane. Prvo dijastolne a nakon toga i sistolne funkcije leve idesne komore.Visoka prevalenca strukturnih i funkcionalnih promena na srcu koje smo dokazali u našem istraživanju treba da ukaže na potrebu ehokardiografije u otkrivanju ovih poremećaja u HOBP.

8. PRILOZI

9. SKRAČENICE

10. LITERATURA

1. HALL I Guyton. Medicinska fiziologija. Dvanaesto izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2012.
2. Burkhoff D, Mirsky I, Suga H. Assessment of systolic and diastolic ventricular properties via pressure-volume analysis: a guide for clinical, translational, and basic researchers. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 289: 501–12.
3. Aurigemma GP, Zile MR, Gaasch WH. Contractile behavior of the left ventricle in diastolic heart failure: with special emphasis on regional systolic function. *Circulation*, 2006; 113: 296–304.
4. Jurilj R, Božić I. Ehokardiografija. Zagreb: Medicinska naklada; 2007.
5. De Simone G, Devereux RB, Roman MJ, Ganau A, Saba PS, Alderman MH, Laragh JH. Assessment of left ventricular function by the midwall fractional shortening/end systolic stress relation in human hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 1994; 23: 1444–51.
6. Edvardsen T, Urheim S, Skulstad H, Steine K, Ihlen H, Smiseth OA. Quantification of Left Ventricular Systolic Function by Tissue Doppler Echocardiography: Added Value of Measuring Pre- and Postejction Velocities in Ischemic Myocardium. *Circulation*, 2002; 105(17): 2071–7.
7. Zile MR, Gaasch WH. Mechanical loads and the isovolumic and filling indices of left ventricular relaxation. *Prog Cardiovasc Dis*, 1990; 32: 333–46.
8. Zile MR, Brutsaert DL. New Concepts in Diastolic Dysfunction and Diastolic Heart Failure: Part I, Diagnosis, Prognosis, and Measurements of Diastolic Function. *Circulation*, 2002; 105: 1387–93.
9. Zile MR, Brutsaert DL. New Concepts in Diastolic Dysfunction and Diastolic Heart Failure: Part II: Causal Mechanisms and Treatment. *Circulation*, 2002; 105: 1503–8.
10. Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM. et al. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet* 2007; 370: 741–50.
11. Pauwels RA, Rabe KF. Burden and clinical features of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Lancet* 2004; 364: 613–20.

12. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease.(revised 2011)Risk Factors. NHLBI/ WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) workshop summary. available on [URL:www.goldcopd.org](http://www.goldcopd.org).
13. Agusti AG. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2005;2(4):36770.
14. Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2009; 33: 1165–85.
15. Celli BR, MacNee W, Agusti A. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ ERS position paper. *Eur Respir J* 2004; 23: 932–46.
16. Rubinsztajn R, Chazan R. An analysis of the causes of mortality and comorbidities in hospitalised patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Pneumonol Alergol Pol* 2011; 79, 5: 343–6.
17. Sin DD, Anthonisen NR, Soriano JB, Agusti AG. Mortality in COPD: role of comorbidities. *Eur Respir J* 2006; 28: 1245–57.
18. Barnes PJ. Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2009; 33: 1165–85.
19. Schunemann HJ, Dorn J, Grant BJ. et al. Pulmonary function is a long-term predictor of mortality in the general population: 29-year follow-up of the Buffalo Health Study. *Chest*. 2000;118:656–64.
20. Hole DJ, Watt GC, Davey-Smith G. et al. Impaired lung function and mortality risk in men and women: findings from the Renfrew and Paisley prospective population study. *BMJ*. 1996;313:711–5.
21. Engstrom G, Lind P, Hedblad B. et al. Lung function and cardiovascular risk: relationship with inflammation-sensitive plasma proteins. *Circulation*. 2002;106:2555–60.
22. Gupta NK, Agrawal RK, Srivastav AB, Ved ML. Echocardiographic evaluation of hearth in chronic obstructive pulmonary disease patients and its co-relation with severity of disease. *Lung India* 2011;28: 105-9.
23. Dahl M, Vestbo J, Lange P, Bojesen SE, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. C-reactive protein as a predictor of prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175:250–5.

24. Bang KM, Gergen PJ, Kramer R. et al. The effect of pulmonary impairment on all-cause mortality in a national cohort. *Chest*. 1993;103:536–40.
25. Sin DD, Man P. Why Are Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease at Increased Risk of Cardiovascular Diseases? *Circulation*. 2003;107:1514-9.
26. Calverley PM, Anderson JA, Celli B. et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007;356:775–89.
27. Thierry H, Jemtel L, Padeletti M, Jelic S. Diagnostic and Therapeutic Challenges in Patients With Coexistent Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Chronic Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:171–80.
28. Rutten FH, Cramer MJ, Grobbee DE. et al. Unrecognized heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Heart J* 2005; 26: 1887–94.
29. Flu WJ, Gestel Y, Kuijk JP, Hoeks SE, Sin DD. et al. Co-existence of COPD and left ventricular dysfunction in vascular surgery patients. *Respiratory Medicine* 2010; 104: 690–6.
30. Barbera JA, Peinado VI, Santos S. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2007;21:892–905.
31. Funk GC, Lang I, Schenk P, Valipour A. et al. Left Ventricular Diastolic Dysfunction in Patients With COPD in the Presence and Absence of Elevated Pulmonary Arterial Pressure. *Chest*. 2008;133(6):1354–9.
32. Nagaya N, Satoh T, Uematsu M. et al. Shortening of Doppler-derived deceleration time of early diastolic transmitral flow in the presence of pulmonary hypertension through ventricular interaction. *Am J Cardiol* 1997;79:1502–6.
33. Render ML, Weinstein AS, Blaustein AS. Left ventricular dysfunction in deteriorating patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1995;107:162–8.
34. Boussuges A, Pinet C, Molenat F. et al. Left atrial and ventricular filling in chronic obstructive pulmonary disease: an echocardiographic and Doppler study. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:670–5.
35. 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.

36. Ozer N, Tokgozoglul, Coplu L. et al. Echocardiographic evaluation of left and right ventricular diastolic function in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Am Soc Echocardiogr* 2001;14:557–61.
37. Macchia A, Moncalvo RJJ, Kleinert M, Comignani PD. et al. Unrecognised ventricular dysfunction in COPD. *Eur Respir J* 2012; 39:51–8.
38. Hawkins NM, Petrie MC, Jhund PS. et al. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: diagnostic pitfalls and epidemiology. *Eur J Heart Fail* 2009;11:130–9.
39. Salpeter SR. Cardiovascular safety of b2-adrenoceptor agonist use in patients with obstructive airway disease: a systematic review. *Drugs Aging* 2004;21:405–14.
40. Anthonisen NR, Connett JE, Enright PL. et al. Lung Health Study Research Group. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:333–9.
41. Singh S, Loke YK, Furberg CD. Inhaled anticholinergics and risk of major adverse cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and metaanalysis. *JAMA* 2008;300:1439–50.
42. Lee TA, Pickard AS, Au DH. et al. Risk for death associated with medications for recently diagnosed chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 2008;149:380–90.
43. Barr RG, Bluemke DA, Ahmed FS. et al. Percent emphysema, airflow obstruction, and impaired left ventricular filling. *N Engl J Med* 2010;362:217–27.
44. Lindberg et al. Up-to-date on mortality in COPD - report from the OLIN COPD study. *BMC Pulmonary Medicine* 2012, 12:1.
45. Rutten FH, Cramer MJ, Lammers JW, Grobbee DE, Hoes AW. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: an ignored combination? *Eur J Heart Fail.* 2006;8(7):706–11.
46. McCullough PA, Hollander JE, Nowak RM. et al; BNP Multinational Study Investigators. Uncovering heart failure in patients with a history of pulmonary disease: rationale for the early use of B-type natriuretic peptide in the emergency department. *Acad Emerg Med.* 2003;10(3):198–204.
47. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K. et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart

- failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2012;14(8):803-69.
48. Mant J, Doust J, Roalfe A, Barton P, Cowie MR, Glasziou P. et al. Systematic review and individual patient data meta-analysis of diagnosis of heart failure, with modelling of implications of different diagnostic strategies in primary care. *Health Technol Assess* 2009;13:1-207, iii.
 49. Kelder JC, Cramer MJ, van Wijngaarden J, van Tooren R. et al. The Diagnostic Value of Physical Examination and Additional Testing in Primary Care Patients With Suspected Heart Failure. *Circulation* 2011;124:2865–73.
 50. Marwick TH, Raman SV, Carrio I, Bax JJ. Recent developments in heart failure imaging. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010;3:429–39.
 51. Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, Rusconi C. et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007;28:2539–50.
 52. Paterson DI, O'Meara E, Chow BJ, Ukkonen H, Beanlands RS. Recent advances in cardiac imaging for patients with heart failure. *Curr Opin Cardiol* 2011;26:132–43.
 53. Michael D. Sosin. et al. *A Colour Handbook of Heart Failure: Diagnosis, Investigation, Treatment*, January 1, 2006.
 54. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE. 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;128:000–000.
 55. Drazner MH, Rame JE, Dries DL. Third heart sound and elevated jugular venous pressure as markers of the subsequent development of heart failure in patients with asymptomatic left ventricular dysfunction. *Am J Med*. 2003;114:431–7.
 56. Meyer P, Ekundayo OJ, Adamopoulos C. et al. A propensity-matched study of elevated jugular venous pressure and outcomes in chronic heart failure. *Am J Cardiol*. 2009;103:839-44.

57. Brunner-La Rocca HP, Weilenmann D, Rickli H. et al. Is blood pressure response to the Valsalva maneuver related to neurohormones, exercise capacity, and clinical findings in heart failure? *Chest*.1999;116:861–7.
58. Givertz MM, Slawsky MT, Moraes DL. et al. Noninvasive determination of pulmonary artery wedge pressure in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol*. 2001;87:1213–5.
59. Sharma GV, Woods PA, Lambrew CT. et al. Evaluation of a noninvasive system for determining left ventricular filling pressure. *Arch Intern Med*. 2002;162:2084–8.
60. Zile MR, Baicu CF, Gaasch WH. Diastolic heart failure: abnormalities in active relaxation and passive stiffness of the left ventricle. *N Engl J Med*, 2004; 350: 1953–9.
61. Kasner M, Westermann D, Steendijk P, Gaub R. et al. Utility of Doppler Echocardiography and Tissue Doppler Imaging in the Estimation of Diastolic Function in Heart Failure With Normal Ejection Fraction: A Comparative Doppler-Conductance Catheterization Study. *Circulation* 2007; 116(6): 637–47.
62. Yturralde FR, Gaasch WH. Diagnostic criteria for diastolic heart failure. *Prog Cardiovasc Dis*, 2005; 47: 314–9.
63. Chatila WM , Thomashow BM , Minai OA, Criner GJ , Make BJ . Comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease . *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5(4):549–55.
64. Falk JA, Kadiev S, Criner GJ, Scharf SM, Minai OA, Diaz P. Cardiac disease in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5(4):543-548.
65. Chaouat A , Naeije R , Weitzenblum E. Pulmonary hypertension in COPD. *Eur Respir J*. 2008;32(5):1371–85.
66. Thabut G, Dauriat G, Stern JB, Logeart D, Le´vy A, Marrash-Chahla R, Mal H. Pulmonary hemodynamics in advanced COPD candidates for lung volume reduction surgery or lung transplantation. *Chest* 2005;127:1531–6.
67. Chaouat A, Bugnet AS, Kadaoui N, Schott R. et al. Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:189–94.
68. Minai OA, Chaouat A, Adnot S. Pulmonary Hypertension in COPD: Epidemiology, Significance, and Management : *Pulmonary Vascular Disease: The Global Perspective*.*Chest* 2010;137;39S-51S.

69. Kessler R, Faller M, Fourgaut G, Menecier B, Weitzenblum E. Predictive factors of hospitalization for acute exacerbation in a series of 64 patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:158–64.
70. Galie N, Hoeper M, Humbert M, Torbicki A. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2009;30:2493–537.
71. Özer N, Tokgözo L. et al. Echocardiographic Evaluation of Left and Right Ventricular Diastolic Function in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J Am Soc Echocardiogr* 2001;14:557–61.
72. Cuttica MJ, Shah SJ, Rosenberg SR, Orr R, Beussink L. et al. Right Heart Structural Changes Are Independently Associated with Exercise Capacity in Non-Severe COPD. *PLoS ONE* 2011; 6(12): e29069.
73. McLaughlin V, McGoon M. Pulmonary Arterial Hypertension (Contemporary Reviews in Cardiovascular Medicine). *Circulation* 2006;114: 1417–31.
74. Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B. *Interna medicina: Plućna hipertenzija. Četvrto izdanje.* Zagreb: Naklada Ijevak; 2008.
75. Tongers J, Schwerdtfeger B, Klein G, Kempf T. et al. Incidence and clinical relevance of supraventricular tachyarrhythmias in pulmonary hypertension. *Am Heart J* 2007;153:127–32.
76. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, Bergofsky EH. et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med* 1987;107:216–23.
77. McLaughlin VV, Presberg KW, Doyle RL, Abman SH. et al. Prognosis of pulmonary arterial hypertension ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2004;126:78S–92S.
78. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH. et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991;115:343–9.
79. Barst RJ, McGoon M, Torbicki A, Sitbon O. et al. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:S40–S47
80. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:111–7.

81. Cottin V, Nunes H, Brillet PY, Delaval P. et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. *Eur Respir J* 2005;26: 586–93.
82. Oswald-Mammosser M, Weitzenblum E, Quoix E, Moser G. et al. Prognostic factors in COPD patients receiving longterm oxygen therapy. Importance of pulmonary artery pressure. *Chest* 1995;107:1193–8.
83. Kessler R, Faller M, Fourgaut G, Menecier B. et al. Predictive factors of hospitalization for acute exacerbation in a series of 64 patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:158–64.
84. Lettieri CJ, Nathan SD, Barnett SD, Ahmad S, Shorr AF. Prevalence and outcomes of pulmonary arterial hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2006;129:746–52.
85. Agusti AG, Barbera JA, Roca J, Wagner PD. et al. Hypoxic pulmonary vasoconstriction and gas exchange during exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1990;97:268–75.
86. Barbera JA, Roger N, Roca J, Rovira I. et al. Worsening of pulmonary gas exchange with nitric oxide inhalation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 1996;347:436–40.
87. Morrell NW, Higham MA, Phillips PG, Shakur BH. et al. Pilot study of losartan for pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res* 2005;6:88–95.
88. Saadjian AY, Philip-Joet FF, Vestri R, Arnaud AG. Long-term treatment of chronic obstructive lung disease by nifedipine: an 18-month haemodynamic study. *Eur Respir J* 1988;1:716–20.
89. Herregods M, Depaep G, Bijnwans B. Determination of left ventricular volume by two-dimensional echocardiography: comparison with magnetic resonance imaging. *Eur Heart J* 1994; 15: 1070–3.
90. Reichek N, Helak J, Plappert T. Anatomic validation of left ventricular mass from clinical two dimensional echocardiography: Initial results. *Circulation* 1983; 67: 348–52.
91. Reichek N, Devereux R. Left ventricular hypertrophy: relationship of anatomic, echocardiographic and electrocardiographic findings. *Circulation* 1980; 63: 1391–8.

92. Nidorf M, McQuillan B. Assessment of LV mass by echocardiography. *Circulation* 1999; 99 (1): 165–6.
93. Park S, Shub C, Tomas P. Two- dimensional echocardiographic calculation of left ventricular mass as recommended by the American Society of Echocardiography: correlation with autopsy and M- mode echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1996; 9: 119–28.
94. DeSimone G, Daniels SR, Devereux RB. Left ventricular mass and body size in normotensive children and adults. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 1251–60.
95. Hammond IW, Devereux RB, Alderman MA, Lutas EM. et al. The prevalence and correlates of echocardiographic left ventricular hypertrophy among employed patients with uncomplicated hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 1986;7:639–50.
96. Levy D, Savage DD, Garison RJ. Echocardiography criteria for left ventricular hypertrophy: the Framingham study. *Am J Cardiol* 1987; 59:956–60.
97. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA. et al. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr* 2006;7(2):79–108.
98. Douglas PS, Reichek N, Plappert T, Muhammad A, St John Sutton MG. Comparison of echocardiographic methods for assessment of left ventricular shortening and wall stress, *J Am Coll Cardiol*, 1987;9:945–51.
99. Klein AL, Burstow DJ, Tajik AJ, Zachariah PK, Bailey KR, Seward JB. Effects of age on left ventricular dimensions and filling dynamics in 117 normal persons. *Mayo Clin Proc* 1994;69:212–24.
100. Ho CY, Solomon SD. A Clinician's Guide to Tissue Doppler Imaging. *Circulation*, 2006; 113: 396–8.
101. Mottram PM, Marwick TH. Assessment of diastolic function: what the general cardiologist needs to know. *Heart* 2005 ; 91: 681–95.
102. Ommen SR, Nishimura RA. A clinical approach to the assessment of left ventricular diastolic function by Doppler echocardiography. *Heart* 2003; 89:18–23.
103. Empana JP, Ducimetiere P, Charles MA, Jouven X. Sagittal abdominal diameter and risk of sudden death in asymptomatic middle-aged men: the Paris Prospective Study I. *Circulation* 2004; 110: 2781–5.
104. Mosteller RD. "Simplified calculation of body-surface area". *N Engl J Med* 1987; 317:1098.

105. Brusasco V, Crapo R, Viegi G. Coming together: the ATS/ERS consensus on clinical pulmonary function testing. *Eur Respir J* 2005;26(1):1–2.
106. Schols AM, Slangen J, Volovics L, Wouters EF. Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1791–7.
107. Sridhar MK. Why do patients with emphysema lose weight? *Lancet* 1995;345:1190–1.
108. Debigare R, Cote CH, Maltais F. Peripheral muscle wasting in chronic obstructive pulmonary disease: clinical relevance and mechanisms. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1712–7.
109. Decramer M, de Bock V, Dom R. Functional and histologic picture of steroid-induced myopathy in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 1958–64.
110. Agusti AG, Sauleda J, Miralles C. Skeletal muscle apoptosis and weight loss in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 485–9.
111. Vonk-Noordegraaf A, Marcus JT, Holverda S, Roseboom B, Postmus PE. Early changes of cardiac structure and function in COPD patients with mild hypoxemia. *Chest*. 2005 Jun;127(6):1898–903.
112. Živković M, Pavlović M, Radović M. Dijastolna disfunkcija leve komore kod bolesnika sa hroničnom opstruktivnom bolešću pluća i sa hroničnim plućnim srcem procenjena ehokardiografski. *Acta Medica Medianae* 2006; 45(1):13–20.
113. Schena M, Clini E, Errera D, Quadri A. Echo-Doppler evaluation of left ventricular impairment in chronic cor pulmonale. *Chest*. 1996 Jun;109(6):1446–51.
114. Abraham WT, Raynolds MV, Gottschall B. et al. Importance of angiotensin-converting enzyme in pulmonary hypertension. *Cardiology* 1995(Suppl); 86:9–15.

115. Vonk Noordegraaf A, Marcus JT, Roseboom B, Postmus PE, Faes TJ, de Vries PM. The effect of right ventricular hypertrophy on left ventricular ejection fraction in pulmonary emphysema. *Chest*. 1997 Sep;112(3):640–5.
116. Brønstad, E, Tjonna AE, Rognmo Ø, Dalen H, Heggli AM. et al. Aerobic Exercise Training Improves Right-and Left Ventricular Systolic Function in Patients with COPD. *Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2013, 10(3), 300–6.
117. Schoos MM, Dalsgaard M, Kjærgaard J, Moesby D. et al. Echocardiographic predictors of exercise capacity and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Cardiovascular Disorders* 2013,13:84.
118. Steele P, Ellis J, Van Dyke D, Sutton F, Creagh E, Davies H. Left ventricular ejection fraction in severe chronic obstructive airways disease. *Am J Med* 1975; 59:21–7.
119. Watz, H., Waschki, B., Meyer, T., Kretschmar, G., Kirsten, A., Claussen, M., & Magnussen, H. (2010). Decreasing Cardiac Chamber Sizes and Associated Heart Dysfunction in COPD Role of Hyperinflation. *CHEST Journal*, 138(1), 32–8.
120. Vizza C D, Lynch J P, Ochoa L L, Richardson G, Trulock E P. Right and left ventricular dysfunction in patients with severe pulmonary disease. *CHEST*. 1998; 113(3): 576–83.
121. Arcasoy SM, Christie JD, Ferrari VA, Sutton MS. et al. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in patients with advanced lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003 Mar 1;167(5):735–40.
122. Paudel B, Dhungel S, Paudel K, Pandru K, Paudel R. When left ventricular failure complicates chronic obstructive pulmonary disease: Hypoxia plays the major role. *Kathmandu University Medical Journal*. 2008; Vol. 6, No. 1, Issue 21, 37–40.
123. Jardin F, Gueret P, Prost JF. et al. Two-dimensional echocardiographic assessment of left ventricular function in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129:135–42.
124. Louridas G, Patakas D, Stavropoulos C. Left ventricular function in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cardiology* 1981; 67:73–80.

125. Suchoń E, Tracz W, Podolec P, Pieculewicz M, Płazak W. et al. Evaluation of left ventricular function in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Pol Arch Med Wewn.* 2007; 117 (3): 86–90.
126. Buda AJ, Pinsky MR, Ingels NB. et al. Effect of intrathoracic pressure on left ventricular performance. *N Engl J Med* 1979;310:453–59.
127. King ME, Brown H, Goldblatt A. et al. Interventricular septal configuration as a predictor of right ventricular systolic hypertension in children: a cross-sectional echocardiographic study. *Circulation* 1983;68:68–75.
128. Visner MS, Arentzen CE, Crumbley AJ. et al. The effects of pressure-induced right ventricular hypertrophy on left ventricular diastolic properties and dynamic geometry in the conscious dog. *Circulation* 1986;74:410–9.
129. Taylor R, Covell J, Sonnenblick E. et al. Dependence of ventricular distensibility on the filling of the opposite ventricle. *Am J Physiol* 1974;213:711–8.
130. Wagenvoort CA, Wagenvoort N. *Pathology of Pulmonary hypertension* (2nd ed.). New York: John Wiley & Sons; 1977.
131. Fritts HW, Harris P, Chidsey CA. et al. Estimation of flow rate through bronchial-pulmonary vascular anastomoses with use of T-1824 dye. *Circulation* 1994;23:390–3.
132. Beitner- Johnson D. Regulation of gene expression by hypoxia, a molecular approach. *Respir Physiol* 1997;110:87–9.
133. Matthay RA, Niederman MS, Weidemann HP. Cardiovascular pulmonary interaction in chronic obstructive pulmonary disease with special reference to the pathogenesis and management of cor pulmonale. *Med Clin North Am* 1990;74:571–618.
134. Smith BM, KawutSM, MD, Bluemke DA, Basner R, Gomes AS. et al.. Pulmonary Hyperinflation and Left Ventricular Mass The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis COPD Study. *Circulation.* 2013;127:1503–11.
135. Baum GL, Schwartz A, Llamas R, Castillo C. Left ventricular function in chronic obstructive lung disease. *N Engl J Med.* 1971;285:361–5.
136. Anderson WJ, Lipworth BJ, Rekhraj S, Struthers AD, George J. Left ventricular hypertrophy in COPD without hypoxemia: the elephant in the room? *Chest.* 2013 Jan;143(1):91–7.

137. Laks MM, Morady F, Garner D. et al. Relaxation of ventricular volume, compliance, and mass in the normal and pulmonary arterial banded canine heart. *Cardiovascular Res* 1972; 6:187–98.
138. Gomez A, Unruh H, Mink SN. Altered left ventricular chamber stiffness and isovolumetric relaxation in dogs with chronic pulmonary hypertension caused by emphysema. *Circulation* 1993; 87:247–60.
139. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med*. 1990;322:1561–6.
140. Bluemke DA, Kronmal RA, Lima JA, Liu K. et al. The relationship of left ventricular mass and geometry to incident cardiovascular events: the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) study. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:2148–55.
141. Bilchick KC, Stukenborg GJ, Kamath S, Cheng A. Prediction of mortality in clinical practice for Medicare patients undergoing defibrillator implantation for primary prevention of sudden cardiac death. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:1647–55.
142. Sidney S, Sorel M, Quesenberry CP Jr, DeLuise C, Lanes S, Eisner MD. COPD and incident cardiovascular disease hospitalizations and mortality: Kaiser Permanente Medical Care Program. *Chest*. 2005;128:2068–75.
143. Zile MR, Gottdiener JS, Hetzel SJ, McMurray JJ. et al. I-PRESERVE Investigators. Prevalence and significance of alterations in cardiac structure and function in patients with heart failure and a preserved ejection fraction. *Circulation*. 2011;124:2491–501.
144. Iversen KK, Kjaergaard J, Akkan D, Kober L, Torp-Pedersen C. et al; ECHOS–Lung Function Study Group. Chronic obstructive pulmonary disease in patients admitted with heart failure. *J Intern Med*. 2008;264:361–9.
145. Huang FQ, Zhong L, Zhang RS, Tan LK, Chua YLH, Ding ZP. Left Ventricular Diastolic Function Assessment using the Timing of Mitral Annular and Transmitral Flow Velocities. *Proceedings of Singapore Healthcare* 2013; 22(2):114–9.

146. Garcia MJ, Rodriguez L, Ares M, Griffin BP, Klein AL, Stewart WJ. et al. Myocardial wall velocity assessment by pulsed Doppler tissue imaging: Characteristic findings in normal subjects. *Am Heart J* 1996;132:648–56.
147. Rodriguez L, Garcia M, Ares M, Griffin BP, Nakatani S, Thomas JD. Assessment of mitral annular dynamics during diastole by Doppler tissue imaging: Comparison with mitral Doppler inflow in subjects without heart disease and in patients with left ventricular hypertrophy. *Am Heart J* 1996;131:982–7.
148. Munagala VK, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Rodeheffer RJ, Bailey KR, Redfield MM. Association of newer diastolic function parameters with age in healthy subjects: A population-based study. *J Am Soc Echocardiogr* 2003;16:1049–56.
149. Yamada H, Oki T, Mishiro Y, Tabata T, Abe M, Onose Y. et al. Effect of aging on diastolic left ventricular myocardial velocities measured by pulsed tissue Doppler imaging in healthy subjects. *J Am Soc Echocardiogr* 1999;12:574–81.
150. Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, Miller FA. et al. Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: a comparative simultaneous Doppler-catheterization study. *Circulation*. 2000; 102: 1788–94.
151. Mottram PM, Leano R, Marwick TH. Usefulness of B-type natriuretic peptide in hypertensive patients with exertional dyspnea and normal left ventricular ejection fraction and correlation with new echocardiographic indexes of systolic and diastolic function. *Am J Cardiol*. 2003; 92: 1434–8.
152. Dokainish H, Zoghbi WA, Lakkis NM, Al-Bakshy F. et al. Optimal noninvasive assessment of left ventricular filling pressures: a comparison of tissue Doppler echocardiography and B-type natriuretic peptide in patients with pulmonary artery catheters. *Circulation*.2004; 109: 2432–9.
153. Watz H, Waschki B, Boehme C, Claussen M, Meyer T, Magnussen H. Extrapulmonary effects of chronic obstructive pulmonary disease on physical

- activity: a cross-sectional study . *Am J Respir Crit Care Med* . 2008 ; 177 (7): 743–51.
154. Kraiczi H, Caidahl K, Samuelsson A. et al. Impairment of vascular endothelial function and left ventricular filling: association with the severity of apnea-induced hypoxemia during sleep. *Chest* 2001; 119:1085–91.
 155. Cargill RI, Kiely DG, Lipworth BJ. Adverse effects of hypoxaemia on diastolic filling in humans. *Clin Sci (Lond)* 1995; 89:165–9.
 156. Butler J. The heart is in good hands. *Circulation* 1983; 67:1163–1168
 157. Butler J. The heart is not always in good hands. *Chest* 1990; 97:453–60.
 158. Louridas G, Kakoura M, Patakas D. et al. Pulmonary hypertension and respiratory failure in the development of right ventricular hypertrophy in patients with chronic obstructive airway disease. *Respiration* 1984; 46:52–60.
 159. Louie EK, Rich S, Brundage BH. Doppler echocardiographic assessment of impaired left ventricular filling in patients with right ventricular pressure overload due to primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1986; 8:1298–306.
 160. Kingma I, Tyberg JV, Smith ER. Effects of diastolic transseptal pressure gradient on ventricular septal position and motion. *Circulation* 1983; 68:1304–14.
 161. Song GJ, Oldershaw PJ. Left ventricular dysfunction in obstructive lung disease: an echocardiographic and angiographic study of cor pulmonale patients with decreased mitral E-F slope. *Int J Cardiol* 1989; 25:47–53.
 162. Oswald-Mammosser M, Apprill M, Bachez P. et al. Pulmonary hemodynamics in chronic obstructive pulmonary disease of the emphysematous type. *Respiration* 1991; 58:304–10.
 163. Weitzenblum E, Sautegeau A, Ehrhart M. et al. Long-term course of pulmonary arterial pressure in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130:993–8.
 164. Scharf SM, Iqbal M, Keller C. et al. Hemodynamic characterization of patients with severe emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:314–22.
 165. Burrows B, Kettel LJ, Niden AH. et al. Patterns of cardiovascular dysfunction in chronic obstructive lung disease. *N Engl J Med* 1972; 286:912–8.

166. Sabit R, Bolton CE, Fraser AG, Edwards JM, Edwards PH, Ionescu AA, Cockcroft JR, Shale DJ. Sub-clinical left and right ventricular dysfunction in patients with COPD. *Respir Med.* 2010 Aug;104(8):1171–8.
167. Berger M, Haimowitz A, Van Tosh A, Berdoff RL, Goldberg E. Quantitative assessment of pulmonary hypertension in patients with tricuspid regurgitation using continuous wave Doppler ultrasound. *J Am CollCardiol* 1985;6:359–65.
168. Currie PJ, Seward JB, Chan K-L, Fyfe DA. et al. Continuous wave Doppler estimation of right ventricular pressure: a simultaneous Doppler-catheterization study in 127 patients. *J Am Coll Cardiol* 1985;6:750–6.
169. Skjaerpe T, Hatle L. Noninvasive estimation of systolic pressure in the right ventricle in patients with tricuspid regurgitation. *Eur Heart J* 1986;7:704–10.
170. Yock PG, Popp RL. Noninvasive estimation of right ventricular systolic pressure by Doppler ultrasound in patients with tricuspid regurgitation. *Circulation* 1984;70:657–62.
171. Archer SL, Fang YH, Ryan JJ and Piao L. Metabolism and bioenergetics in the right ventricle and pulmonary vasculature in pulmonary hypertension. *Pulm Circ* 2013 Jan-Mar; 3(1): 144–52.
172. Weitzenblum E. Chronic cor pulmonale. *Heart* 2003; 89 (2): 225–30.
173. Bristow JD, Morris JF, Kloster FE. Hemodynamics of cor pulmonale. *Prog Cardiovasc Dis* 1966;9:239–59.
174. Biernacki Q, Flenley DC, Muir AL. et al. Pulmonary hypertension and right ventricular function in patients with COPD. *Chest* 1988; 94:169–75.
175. France AJ, Prescott RJ, Biernacki W. et al. Does right ventricular function predict survival in patients with chronic obstructive lung disease? *Thorax* 1988; 43:621–6.
176. Oliver RM, Fleming JS, Waller DDG. Right ventricular function at rest and during exercise in chronic obstructive pulmonary disease: comparison of two radionuclide techniques. *Chest* 1993; 102:74–80.