

Akut Lösemili Hastalarda Ekokardiyografi ile Sol Ventrikül Sistolik ve Diyastolik Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi

EVALUATION OF LEFT VENTRICULAR SYSTOLIC AND DIASTOLIC FUNCTIONS BY ECHOCARDIOGRAPHY IN PATIENTS WITH ACUTE LEUKEMIA

Aydın TUNÇKALE*, Barış İLERİGELEN**, Gülten AKTUĞLU**

* Uz.Dr.Istanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları ABD, Genel Dahiliye BD,

** Doç.Dr.Istanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kardiyoloji ABD,

*** Prof.Dr.Istanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları ABD, Hematoloji BD, İSTANBUL

ÖZET

Akut lösemili hastalarda sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonlarını değerlendirmek amacıyla, yaş, anemi derecesi ve kalp hızı yönünden anlamlı farklılık göstermeyen 18 akut lösemili ve 18 demir eksikliği anemili hasta karşılaştırıldı. M Mode, iki boyutlu ve Doppler yöntemiyle sol ventrikül fonksiyonları değerlendirildi, iki grup arasında sol ventrikül sistolik fonksiyonları yönünden anlamlı bir farklılık bulunmadı. Diyastolik fonksiyonlar yönünden yapılan karşılaştırmada E/A oranının iki grup arasında anlamlı farklılık gösterdiği saptandı (1.1 ± 0.3 'ye karşın 1.4 ± 0.5 , $p < 0.05$). Bu anlamlı fark, akut lösemili hastalarda, demir eşikliği anemili gruba göre sol ventrikül diyastolik fonksiyon bozukluğunun daha fazla olduğuna işaret etmektedir. Akut lösemili hastalarda bu bulgunun restriktif kardiyomyopatinin indirekt bir göstergesi olabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Akut lösemi, Sol ventrikül fonksiyonları, Ekokardiyografi

T Klin Kardiyoloji 1996,9:41-45

SUMMARY

Eighteen patients with acute leukemia were studied in order to evaluate their left ventricular systolic and diastolic functions by M Mode, two dimensional and Doppler echocardiographic techniques and compared with 18 patients with iron deficiency anemia of the similar age, heart rate and degree of anemia. Their systolic functions were statistically similar. The diastolic function parameter, E/A ratio (1.1 ± 0.3 vs 1.42 ± 0.5 , $p < 0.05$) was statistically lower in patients with acute leukemia. It is concluded that left ventricular diastolic dysfunction is more common in patients with acute leukemia and may be an indicator of restrictive cardiomyopathy.

Key Words: Acute leukemia, Left ventricular functions. Echocardiography

T Klin J Cardiol 1996, 9:41-45

Akut lösemiler hematopoietik (kan yapan) hücrelerin neoplastik çoğalmaları ile karakterize heterojen bir grup hastalıktır. Lösemi hücreleri primer olarak kemik iliğinde ve lenfoid dokularda çoğalırlar ve daha sonra çevre kanına geçerek ekstramedüller dokuları infiltr ederler.

Akut lösemilerde tutulabilen ekstramedüller bölgelerden biri de kalbdır. Akut lösemilerde kalb tutulumu hakkında elde edilen veriler kısıtlıdır ve bunlar nekropsisi sonuçlarına dayanmaktadır. Klinik olarak kalb tutulumu

%1'den bile düşük iken (1) nekropsisi sonuçlarında bu oran %30-40 seviyelerine kadar çıkabilmektedir (2). Klinik ve nekropsisi arasındaki bu uygunsuzluğun ve nekropsisi olgularındaki bu yüksekliğin en önemli nedeni kalb tutulumu olan hastalarda, bu tutulumla ilişkin klinik belirti ve bulguların sili kılmasıdır (3).

Lösemide kalb tutulumu iki şekilde görülmektedir. Birincisi perikard infiltrasyonu (1) ikincisi de miyokard infiltrasyonudur (4,5). Perikard infiltrasyonu sonrası perikard boşluğuna sıvı toplanması beklenirken, miyokard infiltrasyonu sonucunda beklenen klinik tablo konjestif kalb yetersizliğidir. Bu hastaların büyük çoğunluğunun subklinik seyretmesi nedeni ile miyokard infiltrasyonunun değerlendirilmesi bu aşamadaki hastalar için mümkün değildir (3). Oysa löseminin miyokard tutulumuna neden olup olmadığının klinik olarak bilinmesi önemlidir. Çünkü lösemi tedavisinde kullanılan kemoterapötik ilaçların büyük çoğunluğu kardiyotoksiktir.

Geliş Tarihi: 24.1.1995

Yazışma Adresi: Dr.Aydın TUNÇKALE
İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa
Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları ABD,
Genel Dahiliye BD, İSTANBUL

T Klin J Cardiol 1996, 9

Miyokarda ilişkin bir hastalık kendini ya sistolik fonksiyon bozukluğu ya da diyastolik fonksiyon bozukluğu şeklinde gösterecektir. Miyokard infiltrasyonu durumunda ilk önce bozulan sol ventrikülün diyastolik fonksiyonudur ve sol ventrikülün diyastolik fonksiyonlarının değerlendirilebilmesi de Doppler ekokardiyografi ile mümkündür (6). Lösemiler sol ventrikülün diyastolik fonksiyonlarını ya anemiye yol açarak ya da miyokard infiltrasyonu sonucu restriktif bir kardiyomiopatiye neden olarak bozabilir (7,8). Son yıllarda aneminin sol ventrikülün diyastolik fonksiyonlarını bozmadığını gösteren yayınlar da mevcuttur (9,10).

Bu çalışmada sol ventrikülün diyastolik fonksiyonlarının bozuk bulunması, lösemilerin miyokard infiltrasyonunun indirekt ve noninvazif bir göstergesi olabilir mi? sorusunun yanıtı araştırıldı. Bu amaçla, akut lösemili hastalarda sol ventrikülün fonksiyonları ekokardiyografik olarak incelendi. Kontrol grubu olarak da miyokard infiltrasyonunun söz konusu olmadığı demir eksikliği anemili hastalar kullanıldı.

YÖNTEM VE GEREÇ

Çalışmaya Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı'nda Mart 1993-Ağustos 1994 tarihleri arasında izlenen, spesifik herhangi bir tedavi görmemiş, 16-68 yaşları arasında (ort: 42±16.8) toplam 36 hasta alındı. Hastalar akut lösemililer (Grup 1) ve demir eksikliği anemililer (Grup 2) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Grup 1'de 16-68 yaşları arasında (ort: 42±19.6) 18 hasta (10 erkek, 8 kadın); grup 2'de ise 20-68 yaşları arasında (ort: 42±14.2) yine 18 hasta (2 erkek, 16 kadın) yer alıyordu (Tablo 1). Akut lösemili hastalardan akut lenfoblastik lösemili (ALL) olanların 3 tanesi L1, 3 tanesi **12**, akut nonlenfoblastik lösemili (ANI.L) olanların 2 tanesi M1, 5 tanesi M2, 1 tanesi M3, 2 tanesi M4, 1 tanesi M6 ve 1 tanesi de sınıflandırılmayan gruptan idi.

Hastaların Seçimi

Hastalar; Kalb-damar hastalığı öyküsü olmayan, herhangi bir kronik hastalığı (hipertansiyon, kronik böbrek yetersizliği, diyabetes mellitus vb) olmayan, eforla göğüs ağrısı ya da soluk darlığı tanımlamayan, herhangi bir sebeple düzenli ilaç kullanmayan, 12 derivasyonlu EKG'si normal olan, demir eksikliği anemisi maligniteye bağlı olmayan kişilerden seçildi.

Tüm hastalara, hastaların tanılarını bilmeyen aynı kişi tarafından, M-mode, iki boyutlu ve Doppler ekokardiyografik inceleme yapıldı.

Ekokardiyografik İnceleme

İncelemeler Hewlett-Packard marka ekokardiyografi cihazı ile 2.5 MHz frekansında transduser kullanılarak yapıldı. Hastalar 20-30 dakika sırt üstü yatar

pozisyonunda dinlendirildikten sonra incelemeye başlandı. İnceleme sırasında M-mode, iki boyutlu ve Doppler ekokardiyografik ölçümler yapıldı. Ayrıca ekokardiyografik incelemeler süresince eş zamanlı eksternal elektrokardiyografi kaydı alındı.

M-mode ve İki Boyutlu Ekokardiyografi

Sol ventrikül incelemeleri M-mode kursorü hemen mitral kapak altı düzeyinde iken elde edilen sol ventrikül kesitlerinden yapıldı ve çeşitli değişkenler ölçüldükten sonra aşağıdaki hesaplamalar yapıldı. Değişkenler Amerikan Ekokardiyografi Derneği'nin kriterlerine göre ölçüldü (11).

Yapılan ölçüm ve hesaplamalar:

EF: Ejeksiyon fraksiyonu

LV VD: Sol ventrikülün diyastol sonu volümü

LV VS: Sol ventrikülün sistol sonu volümü

FS: Fraksiyonel kısalma

LVIDD: Sol ventrikülün diyastol sonu çapı

LVIDS: Sol ventrikülün sistol sonu çapı

mVcF: Ortalama çevresel lif kısalma hızı

(circumferential fiber shortening rate)

ET: Ejeksiyon zamanı

IVSTD: Diyastol sonu septum kalınlığı

PWT: Diyastol sonu arka duvar kalınlığı

$$EF = \frac{LVVD - LVVS}{LVVD} \times 100$$

$$mVcF = \frac{LVIDD - LVIDS}{LVIDD} \times 100$$

Doppler Ekokardiyografi

Apikal 4 boşluk pozisyonunda Doppler kursorü hatı, mitral orifis boyunca diyastolik içakıma mümkün olduğu kadar paralel olacak şekilde yerleştirildi (12,13). Volüm örnekleri Spirito ve ark (14) tanımladığı gibi mitral anulusun 0 ila 1 cm alt bölümünden alındı ve ışıtilebilen ve gözlenebilen ideal akım profilinin elde edilmesi amaçlandı. Açık düzeltmesi yapılmadı.

Doppler ekokardiyografik olarak şu değişkenler ölçüldü; erken diyastolik dolun dalgası zirve hızı (E) (peak velocity of early diastolic filling wave), geç diyastolik dolun dalgası zirve hızı (A) (peak velocity of the atrial filling wave), erken diyastolik akımın zirveden düşme hızı (EF) (deceleration of the early diastolic flow velocity), erken ve geç diyastolik akım zirve hızları oranı (E/A). Kayıtlar sakın bir ekspirasyon boyunca en az 3 kez tekrarlandı ve her ölçüm için ortalamalar hesaplandı. Tüm ölçümler hastaların tanısını bilmeyen aynı kişi tarafından yapıldı.

Tablo 1. Hastaların genel özellikleri, sol ventrikülün sistolik ve diyastolik ekokardiyografik fonksiyon bulguları

	Akut lösemililer (Grup 1)	Demir eksikliği anemililer (Grup 2)	p
Yaş (yıl)	42±19.6	42±14.2	>0.05
Hematokrit (%)	25±3.2	24±3.4	>0.05
Hemoglobin (g/dl)	8.0±0.9	8.4±0.6	>0.05
Kalb hızı (v/d)	81±13.2	86±13.0	>0.05
Sol ventrikülün diyastol sonu çapı LVIDD (mm)	47±12.4	47±8.0	>0.05
Sol ventrikülün sistol sonu çapı LVIDS (mm)	29±6.1	31±7.1	>0.05
Kardiyak output CO (L/d)	8.5±3.6	8.1±3.3	>0.05
Ejeksiyon fraksiyonu EF (%)	0.6±0.1	0.58±0.1	>0.05
Fraksiyonel kısalma FS (%)	37±7.4	34±7.9	>0.05
Ortalama çevresel lif kısalma hızı mVcF (circ/s)	1.65±0.5	1.5±0.4	>0.05
Erken diyastolik dolun dalgası zirve hızı E (cm/s)	83±15.6	93±14.7	>0.05
Geç diyastolik dolun dalgası zirve hızı A (cm/s)	77±21.9	71±22.9	>0.05
Erken diyastolik akımın zirveden düşme hızı EF (cm/s ²)	469±192	488±145	>0.05
Erken ve geç diyastolik dolun dalgaları zirve hızları oranı E/A	1.12±0.3	1.42±0.51	<0.05

g/dl«gram/desilitre; v/d-vuru/dakika; mm-milimetre; circ/s-circumferens/saniye; L/d-litre/dakika; cm/s-santimetre/saniye.

İstatistik

İstatistiksel değerlendirme için Student's t testi ve lineer regresyon analizi kullanıldı. Sonuçlar ortalama ± standart deviyasyon (SD) olarak belirtildi.

BULGULAR

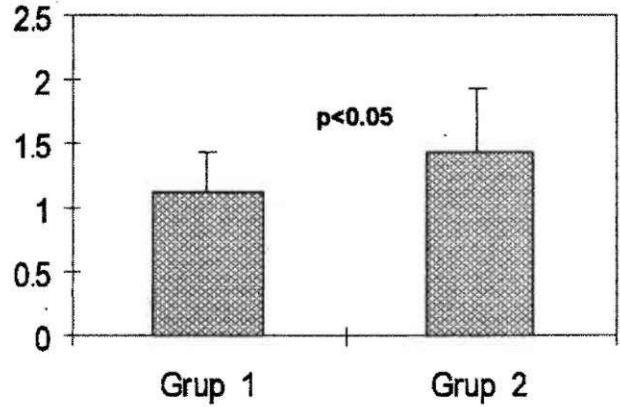
Hastaların ve kontrol olgularının M-mode, iki boyutlu ve Doppler ekokardiyografik bulgular Tablo 1'de görülmektedir. Akut lösemili ve demir eksikliği anemili hastalar arasında yaş, anemi derinliği ve kalb hızı açısından yapılan karşılaştırmada anlamlı bir fark bulunmadı.

M-mode ve iki boyutlu ekokardiyografik bulgular Tablo 1'de gösterilmiştir. Sol ventrikülün diyastol sonu çapı (LVIDD), sol ventrikülün sistol sonu çapı (LVIDS) ve kardiyak output (CO) açısından akut lösemili ve demir eksikliği anemili hastalar arasında anlamlı bir fark bulunmadı.

Sol ventrikülün sistolik fonksiyonlarını gösteren ejeksiyon fraksiyonu (EF), fraksiyonel kısalma (FS) ve ortalama çevresel lif kısalma hızı (mVcF) açısından da akut lösemili ve demir eksikliği anemili hastalar arasında anlamlı bir fark bulunmadı.

Bu bulgulara göre tüm hastalarda M-mode ve iki boyutlu ekokardiyografik incelemelerle elde edilen sistolik fonksiyon değişkenleri normal sınırlarda ve tüm hastalar normal sinüs ritminde idi.

Doppler ekokardiyografik bulgular da Tablo 1'de görülmektedir. Erken diyastolik dolun dalgası zirve hızı (E), geç diyastolik dolun dalgası zirve hızı (A) ve erken diyastolik akımın zirveden düşme hızı (EF) açısından akut lösemili ve demir eksikliği anemili hastalar arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Ancak erken ve geç diyastolik dolun dalgaları zirve hızları oranı (E/A) (Şekil 1) akut lösemili grupta anlamlı derecede düşüktü (p<0.05).



Şekil 1. E/A ortalamaları.

Erken ve geç diyastolik dolun dalgaları zirve hızları oranının (E/A) akut lösemili gruptaki düşüklüğüne etkili olabilecek başka bir değişkenin var olup olmadığının belirlenebilmesi için yapılan regresyon analizinde E/A oranı ile yaş, anemi derinliği, kalb hızı, sol ventrikülün diyastol sonu çapı, sol ventrikülün sistol sonu çapı, kardiyak output, ejeksiyon fraksiyonu, fraksiyonel kısalma ve ortalama çevresel lif kısalma hızı arasında herhangi bir korelasyon bulunmadı.

TARTIŞMA

Normal bireylerde Doppler ekokardiyografi ile elde edilen diyastolik fonksiyonları gösteren mitral akım hızları yaş (15,16) ve kalb hızından (17) etkilenirken cinsiyet (18), adı geçen değişkenleri etkilemez. Yaş ve kalb hızı erken diyastolik dolun dalgası zirve hızı (E), geç diyastolik dolun dalgası zirve hızı (A) ve erken diyastolik akımın zirveden düşme hızı (EF) ile korelasyon gösterir ve bu değişkenleri etkilerken erken ve geç

diyastolik dolum dalgaları zirve hızları oranını (E/A) etkilemez (15,17). Bu nedenle yaş ve kalb hızından bağımsız olan E/A oranı, sol ventrikülün diyastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde en duyarlı ve spesifik gösterge olarak kabul edilmektedir (19). Yaş, anemi derinliği, kalb hızı açısından karşılaştırılabilir olan bu iki grup, sol ventrikülün sistolik fonksiyonları açısından herhangi bir farklılık göstermemektedir. Buna karşılık sol ventrikülün diyastolik fonksiyonları açısından akut lösemili hastalar ile demir eksikliği anemili hastalar arasında farklılık bulundu. Bu farklılık erken diyastolik dolum dalgası zirve hızı (E), geç diyastolik dolum dalgası zirve hızı (A) ve erken diyastolik akımın zirveden düşme hızı (EF) açısından anlamlılık göstermemesine karşılık, sol ventrikülün diyastolik fonksiyon bozukluğunun en duyarlı ve spesifik göstergesi olarak kabul edilen, erken ve geç diyastolik dolum dalgaları zirve hızları oranında (E/A) anlamlı olarak belirlendi ($p<0.05$). Akut lösemili grupta bu oran demir eksikliği grubuna oranla belirgin bir düşüklük gösteriyordu.

Erken ve geç diyastolik dolum dalgaları zirve hızları oranındaki (E/A) bu düşüklük ile herhangi bir değişkenin korelasyon gösterip göstermediğinin belirlenmesi için yapılan regresyon analizinde hiçbir değişken ile ilişki bulunmadı.

Erken ve geç diyastolik dolum dalgaları zirve hızları oranı (E/A) akut lösemili 18 hastanın 7'sinde (%38) belirgin olarak düşüktü (E/A<1). Bu 7 hastanın 6'sı ANLL idi

Akut lösemili hastalarda infeksiyonlara sık rastlanır. Bu infeksiyonların bir grubu da viruslarla ortaya çıkar. Viruslar miyokardit yapabilirler. Ancak akut lösemili hastalarda viral miyokarditlerin klinik, elektrokardiyografik ve ekokardiyografik bulguları yoktu. Bu nedenle akut lösemili grupta saptanan sol ventrikülün diyastolik fonksiyon bozukluğundan infeksiyonlar direkt olarak sorumluluğu tutulamaz.

Nekropsi çalışmaları akut lösemisinin miyokard infiltrasyonu yaptığını göstermiş olmasına rağmen akut lösemili hastalarda miyokard infiltrasyonunun sıklığı hakkında elde yeterli veri yoktur. Oysa miyokard infiltrasyonunun bilinmesi bu hastalarda oldukça önemlidir. Çünkü kullanılan kemoterapötiklerin pek çoğu kardiyotoksiktir.

Çeşitli nedenlerle oluşan restriktif kardiyomiopati-lerde sol ventrikül sistolik fonksiyonunun normal olmasına karşın diyastolik fonksiyon bozukluğunun mevcut olduğu bilinmektedir. Silberbauer ve ark (20) tarafından yapılan sol ventrikülün sistolik fonksiyonları normal olan alkol bağımlısı hastalar ile normal bireyleri karşılaştıran bir çalışmada iki grup arasında sol ventrikülün diyastolik fonksiyonları arasında anlamlı derecede farklılık bulundu. Araştırmacılar bu farklılığı, subklinik alkolik restriktif bir kardiyomiopatinin göstergesi olarak yorumladılar. Literatürde akut lösemili hastalarda ekokardiyografik olarak sol ventrikül fonksiyonlarına değinen bir çalışma

görülmektedir. Bizim yaptığımız çalışmada sol ventrikülün diyastolik fonksiyonlarının iyi bir göstergesi olan erken ve geç diyastolik dolum dalgaları zirve hızları oranı (E/A) akut lösemili hastalarda demir eksikliği olan hastalarla karşılaştırıldığında düşük bulundu. Bu düşüklük lösemimin subklinik bir miyokard infiltrasyonuna neden olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca sol ventrikülün diyastolik fonksiyonları belirgin bozuk olan 7 akut lösemili hastanın 6'sının ANLL olması da miyokard infiltrasyonunun ANLL'li hastalarda daha sık görüldüğünün bir işareti sayılabilir. Ancak bu düşüncelerin kuvvetlenebilmesi için ileride tedavi sonrası değerlendirmelere ihtiyaç vardır. Remisyona giren akut lösemili hastalarda bu değişkenlerin düzelişmediğinin gösterilmesi bu savı kuvvetlendirecektir.

Sonuç olarak; benzer yaş grubunda, benzer kalb hızına sahip, benzer anemi derecesinde, bilinen bir kalb-damar hastalığı olmayan akut lösemili hastalarda, sol ventrikülün sistolik fonksiyonlarının normal bulunmasına karşın, diyastolik fonksiyonlarının bozuk bulunması, bu hastalardaki subklinik bir restriktif kardiyomiopatinin, dolayısı ile de miyokard infiltrasyonunun indirekt ve noninvazif bir göstergesi olabilir. Ancak bunun tedavi sonrası reversibilitesinin de ortaya konulması gereklidir.

KAYNAKLAR

1. Chia B, et al. Cardiac tamponade due to leukemic pericardial effusion. Thorax 1980; 28:657.
2. Athens J, Ward J. Complications of hematopoietic neoplasm. In: Lee GR, ed. Wintrobe's clinical hematology. London: Lea & Febiger Publishing, 1993:1816-17.
3. Athens J, Ward J. Acute nonlymphocytic leukemia. In: Lee GR, ed. Wintrobe's clinical hematology. London: Lea & Febiger Publishing, 1993:1922-23.
4. Dresdale DT, et al. Heart block and leukemic cell infiltration of the interventricular septum of the heart. Am J Med 1949; 6:530-2.
5. Anderson B, Moberg A. Unexpected death due to leukemic infiltrations of the heart. Opuscula Medica 1958; 3:315.
6. Kuecherer HF, Kee LL, Modin G, et al. Echocardiography in serial evaluation of left ventricular systolic and diastolic function: Importance of image acquisition, quantitation, and physiologic variability in clinical and investigational applications. J Am Soc Echo 1991; 4:203-14.
7. Applegate R, Little WC. Systolic and diastolic left ventricular function. In: Zipes D, ed. Progress in cardiology 4/2. London: Lea & Febiger Publishing, 1991: 63-77.
8. Borow KM, Propper R, Biorman FZ. Left ventricular end-systolic pressure dimension relation in patients with thalassemia major: a new noninvasive method for assessing contractile state. Circulation 1982; 66:980-5.
9. Takahashi M, Kurokawa S, Tsuyusaki T, Kikawada R. Studies of hyperkinetic circulatory state in chronic anemia. J Cardiol 1990; 20:331-9.

10. Bahl VK, Malhotra DP, Kumar D, Agarwal R, Goswami KC, Bajaj R, Shrivastava S. Noninvasive assessment of systolic and diastolic left ventricular function in patients with severe anemia: a combined M-mode, two dimensional and Doppler echocardiographic study. *Am Heart J* 1992; 124:1516-23.
11. Sahn DJ, De Mario A, Kirsk J, Weyman A. The committee on M-mode standardization of the American society ve echocardiography. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurement. *Circulation* 1978; 58:1072-83.
12. Labowitz AJ, Pearson AC. Evaluation of left ventricular diastolic function: clinical relevance and recent Doppler echocardiography insights. *Am Heart J* 1987; 114:836-51.
13. Appleton CA, Hatle LK, Popp RL. Relations of transmittal flow velocity patterns to left ventricular diastolic function: new insights from a combined hemodynamic and Doppler echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12:426-40.
14. Spirito P, Maron MJ, Bonow RO. Noninvasive assessment of left ventricular diastolic function: comparative analysis of Doppler echocardiographic and radionuclide angiographic techniques. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7:518-26.
15. Wilson N, Goldberg SJ, Dickinson DF, Scott D. Normal intracardiac and great artery blood velocity measurements by pulsed Doppler echocardiography. *Br Heart J* 1985; 53:451-8.
16. Spirito P, Maron BJ. Influence of aging on Doppler echocardiographic indices of left ventricular diastolic function. *Br Heart J* 1988; 59:672-9.
17. Bryg RJ, Williams GA, Labowitz A. Effects of aging on left ventricular diastolic filling in normal subjects. *Am J Cardiol* 1987; 59:971-4.
18. Voutilainen S, Kupari M, Hippelainen M, Karppinen K, Ventila M, Heikkila J. Factors influencing Doppler indexes of left ventricular filling in healthy persons. *Am J Cardiol* 1991; 68:653-9.
19. Bahl VK, Dave TH, Sundaram KR, Shrivastava S. Pulsed Doppler echocardiographic indices of left ventricular function in normal subject. *Clin Cardiol* 1992; 15:504-12.
20. Silberbauer K, Juhasz M, Ohrenberger G, Hess C. Noninvasive assessment of left ventricular diastolic function by pulsed Doppler echocardiography in young alcoholics. *Cardiology* 1988; 75:431-9.