

SOL VENTRİKÜL HİPERTROFİSİNDE POSTMORTEM TANI ÖLÇÜTLERİ: BİR GÖRÜNTÜ ANALİZ ÇALIŞMASI

¹ Dr. Nadir Arıcan, ² Dr. Dilaver Demirel, ³ Dr. Canser Çakalır, ⁴ Dr. Şebnem Korur Fincancı ⁵ Dr. Şükrü Yıldırım,
⁶ Dr. Hüseyin Baloğlu

ÖZET: Bu çalışmaya makroskopik ve mikroskopik inceleme ile normal (n=33) veya sol ventrikül hipertrofisi tanısı konan (n=42) toplam 75 erkek adli otopsi olgusu dahil edildi. Olgularda yaş, total kalp ağırlığı, kalp bölüm ağırlıkları (sol ventrikül, sağ ventrikül, interventriküler septum, bileşik atrium ağırlıkları), sol ventrikül duvar kalınlığı gibi makroskopik parametreler ile miyositlerde nükleer alan, integrated optical density ve mean optical density belirlendi. Yaş, makroskopik parametreler, nükleer alan ve integrated optical density ile sol ventrikül hipertrofisi arasında anlamlı bir ilişki saptandı. Bulgular, bu parametrelerin sol ventrikül hipertrofisi tanısında kullanılabileceğini düşündürdü.

ANAHTAR KELİMELE: Otopsi, kalp, sol ventrikül hipertrofisi, miyosit, görüntü analizi.

SUMMARY: POSTMORTEM DIAGNOSTIC CRITERIA OF LEFT VENTRICLE HYPERTROPHY: AN IMAGE ANALYSIS STUDY: An image analysis study. 75 male medicolegal autopsy cases that have been diagnosed by macroscopic and microscopic examination as normal (n=33) or left ventricle hypertrophy (n=42) were included in this study. Age, macroscopic parameters such as total heart weight, heart compartment weight (left ventricle, right ventricle, interventricular septum, combined atrium weights), left ventricle wall thickness and nuclear area, integrated optical density and mean optical density of myocytes were determined in all cases. A significant correlation was found between age, macroscopic parameters, nuclear area, integrated optical density and left ventricle hypertrophy. Findings suggested that these parameters may be useful in the diagnosis of left ventricle hypertrophy.

KEY WORDS: Autopsy, heart, left ventricle, hypertrophy, myocyte, image analysis.

GİRİŞ

Birden ölümlerin büyük çoğunluğunda primer ya da sekunder kaynaklı kardiyak değişimlerin varlığı, adli otopsi-lerde ölüm sebebinin belirlenebilmesi için miyokard üzerinde yapılacak araştırmaları zorunlu kılmaktadır. Kardiyak kökenli ölümlerin çoğu aritmilere, özellikle de ventriküler fibrilasyona bağlı olarak gelişmektedir. Miyokardın ventriküler fibrilasyona yatkınlığında artışa yol açan etkenler arasında artmış miyokard kitlesi önemli bir yer tutmaktadır (1). Sol ventrikül hipertrofisi (SVH), miyokardın kontraksiyon yetersizliği ya da aşırı hemodinamik yükün söz konusu olduğu durumlarda ortaya çıkan kardiyak adaptasyon mekanizmaları arasında en önemlisidir (2,3). Sol ventrikül hipertrofisi ve ventriküler aritmi arasındaki ilişki birçok araştırmada gösterilmiştir (4,5). Ani kardiyak ölümler çoğu çalışmada sol ventrikül hipertrofisine bağlanmış (5-9), araştırmalar SVH'nin akut miyokard enfarktüsü ve ani ölümlerde diğer etkenlerden bağımsız olarak önemli bir risk faktörü olduğunu göstermiştir (5,10,11). SVH ile buna bağlı oluşan intraventriküler bloğun birden ölümün delili olarak değerlendirilebileceği bildirilmiştir (12).

Adli otopsi-lerde; makroskopik inceleme aşamasında yapılacak kalp ölçümleri ile elde edilecek veriler, histopatolojik incelemeyi destekleyici ve ölüm sebebinin kurgulanmasında da yol göstericidir. Otopsilerin büyük çoğunluğunda kaydedilen kalp ağırlığı ve kalp bölüm ağırlıkları, kardiyak hipertrofinin belirlenmesinde kullanılan ölçütlerdir (13). Makroskopik verilerin yanı sıra mikroskopik ölçütler-

de dikkate alınarak bu iki yöntemin kombinasyonu ile hipertrofi tanısına ulaşılabilir. Hipertrofik miyositlerin nükleusları normal miyokardiyal hücrelerinkine oranla çok daha yüksek DNA içeriğine sahiptir. Bu hücrelerdeki yüksek DNA içeriğinin nedeni mitoz göstermeyen hücre siklusundaki G₂ fazında kalan hücrelerin fazla olması ile açıklanmaktadır (14). Son yıllarda kalpteki patolojik değişiklikler, klasik yöntemlere ek olarak flow sitometrik ve image sitometrik yöntemlerle (15-18) irdelenmektedir. Bu yöntemler kalp kası hücrelerindeki morfometrik ve dansitometrik değerleri objektif olarak belirlemektedir. Ayrıca postmortem hızlı bir otoliz döneminin başlaması ile hücre ve doku özellikleri ilerleyen süreçte kaybolabileceğinden (19), adli otopsi-lerde tanı aşamasında karşılaşılan sorunların belki de bu otoliz sürecinde daha sağlam kalan nükleuslardaki sitometrik değişikliklerin ölçülmesi ile çözülmesi mümkün olabilir.

Bu çalışmada SVH tanısında kullanılabilecek olan en uygun parametreleri belirleyebilmek amacı ile, SVH saptanan ve saptanmayan olgularda total kalp ağırlığı, sol ventrikül ağırlığı, septumla birlikte sol ventrikül ağırlığı, bileşik atriyum ağırlığı, sol ventrikül duvar kalınlığı gibi makroskopik parametreler ile miyositlerdeki nükleer alan, integrated optical density (IOD=DNA içeriği), mean optical density (MOD=DNA konsantrasyonu) değerleri belirlenmiş ve elde edilen veriler iki grupta karşılaştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Ocak 1995-Nisan 1995 döneminde Adli Tıp Kurumu Morg İhtisas Dairesi'nde adli amaçla otopsi-leri yapılmak üzere gönderilen ve ölüm katılığı devam eden 75 erişkin erkek cesedi dahil edildi. Otopside büyük damarlardan ayrılıp dışarı alınan taze kalpler, Schlezinger tekniği

1,4: İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Adli Tıp ABD, İstanbul
2,5,6: GATA, Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Patoloji Servisi, İstanbul
3: İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Adli Tıp ABD, Adli Tıp Kurumu Başkanlığı, İstanbul.

TABLO 1. NORMAL VE HİPERTROFİK GRUPLARDA YAŞ VE MAKROSKOBİK DEĞERLER.

	Normal(n=33)	Hipertrofik(n=42)	"p" değeri
Yaş	32.03±10.84	48.17±13.92	<0.0001
Total kalp ağırlığı(gr)	315.40±52.45	395.74±86.83	<0.0001
Sol ventrikül ağırlığı(gr)	153.66±31.16	186.89±54.93	<0.01
Septumla birlikte sol ventrikül ağırlığı(gr)	183.34±34.58	222.71±60.31	<0.01
Bileşik atriyum ağırlığı(gr)	58.44±11.28	84.75±20.15	<0.0001
Sol ventrikül duvar kalınlığı(mm)	12.93±1.91	15.55±2.79	<0.0001

ile disseke edilerek (20), tüm boşlukları açılan kalp bol su ile yıkanıp, kan ve postmortem pıhtılar uzaklaştırıldıktan sonra; epikardiyal yağ dokusu ayrılmadan total kalp ağırlığı, kalp bölüm ağırlıkları (sol ventrikül, sağ ventrikül, inter-ventrikül septum, bileşik atriyum ağırlıkları) tartıldı. Ölçümde ± 1 gr hata payı olan Soehnle marka elektronik tartı cihazı kullanıldı. Sol ventrikül duvar kalınlığı; mitral kapağın 1 cm altından, kumpas papiller adale ve *trabeculae carneae*'ların duvar kesit kalınlığının ölçümünü etkilemeyecek biçimde yerleştirilerek ölçüldü.

Histopatolojik inceleme, sol ventrikül duvarından, mitral kapağın 1 cm altından alınan miyokard dokusunun formalinde tespit edilip parafinde bloklanmış kesitlerinde yapıldı. Olgular makroskopik ve mikroskopik veriler ışığında normal ve hipertrofik olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Her olguda 4 mikron kalınlığında ilave bir kesit alınarak Feulgen-Parosanilin yöntemi ile boyandı.

Feulgen ile boyalı preparatların ışık mikroskobu (Zeiss Axiophot) ve CCD tree chip color kamera (Panasonic) ile alınan görüntüler pentium-100 işlemcili PC computer ile Windows 3.11 altında çalışan SAMBA 4000 yazılımı ile bilgisayara aktarıldı. Kesitlerde longitudinal seyreden miyositlerin nükleusları incelendi. Her olgu için 200 nükleusda; nükleer alan (NA), intergated optical density (IOD) ve mean optical density (MOD) değerleri belirlendi. Her bir

parametrenin ortalama değerleri aynı software'in istatistik programında (Stat) hesaplandı. Elde edilen ortalama değerlerin istatistiksel analizleri SPSS for Windows programı ile yapıldı.

BULGULAR

Olgular 17-78 yaş arasında olup ortalama yaş 40 idi. Makroskopik ve mikroskopik değerlendirme sonucu, 75 olgudan 33'ünde (%44) normal miyokard dokusu, 42'sinde (%56) ise hipertrofi

kriterlerinin varlığı saptandı. Yaş, total kalp ağırlığı, sol ventrikül ağırlığı, septumla birlikte sol ventrikül ağırlığı, bileşik atriyum ağırlığı ve sol ventrikül duvar kalınlığı hipertrofi gösteren kalplerde, normal kalplere oranla anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,01$; Tablo 1).

Hipertrofik kalpte normal kalbe oranla IOD ve NA değerlerinin belirgin olarak arttığı izlendi ($p<0,001$; Tablo 2). MOD ise iki grupta yaklaşık olarak aynı düzeyde bulundu ($p>0,05$). Ayrıca sol ventrikül ağırlığı ve septumla birlikte sol ventrikül ağırlığı artışına paralel olarak, miyositlerde nükleer alanın arttığı izlendi (Grafik 1).

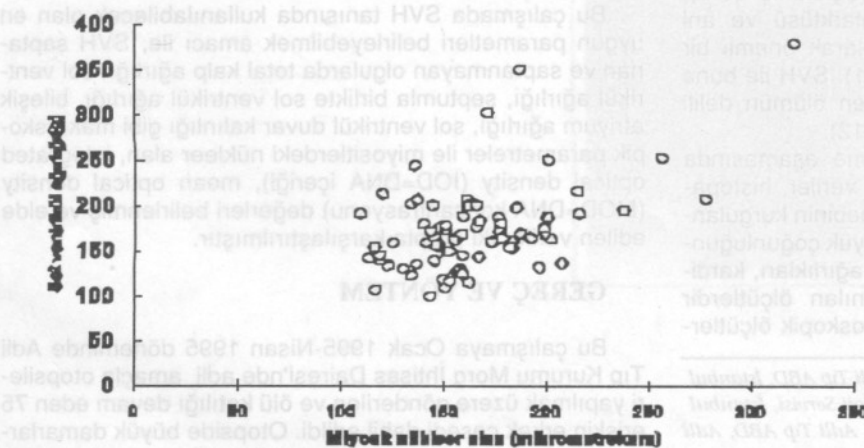
TARTIŞMA

Kalbin total ağırlığı, uzun yıllar kalpteki patolojik değişimlerin değerlendirilmesinde önemli bir kriter olarak kullanılmıştır. Günümüzde pek çok merkezde kullanılan bu ölçüme; duvar kalınlıkları, makroskopik ve mikroskopik morfolojik özellikler de eklenerek hipertrofi tanısı için en uygun kriterlerin belirlenmesine yönelik çalışmalar yapılmaktadır (2,3,13,21-28).

Adli otopsilerde sıklıkla otolizin başlamış, hatta ilerlemiş olması, organların makroskopik ve ışık mikroskopisi ile yapılan histopatolojik değerlendirmesini güçleştiren etkenlerden birisidir. Bu tür sorunların neden olabileceği yanlış değerlendirmeleri ortadan kaldıracabilmenin, ya da en az indirebilmenin yolu daha çok sayıda ve objektif parametrelerin kullanılmasıdır. Sol ventrikül hipertrofisi tanısında kullanılabilecek uygun parametreleri belirleyebilmek amacı ile yapılan bu çalışmada makroskopik parametreler ile miyositlerde NA, IOD ve MOD belirlenmiştir.

Yapılan bazı çalışmalarda total kalp ağırlığı ve duvar kalınlığının hipertrofi için yeterli bir gösterge olmadığı ve bölüm ağırlıklarının (sol ventrikül ağırlığı, septumla birlikte sol ventrikül ağırlığı ve bileşik atriyum ağırlığı) daha anlamlı olduğu bildirilmiştir. Bölüm ağırlıklarının doğru olarak belirlenebilmesi için epikardiyal yağ dokusunun ölçüm öncesi ayrılması gerektiği vurgulanmıştır (22,24,27,29). Ancak bazı çalışmalarda epikardiyal yağ dokusu ayrılmadan elde edilen sonuçların da anlamlı olduğu bil-

Grafik 1.



TABLO 2. NORMAL VE HİPERTROFİK GRUPLARDA IOD, MOD VE NA DEĞERLERİ

	Normal(n=33)	Hipertrofik(n=42)	"p" değeri
Integreated Optical Density (IOD)	15126±2451	18467±5097	<0.001
Mean Optical Density (MOD)	9.990±2.25	10.171±2.77	>0.05
Nükleer Alan (NA, µm²)	147.462±22.28	177.600±41.45	<0.001

dirilmektedir (8,10,28). Ülkemizdeki adli uygulamaya bağlı olarak fiksasyon sağlanamadan taze kalpler üzerinde çalışma zorunluluğu olan adli olgularda yapılan bu çalışmada elde edilen bulgular, epikardiyal yağ dokusunun ayrılma-mamasının tanı için engel oluşturmadığını ve tüm makros-kopik parametrelerin hipertrofi tanısı için anlamlı olduğunu düşündürmektedir. Epikardiyal yağ dokusu ayrılmadan ya-pılan ölçümlerde; total kalp ağırlığı, bölüm ağırlıkları ve sol ventrikül duvar kalınlığı hipertrofik kalplerde normal kalple-re oranla belirgin olarak yüksek bulunmuştur (Tablo 1).

SVH'nin görülme sıklığı yaşla birlikte dramatik olarak yükselmektedir. SVH'nin her 10 yılda erkeklerde %15, ka-dınlarda ise %67 oranında arttığı, 70 yaş ve üzerindeki er-keklerin %33'ünde, kadınların ise %49'unda görüldüğü bil-dirilmiştir (6-9). Bu çalışmada irdelenen olgular 17-78 yaş-ları arasında dağılım göstermektedir. Normal sınırlar için-de değerlendirilen olguların yaş ortalaması 32.03 iken, hi-pertrofik grubun yaş ortalaması 48.17 olarak belirlenmiştir (Tablo 1). İki grup arasında fark, diğer çalışmalarda elde edilen sonuçlar ile uyumlu olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.0001$). Bileşik atriyum ağırlıkları ile total kalp ağırlığının hipertrofik kalplerde normal kalplere oran-la yüksek bulunmasında, hipertrofiye neden olan veya hi-pertrofi sonucunda gelişen miyokard yetmezliğine bağlı çeşitli hemodinamik etkenlerin yanı sıra, atrioventriküler kapakların fonksiyonunda bir takım değişimlerin ortaya çıkmasında etkili olabilir.

Son yıllarda yapılan bir çalışmada miyositlerde belirle-nen IOD değerlerinin hipertrofik kalplerde belirgin olarak arttığı (18), bir başka çalışmada ise kalp ağırlığı artışına bağlı bu değerlerin artış gösterdiği bildirilmiştir (15). Nor-mal ve hipertrofik kalpler arasında görülen NA ve IOD de-ğerlerindeki farklılık; hipertrofi sırasında nonmitotik hücre siklusu içerisinde proliferen miyositlerin DNA miktarındaki artışa karşın, bu hücrelerin bölünemeyip G2 fazında kal-masından kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu nedenle bulgularımız NA ve IOD'nin postmortem SVH tanısında kullanılabileceği göstermektedir. Bu iki grupta MOD de-ğerlerinin anlamlı bulunmaması ($p>0,05$) ise, hipertrofi gelişi-mi sürecinde miyositlerin nükleer alanı ve DNA içeriğinde-ki artışın paralel bir seyir izlemesi olabilir.

Sonuç olarak ölümden sonraki ilk 72 saat içinde miyo-sit nükleuslarında DNA içeriği değişiklik göstermediğinden (30); özellikle otolitik olgularda tanıyı destekleyici bir araş-tırma yöntemi olarak görüntü analizi ile miyositlerde NA ve IOD'nin belirlenmesinin; erken dönemde otopsi yapıla-mayan ya da makroskopik verilerin yeterince tanımlanma-dığı adli olguların tanısında önemli bir yardımcı veri olabi-leceği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Hackel DB, Reimer KA. Heart IN: Anderson's Pat-hology. ED Kissane J.M 9th ed. Saint Louis C.V. Mosby, 1990:615-729.
2. Deverux RB, Alonso DR, Lutas EM, et al. Echocar-diographic assesment of left ventricular hypert-rophy: Comparison to necropsy findings. Am J Cardiol 1986; 57:450-458.
3. Panidis PP, Kotler MN, Ren JF et al. Development and regression of left ventricular hypertrophy. JACC 1984; 3(5):1309-1320.
4. Coepeer RS, Simmons BE, Castaner A et al. Left ventricular hypertrophy is as-sociated with worse survival independent of ventricular function and number of coronary arteries severely narrowed. Am J Cardiol 1990; 65:41-445.
5. Ghali JK, Liao Y, Simmons B, et al. The prognostic role of left ventricular hypertrophy in patients with or without coronary artery disease. Ann Int Med 1992; 117:831-836.
6. Alexander JK: Obesity and cardiac performance. Am J Cardiol 1964; 14:860-865.
7. Amad KH, Brennan JC, Alexander JK: The cardiac pathology of chronic exo-genous obesity. Circulation 1965;32:740-745.
8. Levy D, Anderson KM, Savage DD, et al. Echocardiographically detected left ventricular hypertrophy: Prevalence and risk factors (The Framingham study). Ann Int Med 1988; 108:7-13.
9. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, et al. Left ventricular mass and incidence of coronary heart disease in elderly cohort (The Framingham study). Ann Int Med 1989; 110:101-107.
10. Özbayrakçı MS: Sol Ventrikül Hipertrofisi Tanısında Elektrokardiyogram De-ğeri Uzmanlık Tezi İ.Ü. Kardioloji Enstitüsü İstanbul, 1991.
11. Lauer MS, Anderson KM, Larson MG, et al. A new method for indexing left ventricular mass for differences in body size. Am J Cardiol 1994; 74:487-491.
12. Schmidt P, Haarhoff K, Bonte W: Sudden natural death at the wheel. A parti-cular problem of the elderly. For Sci Int 1990; 48:155-162.
13. Arıcan N: Adli Otopside Sol Ventrikül Hipertrofisi Tanı Yöntemlerinin Değerlen-dirilmesi. Uzmanlık Tezi. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Adli Tıp Anabilim Dalı İstanbul, 1995.
14. Cotran SC, Kumar D, Robbins SL: Cellular Growth and Differentiation. In: Pat-hologic Basis of Disease. 5th ed. WB Saunders Philadelphia, 1994:35-50.
15. Goodman LC, Epling S, Kelly S, et al. DNA flow cytometry of myocardial cell nuclei in paraffin embedded, human autopsy, cardiac tissue. AM J Cardiovasc Pathol 1990; 55-59.
16. Seidman JD, Berman JJ, Hitchcock CL, et al: DNA analysis of cardiac myxomas: Flow cytometry and image analysis. Human Pathology 1991; 22:494-500.
17. Beltrami CA, Mea VD, Finato N, et al. Computer-assisted morphometric analy-sis of the heart. Analyt Quant Cytol Histo 1996; 18:129-136.
18. Matturi L, Biondo B, Grosso E, et al. Morphometric and densitometric approach in hypertrophic cardiomyopathy (HCM). Eur Histochem 1995; 39:237-244.
19. Çakalır C: Post-mortem interval. 1. Adli Bilimler Kongresi 12-15 Nisan, Adana Kongre Kitabı 1994:36-42.
20. Litus J: Heart and Vascular System. In: Current Metnods of Autopsy Practice. Ed Ludwıng J. Philadelphia: W.B Saunders, 1972:51-58.
21. Eckner FAO, Brown BW, Davidson DL, et al. Dimensions of normal human hearts. Arch Pathol 1969; 88:497-507.
22. Fulton RM, Hutchinson EC, Jones AM: Ventricular weight in cardiac hypert-rophy. Br Heart J 1952; 14:413-420.
23. Grajek S, Lesiac M, Pyda M, et al. Hypertrophy or hyperplasia in cardiac muscle. Postmortem human morphometric study. Eur Heart J 1993; 14:40-47.
24. Hangartner RW, Marley NJ, Whitehead A, et al. The assesment of cardiac hypertrophy at autopsy. Histopathology 1985; 9:1295-1306.
25. Hanzlick R, Rydzewski D: Heart weight of white men 20 to 39 years of age. An analysis of 218 autopsy cases. Am J Forensic Med Pathol 1990; 11:202-204.
26. Marshall AG: A simple method of weighing the heart. J Clin Path 1961; 14:578-594.
27. Reiner L, Mazzoleni A, Rodriguez FL, et al. The weight of the human heart Arch Pathol 1959; 68:58-71.
28. Stofer B, Hiratzka T: Determination of weight of cardiac ventricles. Am J Clin Pathol 1952; 734-744.
29. Dean JH, Gallagher PJ: Cardiac ischemia and cardiac hypertrophy: An autopsy study. Arch Pathol Lab Med 1980; 104:175-178.
30. Adler CP, Friedburg H: Myocardial DNA content, ploidy and cell number in geriatric hearts: Post-mortem examinations of human myocardium in old age. J Mol Cell Cardiol 1986; 18:39-53.