

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**ROMATİZMAL MİTRAL DARLIK HASTALARINDA SAĞ VE SOL VENTRİKÜL
SİSTOLİK FONKSİYONLARININ ÜÇ BOYUTLU BENEK TAKİBİ
EKOKARDİYOĞRAFI YÖNTEMİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ VE
KONVANSİYONEL YÖNTEMLER İLE KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ
DR. ÖZDEN SEÇKİN GÖBÜT**

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. GÜLTEN AYDOĞDU TAÇOY**

ANKARA

MAYIS 2019

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**ROMATİZMAL MİTRAL DARLIK HASTALARINDA SAĞ VE SOL VENTRİKÜL
SİSTOLİK FONKSİYONLARININ ÜÇ BOYUTLU BENEK TAKİBİ
EKOKARDİYOGRAFI YÖNTEMİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ VE
KONVANSİYONEL YÖNTEMLER İLE KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ
DR. ÖZDEN SEÇKİN GÖBÜT**

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. GÜLTEN AYDOĞDU TAÇOY**

**ANKARA
MAYIS 2019**

TEŞEKKÜR

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'ndaki ihtisasım süresince eğitimim için gereken her türlü desteği veren, bilgi beceri ve tecrübelerinin yanı sıra sevgilerini de hiçbir zaman esirgemeyerek bizlere büyük bir aile olduğumuzu hissettiren, saygıdeğer hocalarım Prof.Dr.Atiye Çengel' e, Prof.Dr.Nuri Bülent Boyacı' ya, Prof.Dr.Mehmet Rıdvan Yalçın' a, Prof.Dr.Adnan Abacı' ya, Prof.Dr.Mustafa Cemri' ye, Prof.Dr.Hüseyin Murat Özdemir' e, Prof.Dr.Sedat Türkoğlu' na, Prof.Dr.Gülten Aydoğdu Taçoy' a, Prof.Dr.Asife Şahinarslan' a, Dr.Öğr.Gör.Salih Topal' a, Doç.Dr.Mehmet Kadri Akboğa' ya ve Uzm.Dr.Burak Sezenöz' e sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Anabilim Dalımız kurucu öğretim üyeleri Prof.Dr.Halis Dörtlemez ile Prof.Dr.Övsev Dörtlemez' e teşekkürü ve minneti borç bilirim.

Bu teze konu olan çalışmanın planlanması ve hazırlanmasında büyük emekleri olan, ekokardiyografiye ilgi duymamı sağlayan, bilgi ve tecrübelerini hiçbir zaman esirgemeyen çok değerli tez danışmanım Prof.Dr.Gülten Aydoğdu Taçoy' a ayrıca çok teşekkür ederim. Tez çalışmam süresince her aşamada başını sıkça ağrıttığım abim Uzm.Dr.Serkan Ünlü' ye de ayrıca çok teşekkür ederim.

Birlikte çalışmaktan zevk duyduğum, sadece mesai arkadaşlarım olmaktan çok daha öte dostlarım olan tüm asistan arkadaşlarıma ve tüm Kardiyoloji Kliniği çalışanlarına teşekkür ederim.

Maddi manevi desteklerinin yanı sıra, karşılıksız sevgileri ve varlıklarıyla bana güç veren, hayatım boyunca eğitimin ne kadar önemli olduğunu bana öğreten, herşeye sayelerinde sahip olabildiğim canım babam Mehmet İrfan Seçkin'e ve canım annem Hatice Seçkin'e; varlıklarıyla ne kadar şanslı olduğumu hissettiren, yüzümü her şartta güldüren kardeşlerim Özlem Seçkin Kelten ve Özgür Seçkin'e; ve tanıdığım günden beri hep yanımda olan, yürüdüğüm tüm yolları daha da güzelleştiren sevgili eşim Uzm.Dr.Hüseyin Göbüt'e çok teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLO LİSTESİ.....	iv
ŞEKİLLER LİSTESİ	v
KISALTMALAR	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Romatizmal Mitral Darlık	4
2.1.1. Tanım ve Etiyoloji.....	4
2.1.2. Patofizyoloji	6
2.1.3. Klinik Belirti ve Bulgular.....	9
2.1.4. Tanı	15
2.1.5. Mitral Darlıkta Ekokardiyografinin Rolü.....	17
2.1.6. Mitral Darlığın Ciddiyeti.....	25
2.1.7. Tedavi.....	26
2.2. İki ve Üç Boyutlu Benek Takibi Ekokardiyografi	30
3. ÇALIŞMANIN AMACI.....	36
4. GEREÇ VE YÖNTEMLER	37
4.1. Etik Kurul Onayı	37

4.2.	Çalışma Tasarımı	37
4.3.	Hasta Seçimi.....	37
4.4.	Ekokardiyografik Değerlendirme.....	39
4.4.1.	Mitral Kapağın Değerlendirilmesi ve Konvansiyonel Ölçümler	39
4.4.2.	Üç Boyutlu Benek Takibi Ekokardiyografik Değerlendirme	40
4.5.	İstatistiksel Analiz.....	43
5.	BULGULAR.....	44
5.1.	Demografik Özellikler	44
5.2.	Ekokardiyografik Özellikler.....	45
5.3.	Korelasyon Analizi.....	50
6.	TARTIŞMA	52
6.1.	Çalışmanın Kısıtlılıkları	61
7.	SONUÇLAR.....	63
8.	ÖZET	65
9.	ABSTRACT.....	68
10.	KAYNAKLAR	71
11.	ÖZGEÇMİŞ	83

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	45
Tablo 2.	47
Tablo 3.	48
Tablo 4.	49
Tablo 5.	49
Tablo 6.	50
Tablo 7.	51

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Mitral kapak ön yaprakçık diyastolik doming (kubbeleşme) hareketi.....	6
Şekil 2. 3B ekokardiyografi ile alınan mitral kapak açılımı görüntüsü 1	24
Şekil 3. 3B ekokardiyografi ile alınan mitral kapak açılımı görüntüsü 2	25
Şekil 4. Tek ekspiryum sonunda, uygun kare hızı amacı ile gerçek zamanlı 3B ekokardiyografide art arda 4-6 vuruş (multi-beat) ile alınan sol ventrikül kesiti	41
Şekil 5. 3B ekokardiyografi ile sağlanan veri setinin sol ventrikül GUS analizi.....	41
Şekil 6. Tek ekspiryum sonunda, uygun kare hızı amacı ile gerçek zamanlı 3B ekokardiyografide art arda 4-6 vuruş (multi-beat) ile alınan sağ ventrikül kesiti.....	42
Şekil 7. 3B ekokardiyografi ile elde edilen veri setinin sağ ventriküle spesifik septum ve serbest duvar LS analizi	43

KISALTMALAR

MKA	: Mitral Kapak Alanı
3-BE	: Üç Boyutlu Ekokardiyografi
BTE	: Benek Takibi Ekokardiyografi
MD	: Mitral Darlık
SoV	: Sol Ventrikül
SaV	: Sağ Ventrikül
sPAB	: Sistolik Pulmoner Arter Basıncı
US	: Uzunlamasına Strain
GUS	: Global Uzunlamasına Strain
MRI	: Manyetik Rezonans İnceleme
ARA	: Akut Romatizmal Ateş
MY	: Mitral Yetersizlik
NYHA	: New York Kalp Cemiyeti
S1	: 1. Kalp Sesi
S2	: 2. Kalp Sesi
S3	: 3. Kalp Sesi
S4	: 4. Kalp Sesi
A2	: 2. Kalp Sesinin aort kapak bileşeni
P2	: 2. Kalp Sesinin pulmoner kapak bileşeni
MAK	: Mitral Kapak Açılma Sesi
EKG	: Elektrokardiyografi
TEE	: Transözefagial ekokardiyografi
TTE	: Transtorasik ekokardiyografi
VSD	: Atriyal Septal Defekt
ASD	: Ventriküler Septal Defekt
PMBV	: Perkütan Mitral Balon Valvüloplasti
SEK	: Spontan Ekokardiyografik Kontrast
TAPSE	: Triküspit Anüler Düzlem Sistolik Yerdeğiştirme
VCI	: Vena Kava Inferior
TY	: Triküspit Yetmezliği
CW doppler	: Sürekli Akım Doppler

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Mitral kapak aparatı, ön ve arka yaprakçıklar, mitral anülüs, korda tendinea ve papiller kaslardan oluşur. Aparattaki yapısal bozukluk sol atriyumdan sol ventriküle kan akımını kısıtlayan obstrüksiyona neden olur. Mitral darlığın en sık nedeni, azalan sıklığına rağmen romatizmal ateştir ve halen önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Özellikle gelişmekte olan ülkelerde aterosklerotik kalp hastalıklarından sonra mortalite ve morbiditenin en yaygın ikinci nedenidir.(1)

MD'nin diğer nedenleri ise dejeneratif mitral darlık, konjenital mitral darlık (paraşüt mitral kapak,supravalvüler mitral halka), sistemik hastalıklara bağlı inflamatuvar veya infiltratif (karsinoid hastalık, sistemik lupus eritematozis,romatoid artrit, mukopolisakkaridozlar) mitral darlık ve ilaca bağlı (metiserjid) mitral darlıktır. (2)

Geriatric hastalarda veya böbrek yetmezliğine bağlı sekonder hiperparatiroidili hastalarda sıklıkla dejeneratif mitral darlık görülür. Ana bulgusu mitral anüler kalsifikasyondur. Diğer mitral darlık nedenleri ise çok daha nadirdir.(3)

Tedavi seçenekleri arasında; medikal tedavi, perkütan mitral balon valvüloplasti ve cerrahi tedavi (kapalı mitral kommissürotomi, açık mitral kommissürotomi, mitral kapak replasmanı) yer alır. Mitral darlıkta girişimsel tedavi genellikle, ciddi mitral darlığı olan (kapak alanı $<1.0 \text{ cm}^2$) ve semptomatik olan hastalarda önerilmektedir.

Öte yandan, hafif veya orta düzeyde mitral darlığı olan bazı bireylerde, hastalığın derecesiyle orantısız şiddette semptomlar görülebilmektedir. Güncel kılavuzlar bu hasta grubunda, hemodinamik olarak önemli mitral darlığı varlığının gösterildiği durumlarda, kanıt düzeyi düşük olmakla birlikte girişimsel tedaviyi desteklemektedir.(4)

Sağ ventrikül sistolik disfonksiyonu romatizmal mitral darlığı olan hastalarda klinik semptomların gelişiminde önemli rol oynar. Hastaların egzersiz kapasitesini, prognozunu ve sağkalımını önemli ölçüde etkiler.(5-7) Sağ ventrikül fonksiyonu doğrudan miyokart dokusunu etkileyen romatizmal süreç ile veya hemodinamik olarak artan sol atriyal basıncın neden olduğu pulmoner arteriyel sistemdeki reaktif değişiklikler ile bozulabilir.

MD hemodinamik olarak, sol atriyal basıncı arttırarak pulmoner kapiller kama basıncının yükselmesine ve pulmoner konjesyona neden olur. Sonrasında pulmoner venöz yatak etkilenir ve pulmoner arter basıncı yükselir. Sağ atriyal ve ventriküler dilatasyon ile triküspit kapak yetmezliği gelişir. Eğer darlık uygun zamanda düzeltilmez ise pulmoner yatakta kalıcı obliteratif değişiklikler olur. Zamanla kalıcı pulmoner hipertansiyona ve sağ kalp yetmezliği nedeniyle periferik konjesyona neden olur. Bu nedenle sağ kalp yetmezliğine dair bulgular, MD hastaları için cerrahi veya perkütan kapak müdahale endikasyonu oluşturmaktadır.

Ancak sağ ventrikül fonksiyonunun değerlendirilmesi asimetrik ve karmaşık anatomisi nedeniyle zordur. Bu nedenle klinik ortamda sağ ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu, kantitatif değerlendirmenin zorluğu nedeniyle pulmoner arter basıncının kalıcı artışı ve sistemik venöz hipertansiyonun klinik bulgularının ortaya çıkmasından önce genellikle göz ardı edilir. Doku doppler görüntülemenin yanı sıra kardiyak MR, kardiyak kataterizasyon, kontrast sağ ventrikülografi gibi daha yeni yöntemler de dahil olmak üzere çeşitli görüntüleme teknikleri araştırılmış ve kullanılmıştır. Ancak hepsinin önemli sınırlamaları mevcuttur. (8-11)

SaV aksine, MD ile indüklenen hemodinamik koşullar SoV de basınç ve hacim yüklenmesine neden olmamaktadır ve darlığın kardiyak etkilerinin sol ventrikül sistolik fonksiyonu üzerine olmadığı düşünülmektedir. Ancak subklinik miyokart

hasarı tespitinde ejeksiyon fraksiyonundan daha üstün ve erken tanıya olanak sağlayan bir yöntem olarak araştırılan deformasyon görüntüleme yöntemlerinin varlığı, mitral darlık hastalarında miyokart hasarının araştırılması için ilham vermiştir. Bazı çalışmalar MD ile takipli hastalarda SoV sistolik fonksiyonunda açık veya subklinik bozukluk bildirmiştir. (4, 12-17) Ancak ne predispozan faktörler ne de erken dönem değişimler net olarak anlaşılamamıştır. Dahası mevcut çalışmaların çoğu ciddi mitral darlık ile takipli hastalarda yapılmış ve yöntem olarak konvansiyonel iki boyutlu ekokardiyografi, sol ventrikülografi yada iki boyutlu miyokard deformasyon (yer değiştirme) görüntüleme tekniği kullanılmıştır.

Üç boyutlu benek takip ekokardiyografisi (3B-BTE), miyokarttaki ilgilene bölgeyi izlemek için gerçek zamanlı veri setlerini kullanan, böylece translasyon ve dönme hareketlerinin neden olduğu teknik sorunları hafifleten, geometrik varsayımlardan uzak, daha tatmin edici ölçüm yapılmasını sağlayan yeni bir deformasyon (yer değiştirme) analiz tekniğidir.(18-20)

Bu nedenle hafif mitral darlıklı hastalarda yeni 3B-BTE tekniğinin uygulanması ile hastalığın erken aşamalarında sol ve sağ ventrikül sistolik fonksiyonu hakkında daha fazla veri elde edebileceğimizi düşündük. Çalışmamızda 3B-BTE yöntemiyle hafif-orta MD hastalarında sol ventrikül rotasyon (burulma) kinetiğinin yanı sıra, sol ve sağ miyokart deformasyonunu analiz etmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Romatizmal Mitral Darlık

2.1.1. Tanım ve Etiyoloji

Mitral darlığın önde gelen nedeni romatizmal ateştir ve mitral kapak replasmanı sırasında eksize edilen stenotik kapakların %99'unda romatizmal tutulum vardır. Romatizmal MD olan hastaların üçte ikisi kadındır.

Romatizmal MD'de hastaların %60'lık bir kısmı romatizmal ateş öyküsünün farkında değildir. ARA grup A streptokoklara karşı oluşturulmuş konak antikokarlarınca başlatılan bir aşırı duyarlılık tepkisidir. Tipik olarak streptokok enfeksiyonunu takiben 2-3 hafta sonra belirtiler oluşur. Akut romatizmal ateşte mitral yetersizlik ön plandadır. İlk romatizmal atak ile mitral kapak obstrüksiyonun klinik bulgularının gelişmesi arasındaki interval değişkendir. Darlık 2-20 yıl sonrasında ortaya çıkabilir.

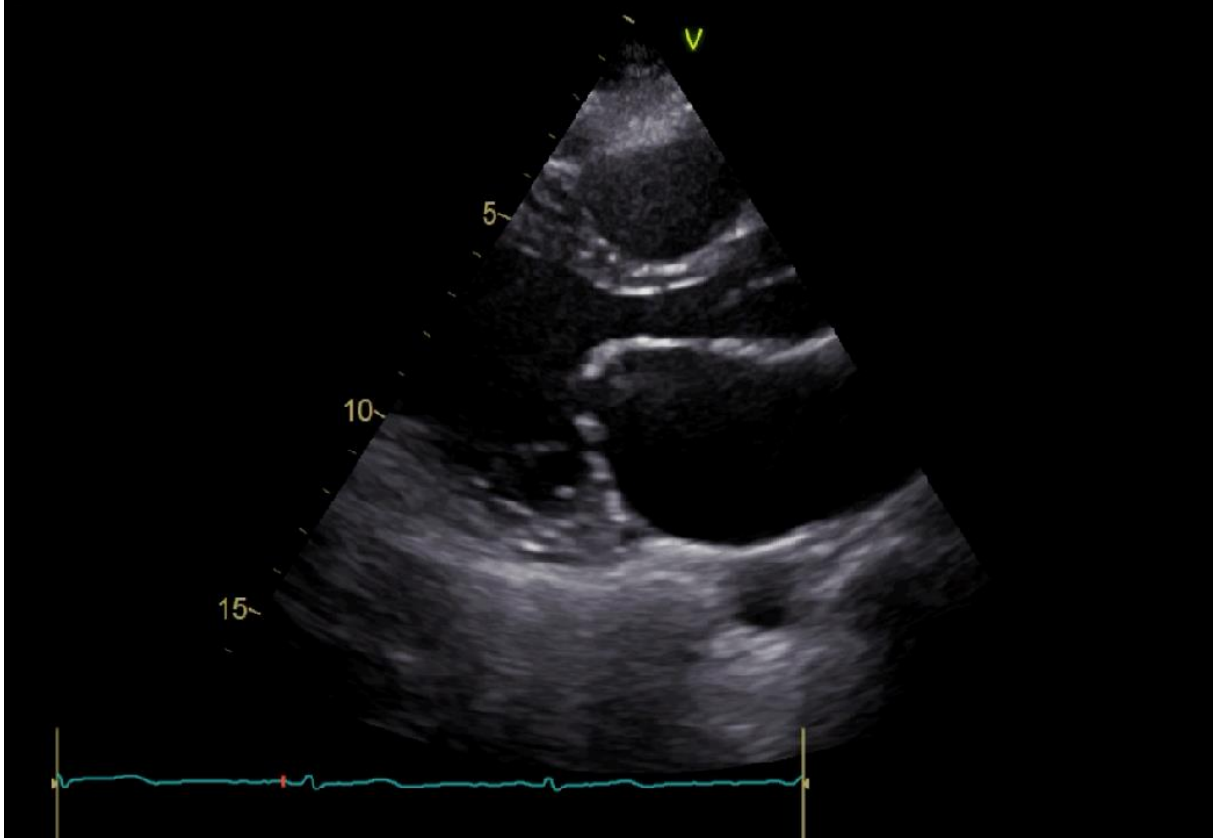
ARA'da yaprakçıklarda aktif enfeksiyon bulgusu yoktur. Ödem ve inflamasyon vardır. Yaprakçıkların temas bölgelerinde küçük fibrin-platelet trombüsleri birikir ve nodüller olarak gözlenir. Romatizmal ateşin histopatolojik imzası olan Aschoff cisimcikleri sıklıkla kapaklardan ziyade miyokartta görülür. Zamanla gelişen skarlaşma ile yaprakçık mimarisinin fibrozisi ve obliterasyonu gelişir. Bu fibrozis, romatizmal mitral darlığın karakteristik değişikliklerine neden olur. Tanısal özellikler arasında küspis kenarlarında kalınlaşma, kordal kısalma ve kommisüral füzyon yer alır. Kalsiyum depolanması yaprakçıklar, korda ve annülüs üzerinde oluşur ve kapak fonksiyonunu daha da kısıtlar.

Hastalığın erken evrelerinde göreceli olarak esnek kapakların yaprakçık uçlarında hareket kısıtlılığı olduğundan, yaprakçıklar diastolde kubbeleşerek açılırlar. Bu diastolik kubbeleşme ön küspiste daha belirgindir. İlerleyen dönemde arka küspis ise tipik olarak hareketsizdir. Ön yaprakçık normal pozisyonuna ilerleyemediğinden diastolde balık ağzına ve düğme deliğine benzeyen kapak alanı görünümü ortaya çıkar.

Hastalığın erken evrelerinde sıklıkla yetmezlik tablosu hakimken, zaman içerisinde simetrik, santral ve oval şekilli bir açıklığa sahip ve yaprakçık uçlarının kommissürlerdeki füzyonuna bağlı diastolde klasik “doming (kubbeleşme)” hareketinin gözlemlendiği stenotik bir kapak ortaya çıkar. (Şekil 1)

Mitral stenozun; streptokoksik proteinler ile kapak dokusu arasındaki çapraz reaksiyonlara neden olan rekürren romatizmal alevlenmelerin sonucunda mı, yoksa başlangıç hasarı üzerine eklenen kalsifik kapak hastalığı sonucunda mı geliştiği halen tartışılmaktadır. Romatizmal hastalığın coğrafi dağılımı, prevalansı ve ciddi stenoz ile başvuru yaşı aralığı rekürren enfeksiyonun önemli bir faktör olduğunu desteklemektedir. Çünkü romatizmal ateş atağı ile MD klinik tablosunun ortaya çıkma süresi ülkelere göre farklılık gösterebilmektedir. Romatizmal ateş prevalansının yüksek olduğu ülkelerde bu süre birkaç yıl iken, prevalansın nadir olduğu ülkelerde 20 yıla kadar uzamaktadır. Amerika Birleşik Devletleri ve Batı Avrupa gibi ılıman kuşaklarda akut romatizmal ateş geçiren hastalarda MD semptomları gelişmeden evvel 15-20 senelik bir asemptomatik dönemin geçtiği görülmektedir. Semptomlar genellikle 45-60 yaşlar arasında gelişir. Tropik ve subtropik coğrafyalarda ise ilerleme çok daha hızlıdır. 6-12 yaşlardaki çocuklarda dahi romatizmal kritik MD görülebilmektedir. Bu farklılığın en olası nedeni romatizmal ateşin farklı prevalansına bağlı değişen rekürren kapak skarlaşma

sıklığıdır. Bunun aksine valvüloplasti sonrası gelişebilen restenozun kommisural füzyon yerine yaprakçık kalınlaşmasına bağlı olması ise kalsifikasyonun da önemli bir faktör olduğunu düşündürmektedir.(2, 21-24)



Şekil 1. Mitral kapak ön yaprakçık diyastolik doming (kubbeleşme) hareketi

2.1.2. Patofizyoloji

Mitral kapak obstrüksiyonunun en iyi belirleyicisi diyastolde kapak açılımı ya da kapak orifis alanıdır. Sağlıklı yetişkinlerde mitral kapak açıklığının kesit alanı normalde 4-6cm²'dir. Bu alan azaldıkça transmitral diyastolik basınç gradienti ve sol atriyum basıncı artar. Kapak alanı 2cm²'ye düştüğünde, sol atriyum ve sol ventrikül arasında diyastolde hafif derecede bir itici basınç gradiyent oluşur ki bu durum hafif MD olarak değerlendirilir. Olası bir efor dispnesinin MD'ye bağlanabilmesi için

mitral kapak alanı $<2.5 \text{ cm}^2$ olmalıdır. Mitral kapak alanı 1 cm^2 'ye düştüğünde kritik MD olur ve istirahatte normal kardiyak debiyi sağlamak için yaklaşık 20mmHg bir atriyoventriküler basınç gradiyenti gerekir. Bu nedenle sol ventrikül diyastolik basıncı normal olmasına rağmen, sol atriyal basınç 25mmHg üzerinde ölçülür. Yani MD'de meydana gelen hemodinamik değişikliklerden temel olarak; transmitral basınç gradientindeki artma sorumludur.

Herhangi bir kapak için transvalvüler basınç gradiyenti, transvalvüler akım hızının karesinin fonksiyonudur. Bu nedenle akım hızının iki katına çıkması basınç gradiyentini dört katına çıkarır. Transmitral basınç MD ciddiyeti için yararlı bir gösterge olsa da herhangi bir dakikadaki kalp debisinden kritik olarak etkilenir. Mitral kapak açıklığının kesitsel alanı ise akımdan bağımsızdır, bu nedenle MD ciddiyetinin daha güçlü bir ölçüsüdür.

MD olan hastalarda ilk dispne atağı genellikle egzersiz, duygusal stres, enfeksiyon veya atriyal fibrilasyona bağlı ortaya çıkar. Bu durumda mitral kapaktan geçen akım hızı ve basınç farkı artar bu durum sol atriyal basıncının daha fazla yükselmesine neden olur. Diğer taraftan taşikardi ile özellikle diyastolik doluş zamanı azalır ve kardiyak debide azalma ile sonuçlanır. Bu yüksek transmitral gradiyent ve sıklıkla yetersiz ventrikül doluşu, daha önce asemptomatik olan hastalarda, hızlı ventrikül yanıtli atriyal fibrilasyon geliştiği zaman dispne ve pulmoner ödemin ortaya çıkış mekanizmasını açıklar. Aynı zamanda, bu hastaların ventrikül hızının azalması beklendiği üzere dramatik düzelmenin de sebebidir.

Sol atriyum basıncının artışı ile sol atriyumda yeniden şekillenme =remodelling ortaya çıkar. Sol atriyum dilate olur ve atriyal fibrilasyon ile trombüs için zemin hazırlar, basıncın artması pulmoner vasküler yapılara yansır. Pulmoner venöz ve kapiller basınçları artar ve pulmoner konjesyon semptomlarıyla sonuçlanır.

Pulmoner venöz basınçtaki pasif artış, pulmoner arteriyollerde kontraksiyona neden olur ve vasküler basıncı yükseltir, reaktif pulmoner hipertansiyon gelişir. Bu durum genelde darlık düzeltildiğinde geri döner. Ancak uzun süreli MD'de pulmoner damar yatağında obliteratif değişiklikler oluşabilir. Ve ciddi pulmoner hipertansiyon; sağ ventrikül hipertrofisine, dilatasyonuna, triküspit kapak yetmezliğine ve ilerleyen dönemde sağ kalp yetmezliğine neden olabilir.

Sol ventrikül, MD hastalarında genelde normal boyutlardadır ve sistolik fonksiyon ile diyastol sonu basıncı normaldir. Ancak beraberinde eşlik edebilen MY, aort kapak hastalıkları, kardiyomiyopati gibi nedenlerin çoğu sol ventrikül sistolik fonksiyonunun azalmasına veya diyastolik basıncın artmasına neden olabilir. Öte yandan darlık şiddetlendikçe, sol ventrikül ön yükündeki azalmaya bağlı olarak atım hacmi ve kardiyak debide azalma meydana gelebilir.

Yani her ne kadar izole MD ile sol ventrikül pompa fonksiyonu etkilenmiyor olarak bilinse de hastaların %20'sinde düşük ejeksiyon fraksiyonu vardır. Bu durumun ise sol ventrikül içine azalmış preload ve romatizmal miyokardit sonucu oluştuğu düşünülür.

Ciddi MD'de düşük kalp debisi organ perfüzyon bozukluklarına ait semptomlara neden olur ve sistemik vasküler dirençteki refleks artışla ardyükü arttırır. Bu nedenle SoV performansı daha da azalabilir.(25-34)

2.1.3. Klinik Belirti ve Bulgular

Belirtiler: MD yavaş ilerleme gösteren bir hastalıktır. Semptomların ortaya çıkması birkaç dekad sürebilir. Birçok hasta sadece yaşam şeklini daha sedanter hale getirerek uzun yıllar asemptomatik görünebilir.

En sık semptomları dispne, yorgunluk ve azalmış egzersiz toleransdır. Yorgunluk azalmış kardiyak debi ile ilişkilidir. Semptomlar, darlığın şiddetine bağlıdır. Başlangıçtaki efor dispnesi, pulmoner venöz basınçtaki yükselme ile paroksizmal nokturnal dispne ve ortopneye ilerleyebilir. Bu hastalar pulmoner ödem atağı geçirme riski altındadırlar. Daha az görülen klinik bulgular arasında; hemoptizi, göğüs ağrısı (sıklıkla pulmoner hipertansiyona bağlı), yorgunluk (debinin azalması ile ilişkili), asit, alt ekstremitte ödemi, inme ve diğer tromboembolik olaylar, seste kabalaşma ve infektif endokardit yer alır.

Dispne, semptomatik hastaların %70'inde görülür. Sol atrium basınç artışı ve pulmoner venöz hipertansiyona bağlı olarak akciğerlerin kompliyansının ve vital kapasitenin azalması sonucunda ortaya çıkar. Artan metabolik ihtiyaçlar doğrultusunda kalp debisinin arttırılamaması da dispneye katkıda bulunan bir diğer faktördür. MD şiddeti arttıkça, dispne daha az efor sonucu ortaya çıkar ve ortopne de tabloya eklenebilir. Efor, duygusal stres, gebelik, infeksiyon ve hızlı ventrikül yanıtı atriyal fibrilasyon tetikleyici faktörlerdir. Bu faktörler transvalvüler gradiyent ve sol atriyal basıncı arttırarak semptomları oluşturur veya dramatik olarak kötüleştirir. Sol atriyum dilatasyonu atriyal fibrilasyon için predispozandır. Hızlı ventrikül yanıtı atriyal fibrilasyon klasik bir alevlenme faktörüdür. Hafif MD olan hastalarda dahi pulmoner ödem tablosu gelişmesine neden olabilir.

MD hastalarında yüksek SoA basınçtan dolayı küçük bronşiyal venler ve kapillerler yırtılabilir ve hemoptizi gelişebilir. Ani ve ciddi olabileceği gibi paroksizmal nokturnal dispne atakları sırasında kanlı balgam şeklinde de ortaya çıkabilir. Akut pulmoner ödemin tipik pembe köpüklü balgamı da görülebilir. Hemoptizi, MD'nin kalp yetersizliği ile ilişkili geç bir komplikasyonu olan pulmoner enfarktüste de görülebilir ancak günümüzde ciddi obstrüksiyon kronik hale gelmeden önce girişim uygulandığı için hemoptizi MD için nadir bir belirtidir.

Gelişen AF ile çarpıntı sık görülen bir belirtidir. Genellikle sol atrium büyümesine ve basınç artışına bağlı olarak meydana gelir. Eşlik eden diğer kapak anormallikleri varlığında, ileri yaşta ve şiddetli vakalarda daha sıktır. Atrial fibrilasyon iki mekanizma aracılığıyla klinik dekompansemana yol açabilir: Stenotik kapaktan kan akımının sürdürülebilmesi için gerekli sol atrium basıncını oluşturan atriyal kontraksiyon katkısının ortadan kalkması ve sol ventrikülün dolumunu engelleyen hızlı ventrikül yanıtı.

LA dilatasyonu ve stazı özellikle kalıcı veya paroksizmal AF'nin de varlığında trombüs oluşumuna ve embolik olaylara yol açabilir. Serebrovasküler olay, koroner embolizasyon, renal emboli ve infarkt olası sekellerdir. Antikoagülan tedavinin yaygın olarak kullanımının olmadığı dönemlerde, MD'li hastaların %30'unda tromboembolik olaylar meydana gelmekteydi. Klinik embolilerin en sık lokalizasyonu; serebral dolaşımdır. Nadir olarak dalak, böbrekler ve koroner dolaşım da etkilenebilir. Bu hastalarda en sık emboli kaynağı sol atriyumdur.

Göğüs ağrısı, MD için tipik bir semptom olmasa da hastaların yaklaşık %10'u anjina pektoristen ayırt edilemeyen göğüs ağrısından yakınır. Bu semptom pulmoner vasküler hipertansiyona ikincil ortaya çıkan ağır sağ ventrikül hipertrofisine veya koroner emboliye ikincil ortaya çıkan koroner obstrüksiyona sekonder görülebilir. İntermittan göğüs ağrısının bir diğer sebebi de atriyal taşiaritmilerdir. Ancak hastaların çoğunda tüm hemodinamik ve anjiyografik incelemelere rağmen göğüs ağrısı nedeni tatmin edici düzeyde izah edilememektedir.

Uzun süren MD ve yüksek pulmoner basınç nedeni ile sağ ventrikül yetmezliği semptomları, periferik konjesyon bulguları gelişebilir. Sağ kalp yetmezliği bulguları arasında; juguler venöz basınçta artma, alt ekstremitte ödeme, asit, hepatomegali yer alır.

MD hastalarında nadiren aşırı genişlemiş sol atriya ve pulmoner artere bağlı sol laringeal sinir basısına bağlı ses kısıklığı veya kabalaşması ortaya çıkabilir.(Ortner Sendromu)

Mitral kapakta meydana gelen dejenerasyona bağlı olarak infektif endokardit riski artar. Sıklıkla, kapağın sert ve fibrotik olduğu daha erken dönem MD vakalarında görülür. Kapak kalsifik ve rijid hale geldikten sonra görülme ihtimali daha azdır.

Stenotik lezyona müdahale edilmediği takdirde, MD ilerleyici bir hastalıktır. Semptomlar ortaya çıktıktan sonra progresyon daha hızlıdır. Öte yandan progresyon hızı hastalar arasında oldukça değişkenlik gösterir. Horstkotte ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; romatizmal ateş ile semptomların ortaya çıkışı arasında geçen

ortalama süre 16.3 yıl olarak bulunmuştur. İlk romatizmal ateş epizodundan 25 yıl sonra hastaların %8'i asemptomatik, %9'u New York Kalp Cemiyeti (NYHA) sınıf 2, %33'ü NYHA sınıf 3 ve %50'si ise NYHA sınıf 4 semptomlarına sahip veya mitral kapak cerrahisi geçirmiştir. Stenoz düzeltilmediği takdirde, hastanın fonksiyonel kapasitesi düştükçe mortalite artar. Kapak cerrahisi önerildiği halde kabul etmeyen hastaların 5 yıllık ve 10 yıllık sağ kalım oranları sırasıyla %44 ve %32 olarak bulunmuştur. Mitral darlıklı hastaların en sık ölüm nedenleri; progresif sağ kalp yetmezliği ve pulmoner ödemdir. Diğer ölüm nedenleri arasında; sistemik tromboembolik olaylar ve enfeksiyon gibi komplikasyonlar yer alır. (35-38)

Fizik Muayene Bulguları: MD'ın en sık fizik muayene bulgusu AF nedeniyle oluşan düzensiz kalp ritmi ile sağ ve sol kalp yetersizliği bulgularıdır.

İnspeksiyonda hastalarda malar fasiyal kızarıklık olabilir. Ciddi MD, düşük kalp debisi ve sistemik vazokonstrüksiyonu olan hastalarda mitral yüzü denilen bir durumdur ve yanaklarda pembe-mor yamalar ile karakterizedir.

Arteriyel nabız genellikle normaldir. Ancak düşük kalp debisi olan hastalarda nabız volümü azalmış olabilir. AF gelişen hastalarda ise pulsus defisit görülür.

Juguler venöz basınç, eğer artmış pulmoner vasküler direnç varsa yüksektir ve hasta sinüs ritminde ise belirgin a dalgası oluşturur. Atriyal fibrilasyonda olan hastalarda ise “a” dalgası ve “x” inişi kaybolur. Yalnızca belirgin bir “v” dalgası izlenir. Triküspid yetmezliği tabloya eklenmişse, belirgin bir “c-v” dalgası ve oldukça pulsatil boyun venleri izlenir.

Göğüs duvarının palpasyon ve perküsyonu ile normal lokalizasyonlu bir apikal vuru izlenir, öte yandan azalmış ventriküler doluma bağlı olarak şiddeti azalmış olabilir. Apikal diyastolik trıl lateral dekübit pozisyonda hissedilebilir.

Tabloya pulmoner hipertansiyon eklenmişse, palpe edilebilen 2. kalp sesi (S2) ve parasternal lift bulunabilir. İleri evre vakalarda, sağ kalp yetmezliği bulguları izlenebilir. Azalmış atım hacmine bağlı olarak arteriyel nabız hacmi azalmıştır. Birinci kalp sesi (S1) sert şekilde işitilir, yaprakçıklar zamanla kalsifiye ve daha rijid hale geldikçe hareketleri kısıtlanır, S1 yumuşarken 2. kalp sesi (S2) başlangıçta normaldir; ancak pulmoner hipertansiyon gelişmesiyle birlikte yoğunluğu artar. Pulmoner basınç daha da artarsa, S2 ayrışması azalır ve nihayetinde S2 tek bir ses haline gelir. Saf MD vakalarında 3. kalp sesi (S3) genellikle işitilmez. Bu hastalarda, eşlik eden aort veya mitral yetmezliği varsa S3 duyulabilir. Hipertrofiye olmuş sağ ventriküle bağlı olarak 4. kalp sesi (S4) duyulabilir.

Yaprakçıkların halen mobil olduğu dönemde, apekte ve sol-alt sternal kenar boyunca mitral kapak açılma sesi (MAK) duyulabilir. Açılma sesi MD'nin en karakteristik dinleme bulgusudur. İkinci kalp sesi-açılma sesi intervalı MD şiddeti hakkında fikir verir. MD ilerleme gösterdikçe ve sol atrium basıncı arttıkça, MAK, S2'yi takiben daha erken duyulur. Bu nedenle, A2-MAK aralığı ne kadar kısaysa, mitral darlığının o kadar şiddetli olduğundan bahsedilir. Ancak ilerleyen dönemde mitral kapak kalsifikasyonu ilerleyip hareketsiz hale geldiğinde açılma sesi kaybolabilir.

MD üfürümü tipik olarak sol lateral dekübit pozisyonunda düşük frekanslı mid diyastolik rülmandır. Hastanın sol yanına, ekspiryumda nefesini tutmuş şekilde yatmış olması ve steteskopun çan kısmının kullanılması, üfürümün fizik muayene esnasında duyulma olasılığını artırır. Üfürümün şiddeti, darlığın şiddeti ile korele değildir. Üfürümün süresi, transvalvüler gradienti yansıtmaması bakımından önemlidir. MD'nin hafif olduğu durumlarda, gradient yalnızca atriyum sistolü esnasında mevcuttur. Bu nedenle üfürüm yalnızca geç diyastolde, S1'den hemen önce duyulur.

Stenoz ilerledikçe, diyastolik ileri akımın hemen başlangıcında gradient ortaya çıkar, buna bağlı olarak üfürüm MAK'ı takiben hemen işitilir. Üfürüm, dekresendo karakterindedir. Hasta eğer sinus ritminde ise, atrial kontraksiyona bağlı olarak atrial basınçta meydana gelen artış, üfürümün şiddetini artırır, bu durum “pre-sistolik şiddetlenme” olarak bilinir. Çok şiddetli MD'de, tüm diyastol boyunca sürekli devam eden gradient mevcuttur. Öte yandan, mitral kapaktaki darlığın çok şiddetli olduğu durumlarda, kapaktan akım çok yavaş olacağı için diyastolik üfürüm işitilemeyebilir.

MAK ve diyastolik üfürüm, inspirasyon ile azalır, ekspirasyon ile artar. Inspirasyon ile, A2-MAK aralığı genişler ve ayrı bir P2 işitilebilir, venöz dönüşün artmasına bağlı gradient artar. Buna bağlı olarak, diyastolik üfürüm süresi uzar, A2-MAK ise kısalır. Benzer değişiklikler, egzersiz ile de ortaya çıkar. Bu durumun tersine, amil nitrat kullanımı ile venöz dönüşün azalmasına bağlı olarak veya Valsalva manevrası sonrasında, üfürüm süresi kısalır, A2-MAK aralığı ise uzar.

Pulmoner hipertansiyon tabloya eklenmişse, pulmoner ejeksiyon sesi de işitilebilir. Triküspid yetmezliği gelişmişse, en iyi sağ sternal kenar boyunca işitilen holosistolik üfürüm duyulabilir. Kalbin bazal kısmında pulmoner yetmezliğe ait kısa bir üfürüm işitilebilir (Graham Steell üfürümü).

Sol atriyal miksoma ve cor triatriatum MD kardiyak oskültasyon bulgularını taklit eder. Miksomanın tümör plop sesi açılma sesi ile karıştırılabilir ve fonksiyonel obstrüksiyona neden olarak diyastolik bir üfürüme yol açabilir. Ancak miksomanın oskültasyon bulguları pozisyon ile değişebilir tamamen kaybolabilir. Diyastolik rülman yapan diğer durumlar ise atriyal septal defekt, ventriküler septal defekt, aort yetmezliğinin Austin-Flint üfürümü (ardüyük azalması ile üfürüm azalır) ve triküspit darlığı (tipik olarak inspiyum ile artar-Carvallo bulgusu) üfürümüdür.

2.1.4. Tanı

Elektrokardiyografi: EKG hafif MD tespit etmede göreceli olarak duyarsızdır ancak ileri derecelerdeki obstrüksiyonda karakteristik değişiklikler gösterir. Sol atriyal büyümeye bağlı p mitrale (II. derivasyonda p dalga süresi $\geq 0,12$ saniye ve/veya p dalga eksenini $+45^\circ$ ile -30° arasında) MD'nin ana elektrokardiyografik bulgusudur ve sinüs ritminde olan ciddi MD hastalarının %90'ında mevcuttur. Sağ ventriküldeki basınç artışına bağlı gelişmiş sağ ventrikül hipertrofi bulguları EKG'de olabilir. MD hastalarında atriyal fibrilasyon siktir ve fibrilasyon dalgaları genellikle kabadır.

Göğüs radyografisi: MD hastalarında göğüs radyografisi önemli ipuçları verir. SoA genişleme sağ kalp sınırı boyunca çift dansite olarak görünür. Pulmoner arter altında, SoA appendiksini gösteren konveksite vardır. Sol ana bronkus elevasyonu ve baryum yutma incelemesinde özefagusun arkaya doğru yer değiştirmesi SoA genişlemesini yansıtır. Kerley B çizgileri, pulmoner venöz basıncın artması nedeniyle oluşur. SoV genişlemesi (lateral radyografide azalmış retrosternal hava boşluğu) olabilir. Mitral kapak kalsifikasyonuna ait ipuçları olabilir. Nadir olgularda SoA kalsifikasyonu (McCallum yaması) olabilir.

Transtoraksal ekokardiyografi (TTE): TTE, tanının konmasında, hemodinamik şiddetin belirlenmesinde, etiyolojinin belirlenmesinde ve eşlik eden diğer kapak hastalıklarının saptanmasında yararlıdır. Romatizmal mitral darlığın ekokardiyografik bulguları arasında; kalınlaşmış yaprakçıklar, diyastolde azalmış yaprakçık hareketi, doming (kubbeleşme) sayılabilir. Mitral yaprakçık uç kısımlarından planimetrik olarak kapak alanı ölçülebilir. Sol atriyum boyutu, sol ve sağ ventrikülün boyutları ve sistolik fonksiyonları değerlendirilebilir. Doppler

ekokardiyografi sayesinde, darlığın hemodinamik etkileri değerlendirilebilir. Diyastolik hız eğrisinden ortalama transvalvüler gradient ve basınç yarılanma zamanı (PHT) ölçülebilir. PHT ile mitral kapak alanı ölçülebilir (mitral kapak alanı=220/PHT). Doppler ile eşlik eden mitral yetmezlik ve aort kapak hastalığı da değerlendirilebilir. Triküspid yetmezlik jeti üzerinden pulmoner basınçlar hesaplanabilir. İnferior vena cava'nın solunumsal değişikliklerine ve boyutuna bakarak ise sağ atrium basıncı tahmin edilebilir. TTE ile ayrıca hastaların perkütan mitral balon valvüloplasti için aday olup olamayacakları da değerlendirilebilir. Sol atriyal appendikste trombus varlığını dışlamak için transözofageal ekokardiyografi (TEE) yapılmalıdır. (39, 40)

Stres Testleri: Hastanın istirahat TTE bulguları ile semptom veya bulguları arasında uyumsuzluk varsa, egzersiz stres ekokardiyografi veya egzersiz ile invazif hemodinamik değerlendirme yapılabilir. Hastanın semptomları istirahatteki hemodinamik bulgular ile orantısız şekilde fazla ise stres (egzersiz veya dobutamin) ekokardiyografi faydalıdır. Bu hastalarda stres ekokardiyografi ile sıklıkla, eforla ortaya çıkan pulmoner hipertansiyon ortaya konur. Egzersizin, hastaların semptomlarını presipite etmesi nedeniyle de avantajı söz konusudur.

Kardiyak kateterizasyon: MD tanısında kardiyak kateterizasyon rutin değildir. Doppler ekokardiyografik bulgular ile klinik bulgular arasında uyumsuzluk varsa veya ekokardiyografide değerlendirilen mitral darlığın ciddiyeti ile uyumsuz pulmoner hipertansiyon var ise yapılabilir. Kateterizasyon laboratuvarında elde edilen hemodinamik ölçümler, darlık derecesi hakkında tamamen gerçekçi bilgiler sağlar. Sol ventrikül basıncı ve pulmoner kapiller kama basıncı (veya sol atriyum basıncı) traseleri eş zamanlı olarak değerlendirilir. Ortalama transmitral diyastolik mitral kapak gradiyenti traseler arası alandan hesaplanır. Diyastol sırasında sol ventrikül ve

pulmoner kapiller kama trasesi arasındaki planimetrik alan ve trasenin skala faktörü çarpılarak ortalama diyastolik basınç farkı bulunur. Mitral kapak alanı ise kardiyak outputun ortalama mitral gradiyente bölünmesi ile saptanır. (Basitleştirilmiş Gorlin formülü)

2.1.5. Mitral Darlıkta Ekokardiyografinin Rolü

Ekokardiyografi mitral darlığın ilk tanısında, ciddiyetinin belirlenmesinde, perkütan balon mitral valvüloplastiye uygunluğun araştırılmasında ve ek kapak lezyonlarının saptanmasında kritik role sahiptir.

Mitral kapağın standart transtorasik ekokardiyografik incelemesinde; multipl 2 boyutlu görüntülerin değerlendirilmesi, M-mod değerlendirme ve Doppler akım örneklerinin değerlendirilmesi kullanılır.

M mod değerlendirme: Mitral darlığın tanısında ilk kullanılan yöntemdir. Darlığın mitral kapak hareketine olan etkilerinin gösterilmesi için uygun bir yöntemdir. M-modu bulguları mitral kapakta yoğun ekoları ve mitral kapağın azalmış hareketini kapsar. 2 boyutlu uzun ve kısa eksen görüntülerin rehberliğinde yapılır.

Normal bir mitral kapakta; anterior mitral yaprakçık, ventrikül dolumunun fazik doğasını yansıtır şekilde hareket eder ve “M” şeklinde bir desen oluşturur. Arka yaprakçık ise, neredeyse ayna görüntüsü şeklinde hareket ederek bir “W” deseni oluşturur. Mitral kapağın diyastolün başlangıcındaki geniş açılma hareketi, hızlı sol ventrikül dolumunun bir sonucudur ve bu açılma “E” dalgasını oluşturur. Kapak diyastolün ortasında, neredeyse tamamen kapanmış durumdadır (F noktası). Bu

durum; sol atrium ile ventrikül arasındaki basınç gradiyentinin azalması sonucu mitral dolumun azalmasına bağlıdır. M-mod ekokardiyografide bu erken diastolik kapanma, E-F eğimi şeklinde ölçülür ve genellikle 60 mm/sn'nin üzerindedir. Her ne kadar kapak kapanmış gibi görünse de, mid-diyastolik dönemde pulmoner venlerden sol ventriküle kan akışı devam eder. Bu periyod; “conduit (iletim)” fazı olarak bilinir. Bu fazda atriyum, pasif bir kanal görevi görür. Daha sonra atrial kontraksiyon meydana gelir. Atrial kontraksiyonla birlikte kapak tekrar açılır (A noktası) ve “M” harfinin 2. pikini oluşturur. Kapağın nihai olarak kapanması ise, atrial akımın azalması ve izometrik sol ventrikül kontraksiyonunun bir sonucudur. (41, 42)

Mitral darlıkta, mitral kapağın M-mod görüntüsü değişir, erken diastolik kapanma gecikir veya tamamen ortadan kalkar. Erken diastolik kapanma eğimi olan E-F eğimi azalarak, tipik bir görüntüye bürünür ve farklı derecelerdeki obstrüksiyonları ayırt etmeyi sağlar. E-F eğiminin azalması mitral darlığın ciddiyeti ile aynı orandadır. Alınan bir kayıta E-F eğiminin 10 mm/sn'nin altında olması ciddi mitral darlığın bir göstergesidir. Normal bir mitral kapakta; posterior yaprakçık, anterior yaprakçığın ayna yansıması şeklinde hareket eder. Mitral darlıkta ise posterior yaprakçık diyastolde, anterior yaprakçığa paralel bir şekilde öne doğru hareket eder. (42)

Ancak bu bulgular MD'ye spesifik değildir. Kapak alanının bu şekilde değerlendirilmesi yeterince güvenilir değildir.

İki boyutu ekokardiyografi: Parasternal kısa eksen görüntülerde mitral kapak oval bir açıklığa sahiptir ve tıpkı bir balık ağzı gibi görünür. Parasternal uzun eksen ve apikal eksen görüntülerinde ise mitral ön yaprakçık, arka yaprakçık ile kıyaslandığında daha uzun ve mobil yapıda izlenir. Mitral yaprakçıklar ince ve yarı saydam yapılardır. Serbest uçlarındaki korda yapışma noktaları, orta kısımlarından daha kalın yapıdadır. Her bir yaprakçıktan köken alan kordalar, papiller kaslara bağlıdır. M-mod görüntüde yaprakçıklar lineer ekojeniteler olarak izlenir. 2 boyutlu ekokardiyografik görüntülerde yaprakçıklar homojen görünüme sahiptirler ve kalınlıkları 4 mm'nin altındadır. Öte yandan mitral yaprakçıkların kalınlığı, transduser frekansına da bağlıdır. Görüntü kalitesinin iyi olmadığı durumlarda tercih edilen 2.5 mHz frekans görüntülemeye, normal yapıdaki yaprakçıklar hafif kalın şekilde görülebilir. Bu nedenle, eğer mitral kapakta bir anormallikten şüphelenilirse, kapak “kalın” olarak nitelendirilmeden önce daha yüksek bir frekans ile görüntülenmelidir. Genel bir kural olarak; mitral kapak aynı pencerede görüntülenen aort kökünden daha ince yapıda olmalıdır. Papiller kaslar, parasternal kısa eksen görüntülerde, yaklaşık olarak saat 4 (anterolateral) ve 8 (posteromedial) hizalarında görüntülenir. Mitral annulus'un iki boyutlu ekokardiyografik incelemesi; çap ölçümü ve kalsifikasyon açısından değerlendirme ile kısıtlıdır. Öte yandan, son yıllarda mitral annulus'un üç boyutlu görüntülemesi giderek önem kazanmaktadır.

Mitral darlıkta; iki boyutlu bulgular yaprakçıkların kısıtlı hareketi ve diyastolik kubbeleşmesidir. Normal bir mitral kapakta bağımsız iki yapı şeklinde izlenen anterior ve posterior yaprakçıklar parsiyel şekilde füzyona uğramıştır. Kapağın normal, hızlı ve bifazik hareketi değişmiştir ve kapak yalnızca kısmen ve tek bir birim halinde açılabilir. Anatomik olarak, anterior ve posterior yaprakçıklar

arasındaki kommissüral açıklık azalmıştır. Posterior yaprakçıkta hareket kısıtlılığı ve anterior yaprakçıkta “buz hokeyi sopası” görünümü izlenir. Bu değişiklikler, açıklığın kısıtlanmasına ve atriyumdan ventriküle diyastolik kan akışının bozulmasına yol açar. Bu durumun bir sonucu olarak, sol atriyum ile sol ventrikül arasında, holodiyastolik basınç gradiyenti izlenir. Stenotik açıklığın diyastolde maksimum açılmasını ve ventrikülün içerisine doğru kubbeleşmesini sağlayan da bu gradiyenttir.

Parasternal kısa eksen de, papiller kasların uç kısımlarının hemen üzerinde kapağın açılması izlenebilir. Bu eksenden, direkt planimetrik yöntemle maksimum diyastolik açılma alanı ölçülür. Mitral kapak alanını ölçmek için parasternal kısa-aks görüntüde açıklığın direkt planimetrisi önerilen yöntemdir. Optimal pozisyon, önce parasternal uzun aks görüntüsü elde edilerek ve mitral kapak açıklığını görüntü düzleminin merkezine yerleştirerek sağlanır. Daha sonra transducer 90° döndürülür ve kısa aks görüntü elde edilir. Ölçümler mitral yaprakçıkların ucundan elde edilir. Görüntü düzleminin uygunsuz oryantasyonu kapak karşısında oblik kesitler oluşturarak kapak alanının olduğundan fazla ölçülmesine neden olur. Bu durumda tipik balık ağzı görünümü bulunana kadar yukarı aşağı tarama yapılmalıdır. Kapak açıklığının köşelerindeki yoğun fibrozis ve kalsifikasyon kapak alanının olduğundan küçük ölçülmesine neden olur. Düşük kazanç ayarları ise kapak köşelerinde ayrılmaya ve kapak alanının olduğundan fazla ölçülmesine neden olur. Kommissürotomi uygulanmışsa planimetri zordur. Potansiyel problemlerin yanı sıra planimetri, ekokardiyografi ile mitral kapak alanını değerlendirmek için tercih edilen en uygun yöntemdir. Kazanç ayarları optimal olarak sağlandıktan sonra 3 boyutlu ekokardiyografi ile mitral kapak alanı planimetrik olarak daha da doğru ölçülebilir.(42)

1 cm²'nin altındaki mitral kapak alanı, ciddi darlık ile uyumludur. Mitral darlığın diğer ekokardiyografik bulguları arasında; kordal kısalma ve atriyal trombüs yer alır.

Doppler ekokardiyografi: Mitral darlığın ciddiyetini belirlemek için yardımcı çok sayıda doppler metodu vardır. Bunlar arasında; istirahat ve egzersiz ile kapakta meydana gelen gradiyent, basınç yarılanma zamanı ile elde edilen kapak alanı, proksimal akım konverjans metodu ile elde edilen kapak alanı, devamlılık denklemi ile ölçülen kapak alanı, istirahat ve egzersiz ile ölçülebilen tahmini pulmoner arter basıncı yer alır.

Diyastol sırasında mitral kapaktan sol ventriküle giren kanın velosite görüntüsü değerlendirilir. Kan akışı, dolumun erken (E) fazında en hızlıdır, mid-diyastolik conduit (iletim) fazında çok düşük seviyelere ulaşır, atrial kontraksiyon (A) sırasında tekrar hızlanır. Transmitral akım, apikal 4 boşluk görüntüden değerlendirilir. Örnekleme yeri, açık haldeki mitral kapağın uçları arasındaki boşluktur.

Mitral kapak alanı normal sınırlarda olduğu zaman, normal pik akım hızı 1 m/sn'nin altındadır. Transmitral akım değerlendirilerek, diyastolik fonksiyon ve kapak fonksiyonuna ait pek çok bilgi elde edilebilir. Transvalvüler zirve hızının 1 m/sn'den büyük olması MD'yi destekler. Ancak bu özgül değildir çünkü MD olmasa dahi taşikardi, artmış inotropi, MY ve VSD akım artışına yol açabilir.

Doppler hızının basınç gradiyentine çevrilmesinde Bernoulli denklemi kullanılır.

$$\text{Pik gradient (mmHg)} = 4 \times \text{pik hız}^2$$

Örneğin; 2 m/sn pik hız varlığında, 16 mmHg'lık bir pik gradient ortaya çıkar.

Transvalvüler ortalama gradiyenti (mitral akım trasesi ile değerlendirilir) darlık şiddetinin tahminini sağlar. Ortalama transmitral gradiyent ise, sürekli dalga (CW) doppler ile mitral E ve A dalgalarının altında kalan alanın ölçülmesi ile elde edilir. Ortalama gradiyentin 5 mmHg'den düşük olması hafif darlık için tipiktir. 5-10 mmHg olması orta dereceli darlığı, 10mmHg üzerinde olması ise ciddi MD'yi destekler.

MD ile sol atriyal boşalmasına olan direnç transvalvüler basınç gradientinde azalmayı uzatır. Basınç yarılanma süresi böylelikle artar. Basınç yarılanma zamanı; sol atrium ile sol ventrikül arasındaki başlangıç gradiyent değerinin yarısına düşmesi için gereken süredir. Basınç yarılanma zamanı hesaplanmasında mitral giriş E dalgası kullanılır. Doppler ışınının kan akımının yönüne paralel olması önemlidir. Ampirik olarak, 220 msn'lik bir basınç yarılanma zamanı, 1 cm² kapak alanına denk gelir. Basınç yarılanma zamanının kapak alanı ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir. (43, 44)

$$\text{Mitral kapak alanı (cm}^2\text{)} = 220/\text{basınç yarılanma zamanı}$$

Eğer hesaplama için bir yazılım paketi yoksa basınç yarılanma zamanı deselerasyon zamanının ölçülmesi ve 0,29 ile çarpılmasıyla bulunabilir. Eğer atriyal fibrilasyon varsa 5-10 ardışık atım elde edilir ve ortalaması alınır. Balon valvüloplastinin sonrasında olduğu gibi sol atriyum hemodinamiğinde hızlı değişiklikler varsa basınç yarılanma zamanı kullanılmamalıdır. Sinüs taşikardisi

varlığında da basınç yarılanma zamanı elde etmek zordur. Şiddetli aort yetmezliği de sol ventrikülü diyastolde doldurur ve basınç yarılanma zamanını azaltır ve mitral kapak alanının normalin üzerinde ölçülmesine yol açar.

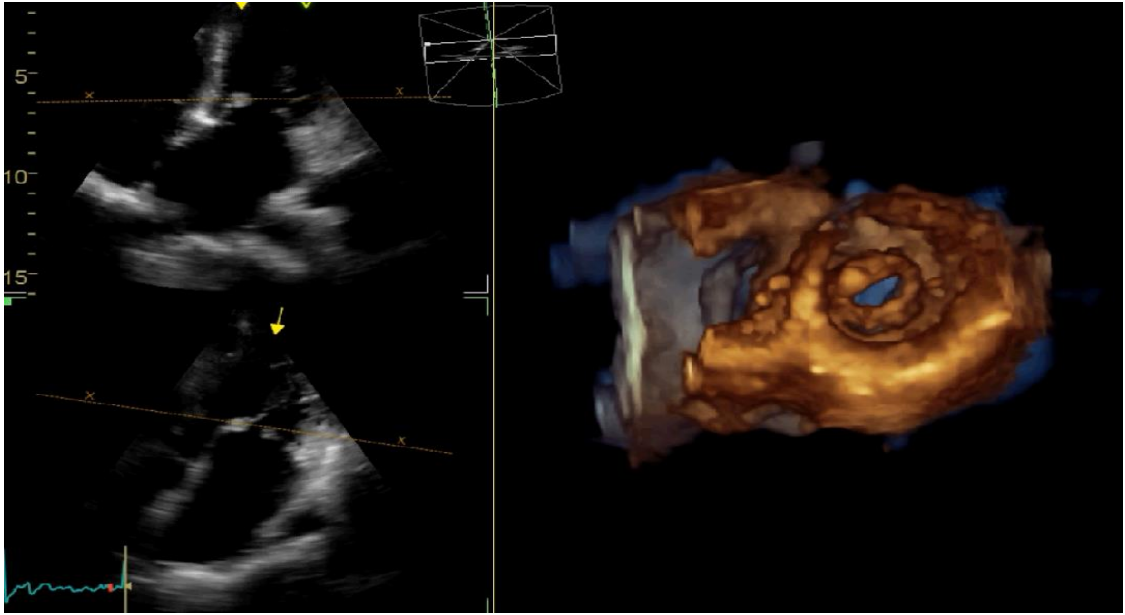
Mitral kapak alanı ölçümü için diğer bir yöntem ise süreklilik denklemidir. Bu denklemin ana prensibi bir siklus boyunca mitral kapaktan geçen kan hacminin atım volümüne eşit olmasıdır. Ancak bu yöntem zaman alıcıdır ve mitral yetersizlik ile aort yetersizliğinde kullanılamaz. Ayrıca kapak alanı hesaplamasında PISA yöntemi de kullanılabilir. Ancak klinik pratikte kullanımı azdır. (45)

Stres ekokardiyografi: İstirahatteki incelemeyle klinik bulgular ve semptomlar arasında uyumsuzluk varsa stres ekokardiyografi yardımcı olabilir. Egzersiz sırasında hastanın semptomları ortaya çıkabilir. Egzersiz sırasında transmitral gradientteki ve pulmoner basıncıdaki artışın ortaya konması, istirahat esnasındaki semptomları, mitral darlığın şiddeti ile uyumlu olmayan hastalarda, oldukça faydalıdır. Gradyent egzersiz sırasında (yatarak bisiklet) veya hemen sonrasında (yürüme bandı) değerlendirilebilir ve egzersiz ile pulmoner basıncın tahmini için triküspit yetmezlik hızı ölçümleri kullanılabilir. Egzersiz yapamayan hastalarda, kalp hızını arttırmak amacıyla dobutamin kullanılabilir. (46)

Transözofajiyal ekokardiyografi: Transtorasik ekokardiyografi suboptimal ve verileri yetersiz ise, sol atriyal trombüs varlığını dışlamak için veya valvüloplasti öncesinde MY'yi ayrıntılı değerlendirmek için transözofajiyal ekokardiyografi kullanılabilir. TTE verileri yeterli ise endike değildir.

Üç boyutlu ekokardiyografi: Mitral kapak alanı ölçümü için güvenilir, yeni, ileri bir yöntemdir. Mitral kapağın anatomisinin ve fonksiyonunun daha iyi anlaşılmasını sağlamıştır. Üç boyutlu ekokardiyografi öncesi yöntemlerde, mitral

kapak düzlemsel olarak kabul edilmekteydi. Oysa ki mitral kapak hiperbolik-parabolik at eyeri şeklindedir. Bu nedenle 3BE ile mitral kapak uçlarının düzeyinden geçmesi gereken düzlemle ilgili ölçüm hatalarından kaçınılır ve planimetrik ölçümler için gereken zaman gereksinimi azalır. Kardiyak kateterizasyon sonucu elde edilen MKA değerleri referans alındığında, iki boyutlu ekokardiyografi ile planimetre, PHT, PISA ve gorlin yöntemleri ile üç boyutlu ekokardiyografik yöntemlerin karşılaştırıldığı çalışmalarda en doğru sonuçlar üç boyut ile sağlanmıştır. (Şekil 2 ve 3) Gerçek zamanlı üç boyutlu ekokardiyografi teknolojisinin bulunması ile mitral kapağın sol atriyal ve sol ventriküler yüzünden görülmesi mümkün olmuştur. Böylece operasyon şartlarına benzer görüntüler elde edilebilmiştir. Balon valvüloplasti veya cerrahi sırasında üç boyutlu transözefajial ekokardiyografi de çok önemli avantajlar sağlamaktadır. (46, 47)



Şekil 2. 3B ekokardiyografi ile alınan mitral kapak açılımı görüntüsü 1

2.1.7. Tedavi

Tıbbi Tedavi: MD hastalarında medikal tedavinin yeri; semptomların azaltılması ve eşlik eden hastalıkların tedavisi ile sınırlıdır.

Asemptomatik ve hafif MD hastalarında özgül bir tedaviye gerek yoktur. Rekürren romatizmal ateş önlemesine dair önerilerde bulunulmalıdır. Romatizmal mitral darlık hastalarında, infektif endokardit için antibiyotik profilaksisine gerek yoktur.

Sadece efor dispnesi gibi hafif semptomları olan hafif MD hastalarında tuz kısıtlaması ile sol atriyal basınç azaltılır. Ortopne, paroksizmal noktürnal dispne gibi pulmoner vasküler konjesyon bulguları olan hastalarda, diyetle tuz kısıtlaması ve diüretik tedavi faydalıdır. (24) MD'nin ilerleyen evrelerinde, sağ kalp yetmezliğine bağlı hepatik konjesyon ve periferik ödem meydana gelebilir. Bu durumların tedavisinde de kıvrım diüretikleri faydalıdır (25). Beta-blokörler ve negatif kronotropik etkili kalsiyum kanal blokörleri, AF'li veya sinüs ritmindeki hastalarda, istirahatle kalp hızını ve debisini düşürerek transmitral gradienti, pulmoner venöz basıncı ve ortalama pulmoner arter basıncını azaltarak dispneyi rahatlatır. MD'lı hastalarda digoksin, eşlik eden sol ve/veya sağ ventrikül sistolik disfonksiyonu varlığında faydalı olabilir. Digoksin aynı zamanda, AF'de görülen yüksek ventrikül hızının kontrolünde de faydalıdır; ancak birinci basamak ilaç olarak düşünülmemelidir. Gradiyenti arttıracak ve semptomları tetikleyecek arteriyel vazodilatörlerden kaçınılmalıdır.

Atriyal fibrilasyon, MD hastalarında sık görülür ve semptomların en önemli tetikleyicisidir. Hız kontrolü diyastolik doluş zamanını arttırmak için önemlidir.

MD'li hastalarda hız kontrolü, sıklıkla ritm kontrolüne tercih edilir. β -blokörler ve dijitaler hız kontrolü için tercih edilmesi gereken ajanlardır.

Hemodinamik olarak stabil olmayan hastalarda, acil olarak elektriksel kardiyoversiyon gerçekleştirilmelidir. Hemodinamik olarak stabil olan hastalarda antiaritmik ilaç tedavisi ile de sinüs ritmi sağlanabilir. Elektif ritm kontrolü kararı hastanın yaşına, semptomlarına, sol atriyum boyutuna, AF süresine ve trombüs varlığına göre değerlendirilmelidir. MD progrese oldukça sinus ritminin idamesi zorlaşır. Uzun dönem etkinliği darlığın düzeltilmesine bağlıdır. Bu nedenle bazı yazarlar, sinus ritmine dönüşü sağlayacağı gerekçesiyle, MD hastalarında yeni gelişmiş AF varlığında perkütan mitral balon valvüloplasti önermektedir. Seçilmiş MD hastalarında, AF'ye yönelik kateter ablasyon denenebilir. Hasta ciddi mitral darlık nedeniyle mitral kapak operasyonuna yönlendirilecekse, eş zamanlı cerrahi AF ablasyonu da uygulanabilir. (48)

Emboli mitral darlığının en ciddi komplikasyonudur. Hastaların yaklaşık %20'sinde embolik olaylar gelişebilir. Yaş ve atriyal fibrilasyon ile sıklığı artar. MD hastalarında, aşağıdaki durumların en az birinin olması halinde, antikoagülasyon uygulanmalıdır:

- Atrial fibrilasyon (paroksizmal, persistan veya kalıcı)
- Geçirilmiş embolik hadise
- Sol atriyal trombüs varlığı

Doğru zamanlanmış bir perkütan mitral kapak girişimi de gerek AF'si olan, gerekse olmayan hastalarda tromboembolik riskin azaltılmasında yardımcı olur.

Öte yandan, sol atrium çapı >55 mm olan mitral darlık hastalarında, eşlik eden başka endikasyon yoksa, antikoagülan tedavi önerilmez. Normal sinus ritmindeki MD hastalarında, TTE'de sol atriyal büyüme veya TEE'de spontan ekokardiyografik kontrast (SEK) varlığında antikoagülan tedavi verilmesi ise tartışmalıdır.

Antikoagülasyonun varfarin ile sağlanması önerilir. Hedef INR 2,5-3,5'tir. Dabigatran gibi yeni oral antikoagülan ilaçların çalışmalarında ciddi mitral kapak hastalığı olan hastaların dışlanması sebebiyle, MD'de bu ilaçların kullanımından kaçınılmalıdır. (49, 50)

MD'da mortalite, semptomlar ilerledikçe dramatik olarak artar. Eğer fonksiyonel kapasite sınıf 2 veya daha fazla ise hastalara cerrahi veya perkütan tedavi önerilir. Asemptomatik hastalarda ise orta veya ciddi mitral darlığına ek pulmoner hipertansiyon bulgusu var ise perkütan tedavi değerlendirilmelidir. Asemptomatik hastalarda pulmoner hipertansiyon yok ise darlığa müdahale önerilmez. Bu durumun istisnaları ciddi MD olan gebe kadınlar ve antikoagülasyona rağmen tekrarlayan embolik olay öyküleri olan hastalardır. Rekürren emboli öyküleri olan hastalarda ön planda cerrahi girişim düşünülmeli ve eş zamanlı sol atriyal apendiks bağlanması önerilmektedir.

Perkütan mitral balon valvüloplasti (PMBV): Kapak morfolojisi uygun, ciddi veya orta MD olan semptomatik hastalar için PMBV tedavi seçeneğidir.

Teknik balon uçlu kataterin sol atriyum içine transseptal delikten geçerek mitral kapağa yerleştirilmesini ve beklenen sonuç elde edilene kadar giderek arttırılan çap ile şişirilip indirilmesini içerir.

Perkütan valvuloplasti adayı olarak hastaların seçilmesi için ekokardiyografik skor geliştirilmiştir. Wilkins skorunda kapak ile ilgili mobilite, subvalvüler kalınlaşma, yaprakçık kalınlığı ve kalsifikasyonu içeren dört özellik değerlendirilir. Her özelliğe 0-4 arasında puan verilir. Skorun 11 üzerinde saptanması kötü sonuç ile ilişkilidir. Yüksek skorlu hastalarda cerrahi tercih edilmelidir. Balon valvüloplastinin optimal sonuçları ise skor 8 ve altında ise sağlanır. PMBV’de komisürlerin ayrılması ile kapak alanında yaklaşık 1 cm² artış sağlanır. Kapak alanı genellikle iki katına yükselir, ortalama transmitral gradiyentte ise % 50-60 azalma olur. İşlem MY ciddiyetini bir derece arttırabilir. Bu nedenle üçüncü derece ve üzerindeki MY’si olan hastalarda ve emboli riski nedeniyle sol atriyal-apendiks trombüsü olan hastalarda PMBV kontraendikedir. Ciddi triküspit yetmezliği ve ciddi pulmoner hipertansiyon ise göreceli kontraendikasyonlardır. Çünkü ciddi triküspit yetmezliğinin ve pulmoner hipertansiyonun gerileme ihtimali düşüktür. Eğer pulmoner arter basıncı düşmezse işleme bağlı atriyal septal defekt nedeniyle sağdan sola şant gelişebilir.

Ekokardiyografi işlem sonrası erken komplikasyonların belirlenmesinde yararlıdır. Mitral yetersizlik artış oranı yaklaşık %3-8’dir. Ancak ekokardiyografinin işlem sonrası kapak yetmezliği ciddiyetini belirleyiciliği azdır. Transözofajiyal ekokardiyografinin valvüloplastisi öncesi ve sonrasında kritik rolü vardır. İşlem öncesi sol atriyal-apendiks trombüs ekartasyonu yapılmalıdır. Eğer trombüs mevcut ise valvüloplastiden önce en az bir ay antikoagülasyon sağlanmalıdır. TÖE balon pozisyonuna kılavuzluk etmek için de yararlıdır. Her inflasyondan sonra mitral

yetersizlik ve gradiyent derecesinin değerlendirilmesi önerilmektedir. Basınç yarılanma zamanı işlemiden 24-48 saat sonrasına kadar güvenilir değildir.

Cerrahi Tedavi: Ciddi subvalvüler kalınlaşma ve kapak kalsifikasyonu, valvüloplasti yerine cerrahi seçeneğinin tercih edilmesine neden olur. Ayrıca diğer kapaklarda eşlik eden ve tedavi gerektiren patoloji varlığı da cerrahi girişimi destekler.

Balon valvüloplasti veya mitral darlık operasyonları yapılan hastalara tercihen 72 saat sonra bazal ekokardiyografi yapılmalıdır. Atrial fibrilasyon öyküsü olan hastalarda varfarin işlemiden sonraki 2-3. günlerde başlanmalıdır. Klinik takip muayeneleri semptomlara göre en az yılda bir olacak şekilde yapılmalıdır. (4)

2.2. İki ve Üç Boyutlu Benek Takibi Ekokardiyografi

Ekokardiyografinin en önemli amaçlarından biri sol ventrikül sistolik fonksiyonunu belirlemektir. Bu amacı gerçekleştirmek için yıllar boyunca bir çok ekokardiyografik parametre geliştirilmiştir. Bu parametreler arasında sol ventrikül için görsel tahmin veya Modifiye Simpson yöntemi ile belirlenen ejeksiyon fraksiyonu, en sağlam ve klinik olarak en uygun parametreler olarak görülmektedir. Bununla birlikte bu parametrelerin ezici klinik faydalarına rağmen bazı kısıtlamaları vardır. Birincisi, miyokardiyal kontraktil fonksiyonunun sadece dolaylı bir tahminini sağlar ve doğrudan ölçmezler. İkincisi, yüklenme koşulları, kalp hızı vs gibi birçok faktör tarafından kolayca etkilenirler. Üçüncüsü ve en önemlisi bu yöntemler kasılma fonksiyonundaki ince değişiklikleri saptamaya yetecek kadar hassas değildirler. Dolayısıyla çeşitli klinik durumlarda önemli klinik ve prognostik etkilere sahip subklinik miyokart hasarını tespit edemezler. Strain görüntüleme yada daha uygun

şeklide ‘miyokardiyal deformasyon görüntüleme’ olarak adlandırılan yöntem miyokardiyal kasılma derecesini doğrudan ölçmek ve subklinik olarak erken miyokart hasarlarını tespit etmek için yeni bir araç olarak sunulmaktadır. (51) Genel olarak ejeksiyon fraksiyonu pompa fonksiyonunu, strain ise doğrudan miyokardın kontraktilesini hesaplar. Gerinme (strain) miyokart segmentinin uzunluğundaki yüzde değişimdir ve % ile gösterilir. Gerinme oranı (strain rate) ise birim zamandaki değişim yüzdesidir ve %/sn ile gösterilir. Negatif strain lifin kısalmasını, pozitif strain ise lifin uzamasını gösterir. Yani miyokart sistol süresince ne kadar kısalır ise o kadar negatif strain değeri hesaplanır. Mutlak değeri o kadar yüksek olur. (52)

Miyokardiyal strain görüntüleme başlangıçta doppler hız görüntülemesinin bir uzantısı olarak geliştirilmiştir. Ancak doppler incelemenin açı bağımlılığı vardır ve bu yöntem ile sadece uzunlamasına suş (strain) ölçülebilir. Diğer deformasyon birleşenleri hakkında ise çok az bilgi verebilir. Oysaki miyokard kardiyak döngü sırasında karmaşık çok boyutlu bir yer değişimine yani deformasyona uğrar. Bununla birlikte basitlik için ekokardiyografi ile miyokart deformasyonu üç temel suş şeklinde tanımlanabilir = Uzunlamasına, radyal ve çevresel. Uzunlamasına suş miyokardın uzun eksenli boyunca kısalmasını, çevresel suş kavite çevresindeki azalmayı, radyal suş yarıçap boyunca miyokart çeperinin kalınlaşmasını gösterir. 2004 yılında geliştirilen benek takibi ekokardiyografi (BTE-STE) açı bağımlı olmayan dolayısıyla daha kapsamlı miyokart deformasyon değerlendirmesine olanak sağlayan gri ölçekli bir tekniktir. Doku tarafından ultrason ışınının saçılımı sonrası oluşan gri parlak benek artefaktları çerçeve çerçeve takip edilir ve mutlak farklar algoritması kullanılarak suşlar hesaplanır. BTE’de gri ölçekli görüntüler kullanıldığı için doppler bazlı suştan farklı olarak iki boyutlu suş olarak tanımlanır. Uzunlamasına suş uzun eksenli apikal görüntülerden hesaplanırken, radyal ve

çevresel suşlar kısa eksenli görüntülerden hesaplanır. Sistolde miyokart uzunluğu kısaldığı ve kaviteyi daralttığı için uzunlamasına ve çevresel suşlar negatif, kalınlaştığı için radyal suş pozitifdir. Suşlar global veya segmental olarak hesaplanabilir. Kasılma ve gevşemeye ek olarak sol ventrikül ayrıca uzun ekseninde etrafında dönmeye devam eder. Apekten bakıldığında, apeks sistol sırasında saat yönünün tersi yönünde dönmekte iken; taban-bazal saat yönünde dönmektedir. Apikal rotasyon sistolde pozitif, bazal rotasyon ise negatiftir. Apikal rotasyon mutlak değeri mitral kapağın çekme etkisi nedeniyle bazal rotasyondan daha büyüktür. Diyastolde ise tam tersi dönüşler olur ve bu dönüş hareketi emme kuvvetini artırır. Sistol sırasında bu farklı dönüş yönleri bir bükülme hareketi oluşturur ve pompa fonksiyonunu destekler. Spiral (twist) apikal rotasyondan bazal rotasyon çıkarılarak hesaplanır. Birimi derece (°)dir. Burulma (torsiyon) ise twistin sol ventrikül uzunluğuna bölünmesi ile hesaplanır. Yani uzunluk başına twist miktarını gösterir. Birimi derece/cm (°/cm)dir. (51-53)

Subendokardiyal lifler uzunlamasına suşu; ortamiyokardiyal ve subepikardiyal lifler ise çevresel, radyal suşu ve rotasyonu belirler. Kardiyak patolojilerin çoğu örneğin koroner arter hastalığı, kanser kardiyotoksitesi, ciddi aort yetersizliği, ciddi mitral yetersizliği, obezite, diyabetes mellitus vs öncelikle subendokardiyal etkiler, ilerledikçe transmural hale gelir. Bu nedenle miyokart hasarında öncelikle uzunlamasına suş etkilenir. Çevresel ve radyal suşlar ise ilerleyen süreçte etkilenir. Yeterli miyokart hasarı ile pompa fonksiyonu bozulmaya başlar ve ancak o zaman konvansiyonel ekokardiyografik parametreler etkilenir. Subklinik miyokart hasarının tanısı için BTE, bu nedenle önemlidir. Özellikle uzunlamasına suş erken tanı için daha duyarlıdır. (51) Global uzunlamasına suş konvansiyonel ekokardiyografik parametrelerden üstündür. Farklı yazılımlardaki farklı algoritmalar

nedeniyle standardizasyon verileri halen tam olarak netleşmemiştir. Ancak test-tekrar test, gözlemciler içi ve gözlemciler arası ölçüm değişkenliklerinin kabul edilebilir olduğu çeşitli çalışmalar ile kanıtlanmıştır. (54, 55) Miyokardiyal katmanlar arasında yapılan karşılaştırmalarda ise bir yaklaşımın diğerine üstünlüğü kanıtlanmamıştır. Özellikle skarlı veya farklı geometrik yapıda olan ventriküler orta duvar ve subendokardiyal longitudinal strain ölçümlerini karşılaştıran oldukça yeni bir çalışmada katman ölçümlerinin hiçbirinin birbirinden üstün olmadığı gösterilmiştir.(56) Yinede ölçümlerin farklılık gösterdiği unutulmamalı ve birbirlerinin yerine kullanılmamalıdır. Yapılan ölçümün endokardiyal, ortamiyokardiyal, epikardiyal veya tüm duvar olduğu belirtilmelidir. Eğer katman özellikle belirtilmemiş ise ölçümün tüm duvar olduğu düşünülmelidir.(57) Global longitudinal suş aksine sol ventrikül segmental ölçümleri ise cihazlar arasında belirgin olarak değişmektedir. Segmental strain de ek bilgiler sağlar ancak tekrarlanabilirliği düşüktür. Bu değişkenlikler %10 üzerindedir yani kabul edilebilir değildir. Sonuç olarak global longitudinal strain tanısal, prognostik, uygulanabilir ve tekrarlanabilirliği yüksektir. Çeşitli strain parametreleri içinde en güçlüsüdür.(54)

Sol ventrikül sistolik disfonksiyonu gibi sağ ventrikül sistolik disfonksiyonu da birçok kardiyovasküler hastalığın bağımsız prognostik belirtecidir. Sağ ventrikül karmaşık bir anatomiye ve farklı sistolik harekete sahiptir. Ayrıca sternumun hemen altındaki yüzeysel yeri ekokardiyografik değerlendirmede başka bir engeldir. Bu nedenle sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu tayini için altın standart yöntem kardiyak Magnetik rezonans inceleme (MRI) dir. Sağ ventrikül sistolik fonksiyonunun görsel değerlendirmesi rutin klinik ekokardiyografik uygulamalarda en sık kullanılan yöntemdir. Tüm araştırmacılar ve uygulayıcılar sağ ventrikül sistolik fonksiyonu için tek bir objektif parametre olmadığı konusunda hemfikirdir. Sağ ventrikül fraksiyonel

alan değişimi (RV FAC), TAPSE, triküspit S' hızı ve sağ ventrikül miyokardiyal performans indeksi (RV Tei indeksi) yaygın olarak kullanılan parametrelerdir. Sağ ventrikül straini bu parametrelerin aksine aktif hareketleri pasif hareketlerden ayırt edebilir ve intrinsik miyokart kontraksiyonunu doğrudan tespit edebilir. Sağ ventrikül duvarı yüzeysel ve derin kas katmanlarından oluşur. Yüzeysel kas lifleri az miktardadır ve az bir kısmı çevresel yerleşimlidir. Derin kaslar ise uzunlamasına yerleşmiştir ve sistolik fonksiyonunun %80'ini oluşturur. Bu nedenle sağ ventrikül uzunlamasına straini sağ ventrikül sistolik fonksiyonunun en iyi belirtecidir. Sağ ventrikül strain analizinde RVGLS serbest duvar ve interventriküler septum straini olarak iki tip uzunlamasına strain vardır. RVGLS total ise bu iki strain değerini de içerir. Yine sol ventrikül gibi olduğu gibi sağ ventrikül için de referans strain değerleri netleşmemiştir. Ancak son çalışmalar sağ ventrikül strain sonuçlarının kardiyak MR ile iyi korele olduğunu ve gözlemciler içi-arası, test-tekrar test tekrarlanabilirliğinin de kabul edilebilir olduğunu kanıtlamıştır.(58, 59)

Deformasyon miktarının tespiti için referans noktası olmalıdır. Bu referans genellikle end-diastoldür. Çoğu yazılım tarafından otomatik olarak mitral kapak kapanmadan hemen öncesi yani EKG de R tepe noktası end-diastol olarak belirlenir. EKG morfolojisi normal, ileti gecikmesi vs yok ise end-diastolün bu şekilde belirlenmesi güvenilirdir.(60) Bir strain çizgisinde sistol sonundaki değer 'end-sistolik strain'dir. Miyokart deformasyonunun tanımlanması için varsayılan parametre budur. Tüm sistoldeki tepe değer 'pik sistolik strain', pozitif tepe değer ise 'pozitif pik sistolik strain' olarak adlandırılır. Tüm döngüdeki en tepe değer ise genelde sistolden sonradır ve 'post-sistolik strain' olarak adlandırılır. (53)

Özetle; BTE öncesi ejeksiyon fraksiyonu en güvenilir parametre idi. Ancak EF kontraksiyonu doğrudan ölçmez, dolaylı olarak pompa fonksiyonunu tahmin

eder. Yükleme, kalp hızı vs durumlarından kolaylıkla etkilenir. Ve kasılma fonksiyonundaki ince değişiklikleri saptayacak kadar hassas değildir. TDI; pasif çekme etkisine maruz kalır, açı bağımlıdır ve yüksek kare hızı gerektirir. Kardiyak MR'ye ise her zaman ulaşamaz, yatak başı yapılamaz, pahalıdır ve işlem süresi uzundur. BTE ise yatak başı yapılabilir olması, aktif kontraksiyonu doğrudan ölçmesi, subklinik miyokart hasarını erken dönemde saptamaya olanak sağlaması, açıdan bağımsız çok boyutlu veri sağlaması ve kısa süreli olması nedeniyle konvansiyonel yöntemlerden belirgin olarak üstündür. Ayrıca tekrarlanabilir olduğu birçok çalışma ile kanıtlanmıştır. Ancak iki boyutlu BTE'nin en önemli kısıtlılığı ardışık üçer farklı döngülerde alınan apikal dört, üç ve iki odalı görünümüler üzerinden geometrik varsayımlar ile ölçüm yapıyor olmasıdır. Bu durum geometrik ventrikül patolojilerinde (anevrizma, dilate ventrikül, sigmoid septum vs) yanlış sonuçlar elde edilmesine neden olabilir. Bu nedenle son yıllarda ön plana çıkan gerçek zamanlı üç boyutlu benek takibi ekokardiyografinin iki boyutlu BTE'ye olan avantajları kanıtlanmıştır. Üç boyutlu ekokardiyografi tek pencereden alınan tek kardiyak döngü ile dahi düzlem dışı fenomenin üstesinden gelebilir. Foreshortening hatalarına karşı daha az duyarlıdır ve işlem süresi çok daha kısadır. (51, 52, 61, 62)

3. ÇALIŞMANIN AMACI

MD ile indüklenen hemodinamik koşullar SoV'de basınç ve hacim yüklenmesine neden olmamakla birlikte, bazı çalışmalarda MD'lı hastalarda SoV sistolik fonksiyonunda subklinik bozukluk olabileceği bildirilmiştir. Ancak bu çalışmaların çoğu ciddi MD hastaları üzerinde yoğunlaşmıştır. Ayrıca MD ileri evrelerinde SaV sistolik fonksiyonunun bozulduğu bilinmektedir. Ancak MD'ın önceki evrelerinde SoV ve SaV sistolik fonksiyonu tam olarak anlaşılamamıştır. Dahası, önceki çalışmalar ya iki boyutlu ekokardiyografik veya anjiyografik ölçümlere dayanmaktadır.(12-14) 3B-BTE, ilgilenilen bölgeyi izlemek için 3B veri setlerini kullanan, böylece teknik sorunları azaltarak daha tatmin edici ölçümlere daha kısa sürede ulaşmayı sağlayan yeni bir yöntemdir.

Bu nedenle hafif-orta MD hastaları için 3B-BTE tekniğinin uygulanması, MD hastalarının erken evrelerinde SoV ve SaV sistolik fonksiyonunu daha doğru bir şekilde aydınlatılabilir.

Bu çalışmada, hafif-orta MD hastalarında subklinik SaV ve SoV sistolik disfonksiyonu, 3B-BTE ile tespit edilebilir hipotezini desteklemek amacı ile; 3B-BTE yöntemini kullanarak hafif-orta MD hastalarının rotasyonel kinetiğinin yanı sıra miyokard deformasyonunu analiz etmeyi amaçladık.

4. GEREÇ VE YÖNTEMLER

4.1. Etik Kurul Onayı

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır.

4.2. Çalışma Tasarımı

Bu çalışma prospektif kohort olarak planlanmıştır. Orta ve hafif mitral darlık ile takipli hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalar öncelikle çalışma hakkında bilgilendirilmiş ve gönüllü olmayı kabul edenler çalışmaya alınmıştır. Çalışmaya alınan hastaların klinik takibinde yapılması gereken ekokardiyografik inceleme, hastalara kolaylık sağlanarak planlanmıştır. Hastaların güncel bilimsel bilgi birikimi dahilinde tetkik ve tedavi için yapılan işlemlerine ve tedavi modalitelerine hiçbir şekilde müdahale edilmemiştir.

4.3. Hasta Seçimi

Çalışmamıza Ocak 2017-Ocak 2019 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Polikliniklerine başvuran, rutin ekokardiyografi kontrolü planlanmış, 18 yaş ve üzerinde, hafif mitral darlık tanılı 20 hasta ve orta mitral darlık tanılı 20 hasta ile karakteristik özellikleri eşleştirilmiş sağlıklı 20 gönüllü olmak üzere toplam 60 hasta dahil edildi. Tüm hastalar sinüs ritminde ve New York Kalp birliği (NYHA) fonksiyonel kapasite sınıf I veya II'deydiler. Hafif MD grubuna

MKA 1,5-2 cm², ortalama transmitral gradient <5 mmHg, tahmini sistolik PAB <30mmHg, NYHA sınıf 1-2 olan hastalar alındı. Orta MD grubuna ise MKA 1-1,5 cm², tahmini sistolik PAB <50mmHg, ortalama transmitral gradient <10 mmHg ve NYHA sınıf 1-2 olan hastalar alındı. Çalışmaya dahil olan tüm hastalar yazılı onam verdiler.

Çalışmaya;

- Katılıma onam vermeyen,
- Modifiye Simpson yöntemi ile 2B ekokardiyografi'de Ejeksiyon fraksiyonu <%60 olan,
- NYHA sınıf 3-4 semptomu olan,
- Orta-ciddi diğer kalp kapak hastalıkları olan (MY,AD,AY,TD,TY),
- Protez kapak hastalığı olan,
- Geçirilmiş kardiyak operasyon öyküsü olan,
- Koroner arter hastalığı veya şüphesi olan,
- Diyabetes Mellitus, Hipertansiyon, Kronik Böbrek Hastalığı, Kronik obstruktif akciğer hastalığı, Astım, Pulmoner emboli öyküsü veya tanısı olan,
- Gebe olan,
- Atrial Fibrilasyonu veya düzensiz kalp hızı olan,
- Dekompanze kalp yetmezliği bulguları olan,
- İleti gecikmesi veya dal bloğu olan,
- ICD veya pacemakerı olan,
- 2 saat sol lateral pozisyonda yatamayan veya kötü akustik penceresi olan hastalar dahil edilmedi.

4.4. Ekokardiyografik Değerlendirme

4.4.1. Mitral Kapağın Değerlendirilmesi ve Konvansiyonel Ölçümler

Hastaların istirahat esnasındaki ekokardiyografik değerlendirmeleri aynı kardiyolog tarafından General Electrics Vivid E95 cihazı 2D M5Sc-D probu ile, Amerikan Ekokardiyografi Derneği'nin kılavuzlarınca belirlenen şekilde gerçekleştirildi. Ekokardiyografi sırasında hastalara EKG monitorizasyonu uygulandı. Ekokardiyografik görüntüler, hasta sol supin ve sırt üstü pozisyonda yatar iken ekspiryum sonunda üç kardiyak döngü içerecek şekilde kaydedildi. Parasternal uzun aks, parasternal kısa aks, apikal dört boşluk, apikal üç boşluk, apikal iki boşluk ve subkostal yaklaşımlarla iki boyutlu ekokardiyografik görüntüler alındı.

Hastaların parasternal uzun eksen M-mod görüntüleri kullanılarak, istirahat halindeki sol atrium, septum ve posterior duvar kalınlıkları, sol ventrikül sistol sonu ve diyastol sonu çapları ölçüldü. Apikal dört ve iki boşluk görüntülerden Modifiye Simpson yöntemi ile ejeksiyon fraksiyonu hesaplandı. Apikal dört boşluk penceresinde PW (pulse wave) doppler imleci mitral kapak yaprakları arasında olacak şekilde yerleştirilerek; E dalgası, A dalgası, E/A oranı ölçüldü.

Sağ atriyum bazal ve sağ ventrikül bazal, orta ve uzunlamasına çapları apikal dört boşluk pencereden ölçüldü. Sağ ventrikül fraksiyonel alan kısalması-değişimi, diyastol sonu alandan sistol sonu alanın sayısal değerinin çıkartılıp, bulunan değer diyastol sonu alana oranının, yüz ile çarpılmasıyla elde edildi. Apikal 4 boşluk görüntüler kullanılarak, triküspid yetmezlik akımı üzerinden, CW Doppler vasıtasıyla, modifiye Bernoulli denklemine göre sistolik pulmoner arter basınçları

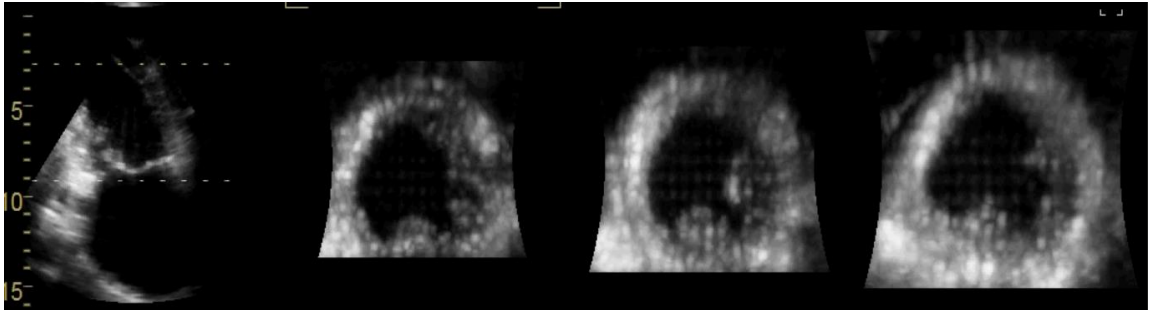
hesaplandı. (Sistolik pulmoner arter basıncı= $4 V^2$ + sağ atrium basıncı, Bu formülde; V değeri, CW Doppler vasıtasıyla alınan triküspid yetmezliğinin pik hızıdır. Sağ atrium basıncı ise, subkostal görüntüler kullanılarak vena cava inferior'un (VCI) genişliği ve solunumsal değişkenliği değerlendirilerek tahmin edildi.) Tüm iki boyutlu ölçümler, hastalar sinus ritminde olduğundan ardışık 3 ölçümün ortalaması alınarak gerçekleştirildi.

Parasternal kısa eksen görüntüler kaydedildikten sonra, mitral yaprakçıkların uç kısımlarından ölçüm yapılmaya dikkat edilerek, mid-diyastolde açıklık en geniş iken planimetrik mitral kapak alanı ölçümleri gerçekleştirildi. Apikal 4 boşluk görüntüler kullanılarak, CW (sürekli akım) Doppler ile, imleç kapağa yerleştirilerek diyastolik akım trasesi elde edildi ve bu trase taranarak ortalama ve maksimum mitral kapak gradientleri saptandı. Tüm ölçümler ardışık 3 ölçümün ortalaması alınarak gerçekleştirildi.(45, 63-68)

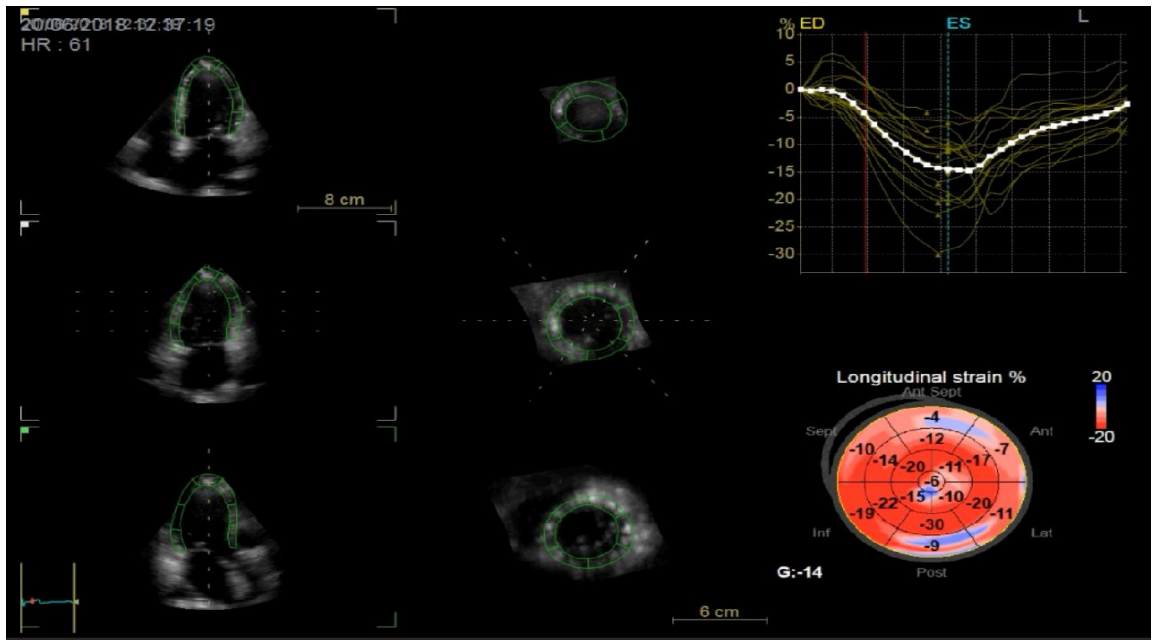
4.4.2. Üç Boyutlu Benek Takibi Ekokardiyografik Değerlendirme

Üç boyutlu görüntüleme için GE Vivid E95 4V-D Probu ile inceleme yapıldı. Tüm sol ventrikülün piramidal tarama hacmine dahil edilmesini sağlamak amacıyla, tek bir ekspiryumda nefes tutma sırasında geniş açılı tam hacimli mod kullanıldı. Uygun görüntü kalitesinde veri setlerini elde etmek için ard arda 4-6 vuruşlu görüntü kesileri (multi-beat) kaydedildi. (Şekil 4) Üç boyutlu görüntüler için kare hızları 22 ± 4 kare/sn idi. Alınan EKG bağlı görüntüler analiz için çevrimdışı EchoPac istasyonuna aktarıldı. Yazılım tarafından öncelikle papiller kasların da dahil olduğu sol ventrikül uzun ekseninin endokardiyal sınırı belirlendi. Konturler manuel olarak

optimize edildi. Ve yazılım tarafından kardiyak siklusun dinamik dökümü sağlandı. Son olarak 16 segmentli model kullanılarak global uzunlamasına strain zaman eğrileri ile burulma miktarları elde edildi. (Şekil 5) 2 ve üzerindeki segmenti takip edilemeyen izleme kalitesi kötü olan görüntüler çalışma dışı bırakıldı.

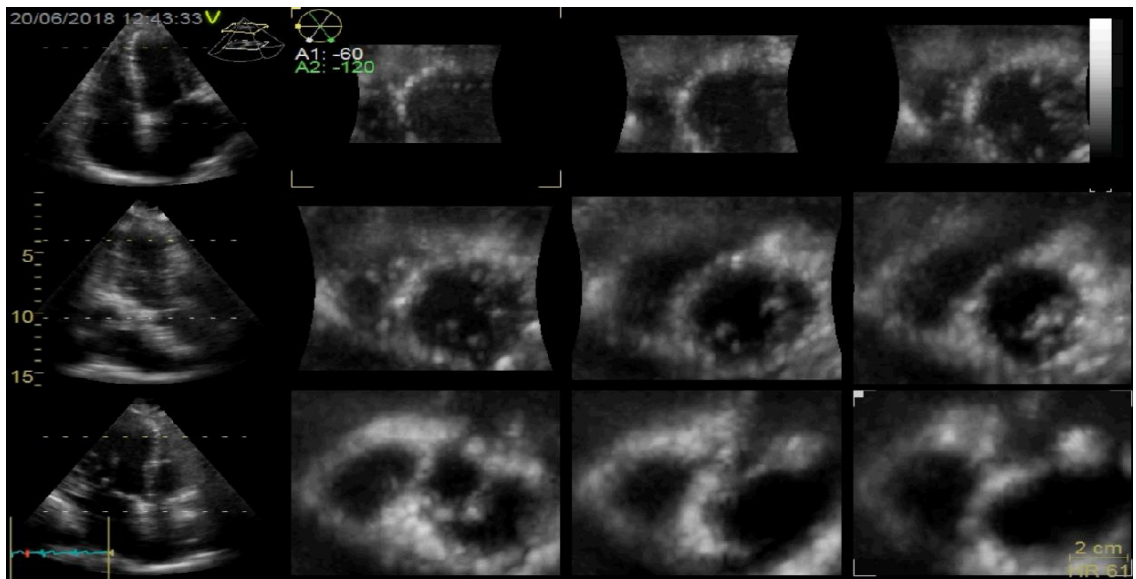


Şekil 4. Tek ekspiryum sonunda, uygun kare hızı amacı ile gerçek zamanlı 3B ekokardiyografide art arda 4-6 vuruş (multi-beat) ile alınan sol ventrikül kesiti

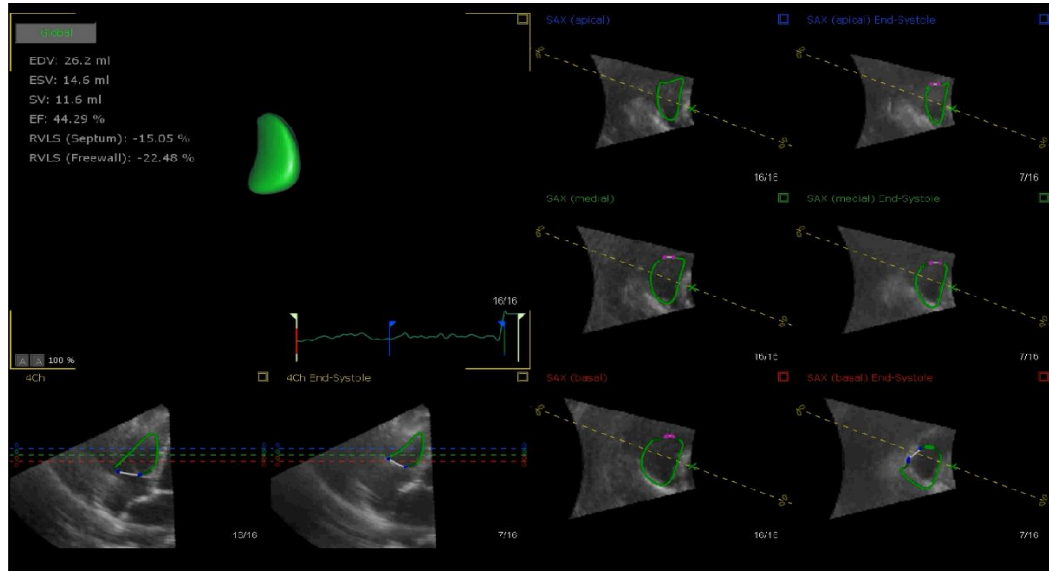


Şekil 5. 3B ekokardiyografi ile sağlanan veri setinin sol ventrikül GUS analizi

Sağ ventrikül için öncelikle ideal modifiye apikal dört boşluk görünümü çıkarıldı. Görüntü merkezinin triküspit kapak, tepe noktası sağ ventrikül apeksi olan ve yatay düzlemin triküspit kapağa paralel olduğu sağ ventrikül odaklı apikal dört boşluk görünümüydü. Ardından tek ekspiryum sırasında nefes tutma ile EKG bağlı sağ ventrikül odaklı üç boyutlu 4-6 vuruşlu veri setleri elde edildi. Yarımay şeklinde sol ventrikülü saran sağ ventrikül duvarının tamamının görüntüye dahil edilmesine dikkat edildi. (Şekil 6) Ortalama kare hızı 19 ± 5 kare/sn'idi. Veriler çevrimdışı analiz için aynı istasyona aktarıldı. Analizin yönlendirmesi ile manuel olarak altı lokalize nokta uygun olarak belirlendi. Lateral duvarı görüntü dışında kalan sol ventrikül apeksi ile mitral kapak, sağ ventrikül apeksi ile triküspit kapak, iki nokta ile aort kapak hizası ve kısa ekseninde sağ ve sol ventrikül anterior ve posterior junction noktaları. Sonrasında cihaz manuel düzeltmeye eş zamanlı olarak sağlayarak sağ ventrikül endokardını belirledi ve dinamik bir kardiyak siklus verisi sağladı. (Şekil 7) Ardından sağ ventrikül serbest duvar global uzunlamasına strain ile septum uzunlamasına strain değerleri ayrı ayrı otomatik olarak elde edilmiş oldu.



Şekil 6. Tek ekspiryum sonunda, uygun kare hızı amacı ile gerçek zamanlı 3B ekokardiyografide art arda 4-6 vuruş (multi-beat) ile alınan sağ ventrikül kesiti



Şekil 7. 3B ekokardiyografi ile elde edilen veri setinin sağ ventriküle spesifik septum ve serbest duvar LS analizi

4.5. İstatistiksel Analiz

Tüm istatistiksel analizler IBM SPSS 22 yazılımı ile yapıldı. Sayısal değişkenler ortalama $\pm$ SD, median (maksimum-minimum) değerler ile özetlendi. Kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde olarak gösterildi. Sayısal değişkenleri karşılaştırmak için tek yönlü ANOVA ve Posthocc Benferroni testleri kullanıldı. Kategorik değişkenleri karşılaştırmak için ise ki-kare testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki korelasyonu göstermek için Pearson korelasyon analizi yapıldı. $\leq 0,05$ olan p değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

5. BULGULAR

5.1. Demografik Özellikler

Çalışma popülasyonu hafif MD ile takipli 20, orta MD ile takipli 20 ve kontrol grubunu oluşturan sağlıklı 20 hasta olmak üzere toplam 60 hastadan oluşmaktaydı. Çalışma gruplarının demografik, antropometrik ve klinik bilgileri Tablo 1’de verilmiştir.

*Hastaların ortalama yaşı $47,8 \pm 11,2$ (25-69) idi. Hafif MD ile takipli hastaların ortalama yaşı $46,9 \pm 10,3$, orta MD ile takipli hastaların ortalama yaşı $49,6 \pm 11,8$, kontrol grubu hastalarının ortalama yaşı ise $46,9 \pm 11,6$ idi. Her üç grubunda yaş dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.($p=0,38$)

*Gruplar içinde ve toplam popülasyonda hastaların %65’i kadındı.($p=1,0$)

*Hastaların ortalama VKİ’leri $25,4 \pm 3,5$ kg/m² idi ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.($p=0,44$)

*Hastaların %92’sinde fonksiyonel kapasite NYHA sınıf 1, %8’inde ise sınıf 2’ydi. MD hasta grupları içinde sınıf 1 fonksiyonel kapasite oranı %90 iken, kontrol grubunda bu oran %95 idi. Her üç grubun fonksiyonel kapasiteleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.($p=0,8$)

*Hastaların düzenli ilaç kullanım oranları düşük ve gruplar arasında benzer orandaydı. Toplam popülasyonun %15’i β -blokör, %8’i KKB, %15’i ACEI veya ARB, %11’i ASA kullanmaktaydı. β -blokör kullanan hastaların %78’i orta sıklıkta ekstrasistoller ve çarpıntı şikayetleri nedeniyle β -blokör kullanmaktaydı. ACEI/ARB ve KKB kullanan hastalar ise yüksek normal hipertansiyon nedeniyle

kullanılmaktaydı. ASA kullanan hastalar ise kapak hastalıkları nedeniyle endikasyon dışı kendi tercihleri ile ASA kullanmakta idi.

*Hastaların sistolik ve diyastolik kan basınçları ile kalp tepe atım hızları normal aralıktaydı, gruplar arasında anlamlı fark yoktu. Ortalama sistolik kan basınçları 121 ± 80 mmHg, ortalama diyastolik kan basınçları 80 ± 7 mmHg, ortalama kalp atım hızları ise 78 ± 13 atım/dk idi.

Tablo 1: Sağlıklı Kontrol Grubu ve Mitral Darlık ile Takipli Hastaların Demografik, Antropometrik ve Klinik bulguları				
Değişkenler	Kontrol grubu (n=20)	Hafif MD hastaları (n=20)	Orta MD hastaları (n=20)	p değeri (ANOVA- Pearson ki- kare)
Yaş	46,9 $\pm$ 11,6	46,9 $\pm$ 10,4	49,6 $\pm$ 11,8	0,68
Cinsiyet (Kadın)	13(%65)	13(%65)	13(%65)	1,0
BKİ (kg/cm ²)	25,4 $\pm$ 3,4	24,9 $\pm$ 3,0	26,0 $\pm$ 4,2	0,43
NYHA (sınıf 1)	19(%95)	18(%90)	18(%90)	0,8
Sistolik KB (mmHg)	122 $\pm$ 9,5	119 $\pm$ 8,6	123 $\pm$ 8,3	0,49
Diyastolik KB (mmHg)	81 $\pm$ 8,5	78,5 $\pm$ 7,7	81 $\pm$ 7,1	0,51
KTA (atım/dk)	76 $\pm$ 13	79 $\pm$ 13	81 $\pm$ 11	0,55
ACEİ/ARB kullanımı	0(%0)	5(%20)	4(%25)	0,64
β -Blokör kullanımı	0(%0)	5(%20)	4(%25)	0,64
KKB kullanımı	0(%0)	2(%10)	3(%15)	0,21
ASA kullanımı	0(%0)	3(%15)	4(%20)	0,12

Tablo 1.

5.2. Ekokardiyografik Özellikler

Hastaların konvansiyonel 2B ekokardiyografik parametreleri Tablo 2 ve 3'te gösterilmiştir.

*Hastaların yapılan iki boyutlu ekokardiyografik incelemelerinde sol ventrikül septum kalınlığı $10,9\pm 0,9$ cm, arka duvar kalınlığı $10,1\pm 0,9$ cm, sol

ventrikül diyastol sonu çapı $4,8\pm3,4$ cm, sistol sonu çapı $3,1\pm2,6$ cm idi. Değerlerin tamamı normal aralıktaydı ve gruplar arasında anlamlı fark yoktu.

*Hastaların ortalama sol ventrikül diyastol sonu volümleri $105,3\pm17,5$ ml, sistol sonu volümleri $35,6\pm8,0$ ml, Modifiye Simpson yöntemi ile ölçülen ortalama ejeksiyon fraksiyonları $\%63,9\pm2,8$ ölçüldü. Konvansiyonel ekokardiyografik yöntemler arasında Modifiye Simpson yöntemi ile ejeksiyon fraksiyonu belirlenmesi, en sağlam ve klinik olarak en uygun görülen parametredir. Bu nedenle çalışmamızda ejeksiyon fraksiyonu bu yöntem ile belirlenmiş ve üç grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır. ($p=0,1$)

*M-modunda ekokardiyografi ile ölçülen parasternal uzun eksen görünümünde sol atriyal ön-arka boyut, MD gruplarında anlamlı olarak daha büyüktü. Sağlık bireylerde SoA çap $33,9\pm3,4$ mm ,hafif MD hastalarında $43,0\pm3,5$ mm ,orta MD hastalarında ise $48,8\pm5,7$ mm'di. ($p<0,001$)

*MD hastalarında planimetri ile ortalama mitral kapak alanları hafif darlık grubunda $1,76\pm0,12$ cm², orta darlık grubunda ise $1,29\pm0,13$ cm² ölçüldü. ($p<0,001$) Transmitral diyastolik zirve gradiyent hafif darlık grubunda $10,9\pm2,3$ mmHg,orta darlık grubunda $16,6\pm4,0$ mmHg; ortalama gradient ise hafif darlık grubunda $4,6\pm1,2$ mmHg,orta darlık grubunda $8,4\pm2,3$ mmHg olarak hesaplandı. ($p<0,001$)

*Mitral kapak E dalga hızı kontrol grubunda 80 ± 29 cm/sn, hafif MD grubunda 120 ± 27 cm/sn, orta MD grubunda ise 198 ± 34 cm/sn ölçüldü. ($p<0,001$) A dalga hızları ise kontrol grubunda 71 ± 23 cm/sn, hafif MD grubunda 118 ± 27 cm/sn, orta MD grubunda ise 185 ± 22 cm/sn ölçüldü. ($p<0,001$) E/A oranları ise gruplar arasında anlamlı fark göstermedi. ($p=0,83$)

Tablo 2: Sağlıklı Kontrol Grubu ve Mitral Darlık ile Takipli Hastaların Konvansiyonel Ekokardiyografik Parametreleri-1				
Değişkenler	Kontrol grubu (n=20)	Hafif MD hastaları (n=20)	Orta MD hastaları (n=20)	p değeri (ANOVA)
SoV diyastol sonu çap (cm)	4,8±0,4	4,7±0,2	4,9±0,3	0,2
SoV sistol sonu çap (cm)	3,1±0,3	3,0±0,2	3,2±0,2	0,35
Arka duvar kalınlığı (mm)	10±0,9	10±0,9	10±0,9	0,95
Septum kalınlığı (mm)	11±1	11±1	11±1	0,95
SoV diyastol sonu volüm (ml)	103±14	104±17	107±20	0,73
SoV sistol sonu volüm (ml)	34±7	34±9	38±7	0,1
SoV EF Simpson (%)	64±3	64±3	63±2	0,1
E dalga hızı	80±29	120±27	198±34	<0,001
A dalga hızı	71±23	118±28	185±22	<0,001
E/A oranı	1,0±0,2	1,0±0,3	1,0±0,13	0,83

Tablo 2.

*Sağ ventrikül bazal,orta ve uzunlamasına çapı ile sağ atrium bazal çapı kontrol grubu ile hafif MD grubu arasında benzerdi. Orta MD grubunda ise uzunlamasına sağ ventrikül çapı hariç diğer çaplar kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksekti. Ancak ölçüm değerleri klinik pratik için önemli genişleme sınırında değildi.

* Tahmini sistolik pulmoner arter basıncı (sPAB) normal grupta 17,1±1,8 mmHg, hafif darlık grubunda 27,5±5,9 mmHg, orta darlık grubunda ise 34,7±4,9 mmHg ölçüldü. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu. (p<0,001) Ancak tüm ölçümler ≤40mmHg idi.

*TAPSE kontrol grubunda 22±1,3mm, hafif MD grubunda 21,3±1,1mm, orta MD grubunda ise 21,1±1,1 mm saptandı. Gruplar arasında anlamlı fark yoktu ve tüm değerler >16mm'di.

*Sağ ventrikül fraksiyonel alan değişimi kontrol grubunda %49,2±3,2 ,hafif darlık grubunda %48,5±2,6 ,orta darlık grubunda ise %46,9±5,4 olarak hesaplandı. Değerler normal sınırlardaydı ve gruplar arasında anlamlı fark yoktu. (p=0,17)

Tablo 3: Sağlıklı Kontrol Grubu ve Mitral Darlık ile Takipli Hastaların Konvansiyonel Ekokardiyografik Parametreleri-2				
Değişkenler	Kontrol grubu (n=20)	Hafif MD hastaları (n=20)	Orta MD hastaları (n=20)	p değeri (ANOVA)
Sol atriyum çapı (mm)	33±0,3	43±0,3	48±0,5	<0,001
MKA, planimetrik (cm ²)	N	1,76±0,12	1,29±0,13	<0,001
Zirve transmitral gr. (mmHg)	N	10,9±2,3	16,6±4,0	<0,001
Ort. transmitral gr. (mmHg)	N	4,6±1,2	8,4±2,3	<0,001
Tahmini PAB (mmHg)	17±1	27±5	34±5	<0,001
TAPSY	22±1,3	21,3±1,1	21,1±1,1	0,075
SaV FAD	49,2±3,2	48,5±2,6	46,9±5,4	0,17
SaV bazal çapı (mm)	29±2	30±2	33±3	<0,001*
SaV orta çapı (mm)	28±1	29±2	31±3	<0,001*
SaV uzunlaması çapı (mm)	49±1	51±2	51±3	0,07*
SaA bazal çapı (mm)	29±1	31±2	32±5	0,03*
*Post-hoc analizlerinde SaV bazal, orta ve uzunlamasına çapı ve SaA bazal çapı kontrol grubu ile hafif MD grubu arasında benzerdi. Orta MD grubunda ise uzunlamasına sağ ventrikül çapı hariç diğer çaplar kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksekti.				

Tablo 3.

3B BTE ile yapılan deformasyon analizi sonuçları Tablo 4,5 ve 6'da gösterilmiştir.

*SoV küresel uzunlamasına suş ölçümleri gruplar arasında anlamlı oranda farklıydı. MD hastalarının gerilme ölçümleri anlamlı düşüktü. Kontrol grubu normal hastalarda %23,3±2,08, hafif darlık hastalarında %18,9±1,3 , orta darlık grubunda ise %17,5±1,8 ölçüldü. (p<0,001)

*SoV burulma miktarları da gruplar arasında anlamlı oranda farklıydı. MD hastalarının burulma oranları anlamlı yüksekti. Kontrol grubu hastalarında 1,5±0,6 , hafif darlık hastalarında 2,1±0,6 , orta darlık grubunda ise 2,6±0,5 ölçüldü. (p<0,001)

*SaV serbest duvar uzunlamasına suş değerleri ortalama 23,1±4,7 saptandı ve gruplar arasında yapılan karşılaştırmada sonuçlar benzer değerdeydi.

*SaV tarafından ölçülen septal uzunlamasına suş değerleri ise darlık hastalarında anlamlı olarak düşük ölçüldü. Kontrol grubu hastalarda %23±2,98 , hafif darlık hastalarında %20±2,6 , orta darlık grubunda ise %17,1±2,9 ölçüldü. (p<0,001)

Tablo 4: Sağlıklı Kontrol Grubu ve Mitral Darlık ile Takipli Hastaların 3B Sağ ve Sol Ventrikül Deformasyon Analizi Sonuçları				
Değişkenler	Kontrol grubu (n=20)	Hafif MD hastaları (n=20)	Orta MD hastaları (n=20)	p değeri (ANOVA)
SoV GUS (%)	23,3±2	18,9±1,3	17,5±1,8	<0,001
Burulma (°/cm)	1,5±0,6	2,1±0,6	2,6±0,5	<0,001
SaV IVS GUS (%)	23±2,9	20±2,6	17,1±2,9	<0,001
SaV serbest duvar GUS (%)	25,4±5	22,7±3,2	21,1±4,8	0,012**

Tablo 4.

Tablo 5: Sağlıklı Kontrol Grubu ve Mitral Darlık ile Takipli Hastaların MKA göre Altgrup 3B Sol Ventrikül Deformasyon Analizi Sonuçları			
Değişkenler	Grup	Grup	p değeri (Post Hoc)
SoV GUS (%)	Kontrol	Hafif MD	<0,001
		Orta MD	<0,001
	Hafif MD	Kontrol	<0,001
		Orta MD	0,048
	Orta MD	Kontrol	<0,001
		Hafif MD	0,048
Burulma (°/cm)	Kontrol	Hafif MD	0,026
		Orta MD	<0,001
	Hafif MD	Kontrol	0,026
		Orta MD	0,024
	Orta MD	Kontrol	<0,001
		Hafif MD	0,024

Tablo 5.

Tablo 6: Sağlıklı Kontrol Grubu ve Mitral Darlık ile Takipli Hastaların MKA göre <u>Altgrup 3B Sağ Ventrikül</u> Deformasyon Analizi Sonuçları			
Değişkenler	Grup	Grup	p değeri (Post Hoc)
<u>SaV</u> IVS GUS (%)	Kontrol	Hafif MD	0,005
		Orta MD	<0,001
	Hafif MD	Kontrol	0,005
		Orta MD	0,007
	Orta MD	Kontrol	<0,001
		Hafif MD	0,007
<u>SaV</u> serbest duvar GUS (%)	Kontrol	Hafif MD	0,17
		Orta MD	0,01
	Hafif MD	Kontrol	0,17
		Orta MD	0,79
	Orta MD	Kontrol	0,01
		Hafif MD	0,79

Tablo 6.

5.3. Korelasyon Analizi

Korelasyon analizi sonuçları Tablo 7’de verilmiştir.

*Planimetrik MKA ile SoV GUS anlamlı ve orta derecede güçlü bir korelasyona sahipti. ($r=0,68$, $p<0,001$) MKA ile burulma miktarları arasında ise zayıf korelasyon mevcuttu. ($r=0,48$, $p<0,001$)

*Planimetrik MKA ile SaV US değerleri arasında da anlamlı korelasyon mevcuttu. Özellikle septal US ile MKA arasındaki korelasyon orta derecede güçlüydü. ($r=0,59$, $p<0,001$) Serbest duvar US’i ile MKA arasındaki korelasyon ise zayıf olarak saptandı. ($r=0,35$, $p=0,006$)

*sPAB ile SaV US değerleri arasında da anlamlı korelasyon mevcuttu. Bu ilişki serbest duvar US’den ziyade septal US’de daha güçlüydü. ($r=0,64$, $p<0,001$)

Tablo 7: MKA ve sPAB ile SoV ve SaV Strain Ölçümleri Arasındaki Korelasyon Analizi Sonuçları				
Korelasyonlar (r ve p değeri)	3B-SoV GUS	3B-Apikal burulma	3B-SaV Serbest duvar US	3B-SaV Septal US
MKA- <u>planimetrik</u>	0,68 / <0,001	-0,48 / <0,001	0,35 / 0,006	0,59 / <0,001
SPAB	-	-	-0,40 / <0,001	-0,64 / <0,001

Tablo 7.

6. TARTIŞMA

Kardiyak hastalıkların tanı ve tedavisinde miyokardiyal performans ölçümünün kritik bir önemi vardır. Miyokardın kontraktilitesini ölçebilecek en uygun metod için araştırmalar günümüzde de devam etmektedir. (69)

Akut romatizmal ateşin uzun dönem en önemli sekeli mitral darlığıdır. Romatizmal mitral darlığı olan hastalarda klinik ve ekokardiyografik izlem ile hastalığın progresyonunu inceleyen çalışma sayısı oldukça azdır. (70, 71)

Mitral stenozlu yaş ortalaması 28 olan hastalar üzerinde yapılan prospektif bir klinik çalışmada bu hastaların yaklaşık yarısının asemptomatik olduğu gösterilmiş, 10 ve 20 yıllık mortalite oranları ise sırasıyla %38 ve %78 olarak bulunmuştur. Ölümün çoğu ise kalp yetersizliği ve arteriyal emboli sonucu gelişmiştir. Ortalama yaşı 42 olan mitral stenozlu hastalar üzerinde yapılan başka bir çalışmada ise tanı sırasında hastaların %86'sı asemptomatik olmasına rağmen 10 yıllık mortalite oranları %70 bulunmuştur.

Mitral darlığında komplikasyonlar önlenip hastaların yaşam süresi beklentisi arttıkça, kalp yetersizliği daha sık karşımıza çıkmaktadır. Gelişen tıbbi tedavi ve endikasyonları ile tedavi edilmemiş mitral darlıklı hastalarda en önemli mortalite nedeni artık ilerleyici sistemik ve pulmoner konjesyondur.(72)

Yüksek mortalite oranları göz önüne alındığında, asemptomatik bile olsa bu hastalarda daha ileri tanı ve tedavi yöntemlerinin gerekliliği aşikardır.

Çalışmamızın amacı klinik olarak kalp yetersizliği bulguları olmayan, hafif ve orta derece romatizmal mitral darlığı ile takipli hastalarda sol ve sağ ventrikül sistolik fonksiyonlarının üç boyutlu strain görüntüleme yöntemi ile değerlendirilmesi

amaçlanmıştır. 3B strain ekokardiyografi ile elde edilen ölçümler sağlıklı kontrol grubu ve konvansiyonel ekokardiyografi yöntemleri ile karşılaştırılmıştır.

Çalışmamızda sol ventrikül sistolik fonksiyonunun konvansiyonel ölçümü olan Modifiye Simpson yöntemi ile hesaplanan EF, MD ile takipli hastalar ve sağlıklı kontroller arasında farklılık göstermedi. Ancak benzer EF varlığına rağmen mitral darlık ile takipli hastalar kontrol grubuna göre daha düşük SoV GUS ölçümlerine ve daha yüksek sol ventrikül burulma miktarlarına sahipti. Orta MD ile takipli hastalar ile hafif MD ile takipli hastalar arasında da anlamlı fark mevcuttu. Stenoz ciddiyetindeki artış, sol ventrikül kasılma performansının düşmesi ile ilişkiliydi ve MKA ile SoV GUS arasında pozitif bir korelasyon mevcuttu.

Sol taraflı diğer valvülopatilere bağlı ikincil kardiyomiyopatilerden farklı olarak, mitral darlığına bağlı SoV sistolik disfonksiyonunun doğal seyri tam olarak anlaşılamamıştır. Bu subklinik sistolik disfonksiyonun nedeni net aydınlatılamamıştır. Miyokarttaki yapısal bozulmanın mı, yoksa hemodinamik faktörlerin mi sistolik fonksiyonu engellediği konusu tartışmalıdır. (73) Kronik azalmış volüm yüküne bağlı düşük ön yük, sempatik sinir sistemi aktivasyonu ile artmış art yük, sağ ventrikül hacim yüklenmesine bağlı pulmoner hipertansiyon ile interventriküler septumun sola itilip sol ventrikül doluşunun azalması gibi hemodinamik değişkenlerin sorumlu olabileceği çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir. (74-78) Öte yandan sol ventrikülografi ile yapılan daha eski çalışmalar mitral aparatın posterobazal miyokardı kısıtlaması sonucu saptanan segmenter duvar hareket bozukluklarının sistolik disfonksiyona neden olabileceğini desteklemektedir. Sengup ve ark. yaptığı başka bir çalışmada ise ölçülen mitral anülüs hızlarının perkütan mitral kommisurotomi sonrası hemen arttığı gözlenmiştir ve bu durumun subvalvüler aparat ile miyokart segmentlerinin fonksiyonlarındaki iyileşmeye bağlı

olduğu öne sürülmüştür. (75, 79-84) Lee ve ark. tarafından yapılan, elektron mikroskobu ile MD hastalarından elde edilen sol ventrikül miyokart yapısının histopatolojik olarak değerlendirildiği bir raporda ise kontraktıl fonksiyonu engelleyen çeşitli derecelerde ultrastrüktürel değişiklikler kaydedilmiştir. Bu değişiklikler MD ciddiyeti ve hemodinamik etkilerinden bağımsız tüm romatizmal mitral darlıklı hastalarda saptanmıştır. (85) Bu nedenle önceki çalışmalar MD hastalarında azalmış SoV sistolik fonksiyonlarında hem histopatolojik hem de hemodinamik faktörlerin önemli ve karmaşık roller oynadığını göstermiştir.

Sol ventrikül fonksiyonları konvansiyonel ekokardiyografik olarak M-mode, 2-boyutlu ve doppler ekokardiyografi ile klasik olarak değerlendirilmektedir. Konvansiyonel ekokardiyografi, global SoV sistolik fonksiyonunu ejeksiyon fraksiyonunu yani pompa fonksiyonunu tahmin ederek değerlendirmektedir. Ancak EF ölçümü, özellikle değerlendiren tarafından endokardiyum açıkça görülüyor ise subjektif, değişken ve nispeten zaman alan bir yöntemdir. Ayrıca mitral darlığının son dönemlerine kadar global ejeksiyon fraksiyonu normal olarak tespit edilmekte, subklinik miyokart kontraksiyon bozulmasını gösterememektedir. (86, 87)

Şekil değiştirme yani deformasyon görüntüleme yöntemleri miyokardiyal lif hareketinin çeşitli yöntemlerle takibine ve disfonksiyonlarının erken saptanmasına olanak sağlarlar. Tekrarlanabilirler. Konvansiyonel ekokardiyografik parametrelerden üstündürler. Bu amaç ile global miyokard fonksiyonunu ölçmek için DDG'den türetilmiş hız kullanılmaktadır. (88, 89) Ultrason ışınlarına paralel olduğundan, DDG ile longitudinal dizilimli kas lif hareketleri iyi değerlendirilebilir. Longitudinal dizilimli lifler subendokardiyal yerleşimli olduğundan çoğu kardiyak patoloji de daha erken dönem de etkilenirler. Bu yüzden longitudinal miyokardiyal fonksiyonların değerlendirilmesi disfonksiyonun erken tanısı için önemlidir. Bu

sayede DDG ile erken tanı sağlanabilir. Özdemir ve ark. yapmış olduğu DDG çalışmasında izole mitral darlıklı sinüs ritminde 46 hasta ile 40 sağlıklı kontrol grubunda sol ventrikül sistolik ve diyastolik DDG hızlarında önemli oranda azalma gösterilmiş. (77) Doğan ve ark. da MD hastalarında DDG ile türetilen hız ölçümlerini yine kontrol grubu ile karşılaştırmış ve anlamlı oranda düşük global strain ve strain oranları saptamış.(90) Ancak bir tür deformasyon görüntüleme yöntemi olan DDG'nin de önemli kısıtlılıkları mevcuttur. Açı bağımlıdır ve yalnızca bir boyuttaki deformasyonu ölçebilir. Radyal ile çevresel liflerin değerlendirilmesinde yeterli değildir. Uygun değerlendirme için yüksek kare hızı gerektirmektedir.(100-200 kare/saniye) Daha da önemlisi aktif kontraksiyona özgül değildir. Örneğin skara bağlı bir çekme etkisi ile oluşan pasif hareketi ayırt edememektedir. (52, 86, 91)

Nispeten daha yeni bir deformasyon görüntüleme yöntemi ise 2-boyutlu benek takibi ekokardiyografidir. Analiz yönteminin ana prensibi gri beneklerin takibi olduğundan BTE, açı bağımlı değildir ve sadece aktif kontraksiyonu göstermektedir. Gerçek duvar hareketini ölçmede DDG'den daha hassastır. Ayrıca daha düşük kare hızı gerektirmektedir.(40-80 kare/saniye) Gözlemciler içi ve gözlemciler arası değişkenlik daha azdır. (52, 54, 57, 63) Özdemir ve ark.'nın 60 hafif-orta MD ve 52 kontrol grubu sağlıklı hasta ile yapmış olduğu bir çalışmada, 2-boyutlu BTE ile MD hastalarında anlamlı oranda düşük GUS ölçümleri saptanmış. Bu çalışmada ek olarak bölgesel uzunlamasına strain ölçümleri de karşılaştırılmış. MD hastalarının tüm bazal ve bazı orta segmentlerinde strain ölçümleri anlamlı olarak düşük.(16) Bilen ve ark. yaptığı bir çalışmada da hafif-orta-ciddi MD ile takipli 72 hasta ile 31 sağlıklı kontrol grubu hastaların 2B BTE ile GUS değerleri karşılaştırılmış ve MD hastalarının ortalama GUS değeri $17,4 \pm 1,6$, kontrol grubunun ortalama GUS değeri ise $19,6 \pm 2,0$ olarak ölçülmüştür. MD ile takipli hastalarda GUS ölçümleri istatistiksel

olarak anlamlı düşük saptanmıştır. Bilen ve ark.larının yürüttüğü bu çalışmada 36 hafif MD, 24 orta MD, 12 ciddi MD hastası mevcuttur. Ancak GUS ölçümleri MKA ile korele değildir. (13) Önceki çalışmalardan elde edilen bu bilgiler MD hastalarında subklinik miyokart disfonksiyonu olduğunu desteklemektedirler. Ancak bu disfonksiyonun MKA ile ilişkisi belirsizdir ve çalışma sonuçları bu anlamda çelişmektedir.

Sol ventrikül duvarı içindeki miyokard liflerinin farklı yönelimi, bazal ve apikal bölümlerin sistol sırasında farklı yönlere dönüşüne neden olur. Bu durum bir burulma hareketi oluşturur. Bu sayede kan aort kapağına doğru itilir. Kalp kapak hastalıkları ön yük, art yük ve kontraktileti etkileyerek sol ventrikül rotasyonunu değiştirir. Aort darlığı ve mitral yetmezliği ile takipli hastalarda yapılan çalışmalar ile burulmanın arttığı gösterilmiştir. Bu şekilde erken dönemlerde ejeksiyon fraksiyonunun korunduğu düşünülmüştür.(92-96)

Biz çalışmamızda 3 boyutlu benek takibi ekokardiyografi yöntemi kullandık. 3B BTE, geometrik varsayımlardan uzak, translasyon hareketlerinin de neden olduğu teknik sorunları hafifleten daha gerçekçi bir ölçüm yapılmasını sağlayan yeni bir tekniktir. Ayrıca tek pencereden ve tek nefes tutma ile veri toplama süresi daha hızlı ve kolaydır. (18, 19, 97)

Çalışmamızda ejeksiyon fraksiyonu normal ve kalp yetmezliği bulguları olmayan hafif-orta mitral darlıklı hastalar ile kontrol grubu sağlıklı hastalarının GUS değerleri ile apikal burulma derecelerini karşılaştırdık. 3B-GUS ölçümleri kontrol grubunda ortalama $23,3 \pm 2,0$; hafif MD grubunda $18,9 \pm 1,3$; orta MD grubunda ise $17,5 \pm 1,8$ saptanmıştır. Bulgularımız MD hastalarındaki subklinik miyokart hasarını göstermekte ve önceki çalışmaları desteklemektedir. Ayrıca çalışmamızdaki GUS ölçümleri MKA ile koreledir. Hafif MD grubunda istatistiksel olarak, orta MD

grubuna göre daha yüksek GUS ölçümleri mevcuttur. Apikal burulma dereceleri ise kontrol grubunda ortalama $1,5 \pm 0,6$; hafif MD grubunda ise $2,1 \pm 0,6$; orta MD ile takipli hastalarda ise $2,6 \pm 0,5^\circ/\text{cm}$ ölçülmüştür ve MKA ile ters ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. Bulgularımıza göre MD hastalarında subklinik miyokart hasarına rağmen ejeksiyon fraksiyonunun normal saptanıyor olması apikal burulmanın artışı ile açıklanabilir.

3-Boyutlu BTE ve mitral darlık ile ilgili çalışma sayısı oldukça azdır. Poyraz ve ark.'nın yakın zamanda yayınlanan bir çalışmasında hafif MD ile takipli 31 hasta ve sağlıklı kontrol grubunda yer alan 27 hastanın deformasyon analiz ve rotasyon kinetiği bulguları karşılaştırılmıştır. Ve MD ile takipli hastalarda global uzunlamasına, radyal ve çevresel strain değerleri anlamlı oranda düşük, torsiyonları ise anlamlı oranda yüksek saptanmış. (98) Çalışmamızın bulguları bu çalışma sonuçlarını destekler niteliktedir. Ek olarak çalışmamıza orta MD ile takipli hastalar da dahil edildiğinden korelasyon sonuçları daha güçlü kanıtlar oluşturmaktadır.

Fizyolojik bir bakış açısına göre MKA'daki azalma, Starling yasalarına göre sol ventrikül önyüklenmesini ve kontraktilitesini azaltacaktır. Ayrıca bir çok çalışma mitral darlığında sol atriyum rezervuar fonksiyonunun azaldığını ve bunun transmitral akışı bozarak sol ventrikül kontraktilitesini azaltabileceğini göstermiştir. (99, 100) Son olarak bir çalışmaya göre balon valvüloplasti yapılan hastalarda MKA'daki artış akut olarak sol atriyum ve sol ventrikül strain değerlerini iyileştirmektedir. (101) Bu durum transmitral akışın artışı ile sol ventrikül kontraksiyonunun düzeldiğini göstermiştir.

Hafif MD'de azalmış sol ventrikül strainin klinik önemi kesin değildir. Sol atriyal strainine benzer şekilde, azalmış sol ventrikül straini, kalp yetersizliği semptomlarının gelişimini ve atriyal fibrilasyon gibi klinik olayları öngörebilir. (99) Nitekim yakın tarihli bir çalışmada da global uzunlamasına süşun güçlü bir

prognostik belirteç olduğu ve balon valvüloplastiyi takiben mortalite ve tekrar girişim ihtiyacı açısından yakından ilişkili olduğu desteklenmiştir. Ancak bu çalışma balon valvüloplasti gerektiren ciddi MD hastalarını kapsamaktadır.(102) Bu prognostik önemin hastalığın erken evreleri için mevcut olup olmadığı bilinmemektedir. Sol ventrikül strainin diyabet ve kemoterapiye bağlı dilate kardiyomiyopati de dahil olmak üzere bir dizi kardiyovasküler durumda kalp yetmezliği için öngördürücü olduğu gösterilmiştir.(103, 104) Bu koşullara benzer şekilde, MD'nin erken evrelerinde düşük bir SoV straini, aşık bir SoV sistolik disfonksiyonu için gelecekteki riski değerlendirmek için kullanılabilir. Ancak bu önerinin desteklenmesi için uzun vadeli takip verilerinin sağlanması gerekmektedir.

Çalışmamızın bir diğer amacı ise 3-boyutlu ekokardiyografi de sağ ventrikül sistolik fonksiyonlarının MD hastaları ve kontrol grubu arasında karşılaştırılması idi. SaV sistolik fonksiyonu MD hastalarında sağkalımın en önemli belirleyicisidir. MD'nın ana hemodinamik etkisi sağ kalp odaları ve pulmoner dolaşımda ortaya çıkar. MD ciddiyetinin belirlenmesinde de sağ ventrikül fonksiyonu önemlidir. Mitral darlığın erken evrelerinde önce pulmoner venöz basınç yükselmeye başlar, ardından pulmoner arter basıncında yükselme olur. Bu süreç kendini klinikte sistemik konjesyon ile gösteren sağ kalp yetmezliği ile sona erer.(24) Sistemik konjesyon ile belirti veren ileri evre sağ ventrikül yetmezliğinin teşhisi kolaydır. Ancak kronik pulmoner hipertansiyon pulmoner arterde obliteratif değişikliklere neden olur. MD tedavi edilse dahi hastalarda pulmoner HT kalıcı olabilir. Bu nedenle önemli olan sağ ventrikül işlev bozukluğunun sistemik konjesyon gelişmeden teşhis edilmesidir. Sağ ventrikül anatomisi ve fonksiyonu karışıktır ayrıca lokalizasyonu nedeniyle ekokardiyografik görüntüleme yöntemleri sol ventriküle göre daha zordur.

Bu amaçla SaV disfonksiyonunun tespiti için birçok görüntüleme yöntemi halen araştırılmaktadır.

Konvansiyonel ekokardiyografik modalitelerin SaV karmaşık anatomisi nedeniyle önemli kısıtlamaları mevcuttur. SaV miyokard liflerinin mekaniği SoV'den belirgin olarak farklıdır. Uzunlamasına lifler sistolik fonksiyona çevresel liflerden çok daha fazla katkıda bulunmaktadır. DDG uzunlamasına liflerin deformasyon ölçümünü yapabildiği için SaV sistolik fonksiyonunu belirlemede kullanılabilir.(105) Ancak pasif kontraksiyonu ekarte edememesi, açı bağımlılığı nedeniyle optimal ölçümün SaV'de çoğu zaman sağlanamaması ve çok düşük uzaysal çözünürlük gerektiriyor olması en önemli sınırlamalarıdır. Kardiyak kataterizasyon doğru veriler sağlamaktadır ancak yaygın olarak kullanılamaz çünkü invaziv bir işlemdir, komplikasyon riski mevcuttur. Kardiyak MR ise SaV fonksiyon değerlendirmesinde altın standarttır. Ancak Kardiyak MR yaygın olarak kullanılamamaktadır.

SoV'ün 2-boyutlu BTE ile değerlendirilmesinin ardından bu yöntem, SaV için de araştırılmaya başlanmıştır. BTE, pasif kontraksiyondan etkilenmemesi sadece aktif kontraksiyonu ölçmesi, açı bağımlı olmaması, yatak başı yapılabilen olması ve daha düşük kare hızı ile analiz sağlaması nedeniyle diğer yöntemlerden üstündür. (106-108) Pulmoner hipertansiyon, sistemik skleroz ve sağ ventrikülü etkileyebilecek çeşitli hastalıklarda BTE'nin SaV fonksiyon değerlendirmesinde faydalı olduğu gösterilmiştir. (105) Bununla birlikte MD hastalarındaki çalışma sayısı oldukça azdır. İlk olarak Özdemir ve ark. MD hastalarında 2B BTE yöntemi ile global ve bölgesel SaV strainini kontrol grubu ile karşılaştırmış ve MD hastalarında anlamlı oranda düşük global strain ölçümleri saptamışlar. Bölgesel strain analizlerinde ise MD

hastalarının çoğunda IVS strain değerlerinin; bir kısmında ise serbest duvar bazal segment strain değerlerinin düşük olduğunu göstermişlerdir. Bu sonuçlar IVS'un mitral aparat ile yakın ilişkisi nedeniyle etkilenmiş olabileceğini, serbest duvarın ise romatizmal süreçten daha az etkileniyor olacağını desteklemektedir. PAB ile strain değerleri arasında zayıf bir korelasyon saptanmış ki bu bulgu MD'nin hemodinamik etkilerden bağımsız romatolojik etkilerle subklinik sağ ventrikül miyokart disfonksiyonu geliştirebilceğini düşündürmektedir. (109)

Tanboğa ve ark. hafif-orta MD hastalarında SaV GUS değerlerini karşılaştırmış ve MD hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı oranda düşük strain değerleri ölçmüşler. Alt grup analizlerinde ise MD ciddiyeti ile strain değerleri arasındaki korelasyon zayıf saptanmış. MKA ve istirahat transmitral gradiyentlerin ilişkisi zayıf ancak PAB ile strain değerleri arasındaki ters korelasyon güçlü saptanmış. Bu çalışma ise Özdemir ve ark. aksine hemodinamik yükün SaV sistolik fonksiyonu üzerindeki önemini desteklemektedir. Tanboğa ve ark. aynı zamanda gözlemciler arası ve gözlemciler içi değişkenlik de araştırılmış ve SaV için BTE'nin tekrarlanabilirliğinin kabul edilebilir olduğu gösterilmiş. (110)

Yapılan bu çalışmaların en önemli kısıtlama noktaları analizlerin SaV'e yönelik olmaması SoV analiz programlarının SaV'e adapte edilerek ölçüm sağlanmış olmasıdır. Bizim çalışmamızın en önemli avantajı ise gerçek zamanlı 3 boyutlu BTE yönteminin kullanılmış olması ve analiz programının SaV'e yönelik olmasıdır. Bu sayede zaten karmaşık olan sağ ventrikül anatomisinin geometrik varsayımlar üzerinden değil gerçek anatomisi üzerinden, daha kısa süre de analizi sağlanabilmektedir. Ayrıca SaV global değerlendirmesinin (IVS çoğunlukla SoV liflerini içerdiğinden) mutlak SaV fonksiyonunu göstermediğini serbest duvar ile

septumun ayrı analiz edilmesinin daha güvenilir olduğunu düşünmekteyiz. Bu nedenle çalışmamızda analiz programına da uygun şekilde 3B BTE ile SaV tarafından IVS US ve serbest duvar US'ni ayrı ayrı hesaplanmış ve kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır.

Çalışmamızda MD ile takipli hastalarda kontrol grubu ile benzer FAD ve TAPSE oranlarına rağmen SaV'nin serbest duvarında ve IVS'de belirgin şekilde azalmış US tespit edildi. Hafif MD ile orta MD grupları karşılaştırıldığında ise IVS strain değerleri, orta MD grubunda anlamlı olarak düşüktü. Serbest duvar straini ise MD ciddiyetine göre anlamlı farklı değildi. Bu sonuçlar MD'de hemodinamik etkiler ile sağ ventrikül disfonksiyonunu konvansiyonel ekokardiyografik parametrelerde bulgu vermeden çok daha önce başladığını göstermektedir. MD'ye bağlı sağ ventrikül sistolik disfonksiyonu erken dönemde BTE ile tespit edilebilir.

IVS uzunlamasına straininin MKA ile korele olarak azalmış olması, serbest duvar straininin ise MKA ile daha zayıf korele olması hemodinamik etkilerin yanı sıra romatizmal sürecin de sağ ventrikülü etkilediğini göstermektedir. Septum SoV lifleri yoluyla mitral aparatla doğrudan temas eder, bu nedenle romatizmal süreç septuma kolayca uzanabilir ve hemodinamik etkiden bağımsız olarak azalmış miyokart kontraktilitesine neden olabilir.

6.1. Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı nispeten küçük örneklem büyüklüğü ve katılımcıların tek merkezden toplanmış olmasıdır.

3 Boyutlu benek takibi ekokardiyografi ile strain görüntüleme oldukça yeni bir yöntemdir ve ölçümlerin referans değerleri standardize edilmemiştir. Bu durumun üstesinden gelmek için bir çok çalışmada olduğu gibi bizim çalışmamızda da bazal karakteristik özellikleri eşleştirilmiş kontrol grubu oluşturulmuştur.

Çalışmamızda çevresel ve radyal strain değerleri ölçülmemiş olup bunun nedeni uzunlamasına strainin önceki çalışmalar ile üstünlüğünün kanıtlanmış olması idi.

7. SONUÇLAR

Sonuç olarak, çalışmamızda konvansiyonel ekokardiyografik parametrelere göre sağ ve sol ventrikül sistolik fonksiyonları normal olan ve sistemik konjesyon bulguları olmayan hafif ve orta MD hastaları üç boyutlu benek takibi ekokardiyografi ile değerlendirilmiş ve sağlıklı katılımcılar ile karşılaştırılmıştır.

Analizlerimizin sonucunda MD ile takipli hastalarda anlamlı olarak daha düşük sol ventrikül global, sağ ventrikül septum ve serbest duvar uzunlamasına strain değerleri ile daha yüksek sol ventrikül burulma değerleri ölçülmüştür. Verilerimiz sağ ve sol ventrikül sistolik fonksiyonlarının kantitatif değerlendirilmesinin 3B BTE ile yapılabilceğini ve MD hastalarında erken aşamalarda subklinik ventrikül disfonksiyonu olduğunu destekler niteliktedir.

Dahası MD ciddiyetine göre yapılan alt grup analizlerinde orta MD ile hafif MD arasında da anlamlı farklılıklar saptanmıştır.

SaV serbest duvarındaki disfonksiyondan ziyade septal disfonksiyonun ön planda olması, ventrikül disfonksiyonu için en muhtemel açıklamanın romatizmal MD'a ikincil miyokarttaki ultrastrüktürel değişiklikler olduğunu göstermektedir. Ancak bu hipotez bozulma ile MKA arasındaki ilişkiyi tam olarak ifade etmek için yeterli değildir. Romatizmal sürece ek erken hemodinamik değişikliklerin etkisiyle MD hastalarında subklinik ventrikül disfonksiyonu geliştiğini düşünmek daha doğru bir yaklaşım olacaktır.

MD hastalarında subklinik SaV ve SoV disfonksiyonu tespitinde 3B BTE ile strain görüntüleme tekniği yararlı görülmektedir. Böylelikle ilerleyen dönemde erken tanı ve erken müdahale için bu yöntemin kullanılabileceği düşünülmektedir.

Ancak 3B BTE ile strain yöntemini ve önemini daha iyi aydınlatmak ve subklinik miyokard disfonksiyonunun mekanizmalarını açıklamak için, daha uzun süreli takip ve daha büyük kohort ile yapılacak ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

8. ÖZET

GİRİŞ-AMAÇ

Romatizmal mitral darlık azalan sıklığına rağmen önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olmaya devam etmektedir. İzole MD hastalarının bir kısmında sol ventrikül sistolik fonksiyonlarının kötüleşebileceği artık bilinmektedir. Ancak bu duruma neden olan faktörler ve bu disfonksiyonun hangi evrelerde başladığı aydınlatılamamıştır. Sağ ventrikül sistolik fonksiyonu ise MD için prognostiktir ve bu bozukluğun, klinik konjesyon bulguları oluşmadan daha önce meydana geldiği bilinmektedir.

Üç boyutlu BTE yöntemi ile elde edilen deformasyon analizlerinin, ventrikül sistolik disfonksiyonlarını subklinik düzeyde değerlendirebildiği kanıtlanmıştır. Ancak MD hastalarında bu yöntem ile sağ ve sol ventrikül fonksiyonları araştırılmamıştır.

Bu çalışmada 3B-BTE yöntemi ile hafif ve orta MD hastalarında sağ ve sol ventrikül sistolik fonksiyonlarının deformasyon analizlerinin yapılması ve kontrol grubu ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza 18 yaş ve üzerinde, izole hafif mitral darlık tanılı 20 hasta (MKA= 1,0-1,5 cm²) ve orta mitral darlık tanılı 20 hasta (MKA=1,5-2 cm²) ile bazal karakteristik özellikleri eşleştirilmiş sağlıklı 20 gönüllü olmak üzere toplam 60 hasta dahil edildi. Tüm hastaların her iki ventrikül için elde edilen üç boyutlu veri setlerinden; benek takibi ekokardiyografi yöntemi ile sol ventrikül global uzunlamasına strain, sol ventrikül burulma, sağ ventrikül serbest duvar global uzunlamasına strain ve IVS global uzunlamasına strain ölçümleri analiz edildi.

BULGULAR

Hastaların Modifiye Simpson yöntemi ile ölçülen sol ventrikül EF, sağ ventrikül FAD ve TAPSE değerleri normal aralıkta ve istatistiksel olarak benzerdi. Ancak benzer EF değerlerine rağmen SoV GUS ölçümleri gruplar arasında anlamlı oranda farklıydı. Kontrol grubu sağlıklı hastalarda $23,3 \pm 2,08$, hafif darlık hastalarında $18,9 \pm 1,3$, orta darlık grubunda ise $17,5 \pm 1,8$ ölçüldü. ($p < 0,001$) SoV burulma değerleri de gruplar arasında anlamlı oranda farklıydı. MD ile takipli hastalarda, MD ciddiyeti ile korele olarak, daha yüksek burulma değerleri mevcuttu. ($p < 0,001$)

SaV analizi ile ölçülen IVS GUS değerleri de darlık hastalarında anlamlı olarak düşük ölçüldü. Kontrol grubu hastalarda $23 \pm 2,98$, hafif darlık hastalarında $20 \pm 2,6$, orta darlık grubunda ise $17,1 \pm 2,9$ ölçüldü. ($p < 0,001$) SaV serbest duvar GUS değerleri ise sadece orta MD grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında anlamlı olarak farklıydı.

SONUÇ

MD ile takipli hastalarda daha düşük sol ventrikül global uzunlamasına strain ve daha yüksek sol ventrikül burulma değerleri ölçülmüştür. Sol ventrikül global uzunlamasına strain değerlerinin düşük olmasına rağmen; MD ile takipli olan hastalarda EF'nin normal saptanıyor olması, burulmanın artışı ile açıklanabilir.

Sağ ventrikül analizlerinde de GUS değerleri MKA ile korele olarak azalmıştır. Bu korelasyon serbest duvar GUS değerlerinden ziyade, mitral aparat ile direk temas eden IVS GUS değerlerinde daha güçlüdür. Bu durum hemodinamik etkilerin yanı sıra romatizmal sürecin de sağ ventrikül fonksiyonunu etkilediğini desteklemektedir.

Sonuç olarak verilerimiz hafif-orta MD hastalarında subklinik SaV ve SoV sistolik disfonksiyonu olduğunu ve 3B-BTE yöntemi ile bu disfonksiyonunun tespit edilebileceğini destekler niteliktedir.

9. ABSTRACT

BACKGROUND

Rheumatic MS continues to be a significant cause of morbidity and mortality in spite of decreasing frequency. It is now known that left ventricular systolic functions may deteriorate in some patients with isolated MS. However, the factors causing this condition and the stages in which this dysfunction started were not elucidated. Right ventricular systolic function is prognostic for MS and dysfunction is known to occur before clinical congestion findings occur.

The deformation analysis obtained by the three-dimensional STE method has been proven to evaluate the ventricular systolic dysfunctions at the subclinical level. However, right and left ventricular functions were not examined in MD patients with this method.

In this study, it was aimed to perform deformation analysis of right and left ventricular systolic functions in mild and moderate MS patients with 3D-STE method and to compare them with the control group.

METHODS

A total of 60 patients were included in the study, 20 patients with isolated mild MS (MVA = 1.0-1,5 cm²) diagnosis who are 18 years old and older, 20 patients with moderate MS (MVA = 1.5-2cm²) diagnosis, and 20 healthy volunteers whose basal characteristic features were matched. Three-dimensional datasets obtained for all two ventricle patients; left ventricular GUS, left ventricular torsion, right ventricular free wall GUS and IVS GUS measurements were analyzed by echocardiography.

RESULTS

The left ventricular EF, right ventricular FAC and TAPSE values measured by the Modified Simpson method were statistically similar and in the normal range. However, despite similar EF values, the LV GUS measurements were significantly different between the groups. It was measured as $23.3 \pm 2.08\%$ in the healthy patients control group and $18.9 \pm 1.3\%$ in the patients with mild stenosis and $17.5 \pm 1.8\%$ in the moderate stenosis group. ($p < 0.001$) LV torsional values were significantly different between the groups. In the follow-up patients with MS had higher torsional values, correlated with MS severity ($p < 0.001$)

IVS GUS values measured by RV analysis were also significantly lower in patients with stenosis. It was $23 \pm 2.98\%$ in the control group patients, $20 \pm 2.6\%$ in the mild stenosis patients and $17.1 \pm 2.9\%$ in the moderate stenosis group ($p < 0.001$). The RV free wall GUS values were significantly different only when the control group was compared with moderate MS group.

CONCLUSIONS

In the follow-up patients with MS, lower left ventricular GUS and higher left ventricular torsion values were measured. Although the left ventricular GUS values are low; the normal detection of EF in patients with MS can be explained by the increase in torsion.

In the right ventricle analysis, GUS values decreased in correlation with MVA. This correlation is more potent in the IVS GUS values that directly contact the mitral apparatus than the free wall GUS values. This supports the hemodynamic effects as well as the rheumatic process affecting right ventricular function.

In conclusion, our data suggest that subclinical LV and RV systolic dysfunction is present in mild-moderate MD patients and this dysfunction can be detected by 3D-BTE method.

10.KAYNAKLAR

1. Pastore S, De Cunto A, Benettoni A, Berton E, Taddio A, Lepore L. The resurgence of rheumatic fever in a developed country area: the role of echocardiography. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2011;50(2):396-400.
2. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, 3rd, Guyton RA, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129(23):2440-92.
3. Chandrashekhar Y, Westaby S, Narula J. Mitral stenosis. *Lancet (London, England)*. 2009;374(9697):1271-83.
4. Carabello BA. Modern management of mitral stenosis. *Circulation*. 2005;112(3):432-7.
5. Sagie A, Freitas N, Padial LR, Leavitt M, Morris E, Weyman AE, et al. Doppler echocardiographic assessment of long-term progression of mitral stenosis in 103 patients: valve area and right heart disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 1996;28(2):472-9.
6. Mohan JC, Sengupta PP, Arora R. Immediate and delayed effects of successful percutaneous transvenous mitral commissurotomy on global right ventricular function in patients with isolated mitral stenosis. *International journal of cardiology*. 1999;68(2):217-23.
7. Hirata N, Sakakibara T, Shimazaki Y, Watanabe S, Nomura F, Akamatsu H, et al. Preoperative and postoperative right ventricular function during exercise in patients with mitral stenosis. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1992;104(4):1029-34.
8. Borer JS, Hochreiter C, Rosen S. Right ventricular function in severe non-ischaemic mitral insufficiency. *European heart journal*. 1991;12 Suppl B:22-5.
9. Iskandrian AS, Hakki AH, Ren JF, Kotler MN, Mintz GS, Ross J, et al. Correlation among right ventricular preload, afterload and ejection fraction in mitral valve disease: radionuclide, echocardiographic and hemodynamic

- evaluation. *Journal of the American College of Cardiology*. 1984;3(6):1403-11.
10. Tulevski, II, Romkes H, Dodge-Khatami A, van der Wall EE, Groenink M, van Veldhuisen DJ, et al. Quantitative assessment of the pressure and volume overloaded right ventricle: imaging is a real challenge. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2002;18(1):41-51.
 11. Danchin N, Juilliere Y, Schrijen F, Cherrier F. Differential effects on right ventricular function of transient right, left anterior descending and left circumflex coronary occlusions during percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Journal of the American College of Cardiology*. 1991;18(2):437-42.
 12. Liu CP, Ting CT, Yang TM, Chen JW, Chang MS, Maughan WL, et al. Reduced left ventricular compliance in human mitral stenosis. Role of reversible internal constraint. *Circulation*. 1992;85(4):1447-56.
 13. Bilen E, Kurt M, Tanboga IH, Kaya A, Isik T, Ekin M, et al. Severity of mitral stenosis and left ventricular mechanics: a speckle tracking study. *Cardiology*. 2011;119(2):108-15.
 14. Sengupta SP, Amaki M, Bansal M, Fulwani M, Washimkar S, Hofstra L, et al. Effects of percutaneous balloon mitral valvuloplasty on left ventricular deformation in patients with isolated severe mitral stenosis: a speckle-tracking strain echocardiographic study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014;27(6):639-47.
 15. Kirilmaz B, Asgun F, Saygi S, Ercan E. Decreased left ventricular torsion in patients with isolated mitral stenosis. *Herz*. 2015;40(1):123-8.
 16. Ozdemir AO, Kaya CT, Ozcan OU, Ozdol C, Candemir B, Turhan S, et al. Prediction of subclinical left ventricular dysfunction with longitudinal two-dimensional strain and strain rate imaging in patients with mitral stenosis. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2010;26(4):397-404.
 17. Sengupta PP, Mohan JC, Mehta V, Kaul UA, Trehan VK, Arora R, et al. Effects of percutaneous mitral commissurotomy on longitudinal left ventricular dynamics in mitral stenosis: quantitative assessment by tissue velocity imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2004;17(8):824-8.

18. Omar AM, Vallabhajosyula S, Sengupta PP. Left ventricular twist and torsion: research observations and clinical applications. *Circulation Cardiovascular imaging*. 2015;8(6).
19. Kleijn SA, Aly MF, Terwee CB, van Rossum AC, Kamp O. Three-dimensional speckle tracking echocardiography for automatic assessment of global and regional left ventricular function based on area strain. *J Am Soc Echocardiogr*. 2011;24(3):314-21.
20. Kleijn SA, Pandian NG, Thomas JD, Perez de Isla L, Kamp O, Zuber M, et al. Normal reference values of left ventricular strain using three-dimensional speckle tracking echocardiography: results from a multicentre study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(4):410-6.
21. Feinstein AR, Wood HF, Epstein JA, Taranta A, Simpson R, Tursky E. A controlled study of three methods of prophylaxis against streptococcal infection in a population of rheumatic children. II. Results of the first three years of the study, including methods for evaluating the maintenance of oral prophylaxis. *The New England journal of medicine*. 1959;260(14):697-702.
22. Zuhlke L, Engel ME, Karthikeyan G, Rangarajan S, Mackie P, Cupido B, et al. Characteristics, complications, and gaps in evidence-based interventions in rheumatic heart disease: the Global Rheumatic Heart Disease Registry (the REMEDY study). *European heart journal*. 2015;36(18):1115-22a.
23. Bland EF, Duckett Jones T. Rheumatic fever and rheumatic heart disease; a twenty year report on 1000 patients followed since childhood. *Circulation*. 1951;4(6):836-43.
24. edited by Douglas L. Mann DPZPLROB, founding e, online editor Eugene B. Braunwald's heart disease : a textbook of cardiovascular medicine: Tenth edition. Philadelphia, PA : Elsevier/Saunders, [2015] ©2015; 2015.
25. Selzer A, Cohn KE. Natural history of mitral stenosis: a review. *Circulation*. 1972;45(4):878-90.
26. Rajamannan NM, Nealis TB, Subramaniam M, Pandya S, Stock SR, Ignatiev CI, et al. Calcified rheumatic valve neoangiogenesis is associated with vascular endothelial growth factor expression and osteoblast-like bone formation. *Circulation*. 2005;111(24):3296-301.

27. Hugenholtz PG, Ryan TJ, Stein SW, Abelman WH. The spectrum of pure mitral stenosis. Hemodynamic studies in relation to clinical disability. *The American journal of cardiology*. 1962;10:773-84.
28. Wood P, Besterman EM, Towers MK, McIlroy MB. The effect of acetylcholine on pulmonary vascular resistance and left atrial pressure in mitral stenosis. *British heart journal*. 1957;19(2):279-86.
29. Kulik TJ. Pulmonary hypertension caused by pulmonary venous hypertension. *Pulmonary circulation*. 2014;4(4):581-95.
30. Mahoney PD, Loh E, Blitz LR, Herrmann HC. Hemodynamic effects of inhaled nitric oxide in women with mitral stenosis and pulmonary hypertension. *The American journal of cardiology*. 2001;87(2):188-92.
31. Snopek G, Pogorzelska H, Rywik TM, Browarek A, Janas J, Korewicki J. Usefulness of endothelin-1 concentration in capillary blood in patients with mitral stenosis as a predictor of regression of pulmonary hypertension after mitral valve replacement or valvuloplasty. *American Journal of Cardiology*. 2002;90(2):188-9.
32. Horstkotte D, Niehues R, Strauer B. Pathomorphological aspects, aetiology and natural history of acquired mitral valve stenosis. *European heart journal*. 1991;12(suppl_B):55-60.
33. Ward C, Hancock B. Extreme pulmonary hypertension caused by mitral valve disease. Natural history and results of surgery. *Heart*. 1975;37(1):74-8.
34. CASELLA L, ABELMANN WH, ELLIS LB. Patients with mitral stenosis and systemic emboli: hemodynamic and clinical observations. *Archives of internal medicine*. 1964;114(6):773-81.
35. Horstkotte D, Niehues R, Strauer BE. Pathomorphological aspects, aetiology and natural history of acquired mitral valve stenosis. *European heart journal*. 1991;12 Suppl B:55-60.
36. Rowe JC, Bland EF, Sprague HB, White PD. The course of mitral stenosis without surgery: ten-and twenty-year perspectives. *Annals of Internal Medicine*. 1960;52(4):741-9.
37. Abernathy W, Willis 3rd P. Thromboembolic complications of rheumatic heart disease. *Cardiovascular clinics*. 1973;5(2):131.

38. Nicod P, Hillis LD, Winniford MD, Firth BG. Importance of the “atrial kick” in determining the effective mitral valve orifice area in mitral stenosis. *The American journal of cardiology*. 1986;57(6):403-7.
39. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Guyton RA, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(22):e57-e185.
40. Picano E, Pibarot P, Lancellotti P, Monin JL, Bonow RO. The emerging role of exercise testing and stress echocardiography in valvular heart disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;54(24):2251-60.
41. Gutman J, Wang YS, Wahr D, Schiller NB. Normal left atrial function determined by 2-dimensional echocardiography. *The American journal of cardiology*. 1983;51(2):336-40.
42. Nichol PM, Gilbert BW, Kisslo JA. Two-dimensional echocardiographic assessment of mitral stenosis. *Circulation*. 1977;55(1):120-8.
43. Hatle L, Angelsen B, Tromsdal A. Noninvasive assessment of atrioventricular pressure half-time by Doppler ultrasound. *Circulation*. 1979;60(5):1096-104.
44. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Evangelista A, Griffin BP, et al. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009;22(1):1-23; quiz 101-2.
45. Wunderlich NC, Beigel R, Siegel RJ. Management of mitral stenosis using 2D and 3D echo-Doppler imaging. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013;6(11):1191-205.
46. Reis G, Motta MS, Barbosa MM, Esteves WA, Souza SF, Bocchi EA. Dobutamine stress echocardiography for noninvasive assessment and risk stratification of patients with rheumatic mitral stenosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;43(3):393-401.
47. Valocik G, Kamp O, Visser CA. Three-dimensional echocardiography in mitral valve disease. *European journal of echocardiography : the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology*. 2005;6(6):443-54.

48. Nair M, Shah P, Batra R, Kumar M, Mohan J, Kaul U, et al. Chronic atrial fibrillation in patients with rheumatic heart disease: mapping and radiofrequency ablation of flutter circuits seen at initiation after cardioversion. *Circulation*. 2001;104(7):802-9.
49. Chiang CW, Lo SK, Ko YS, Cheng NJ, Lin PJ, Chang CH. Predictors of systemic embolism in patients with mitral stenosis. A prospective study. *Ann Intern Med*. 1998;128(11):885-9.
50. Whitlock RP, Sun JC, Fries SE, Rubens FD, Teoh KH. Antithrombotic and thrombolytic therapy for valvular disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e576S-e600S.
51. Bansal M, Kasliwal RR. How do I do it? Speckle-tracking echocardiography. *Indian Heart J*. 2013;65(1):117-23.
52. Blessberger H, Binder T. NON-invasive imaging: Two dimensional speckle tracking echocardiography: basic principles. *Heart*. 2010;96(9):716-22.
53. Voigt JU, Pedrizzetti G, Lysyansky P, Marwick TH, Houle H, Baumann R, et al. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(1):1-11.
54. Mirea O, Pagourelas ED, Duchenne J, Bogaert J, Thomas JD, Badano LP, et al. Variability and Reproducibility of Segmental Longitudinal Strain Measurement: A Report From the EACVI-ASE Strain Standardization Task Force. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;11(1):15-24.
55. Farsalinos KE, Daraban AM, Unlu S, Thomas JD, Badano LP, Voigt JU. Head-to-Head Comparison of Global Longitudinal Strain Measurements among Nine Different Vendors: The EACVI/ASE Inter-Vendor Comparison Study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(10):1171-81, e2.
56. Unlu S, Mirea O, Pagourelas ED, Duchenne J, Bezy S, Bogaert J, et al. Layer-Specific Segmental Longitudinal Strain Measurements: Capability of Detecting Myocardial Scar and Differences in Feasibility, Accuracy, and Reproducibility, Among Four Vendors A Report From the EACVI-ASE

- Strain Standardization Task Force. *J Am Soc Echocardiogr*. 2019;32(5):624-32.e11.
57. Unlu S, Mirea O, Duchenne J, Pagourelas ED, Bezy S, Thomas JD, et al. Comparison of Feasibility, Accuracy, and Reproducibility of Layer-Specific Global Longitudinal Strain Measurements Among Five Different Vendors: A Report from the EACVI-ASE Strain Standardization Task Force. *J Am Soc Echocardiogr*. 2018;31(3):374-80 e1.
 58. Mirea O, Berceanu M, Donoiu I, Militaru C, Saftoiu A, Istratoaie O. Variability of right ventricular global and segmental longitudinal strain measurements. *Echocardiography*. 2019;36(1):102-9.
 59. Lee JH, Park JH. Strain Analysis of the Right Ventricle Using Two-dimensional Echocardiography. *J Cardiovasc Imaging*. 2018;26(3):111-24.
 60. Mada RO, Lysyansky P, Daraban AM, Duchenne J, Voigt JU. How to define end-diastole and end-systole?: Impact of timing on strain measurements. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015;8(2):148-57.
 61. Medvedofsky D, Mor-Avi V, Amzulescu M, Fernandez-Golfin C, Hinojar R, Monaghan MJ, et al. Three-dimensional echocardiographic quantification of the left-heart chambers using an automated adaptive analytics algorithm: multicentre validation study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2018;19(1):47-58.
 62. Sorrentino R, Esposito R, Pezzullo E, Galderisi M. Real-time three-dimensional speckle tracking echocardiography: technical aspects and clinical applications. *Research Reports in Clinical Cardiology*. 2016;Volume 7:147-58.
 63. Teske AJ, De Boeck BW, Olimulder M, Prakken NH, Doevendans PA, Cramer MJ. Echocardiographic assessment of regional right ventricular function: a head-to-head comparison between 2-dimensional and tissue Doppler-derived strain analysis. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008;21(3):275-83.
 64. Pleister A, Kahwash R, Haas G, Ghio S, Cittadini A, Baliga RR. Echocardiography and heart failure: a glimpse of the right heart. *Echocardiography*. 2015;32 Suppl 1:S95-107.
 65. Harrison A, Hatton N, Ryan JJ. The right ventricle under pressure: evaluating the adaptive and maladaptive changes in the right ventricle in pulmonary

- arterial hypertension using echocardiography (2013 Grover Conference series). *Pulmonary circulation*. 2015;5(1):29-47.
66. De Backer D. Ultrasonic evaluation of the heart. *Current opinion in critical care*. 2014;20(3):309-14.
 67. Farb A, Burke AP, Virmani R. Anatomy and pathology of the right ventricle (including acquired tricuspid and pulmonic valve disease). *Cardiology clinics*. 1992;10(1):1-21.
 68. Tacoy G, Cengel A. [In the light of current knowledge right ventricle]. *Türk Kardiyoloji Dernegi arsivi : Turk Kardiyoloji Derneginin yayin organidir*. 2014;42(6):574-84.
 69. Abraham TP, Nishimura RA. Myocardial strain: can we finally measure contractility? *Journal of the American College of Cardiology*. 2001;37(3):731-4.
 70. Dubin AA, March HW, Cohn K, Selzer A. Longitudinal hemodynamic and clinical study of mitral stenosis. *Circulation*. 1971;44(3):381-9.
 71. Gordon SP, Douglas PS, Come PC, Manning WJ. Two-dimensional and Doppler echocardiographic determinants of the natural history of mitral valve narrowing in patients with rheumatic mitral stenosis: implications for follow-up. *Journal of the American College of Cardiology*. 1992;19(5):968-73.
 72. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, 3rd, Fleisher LA, et al. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2017;135(25):e1159-e95.
 73. Rajesh GN, Sreekumar P, Haridasan V, Sajeew CG, Bastian C, Vinayakumar D, et al. Effect of balloon mitral valvotomy on left ventricular function in rheumatic mitral stenosis. *Indian Heart J*. 2016;68(5):612-7.
 74. Venkateshvaran A, Sola S, Govind SC, Dash PK, Barooah B, Shahgaldi K, et al. The impact of arterial load on left ventricular performance: an invasive haemodynamic study in severe mitral stenosis. *J Physiol*. 2015;593(8):1901-12.
 75. Gaasch WH, Folland ED. Left ventricular function in rheumatic mitral stenosis. *European heart journal*. 1991;12 Suppl B:66-9.

76. Ozer N, Can I, Atalar E, Sade E, Aksoyek S, Ovunc K, et al. Left ventricular long-axis function is reduced in patients with rheumatic mitral stenosis. *Echocardiography*. 2004;21(2):107-12.
77. Ozdemir K, Altunkeser BB, Gok H, Icli A, Temizhan A. Analysis of the myocardial velocities in patients with mitral stenosis. *J Am Soc Echocardiogr*. 2002;15(12):1472-8.
78. Ashino K, Gotoh E, Sumita S, Moriya A, Ishii M. Percutaneous transluminal mitral valvuloplasty normalizes baroreflex sensitivity and sympathetic activity in patients with mitral stenosis. *Circulation*. 1997;96(10):3443-9.
79. Colle JP, Rahal S, Ohayon J, Bonnet J, Le Goff G, Besse P, et al. Global left ventricular function and regional wall motion in pure mitral stenosis. *Clinical cardiology*. 1984;7(11):573-80.
80. Mohan JC, Chutani SK, Sethi KK, Arora R, Khalilullah M. Determinants of left ventricular function in isolated rheumatic mitral stenosis. *Indian Heart J*. 1990;42(3):175-9.
81. Holzer JA, Karliner JS, O'Rourke RA, Peterson KL. Quantitative angiographic analysis of the left ventricle in patients with isolated rheumatic mitral stenosis. *British heart journal*. 1973;35(5):497-502.
82. Ahmed SS, Regan TJ, Fiore JJ, Levinson GE. The state of the left ventricular myocardium in mitral stenosis. *American heart journal*. 1977;94(1):28-36.
83. Gash AK, Carabello BA, Kent RL, Frazier JA, Spann JF. Left ventricular performance in patients with coexistent mitral stenosis and aortic insufficiency. *Journal of the American College of Cardiology*. 1984;3(3):703-11.
84. Kaku K, Hirota Y, Shimizu G, Kita Y, Saito T, Kawamura K. Depressed myocardial contractility in mitral stenosis--an analysis by force-length and stress-shortening relationships. *Japanese circulation journal*. 1988;52(1):35-43.
85. Lee YS, Lee CP. Ultrastructural pathological study of left ventricular myocardium in patients with isolated rheumatic mitral stenosis with normal or abnormal left ventricular function. *Japanese heart journal*. 1990;31(4):435-48.

86. Waggoner AD, Bierig SM. Tissue Doppler imaging: a useful echocardiographic method for the cardiac sonographer to assess systolic and diastolic ventricular function. *J Am Soc Echocardiogr.* 2001;14(12):1143-52.
87. Kuecherer HF, Kee LL, Modin G, Cheitlin MD, Schiller NB. 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 Echocardiogr.* 1991;4(3):203-14.
88. Donovan CL, Armstrong WF, Bach DS. Quantitative Doppler tissue imaging of the left ventricular myocardium: validation in normal subjects. *American heart journal.* 1995;130(1):100-4.
89. Alam M, Wardell J, Andersson E, Samad BA, Nordlander R. Effects of first myocardial infarction on left ventricular systolic and diastolic function with the use of mitral annular velocity determined by pulsed wave doppler tissue imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2000;13(5):343-52.
90. Dogan S, Aydin M, Gursurer M, Dursun A, Onuk T, Madak H. Prediction of subclinical left ventricular dysfunction with strain rate imaging in patients with mild to moderate rheumatic mitral stenosis. *J Am Soc Echocardiogr.* 2006;19(3):243-8.
91. Nikitin NP, Witte KK. Application of tissue Doppler imaging in cardiology. *Cardiology.* 2004;101(4):170-84.
92. Weiner RB, Weyman AE, Khan AM, Reingold JS, Chen-Tournoux AA, Scherrer-Crosbie M, et al. Preload dependency of left ventricular torsion: the impact of normal saline infusion. *Circulation Cardiovascular imaging.* 2010;3(6):672-8.
93. Papadopoulou E, Kaladaridou A, Agrios J, Matthaïou J, Pamboukas C, Tournidis S. Factors Influencing the twisting and untwisting properties of the left ventricle during normal pregnancy. *Echocardiography.* 2014;31(2):155-63.
94. Park SJ, Miyazaki C, Bruce CJ, Ommen S, Miller FA, Oh JK. Left ventricular torsion by two-dimensional speckle tracking echocardiography in patients with diastolic dysfunction and normal ejection fraction. *J Am Soc Echocardiogr.* 2008;21(10):1129-37.

95. Kanzaki H, Nakatani S, Yamada N, Urayama S, Miyatake K, Kitakaze M. Impaired systolic torsion in dilated cardiomyopathy: reversal of apical rotation at mid-systole characterized with magnetic resonance tagging method. *Basic research in cardiology*. 2006;101(6):465-70.
96. Gibbons Kroeker CA, Tyberg JV, Beyar R. Effects of load manipulations, heart rate, and contractility on left ventricular apical rotation. An experimental study in anesthetized dogs. *Circulation*. 1995;92(1):130-41.
97. Seo Y, Ishizu T, Enomoto Y, Sugimori H, Yamamoto M, Machino T, et al. Validation of 3-dimensional speckle tracking imaging to quantify regional myocardial deformation. *Circulation Cardiovascular imaging*. 2009;2(6):451-9.
98. Poyraz E, Oz TK, Zeren G, Guvenc TS, Donmez C, Can F, et al. Left ventricular mechanics in isolated mild mitral stenosis: a three dimensional speckle tracking study. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2017;33(9):1323-30.
99. Caso P, Ancona R, Di Salvo G, Comenale Pinto S, Macrino M, Di Palma V, et al. Atrial reservoir function by strain rate imaging in asymptomatic mitral stenosis: prognostic value at 3 year follow-up. *European journal of echocardiography : the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology*. 2009;10(6):753-9.
100. Shin MS, Kim BR, Oh KJ, Bong JM, Chung WJ, Kang WC, et al. Echocardiographic assessments of left atrial strain and volume in healthy patients and patients with mitral valvular heart disease by tissue Doppler imaging and 3-dimensional echocardiography. *Korean circulation journal*. 2009;39(7):280-7.
101. Tigen K, Pala S, Sadic BO, Karaahmet T, Dundar C, Bulut M, et al. Effect of increased severity of mitral regurgitation and preprocedural right ventricular systolic dysfunction on biventricular and left atrial mechanical functions following percutaneous mitral balloon valvuloplasty. *Echocardiography*. 2014;31(10):1213-20.
102. Barros-Gomes S, Eleid MF, Dahl JS, Pislaru C, Nishimura RA, Pellikka PA, et al. Predicting outcomes after percutaneous mitral balloon valvotomy: the impact of left ventricular strain imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017;18(7):763-71.

103. Ernande L, Bergerot C, Girerd N, Thibault H, Davidsen ES, Gautier Pignon-Blanc P, et al. Longitudinal myocardial strain alteration is associated with left ventricular remodeling in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus. *J Am Soc Echocardiogr.* 2014;27(5):479-88.
104. Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M, et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2014;27(9):911-39.
105. Sheehan F, Redington A. The right ventricle: anatomy, physiology and clinical imaging. *Heart.* 2008;94(11):1510-5.
106. Fukuda Y, Tanaka H, Sugiyama D, Ryo K, Onishi T, Fukuya H, et al. Utility of right ventricular free wall speckle-tracking strain for evaluation of right ventricular performance in patients with pulmonary hypertension. *J Am Soc Echocardiogr.* 2011;24(10):1101-8.
107. Meris A, Faletra F, Conca C, Klersy C, Regoli F, Klimusina J, et al. Timing and magnitude of regional right ventricular function: a speckle tracking-derived strain study of normal subjects and patients with right ventricular dysfunction. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010;23(8):823-31.
108. Pedrinelli R, Canale ML, Giannini C, Talini E, Dell'Omo G, Di Bello V. Abnormal right ventricular mechanics in early systemic hypertension: a two-dimensional strain imaging study. *European journal of echocardiography : the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology.* 2010;11(9):738-42.
109. Ozdemir AO, Kaya CT, Ozdol C, Candemir B, Turhan S, Dincer I, et al. Two-dimensional longitudinal strain and strain rate imaging for assessing the right ventricular function in patients with mitral stenosis. *Echocardiography.* 2010;27(5):525-33.
110. Tanboga IH, Kurt M, Bilen E, Aksakal E, Kaya A, Isik T, et al. Assessment of right ventricular mechanics in patients with mitral stenosis by two-dimensional deformation imaging. *Echocardiography.* 2012;29(8):956-61.

11.ÖZGEÇMİŞ