



**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ROMATİZMAL MİTRAL DARLIK İLE SERUM ALFA-1 ANTİTRİPSİN
DÜZEYİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Hasan HALICI
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Murat YÜCE**

AĞUSTOS 2016

**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ROMATİZMAL MİTRAL DARLIK İLE SERUM ALFA-1 ANTİTRİPSİN
DÜZEYİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Hasan HALICI
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Murat YÜCE**

GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

ROMATİZMAL MİTRAL DARLIK İLE SERUM ALFA-1 ANTİTRİPSİN
DÜZEYİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr.Hasan HALICI

25/ 08/ 2016

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

(İmza).....
Prof.Dr. Yusuf Zeki ÇELEN
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

(İmza).....
Prof. Dr. Ayşe BALAT
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

(İmza).....
Doç. Dr. Murat YÜCE
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1.
2.
3.
4.
5.

I. ÖNSÖZ

Kardiyoloji uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübeleri ile eğitimimize katkıları olan, bizlere her konuda yardımcı olan ve her konuda desteğini hissettiğimiz değerli hocamlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Her konuda yardım ve desteğini hissettiğim tez danışmanım Doç. Dr. Murat Yüce'ye uzmanlık eğitimim boyunca bilgi, birikim ve deneyimlerinden faydalandığım değerli hocalarım; Prof. Dr. Hasan Orhan Özer, Prof. Dr. Murat Sucu, Doç. Dr. Süleyman Ercan, Yrd. Doç. Dr. Gökhan Altunbaş ve Yrd. Doç. Dr. Fatma Yılmaz Çoşkun'a saygılarımı sunarım.

Her zaman her koşulda yanımda olduklarını hissettiren ve bugünlere gelmemde en büyük pay sahibi olan sevgili anneme, babama, abime, ablama, ayrıca bana her konuda destek olan hayat arkadaşım, sevgili eşim Dr. Elif Can HALICI'ya ve yakın zamanda aramıza katılan biricik oğlum Ömer Alperen'e verdikleri mutluluk için teşekkür ederim.

Dr. Hasan HALICI

II. İÇİNDEKİLER

	SAYFA
I. ÖNSÖZ.....	I
II. İÇİNDEKİLER.....	II
III. ÖZET.....	IV
IV. ABSTRACT	V
V. KISALTMALAR	VI
VI. TABLO LİSTESİ.....	VII
VII. ŞEKİL LİSTESİ.....	VIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Mitral Kapağın Yapısı ve Fonksiyonu	2
2.2. Mitral Darlığın Etiyolojisi -Akut Romatizmal Ateş –Romatizmal Kardit.....	3
2.3. Mitral Darlığın Patofizyolojisi	5
2.4. Mitral Darlığın Kliniği	7
2.4.1. Mitral Darlığında Tanı.....	9
2.5. Ekokardiyografi.....	10
2.5.1. Planimetrik olarak Mitral Kapak Alanının Hesaplanması	14
2.5.2. Basınç Yarılanma Zamanı ile Mitral Kapak Alanı Hesaplanması.....	16
2.5.3. Devamlılık Denklemi ile Mitral Kapak Alanı Hesaplanması	17

2.5.4. PISA Yöntemi ile Mitral Kapak Alanının Değerlendirilmesi.....	18
2.5.5. Mitral Kapak Gradientinin Değerlendirilmesi	18
2.5.6. Mitral Yetmezliği ve Diğer Kapakların Değerlendirilmesi	18
2.6. Alfa-1 Antitripsin.....	19
2.6.1. Alfa-1 Antitripsinin yapısı.....	19
2.6.2. Alfa-1 antitripsin geni ve alfa-1 antitripsin proteini.....	21
2.6.3. Alfa-1 antitripsin geni mutasyonları.....	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	26
3.1. Hasta Seçimi.....	26
3.2. İstatiksel Analiz.....	28
4. BULGULAR.....	29
5. TARTIŞMA.....	30
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	35
7. KAYNAKLAR.....	36

III. ÖZET

ROMATİZMAL MİTRAL DARLIK İLE SERUM ALFA-1 ANTİTRİPSİN DÜZEYİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Hasan HALICI

Uzmanlık Tezi, Kardiyoloji Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Murat Yüce

Ağustos 2016, 53 sayfa

Amaç: Romatizmal kalp kapak hastalığı ülkemizde ve gelişmekte olan ülkelerde ciddi halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Akut romatizmal ateşin başlattığı kronik inflamatuvar süreç hastalığın patogenezinde sorumlu tutulsa da kesin patofizyolojik mekanizma halen aydınlatılamamıştır. Alfa-1 antitripsinin ana fonksiyonu dokuları nötrofil elastaz enzimine karşı korumaktır ve proteazların kontrolünü sağlamada çok önemli rol oynar. Alfa-1 antitripsin eksikliğiyle bazı dokularda hasar ilişkisi bilinmektedir. Dokuda bulunan proteaz ve alfa-1 antitripsin gibi endojen inhibitörlerin dengesi bozulduğunda oluşan doku hasarı denge bozukluğu şiddeti ile doğru orantılıdır. Çalışmamızda hafif, orta ve ağır mitral darlığı hastalarında serum alfa-1 antitripsin düzeyleri incelendi.

Materyal ve Metod: Çalışmaya Gaziantep Üniversitesi Kardiyoloji bölümüne başvuran ve ekokardiyografide mitral darlığı tespit edilen ardışık 220 hasta ile yaş ve cinsiyet yönünden eşleştirilen 100 sağlıklı gönüllü alındı. Hastaların ekokardiyografik olarak mitral darlığı şiddeti kapak alanına göre üç gruba ayrıldı. Kapak alanı $\leq 1 \text{ cm}^2$ olanlar ciddi, $1.1 - 1.5 \text{ cm}^2$ olanlar orta ve $\geq 1.6 \text{ cm}^2$ olanlar hafif olarak değerlendirildi. Hastalardan ve sağlıklı gönüllülerden serum alfa-1 antitripsin düzeyi ölçümü için kan örnekleri alındı.

Bulgular: Çalışmaya katılan 220 hastanın 56'sı erkek, 174 'ü kadın; 100 kontrol grubunda ise 21'i erkek, 79'u kadın mevcuttu ($p>0.05$). Hasta ve kontrol grubunun yaşı ise sırasıyla $43,1 \pm 13,6$ ve $42,9 \pm 7,9$ idi ($p>0.05$). Hastaların 46 tanesinde (%21) ciddi, 63 tanesinde (%29) orta, 111 tanesinde (%50) hafif kapak hastalığı mevcuttu. Ciddi romatizmal mitral darlığı olan hastaların serum alfa-1 antitripsin düzeyi ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($1,40 \pm 0,28$ ve $1,36 \pm 0,1$; $p=0.395$). Orta romatizmal mitral darlığı olan hastaların serum alfa-1 antitripsin düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek izlendi ($1,45 \pm 0,24$ ve $1,36 \pm 0,1$; $p=0.016$). Hafif romatizmal mitral darlığı olan hastaların ise serum alfa-1 antitripsin düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak çok güçlü bir anlamlılıkta yüksek izlendi ($1,52 \pm 0,31$ ve $1,36 \pm 0,1$; $p<0.0001$).

Sonuç: Hafif ve orta romatizmal mitral darlığında serum alfa-1 antitripsin düzeyi sağlıklı kişilere göre belirgin derecede yüksektir. Orta mitral darlığında serum alfa-1 antitripsin düzeyi anlamlı yüksek, hafif mitral darlığında serum alfa-1 antitripsin düzeyi ise çok anlamlı yüksek saptandı. Ağır mitral darlığında serum alfa-1 antitripsin düzeyi ilişkisiz bulunmuştur. Tüm bu sonuçlar yüksek serum alfa-1 antitripsinin romatizmal mitral darlığı progresyonunda koruyucu rol oynayan önemli bir mediyatör olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Romatizmal Kalp Hastalığı, Mitral Darlık, Alfa-1 Antitripsin

IV. ABSTRACT

AN ANALYSIS OF THE RELATIONSHIP BETWEEN SEVERITY OF RHEUMATIC MITRAL STENOSIS AND SERUM ALPHA-1 ANTITRYPSIN LEVELS

Hasan HALICI, M.D.

Residency Thesis, Department of Cardiology

Supervisor: Assoc. Prof. Murat YÜCE

Haziran 2016, 53 pages

Background and Aim: Rheumatic heart valve disease continues to be a serious public health problem in our country and developing countries. However pathophysiologic mechanism has not yet been clarified. The main function of alpha-1 antitrypsin is to protect tissues against the enzyme neutrophil elastase. The severity of tissue injury is proportional to the unbalanced protease activity. In our study, alpha-1 antitrypsin levels were examined in patients with mild, moderate and severe mitral stenosis.

Material and Method: 46 patients with severe, 63 patients with moderate, 111 patients with mild rheumatic mitral stenosis (MS) and 100 healthy participants took part in this study. After transthoracic echocardiography was performed, diagnoses were confirmed by transoesophageal echocardiography. Patients mitral stenosis were divided into three groups according to the severity based on valve area; ≤ 1 cm² as severe, 1.1-1.5 cm² moderate and ≥ 1.6 cm² mild. Serum alpha 1-antitrypsin levels were measured.

Results: There were 220 patients (56 male and 164 female) in the control group 100 healthy controls (21 male and 79 female). The mean age of patients and controls were 43,1 $\pm$ 13,6 and 42,9 $\pm$ 7,9 years respectively. Among patients 46 had severe (21%), 63 had moderate (29%) and 111 had mild mitral stenosis (50%). Alpha-1 antitrypsin levels were similar in both severe MS group and healthy controls. There was a significant difference in alpha-1 antitrypsin levels between moderate MS patients and healthy controls (p:0.016). The most robust association was observed between mild MS and healthy controls (1.52 $\pm$ 0.31 vs 1.36 $\pm$ 0.17 p<0.001).

Conclusion: Patients with mild and moderate mitral stenosis had significantly higher alpha-1 antitrypsin levels compared to healthy controls. The association was not significant for patients with severe mitral stenosis. All these results suggest that elevated serum alpha-1 antitrypsin levels could play a protective role in the progression of rheumatic mitral stenosis.

Keywords: Rheumatic Heart Disease, Mitral Stenosis, Alpha-1 Antitrypsin

V. KISALTMALAR

AAT: Alfa-1 antitripsin
ARA: Akut Romatizmal Ateş
CX: Sol sirkümfleks koroner arter
DK: Dejeneratif kapak
EF: Ejeksiyon fraksiyonu
IL-6: İnterlokın 6
İE: İnfektif endokardit
KAH: Koroner arter hastalığı
KAKH: Kalp kapak hastalığı
KR: Korda rüptürü
LA: Sol atriyum
LAD: Sol inen koroner arter
LV: Sol ventrikül
MVP: Mitral kapak prolapsusu
MY: Mitral Yetmezlik
RA: Sağ atriyum
RCA: Sağ koroner arter
RKH: Romatizmal kapak hastalığı
ROA: Regürgitan orifis alanı
RV: Sağ ventrikül
PAH: Pulmoner arteryel hipertansiyon
SERPİN: Serin proteaz inhibitör
TAS: Total antioksidan kapasite
TNF- α : Tümör nekrozis faktör alfa
TOS: Total oksidan kapasite
VK: Vena kontrakta

VI. TABLO LİSTESİ

TABLO 1: Mitral Darlıklı Hastalarda Ekokardiyografi Endikasyonları

TABLO 2: Ekokardiyografik Mitral Kapak Skoru Belirleyicileri

TABLO 3: Mitral darlığın ağırlık derecesine göre sınıflandırılması

TABLO 4: Karakteristik mutasyon tiplerini içeren seçilmiş proteaz inhibitör varyantlarının hücresel hasar ve hastalıklarla olan ilişkisi

TABLO 5: Hastaların demografik özellikleri

TABLO 6: Grupların biyokimyasal parametreleri

TABLO 7: Ekokardiyografik parametrelerin üç grupta karşılaştırılması

TABLO 8: Aort tutulumu açısından grupların karşılaştırılması

VII. ŞEKİL LİSTESİ

ŞEKİL1: Mitral kapağın anatomik görünümü

ŞEKİL 2: Romatizmal mitral kapağın iki boyutlu ekokardiyografi ile parasternal uzun eksen görüntüsü

ŞEKİL 3: Mitral darlığı olan hastada M-Mod ekokardiyografi görüntüsü, E-F eğiminde azalma izlenmekte

ŞEKİL 4: Mitral kapağın parasternal kısa eksen görüntüsü, mitral kapak alanının planimetrik olarak hesaplanması

ŞEKİL 5: Basınç yarılanma zamanı metodu ile mitral kapak alanı hesaplanması

ŞEKİL 6: Alfa-1 Antitripsin yapısı

ŞEKİL 7: 14.Kromozom- AAT geninin lokalizasyonu

ŞEKİL 8: AAT geninin fonksiyonu

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Romatizmal kalp kapak hastalığı ülkemizde ve gelişmekte olan ülkelerde ciddi halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir (1,2).

Romatizmal mitral darlığın gelişiminde sistemik inflamatuvar cevaptaki artışın, antioksidan aktivitenin ve proteaz-antiproteaz dengesindeki değişikliklerin önemli rolleri olabileceği düşünülmektedir(3).

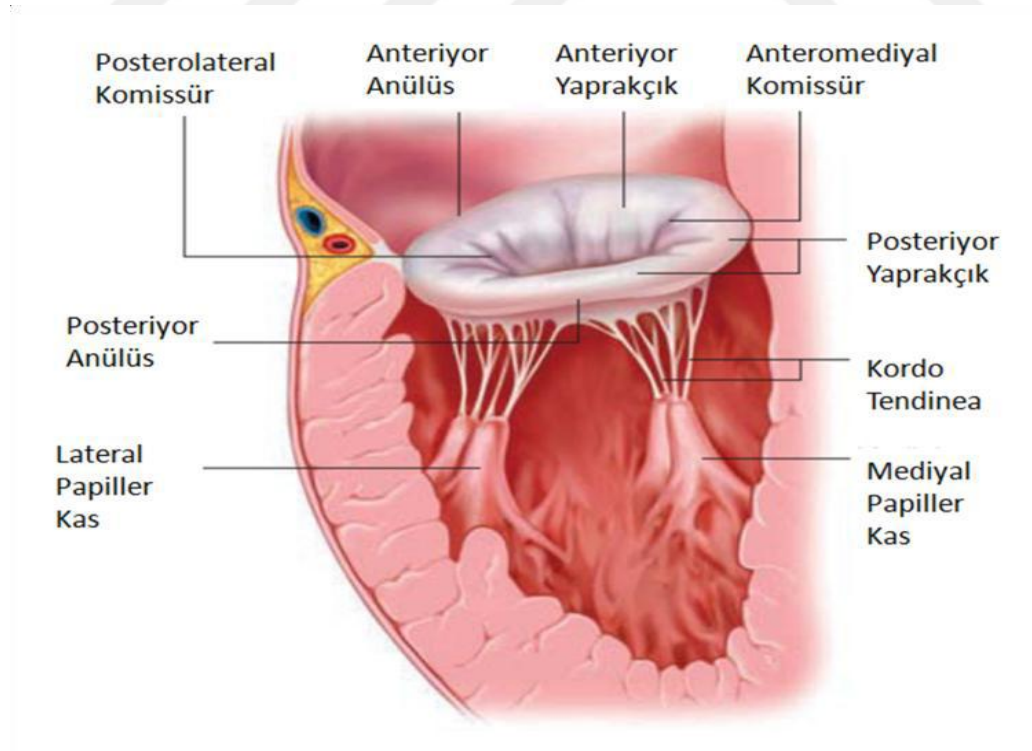
Alfa-1 antitripsinin ana fonksiyonu dokuları nötrofil elastaz enzimine karşı korumaktır ve proteazların kontrolünü sağlamada çok önemli rol oynar. Bilindiği üzere dokuda bulunan proteaz ve alfa-1 antitripsin gibi endojen inhibitörlerin dengesi bozulduğunda oluşan doku hasarı bu denge bozukluğu şiddeti ile doğru orantılıdır(4).

Alfa-1 antitripsin azalmış düzeyleri literatürde siroz, hepatosellüler karsinom, diyabet, bronşial astım, kistik fibrozis, vaskülit, pannikülit, romatid artrit, psöriazis, kronik ürtiker, glomerulonefrit, pankreatit, multipl skleroz ve fibromyalji ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. Biz bu çalışmada antiinflamatuvar dengede önemli rol oynayan alfa-1 antitripsin düzeyleriyle romatizmal mitral darlığı arasındaki ilişkiyi araştırmayı planladık. Bizi bu çalışmaya teşfik eden en önemli bulgu Dr. Mehmet Kaplan'ın 'Korda rüptürü ile alfa-1 antitripsin düzeyi ve oksidatif stres arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi' konulu tez çalışmasında romatizmal ileri mitral yetmezlik vakalarında alfa-1 antitripsin düzeyinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük izlenmesidir(p:0,017). Çalışmamız romatizmal mitral darlığı olan hastalarda da alfa-1 antitripsin düzeyinin kontrol grubuna kıyasla düşük çıkması halinde romatizmal mitral kapak hastalığı oluşumunda alfa-1 antitripsin eksikliğinin predispozan bir faktör olabileceğini ortaya koyacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2. 1. Mitral kapağın yapısı ve fonksiyonu

Anatomik olarak mitral kapak beş bileşenden oluşur. Bunlardan üçü valvüler bileşenler olan anülüs, yaprakçıklar ve komissürler; ikisi tensör bileşenler olan korda tendinea ve papiller kaslardır (Şekil 1). Mitral kapak apparatusu kapakları kalbin iskeletine bağlayan mitral annulus, ön ve arka yaprakçıklar, kapakların uçlarından papiller kaslara doğru uzanan korda tendinealar, papiller kas ve papiller kasın tutunduğu ventrikül duvarından oluşmaktadır (5). Bu nedenle mitral kapak işlevini görürken, kapakçıkları ve subvalvuler yapıları ile birlikte fonksiyonel bir ünite olarak çalışır. Mitral kapak annulusun çevresi yaklaşık 10 cm kadardır.



Şekil 1: Mitral Kapak Anatomisi

Mitral annulusa membranöz ve fibroelastik yapıda olan iki kapakçık yapışır:

1. Ön "*anterior*" (septal veya aortik) kapakçık: Üçgen yapıda ve daha büyüktür.
2. Arka "*posterior*" (mural) kapakçık: Daha dar yapıdadır.

Yarım daire biçimli anteromediyal leaflet (septal) ile dörtgen biçimindeki posterolateral leafletin (dorsal) alanı yaklaşık olarak eşittir. Posteriyor leaflet anterior leaflete göre daha uzun olup (annulusun 1/3'ünü kaplar) daha az hareketlidir. Bu nedenle hareketi hem sistolde hem de diastolde korda ile kısıtlanmıştır (6). Ön leafletin alt yüzü sol ventrikül çıkış yolunun arka-üst bölümünü oluşturur. Posteriyor leaflet ise skallop adı verilen üç adet bölüme ayrılmıştır (7).

Kapakçıklar kollajenle desteklenmiş endotelial yapılar olup, nöromuskuler komponentleri yoktur. Kapakçıklar makroskopik olarak ince, yarı saydam, düzgün ve parlak görünümlüdür. Kapakçıkların arasında açıklığı sağlayan anterolateral ve posteromedial olmak üzere iki komissural yapı vardır. Sol ventrikül epikardiyal lifleri kalbin bazalinden aşağı iner ve apekte iki papiller kası oluştururlar. Bunlar anterolateral papiller kas ve posteromedial papiller kastır (8). Posteromedial ve anterolateral papiller kaslar ise her iki kapakçığa da giden korda tendineaları verir. Mitral kapak normalde sistol sırasında ventrikül içi basınç artışı ile tam koapte olarak sol atriya kanın geri kaçmasını engeller. Diyastol sırasında da ventrikül içerisine doğru serbestçe salınarak 4-6 cm² 'lik geçiş alanı oluşturur. Böylece ventrikül doluşuna bir kısıtlama olmaksızın izin verir.

2.2. Mitral Darlığın Etiyolojisi - Akut Romatizmal Ateş – Romatizmal Kardit

Mitral darlığı (MD), tipik olarak çocukluk çağı döneminde geçirilen akut romatizmal ateş (ARA) sekeli olarak erişkinlerde görülür (9). Mitral darlığı nedeniyle mitral kapak cerrahisine giden hastaların kapaklarının patolojik incelemesinde %99 oranında romatizmal değişikliklerin olduğu gösterilmiştir (10). Buna rağmen mitral darlıklı hastaların ancak %50-70 inde romatizmal ateş öyküsü vardır (11). Romatizmal dışı mitral darlık nedenlerinin sıklığı %1 in altındadır. Bu grupta mitral kapağın konjenital malformasyonu, sol atriyal miksoma, annuler kalsifikasyon, sistemik lupus

eritematozus, mukopolisakkaridoz gibi nedenler yer almaktadır.

İlk atak sonrası MD üfürümü ortalama 20 yıl sonra duyulur. Bu süre sanayileşmiş ve ılıman iklimli bölgelerde uzarken, geri kalmış ve tropik bölgelerde iki yıla kadar kısalabilmektedir. Romatizmal ateş insidansının azaldığı gelişmiş ülkelerde bununla ilişkili mitral darlığı insidansı da azalmaktadır (11). Buna rağmen örneğin ABD’de dönem dönem romatizmal ateş salgınları görülebilmektedir (12). Bunun olası nedeni streptokokların virulans artışı veya romatizmal ateş prevalansının yüksek olduğu bölgelerden gelen göçler olduğu düşünülmektedir (13). A grubu beta hemolitik streptokok nedeniyle farenjit enfeksiyonu geçiren bazı hastalarda otoimmün mekanizmalar ile akut romatizmal ateş meydana gelmektedir.

Patojeniteden sorumlu olan faktör, A grubu beta hemolitik streptokokların yüzeyinde bulunan M proteindir. Yüzden fazla M protein subtipi mevcut. Romatojenik tiplerin faringeal dokuya afinitesi yüksektir (14). Özellikle iyi tedavi edilmeyen farenjit olgularında A grubu beta hemolitik streptokok yüzeyinde bulunan M proteinin antifagositik özelliği sayesinde faringeal dokuda iki haftaya kadar kalabilmektedir (15). M proteinini vücudumuzda eklem, kalp, bağ dokusu, beyin gibi bazı organlardaki proteinlerle benzerlik göstermektedir. Örneğin kalp kapağındaki laminin proteini gibi. M proteinine karşı gelişen antikor, bu benzerlikten dolayı eklem, kalp, beyin gibi dokularımızdaki antijenik benzer proteinlerle etkileşime girer ve otoimmün inflamatuvar hasar meydana getirir. Buna akut romatizmal ateş denir. Grup A streptokok enfeksiyonundan (tonsillofarenjit ya da kızıl şeklinde) 3 hafta sonra ortaya çıkar (16). Ateş, halsizlik, kilo kaybı gibi yapısal şikâyetlerle başlar. Deri, santral sinir sistemi, eklem, kalp ve bağ dokusunu tutarak eksudatif ve proliferatif enflamasyona yol açar. Artrit, kore, kardit, subkutan nodül, eritema marjinalum gibi değişik klinik belirtilerle kendisini gösterir. Kalpte tutulum pankardit şeklindedir. Valvulit tanısı; kardiyak dinleme bulguları ve beraberinde mitral ve/veya aort yetmezliğine ait ekokardiyografik bulgularla konulur (17). Kalp dışındaki dokularda kalıcı bir hasar oluşmazken, özellikle mitral ve aort kapakta kalıcı hasara yol açabilmektedir.

Akut ateşli romatizma geçiren %50 olguda romatizmal kardit meydana gelir (18). Romatizmal kardit geçiren olguların da yaklaşık yarısında sekel bırakan romatizmal kalp kapak hastalığı meydana gelir (19). En çok tutulan kapak %90 tutulum oranıyla mitral kapaktır (20). Romatizmal kalp kapak hastalarının %25’ inde izole mitral darlığı,

%40 olguda ise mitral darlığı ve yetmezliği beraber gözlenir. Mitral kapak tutulumu olan hastaların %50'sinde çoklu kapak tutulumu söz konusudur. Olgularda %35 oranında beraberinde aort kapak tutulumu, %6 oranında triküspit kapak tutulumu gözlenmektedir. Pulmoner kapak tutulumu ise nadirdir (15). Cinsiyet açısından bakıldığında izole mitral darlığı görülme oranı kadınlarda 2 kat daha fazladır (21).

Akut romatizmal ateşe bağlı mitral kapakta gelişen valvulit akut dönemde kapakta yetersizlik yapabilir. Akut hastalık sırasında kapaktaki ciddi travma neticesinde gelişen kapak yetersizliğine bağlı akut kalp yetersizliği gelişebilmektedir. Bu dönemde miyokardite bağlı akut kalp yetersizliği de gelişebilmektedir. Eğer bu akut evre atlatılırsa uzun dönemde hem yetersizlik hem de darlık gelişebilmektedir. Romatizmal mitral darlığı romatizmal mitral yetmezliği ile kıyaslandığında genellikle başlangıcının daha geç olduğu yönünde bazı veriler mevcuttur. Romatizmal mitral kapak cerrahisi yapılan hastalarla ilgili bir çalışmada ise 30 yaş altı olgularda genellikle pür mitral yetmezliği olduğu, yaş arttıkça pür mitral darlığı ve mitral darlık-yetmezlik kombinasyonu olan hastaların sayısının arttığı ortaya konmuştur (22). Gelişmekte olan ülkelerde yetersiz antibiyotik kullanımı, streptokokların artmış virulansı ilk romatizmal atağın daha ağır olmasına neden olmaktadır (23). Bu tip ağır ilk romatizmal ataklar mitral darlığı için dejeneratif aşamalar gözlenmeden ilk atakta komissural adezyon ile sonuçlanabilir. Bunun yansıması olarak gelişmekte olan ülkelerde 20'li yaşlarda hatta 20 yaş altında semptomatik mitral darlığı gözlenebilmektedir (23). Oysa gelişmiş ülkelere semptomatik mitral darlığı 30-50'li yaşlarda gözlenmektedir (24).

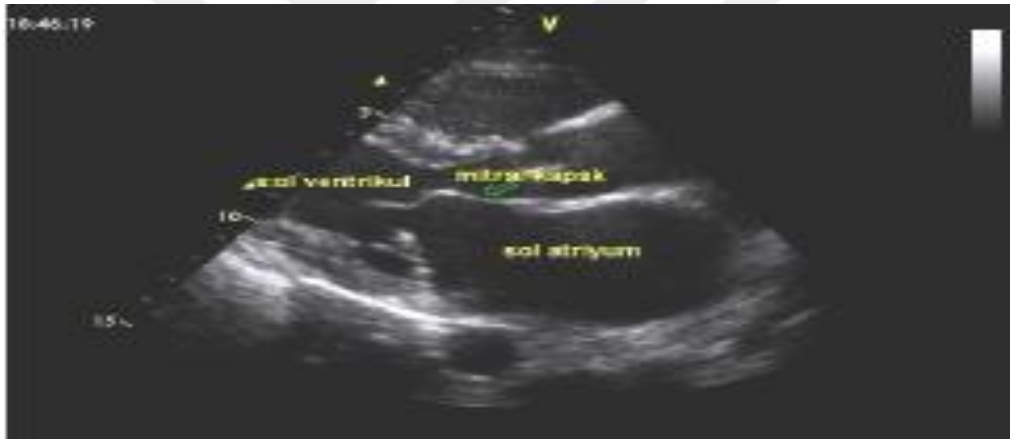
A grubu beta hemolitik streptokok enfeksiyonuna bağlı gelişen tonsillofarenjitin erken ve etkin tedavisi ile akut romatizmal ateş gelişiminin önlenilebileceği, antibiyotik profilaksisi ile de tekrar atak gelişiminden korunulabileceği gösterilmiş ve uygulanması önerilen yöntemlerdir (25).

2.3. Mitral Darlığın Patofizyolojisi

Akut romatizmal kardit; perikard, miyokard ve endokard tabakalarının etkilendiği bir pankardit tablosudur. Akut romatizmal endokarditin en sık görülen patolojik lezyonu mitral valvulitidir. Karakteristik olarak valvülit sonrası mitral yapraklar komissürlerden füzyona uğrar, kordal yapılarda füzyon kalınlaşma,

kısalmayla sonuçlanır. Kapak tipik olarak huni biçimini alır, mitral orifis balık ağzı şeklindedir. Travmaya uğramış mitral kapakta distrofik kalsifikasyonlar oluşur. Kalsiyum depozitleri yaprakçıklardan anulusa kadar yayılabilir(26). Bunlara ek olarak yaprakçıklarda kalınlaşma, fibrozis, kalsifikasyon gelişir (27).

Mitral darlığı oluşumuna neden olan bu tip dejeneratif değişiklikler on yıllar içinde gelişir (19). Hastalığın tekrarlayan alevlenme ve remisyon periyodları ile birbirini izleyen kardit atakları sonucu fibröz doku birikimi bu tip dejeneratif değişikliklere yol açar. Sonuçta simetrik, santral oval şekilli orifisi olan, tipik “balık ağzı” şeklinde mitral kapak darlığı oluşur. Diyastol sırasında kapak hareketleri kısıtlandığı için, en dar yerini çoğu zaman kapak uçlarının, daha az olarak da kalınlaşmış kordaların oluşturduğu; tabanını ise annulusun oluşturduğu bir huni şekli izlenir (Şekil 2).



Şekil 2: Romatizmal mitral kapağın iki boyutlu ekokardiyografi ile parasternal uzun eksen görüntüsü

Yapraklarda kalınlaşma, kalsifikasyon ve kordal tutulum derecesi hastalar arasında farklılık gösterir. Tekrarlayan romatizmal ateş atakları neticesinde oluşan kronik romatizmal aktivitenin fibröz doku birikimine yol açarak komissural füzyon ve kordal kısalmaya yol açtığı düşünülmekte; fakat yapraklarda kalınlaşma ve kalsifikasyonun primer olarak deforme kapaktan geçen kronik türbülant akımın yarattığı stres neticesinde olduğu düşünülmektedir. . Gelişmekte olan ülkelerde saf mitral yetmezliği 10-20’li yaşlarda gözükmemekte, bu dönemde kapaklarda skarlaşma izlenmemektedir. Saf mitral darlığında %100 izlenen komissural füzyonun yaşla birlikte

tekrarlayan romatizmal ateş atakları neticesinde geliştiği düşünülmektedir (23). Bu görüşü destekleyen başka bir hipotez ise; mitral valvuloplasti sonrası romatizmal ateş epizodu olmadan tekrarlayan mitral darlık vakalarında yapraklarda kalınlaşma ve kalsifikasyon neticesinde tekrar darlık oluşmakta, ancak tekrar komissural füzyon oluşmamaktadır (28).

Sık rastlanmasına ve tedavisinde önemli adımlar atılmış olmasına rağmen romatizmal mitral darlığı patofizyolojisindeki bütün sırlar açıklanamamıştır. Bu süreç yineleyen akut romatizmal ateş ataklarıyla belirginleşse de kronik inflamasyon, skar ve fibroz doku oluşumu son ataktan sonra da devam ederek yıllar sonra ciddi kapak hasarını ortaya çıkarmaktadır. İşte bu kronik sürecin mekanizması halen tartışma konusudur ve iki farklı görüş öne sürülmektedir;

1. Devam eden düşük derecede romatizmal aktivite
2. İlk hasarın gelişmiş olduğu kapaklarda hemodinamik streslerin etkisi (29)

2.4. Mitral Darlığın Kliniği

Sağlıklı erişkinlerde mitral kapak alanı (MVA) 4-6 cm² dir. Kapak alanı 2,5 cm² altına inmeye başlayınca semptomlar başlar (30). Mitral kapaktaki bu daralmaya bağlı olarak kanın transmitral geçişi esnasında oluşan sürtünme ile enerji kaybedebilir, bunun sonucunda kapakta bir basınç grandyenti oluşur(31). Mitral darlığının primer hemodinamik sonucu diyastolde sol atriyum ile sol ventrikül arasındaki bu basınç gradiyenti oluşumudur. MD'nin hemodinamik etkilerinin klinik dört temel özelliği vardır; diyastolik transmitral grandyentte artış, sol atriyum(LA) basıncında artış, transmitral kan akım hızında artış, kardiyak debide azalmadır(32). Diyastolik transmitral gradient mitral darlık için önemli bir parametredir (33). Transmitral gradient sol atriyumda basınç artışına yol açmakta, o da geriye doğru iletilmekte, zamanla pulmoner venöz, kapiller, arteriyel basınç ve rezistans artışına neden olmaktadır. Ciddi darlık durumunda sol ventrikül doluş ve diyastol sonu hacim azalmasına bağlı olarak kardiyak debi ve atım hacminde düşme olmaktadır. İzole mitral darlığında sol ventrikül sistolik ve diyastolik basınçları genellikle normaldir. Hidrolik denklemlerden yola çıkıldığında, herhangi bir orifis alanında transmitral gradienti belirleyen faktörler, transvalvuler akım hızının karesi ve diyastolik doluş periyodudur (30). Diyastolik doluş

periyodunu belirleyen en önemli faktör ise kalp hızıdır. Kalp hızındaki artış diyastol zamanını sistole nazaran daha fazla kısaltır; mitral kapaktan geçen kan akımının süresi azalır.

Bu nedenle taşikardi; hastanın fonksiyonel kapasitesi ne olursa olsun transvalvüler gradienti ve sol atriyumdaki basıncı artırır (30). Bu durumda semptomu olmayan hastada gelişebilecek atriyal fibrilasyon, hastada akciğer ödemi belirti ve bulgularına yol açabilecektir. Stres, egzersiz, gebelik, hipervolemi, hipertiroidi gibi durumlar transvalvüler kan akım hızını artırarak kapak gradientinin artmasına neden olurlar. Mitral darlığı olan hastalarda atriyal kasılma transmitral gradienti yaklaşık %30 oranında artırır. Atriyal fibrilasyon geliştiğinde kalp debisinde yaklaşık %20 azalma olur (35). Mitral kapak alanı 1,5 santimetre karenin üzerinde ise genellikle istirahatte semptom gözlenmez (36). Buna rağmen transmitral akım hızında artış veya diyastolik doluş süresinde kısalma olursa bu durum transmitral gradient artışına, sol atriyal basınç artışına ve de semptom oluşmasına neden olur. Hafif mitral darlığı olan hastalarda ilk semptomlar eforla, emosyonel stres, enfeksiyon, hamilelik, atriyal fibrilasyon neticesinde olmaktadır (36).

Mitral darlık ciddiyeti arttıkça istirahatte kardiyak debi normalin altına iner ve eforla artmaz (37). Pulmoner vasküler hastalığın derecesi mitral darlıklı hastada semptomlar için belirleyicidir (38). Pulmoner arteriyoler direnç artışı ile pulmoner akıma karşı ikinci bir direnç oluşmakta (39), bu sayede akciğerler pulmoner ödemden korunmaktadırlar (39). Pulmoner arteriyoler direnç oluşumunda fonksiyonel ve yapısal değişiklikler rol oynar (alveoler bazal membran kalınlaşması, nöroreseptör adaptasyonu, lenfatik drenaj artışı, transpulmoner endotelin spillover hızının artışı gibi) (40). Bazı hastalarda ek reversible değişiklikler pulmoner venler seviyesinde olmaktadır (41). Düşük kardiyak output, artmış pulmoner arteriyoler direnç ciddi mitral darlığı olan hastaların uzun süre asemptomatik ya da minimal semptomatik kalmasını sağlamaktadır (36,39). Romatizmal mitral darlıklı hastaların takibinde, hastaların yarısına yakınında mitral darlığı komplikasyonları nedeniyle akut olarak kliniklerinde bozulma olabilmektedir (24). Bu komplikasyonlar:

1. Atriyal fibrilasyon (AF): Mitral darlıklı hastaların %45'inde takipte paroksizmal AF gelişmektedir. Mitral darlığında sol atriyal basınç artışı ve sonucunda sol atriyal genişlemeye yeniden şekillenme olmakta ve AF gelişmektedir. AF sıklığı darlıktaki

ciddiyet, artan yaş ve diğer kapak anormallikleri varlığıyla ilişkili olarak artmaktadır. AF başlaması sol atriyal kasılmanın bozulması ve diyastol süresinde olan kısalma nedeniyle hastanın kliniğinde bozulmaya yol açmaktadır (42).

2. Tromboembolik olaylar: Profilaktik antikoagülasyon kullanımı öncesi hastaların %13 ile %26 sında sistemik tromboembolik olaylar gözlenmekteydi (43).

Sıklıkla emboli kaynağı sol atriyum ve/veya sol atriyal appendikstir.

3. Pulmoner hipertansiyon: Mitral darlığının sık gözlenen bir komplikasyonudur. Sol atriyal basıncın geriye yansması sonucu pasif pulmoner basınç artışı ve reaktif pulmoner vasküler hastalık sonucu pulmoner hipertansiyon gelişmektedir. Pulmoner hipertansiyon sonuç olarak sağ ventrikül hipertrofisi ve genişlemesi, triküspit yetersizliği, sağ atriyal basınç artışı ve sağ kalp yetersizliği gelişimine neden olmaktadır.

4. İnfektif Endokardit: Takiplerde oluşabilecek infektif endokardit hastanın kliniğinde akut bozulmalara neden olabilmektedir.

2.4.1. Mitral Darlığında Tanı

Mitral darlığı tanısında anamnez, FM, telekardiyografi, EKG ve ekokardiyografi yer tutmaktadır. Hastaların hiç semptomu yokken anormal FM bulgusu ile tanı konabilir (44). Bazı hastalarda yorgunluk, nefes darlığı, bazen de pulmoner ödem başvuru semptomu olabilir. Bazılarında AF başlangıcı veya bir embolik olay mitral darlığı olan hastada ilk başvuru nedeni olabilir (45). Nadiren hemoptizi, ses kısıklığı, disfaji nedeniyle başvurabilirler. Transmitral akım artışına yol açacak kardiyak debi artışı veya diyastolik doluşu azaltacak taşikardi transmitral gradiyent artışına yol açarak orta derecede mitral darlığı olsa bile şikâyetlerin oluşmasına neden olabilir. Bir kısım hastada mitral darlığı tanısı ilk olarak bu gibi streslere maruz kalma sonrası konulmakta iken, geri kalan hastalarda ise sekonder komplikasyonlar olan AF gelişimi veya embolik olaylar sonrası tanı konulmaktadır(40).

Romatizmal mitral darlığının karakteristik dinleme bulguları S1 şiddetinde artma, mitral açılma sesi, düşük frekanslı mid-diyastolik rulman ve presistolik üfürümdür. Bu bulgular romatizma dışı mitral kapak darlığı yapan durumlarda da gözlenebilir. Mitral darlığına bağlı üfürüm düşük perdeli diyastolik üfürüm olup en iyi

apeksten sessiz ortamda, sol yana yatan hastada, ekspirasyon sonunda duyulur. Mitral açılma sesi mitral kapak uçlarının kapak açılımından sonra oluşan gerilimine bağlıdır (46). Mitral açılma sesi A2 sesinden hemen sonra duyulur. Ciddi pulmoner hipertansiyon, düşük kardiyak output, kalsifik-immobil kapak varlığında mevcut FM bulguları gözlenmeyebilir. A2-mitral açılma sesi arasındaki sürenin kısa, diyastolik üfürüm süresinin uzun olması daha ciddi mitral darlığı lehine bulgulardır (47). Kronik dönemde pulmoner hipertansiyon gelişimi ile P2'de sertleşme, fonksiyonel triküspit yetmezliğine bağlı sistolik üfürüm duyulabilir (15). Telekardiyografi ve EKG mitral darlığı lehine indirekt bulguları gösterir. Sol atriyal büyüme, pulmoner venöz konjesyon, sağ kalp etkilenimi gibi bulgular gözlenebilir. Saf mitral darlığında genellikle sol ventrikül ile ilgili telekardiyografik ve elektrokardiyografik patolojik bulgu izlenmez. Rutin biyokimyasal testlerde özellik izlenmez. Bu hastalarda araştırılmış veya araştırılmakta olan birçok biyokimyasal parametre vardır, ancak hiçbirini tanı ve tedavi takibinde rutin olarak kullanılmamaktadır (15). Mitral darlığı tanısı ve derecesinin değerlendirilmesinde asıl tanısal araç iki boyutlu ekokardiyografi ve doppler ekokardiyografidir (48).

2.5. Mitral Darlığında Ekokardiyografi

Mitral darlığı olan hastalarda ayrıntılı bir ekokardiyografik inceleme (iki boyutlu transtorasik, doppler ve gerekirse transözofajiyal (TEE) ekokardiyografi) ile kalp kateterizasyonuna gerek kalmadan hastaların tanısı konulup, takipleri ve tedavi planı yapılabilir. Bu konuda Tablo 1'de ACC/AHA tarafından transtorasik ve TEE ekokardiyografi endikasyonları belirtilmiştir (40):

Tablo 1.Mitral Darlıklı Hastalarda Ekokardiyografi Endikasyonları

Sınıf I
1.Mitral darlığı tanısı, hemodinamik olarak ciddiyetinin değerlendirilmesi (ortalama gradient, mitral kapak alanı, pulmoner arter basıncı) , ek kapak lezyonlarının değerlendirilmesi, kapak morfolojisinin değerlendirilmesi (perkutan mitral valvulotomi için uygun mu?) (Kanıt Düzeyi: B)
2. Mitral darlığı olduğu bilinen hastalarda semptom veya bulgularda değişme olursa tekrar ekokardiyografi ile hastaların değerlendirilmesi (Kanıt Düzeyi: B)
3. Klinik semptom ve bulgular ile istirahatte Doppler ekokardiyografik bulgular arasında uyumsuzluk varsa efora hemodinamik cevabı (ortalama gradient, pulmoner arter basıncı) değerlendirmek amacıyla (Kanıt Düzeyi: C)
4. Perkutan mitral balon valvuloplasti öncesi sol atriyal trombüs ve mitral yetmezliğini daha iyi değerlendirmek gerektiğinde TEE yapılmalı (Kanıt Düzeyi: C)
5. Transtorasik ekokardiyografi verileri yetersizse mitral kapak morfoloji ve hemodinamik verileri değerlendirme açısından TEE önerilir. (Kanıt Düzeyi: C)
Sınıf IIa
1. Asemptomatik stabil klinik seyir gösteren hastaların özellikle pulmoner arter basıncı açısından belirli aralıklarla ekokardiyografik kontrolleri yapılmalı (ciddi mitral darlığı için her yıl; orta derece mitral darlığı için 1-2 yılda bir; hafif mitral darlığı için 3-5 yılda bir)
Sınıf III
1. Transtorasik ekokardiyografi verileri yeterli ise mitral kapak morfolojisi ve hemodinamik veriler açısından TEE rutin olarak yapılmamalı

Transtorasik ekokardiyografi ile romatizmal mitral darlığı; romatizmal olmayan etiyojiden çoğunlukla kolaylıkla ayırt edilebilir. Romatizmal mitral darlığında komissural füzyonun primer orifisi kapattığı, interkordal füzyonun sekonder orifisi kapattığı huni şekline benzeyen deforme kapak yapısı oluşur. İki boyutlu ve doppler ekokardiyografi ile mitral darlığı hastasında şunlara bakılabilir(49):

1. Kapak yapısı ve kordalar: hareket, kalınlaşma, kalsifikasyon
2. Darlık derecesi: kapak alanı, gradientler
3. Sol atriyum büyüklüğü
4. Pulmoner arter basıncı
5. Sağ ventrikül
6. Eşlik eden mitral yetmezliği var mı?
7. Mitral darlığı dışında diğer kapaklarda tutulum var mı?

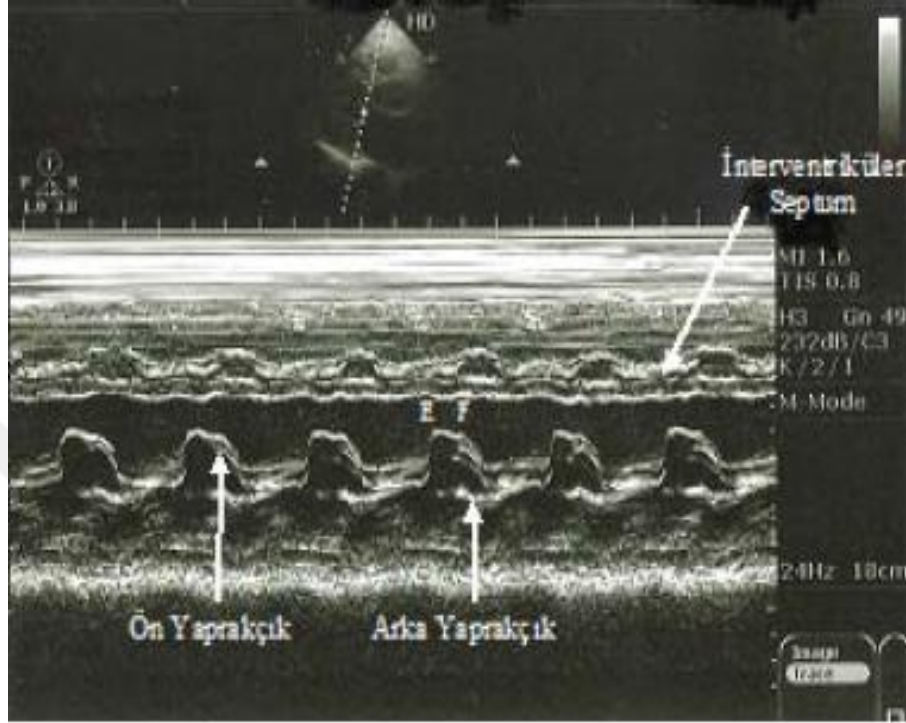
İki boyutlu ekokardiyografi ve M-mod ekokardiyografide mitral darlığı için tipik olan bulgular şunlardır (46):

1. Mitral yapraklarda ve subvalvuler yapılarda kalınlaşma, kalsifikasyon
2. E-F eğiminde azalma (M-mod)
3. Parasternal uzun aks görünümünde mitral ön yaprakta diastolde “buz hokeyi sopası” görünümü
4. Arka mitral yaprakta hareketsizlik
5. Parasternal kısa aks’ta “ balık ağzı” görünümü
6. Sol atriyum çap artışı, eşliğinde potansiyel sol atriyal trombüs oluşumu

Normalde diastolde mitral kapak olduğu yerde açılmaz, sol ventriküle doğru hareket ederek ön kapakçık öne, arka kapakçık arkaya doğru hareket edecek, kapakçık uçları birbirinden uzaklaşacak ve kapakçıklar birbirine paralel olarak açılacaktır (51). Mitral darlıkta komissurdeki yapışıklık nedeniyle kapakçıklar birbirinden tam ayrılamaz. Daha büyük olan mitral ön kapakçık, amplitüdü azalmış olsa da, öne doğru hareket gösterir ve yapışıklık nedeniyle arka kapakçığı da çekerek arka kapakçığın da öne doğru hareket etmesine neden olur (51). M-Mod ekokardiyografide her iki kapakçığın da aynı yönde öne hareketi görülebilir (Şekil 3).

Mitral darlığında komissurlardaki yapışıklık sonucu hareket kısıtlanması esas olarak kapakçıkların uç kısmındadır. Kalınlaşma ve kalsifikasyon da en fazla uç kısımda gözlenir. Diastolde kan sol atriyumdan sol ventriküle hızla boşalamadığından ve boşalma dar orifisten olduğundan kapakçıkların gövde kısımları yüksek volüm nedeni ile sol ventrikül apeksine doğru kubbeleşme “doming” gösterirler (51). Mitral darlığı ağırlaştıkça kapakçıkların orta ve bazal kısımlarında da kalsifikasyon gelişebilir,

inflatuar olay korda tendinealarda da yapışma, kısalma, fibrozis ve kalsifikasyona neden olarak mitral alt yapıyı da bozabilir.



Şekil 3: Mitral darlığı olan hastada M-Mod eko-kardiyografi görüntüsü, E-F eğiminde azalma izlenmekte

İki boyutlu eko-kardiyografi ile mitral darlığın morfolojik görünümü(kapakçık hareketleri, kalınlaşma, kalsifikasyon, subvalvuler yapı) değerlendirilmesi sonrasında; mitral kapağa girişimsel tedavinin tipi ve zamanı hakkında bilgi elde edilir. Ayrıca morfolojik görünüm romatizmal hasarın mitral kapakta ne derece ağırlıkta etkilenme yaptığı hakkında bilgi verir. Morfolojik görünümle ilgili olarak “*Wilkins*” eko-kardiyografik mitral kapak skoru (52) geliştirmiştir (Tablo 2):

Tablo 2. Wilkins mitral kapak morfolojisi skoru

Derece	Hareketlilik	Kalınlaşma	Kalsifikasyon	SVY
1	Yalnız kapak ucu kısıtlı	Kalınlık normale yakın (4-5 cm)	Minimal akenite artışı	Hemen altında hafif kalınlaşma
2	Uçlarda belirgin	Kenarlarda belirgin (5-8 cm)	Uçlarda saçılma tarzında	Korda uzunluğunun 1/3 üne kadar
3	Diyastolde tabanda öne hareket var	Tüm yaprağa yayılmış (5-8 cm)	Kapağın orta kısmına yayılmış	Kordanın distal 1/3 üne kadar
4	Diyastolde öne hareket çok az / yok	Tüm yaprakta (>8-10 cm)	Tüm yaprakta yaygın	Papiller kasa kadar

Normal mitral kapak alanı 4-6 cm² dir. Ekokardiyografik olarak mitral darlığı hafif, orta ve ciddi mitral darlığı şeklinde sınıflandırılabilir (Tablo 3) (36):

Tablo 3. Mitral darlığı ağırlık derecesine göre sınıflandırılması:

MD Ciddiyeti	Mitral Kapak Alanı	Ortalama Gradient	Pulmoner Arter Basıncı
Hafif MD	> 1,5 cm ²	< 5 mmHg	< 30 mmHg
Orta MD	1 - 1,5 cm ²	5-10 mmHg	30-50 mmHg
Ciddi MD	< 1 cm ²	> 10 mmHg	> 50 mmHg

MD: Mitral darlığı

2.5.1. Planimetrik Olarak Mitral Kapak Alanının Hesaplanması :

İki boyutlu ekokardiyografi ile kapak uçları seviyesinden alınan parasternal kısa eksen görüntüde, diyastolde mitral orifisin iç sınırlarının çizilmesi ile planimetrik mitral kapak alanı hesaplanabilir (Şekil 4). Planimetrik olarak iki boyutlu ekokardiyografide ölçülen mitral kapak alanının cerrahi sırasında ve kateterizasyon sırasında ölçülen mitral kapak alanı ile uyumlu olduğu gösterilmiştir (50). Mitral darlığında mitral kapak huni şeklini aldığından en küçük kapak alanı uç kısımdadır ve akımı esas engelleyen yer

burası olduğu için doğru ölçüm kapak ucundaki en küçük orifisin saptanıp, mitral kapak alanının buradan hesaplandığı ölçümdür. Daha üst kesitten yapılan ölçüm mitral kapak alanını hatalı olarak büyük gösterecektir (51).

Planimetrik ölçüm yaparken parasternal kısa eksen kesitte aortadan-mitral kapak papiller kas düzeyine inip; papiller kas düzeyinde tekrar yukarı doğru çıkarken mitral kapağın ilk görüntülediği planda, en küçük kapak alanının saptanması ve ölçümün planimetrik olarak buradan yapılması gereklidir (51). Planimetrik kapak ölçümü yapmak için doğru teknik kullanılması gerekmektedir. Ölçüm sırasında ekokardiyografi aletinin “gain” ayarları düşük tutulur. Yüksek “gain” ile çalışıldığında, özellikle kalsifik kapaklardan fazla miktarda yüksek frekanslı ses dalgaları yansıyacağından ve kalın bir eko huzmesi oluşacağından kapak alanının olduğundan küçük ölçülmesi söz konusu olacaktır (53). Görüntü kalitesi iyi olmayan hastalarda planimetrik yöntem kullanılmamalıdır (54). Ayrıca, ileri derece deforme, kalsifik, morfolojisi değişmiş kapaklarda da planimetrik ölçüm sağlıklı değildir (51).



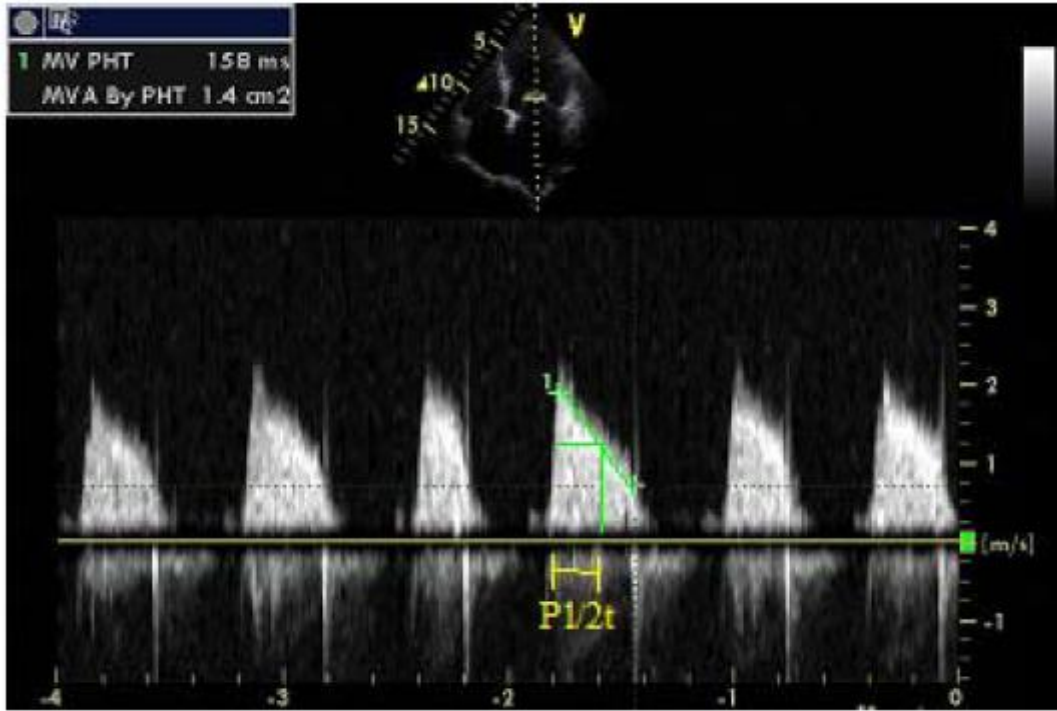
Şekil 4: Mitral kapağın parasternal kısa eksen görüntüsü, mitral kapak alanının planimetrik olarak hesaplanması

2.5.2. Basınç Yarılanma Zamanı (P1/2t) ile Mitral Kapak Alanı Hesaplanması (Şekil 5) :

Mitral kapak alanı hesaplanmasında kullanılan başka önemli bir metoddur (59). Mitral darlıklı hastada daralmış kapaktan geçen akımın oluşturduğu basınç gradientinin düşüş hızı mitral kapak alanı ile orantılıdır. Başka bir ifadeyle erken maksimum mitral diyastolik gradientin yarıya düşmesi için geçen zaman mitral darlığın derecesine bağlıdır. Mitral diyastolik akım hızları ekokardiyografi ile kolaylıkla ölçülmektedir. Basınç yarılanma zamanı maksimum diyastolik transmitral gradientin ölçüldüğü zaman ile maksimum transmitral gradientin yarıya düştüğü zaman arasındaki aralıktır (P1/2t). Doppler ekokardiyografi ile elde edilen P1/2t değerleri Gorlin formülü ile hesaplanan mitral kapak alanı ile karşılaştırıldığında 1 cm^2 mitral kapak alanının P1/2t = 220 milisaniyeye denk geldiği hesaplanmıştır (50).

$$\text{Mitral Kapak Alanı (MKA)} = 220 / \text{P1/2t}$$

P1/2t yöntemi ile mitral kapak alanının doğru hesaplanması için CW Doppler huzmesinin diyastolik kan akımına paralel olması gereklidir. P1/2t gradientin yarıya düşme zamanı olduğundan kardiak siklusun uzunluğundan, kalp hızından, kalp debisinden, mitral yetersizliği varlığından etkilenmez (51). Birlikte orta-ileri derece aort yetmezliği varsa P1/2t kullanılmamalıdır. Artmış sol ventrikül diyastolik doluş nedeni ile sol ventrikül diyastol sonu basıncı hızla yükseleceğinden P1/2t kısa olacaktır (51).



Şekil 5: Basınç yarılanma zamanı metodu ile mitral kapak alanı hesaplanması

2.5.3. Devamlılık Denklemi ile Mitral Kapak Alanı Hesaplanması :

Mitral kapak alanı hesaplamada başka bir yöntemdir. Daha zahmetli ve hata payı yüksek olan bir yöntemdir. Hata esas olarak aort ve pulmoner arter çapında, dolayısıyla alanında yapılmaktadır (49, 51). Pratikte önemli aort yetmezliği nedeniyle P1/2t metodu ile MKA hesaplanamayan hastalarda; planimetrik hesaplanan alana ilave olarak yapılmalıdır (56). Prensip şudur: stenotik olan kapaktaki atım volumü stenotik olmayan kapaktaki atım volumüne eşittir.

$$\text{Atım Volumü} = \text{Kapak alanı} \times \text{Velosite Zaman İntegrali (VZİ)}$$

$$\text{Mitral Kapak Alanı} \times \text{VZİ mitral} = \text{Aort Kapak Alanı} \times \text{VZİ aort}$$

2.5.4. PISA Yöntemi ile Mitral Kapak Alanının Değerlendirilmesi:

Mitral darlığında mitral doluş sırasında kapağın atriyal yüzeyinde oluşan eş hız yüzeylerinin esas alındığı bu yöntem, zaman alıcı olması, eş yüzey hemisferinin ve mitral kapaklar arasında kalan açının ölçümünden kaynaklanabilecek hatalar nedeniyle ile yaygın olarak kullanılmamaktadır.

2.5.5. Mitral Kapak Gradientinin Değerlendirilmesi

Doppler ekokardiyografi ile mitral kapakta sol atriyum ile sol ventrikül arasındaki basınç gradienti hesaplanılabilir. Mitral kapaktaki basınç gradienti: $G = 4V^2$ formülü ile hesaplanmaktadır (57). Buradaki “V” kapaktan geçen kan akımının hızını göstermektedir. Basınç gradientini kapak alanı kadar kapaktan geçen kan akım miktarı ve kalp hızı da etkilemektedir. Taşikardik bireyde kapakta darlık ciddi olmasa bile, gradient yüksek çıkabilir. Fazla diüretik almış hipovolemik kişilerde ağır mitral darlığına rağmen düşük mitral gradient elde edilebilir. Transmitral gradienti değerlendirirken hastanın kalp hızı ve volum statusu göz önüne alınmalıdır (50,51). Mitral darlıklı hastalarda bazen erken maksimum gradient ortalama gradiente göre çok yüksek çıkabilmektedir. Bu durum genellikle birlikte bulunan mitral yetersizliğinin oluşturduğu erken transvalvuler akım hızındaki artmaya bağlıdır.

2.5.6. Mitral Yetmezliği ve Diğer Kapakların Değerlendirilmesi

Mitral yetmezliği ve diğer kapak tutulumları transtorasik ekokardiyografi ile değerlendirilebilir. Mitral yetmezliği (MY) değişik derecelerde mitral darlığı ile birliktelik gösterebilir. MY ciddiyeti tedavi seçimini etkiler; ciddi MY varlığında komissurotomi, perkütan mitral balon valvuloplasti (PMBV) kontrendikedir (50). MY transmitral pik basınç gradientini artırır. Planimetrik ve doppler ile kapak ölçümünü etkilemez. Romatizmal mitral kapak tutulumundan sonra ikinci sırada aort kapak tutulumu gelir, daha az oranda triküspit tutulumu olabilir. Aort ve triküspit tutulumları darlık/yetmezlik şeklinde olabilir. Renkli doppler ile aort yetmezliği değerlendirilirken diyastolde sol ventrikülde mitral darlığı da varsa iki jet akımı oluşur, bu

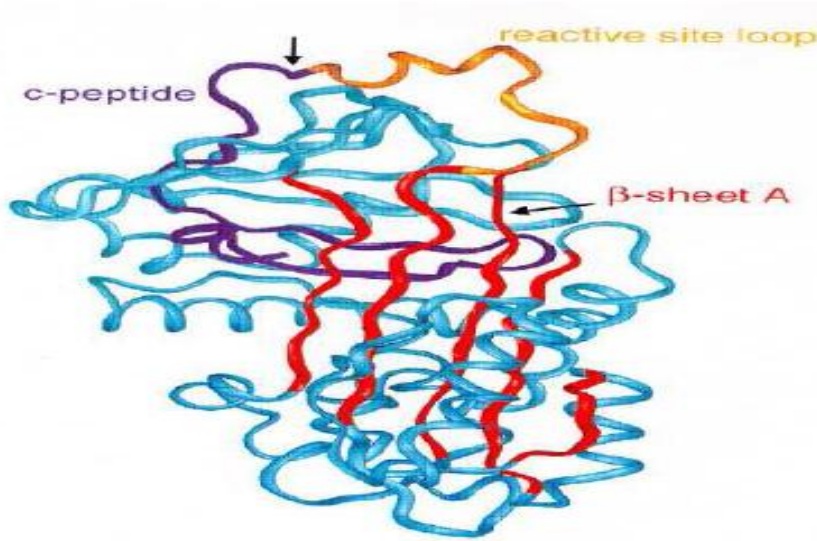
değerlendirmede önemlidir (50). Triküspit darlığının Doppler akımı mitral darlığına benzer (50). Triküspit kapak tutulmasa bile mitral darlığına bağlı pulmoner hipertansiyon neticesinde triküspit yetmezliği gelişebilir. İzole romatizmal mitral darlığı varsa sol ventrikül çap, kalınlık ve fonksiyonları genellikle normaldir.

2.6. Alfa 1 Antitripsin

2.6.1 Alfa-1 Antitripsinin Yapısı

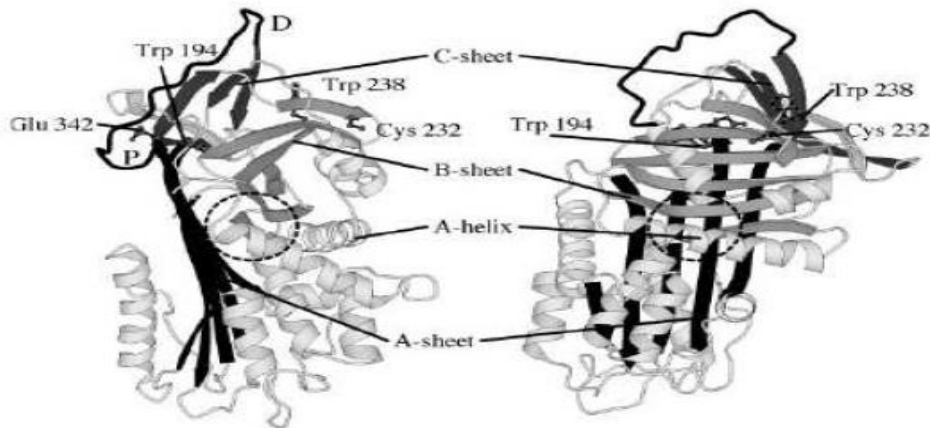
Alfa-1 antitripsin, başlıca karaciğer tarafından üretilen bir akut faz proteindir. Akciğer dokusunun nötrofil elastaz yoluyla yıkımını önlemektedir. Alfa-1 antitripsin eksikliğinin moleküler temeli, çoğunlukla SERPİNA1 adlı alfa-1 antitripsin genindeki genetik varyasyondur. Alfa-1 antitripsin, serin proteaz inhibitörleri (serpinler) süper ailesine aittir. Alfa-1 antitripsin geni ve proteini yüksek derecede poliformdur. Alfa-1 antitripsin, tek bir 394 rezidümlük polipeptit zincirinden oluşan bir glikoproteindir. Bu glikoproteinde karbonhidrat oranı % 12 dir. Alfa-1 antitripsinin toplam molekül ağırlığı 52 kDa'dur. Aktif bölge, “gerilmiş” (stressed) bir büküm ihtiva eder; serpin proteazlar ile reaksiyonu esnasında reaktif bölgenin karboksiterminal kısmından küçük bir parçanın ayrılması sonucu oluşan yapı da “gevşemiş” (relaxed) konfigürasyon olarak adlandırılır(58).

Alfa-1 antitripsinin tersiyer yapısı globüler bir proteindir. Yaklaşık olarak 20 aminoasitlik bir peptid parçasından oluşan proteinin reaktif merkez bükümü, moleküler yüzey üzerinde dar bir alana yerleşmiştir (Şekil 6). Alfa-1 antitripsin molekülünün enzim inhibisyonu yapan bu kısmında 358. pozisyonda çok önemli olan metionin aminoasiti yerleşmiştir. Alfa-1 antitripsin, serin proteazların aktif bölgesi ile tetrahedral yapı oluşturarak onların aktivitesini engeller (59).



ŞEKİL 6. Alfa-1 antitripsinin yapısı. Metionin rezidüsü içeren reaktif merkez büküm bölgesi nötrofil elastazı bağlar (60).

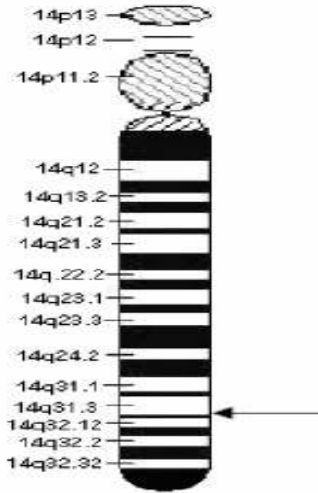
Alfa-1 antitripsin aktif haldeyken kristalize olmamasına karşın reaktif bölgenin proteolitik kesimi sonucu kristalize bir hal alır ve daha kararlı (relaxed) R formunu oluşturur. Kristalize yapının incelenmesi ile 3 adet β kırmalı (A-B-C) tabakadan ve 9 adet α heliks yapıdan oluştuğu görülmüştür (61,62). Reaktif merkez bükümündeki yarıma, 358. metionin aminoasiti ile 359. serin aminoasiti arasındaki bağda meydana gelir. AAT'nin aktif bölgesi sistein rezidüsü içerir (63). Proteinde disülfid köprüsü yoktur fakat tiyol grubu diğer proteinler ile disülfid bağı oluşturabilir (Şekil 7).



Şekil 7. Alfa-1 antitripsinin tersiyer yapısı. İki yönden resimlenen katlanmış haldeki AAT'nin şerit şeklindeki yapısı ve siyah şerit olarak yapısındaki reaktif merkez bükümün gösterilmesi.

2.6.2 Alfa-1 Antitripsin Geni ve Alfa-1 Antitripsin Proteini

Alfa-1 antitripsin geni 14. kromozomun uzun kolunda (14q32.1) yer almakta olup, 5 ekzon ve 4 introndan oluşur. 12301 bç uzunluğunda olan alfa-1 antitripsin geni karaciğerde eksprese olur ve 394 aa'lık tek bir polipeptit zincirinden oluşan, 52 kDa olan bir glikoprotein tarafından alfa-1 antitripsin proteini kodlanır (Şekil 8) (64).



Şekil 8. 14. Kromozom ve AAT geninin lokalizasyonu

AAT geni 14. kromozom üzerinde serpin ailesinin proksimalinde, diğer antiproteaz genlerin (alfa-1 antikimotripsin, kortikosteroid-binding globülin ve protein C inhibitörü genleri) uç noktasında yerleşmiştir (65).

Alfa-1 antitripsin proteini yaklaşık 45 yıl önce klinik kimyager Laurell ve klinisyen Eriksson tarafından keşfedilmiştir. Kan alfa-1 antitripsin düzeyi düşük olan kişileri tanımlamışlar ve bunun pulmoner amfizem ile ilişkili olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Alfa-1 antitripsini eksik olan hastalar ve onların aile üyelerinde yapılan ek çalışmalarda AAT eksikliğinin pulmoner amfizem ile olan ilişkisi doğrulanmış ve kodominant olarak kalıtıldığı ileri sürülmüştür. Bu çok açık olmayan keşfi ortaya koyan araştırmalar sonucu elde edilen bazı ipuçları takip edilerek bir sonuca bağlanmış ve proteaz eksikliğinin pulmoner amfizem gelişiminin altında yatan tek mekanizma olmadığı kanısına varılmıştır. Sonuç olarak fonksiyon ve disfonksiyonların tanımlanmasıyla serin proteinaz inhibitör (SERPIN) süper ailesi olarak adlandırılan yeni bir aile tanımlanmıştır (66).

AAT eksikliğinin bu ilk raporlarında klinik bulgularla AAT eksikliği ilişkisi pek açık değildi. Bununla birlikte bu buluştan bu yana günümüzde bu molekülün moleküler genetiği, degradasyon proteinlerinin etkisinden dokuları koruyucu fonksiyonu,

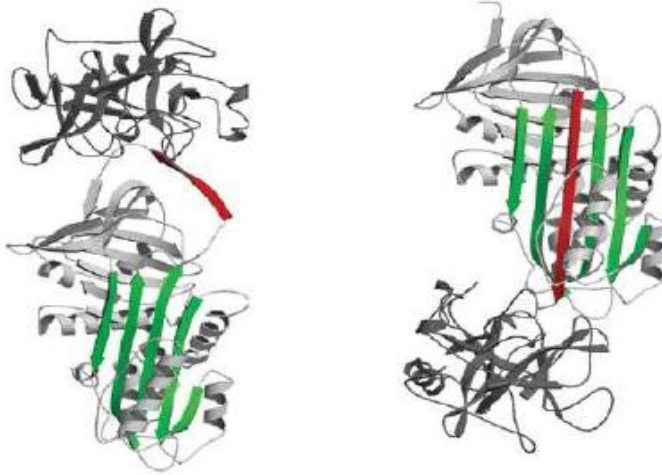
eksikliğinin amfizeme ve diğer klinik bozukluklara (amfizem, astım, bronşiektazi, siroz, pannikült, glomerülonefrit, çölyak hastalığı, endokrin ve ekzokrin pankreatik hastalıklar ve antisitoplazmik nötrofilik antikor (C-ANCA) pozitif vaskülit (Wegener granülomatozis) nasıl yol açtığı konusunda daha fazla bilgi elde edilmiştir.

AAT 394 aminoasitten oluşan 9 α -heliks ve 3 β -tabakalı yaprak içeren globüler bir glikoproteindir. Pi (proteaz inhibitör) lokusun üzerinde kodlanmıştır. 14.kromozomunun kolu üzerinde lokalize edilmiştir.

Büyük bir kısmı karaciğerde sentez edilir ve dolaşıma salınır. Daha az bir kısmı ise alveolar makrofajlar tarafından ve muhtemelen akciğer epitelyum hücrelerinde sentez ve sekrete edilir. Bu tane biçimindeki glikoprotein proteaza yüksek spesifite gösterir ve ona fare kapanı gibi etki eder. AAT'nin geniş spektrumlu antiproteaz aktivitesine sahip olduğu ve akciğerlerde birçokserin proteaz inhibisyonu yaptığı bulunmuştur. Primer fonksiyon nötrofil elastaz enzim inhibisyonunu başlatmaktır (66).

Alfa-1 antitripsin karaciğer tarafından üretilen diğer akut faz proteinler gibi indüklenebilir. Serumda AAT'nin normal seviyeleri 150-350 mg/dL dir. Alfa-1 antitripsinin plazmadaki konsantrasyonu inflamasyon, infeksiyon ve malign hastalıklarda 3-4 katına çıkabilir. SERPIN ailesi içinde alfa-1 kimotripsin, C1 esteraz inhibitor, antitrombinve plazminojen aktivatör inhibitör-1 bulunmakta olup bunlar kompleman aktivasyonu, inflamatuvar, koagülasyon ve fibrinolitik basamaklarda, proteinazların kontrolünü sağlamada çok önemli rol oynar (67). Nötrofil elastaz, insan polimorfonükleer hücrelerin primer granüllerininin bir proteolitik komponentidir. Sadece elastini değil diğer birçok konnektif doku bileşenlerini bozguna uğratan madde olarak bilinir. Major inhibitör enziminin (AAT) yeterli miktarının yokluğunda nötrofil elastaz akciğer parankimini aşındırıp panasiner amfizeme neden olur.

Normal şartlar altında AAT molekülü metionin rezidüsü içeren reaktif bölge bükümünü aracılığıyla nötrofil elastazını bağlar ve nötralize eder. Bu yüksek enerjili metionin bağının kırılması AAT molekülünün yapısının değişmesine neden olur. Yapıdaki bu değişiklik AAT'nin nötrofil elastaza doğru yönelmesine ve fare kapanı benzeri bir mekanizma ile nötrofil elastazı yakalayarak inaktive etmesiyle sonuçlanır (68).



Sekil 9. AAT molekülü nötrofil elastazı (gri) kendi havuzu içerisine çeker(sol resim). Daha sonra protein (nötrofil elastaz) molekülün üst kısmından daha aşağı çekilerek inaktive edilir(sağ resim). Bu ilişki reaktif büküm (kırmızı) eklenen nötrofil elastazın β sheet A tabakası (yeşil) içerisine ekstradan bir iplik teli gibi girmesiyle gerçekleşir.

2.6.3 Alfa-1 Antitripsin Geni Mutasyonları

AAT eksikliği akciğer hastalığı nedeni olan proteaz inhibitör anomalisi olarak çok yaygın olarak tanımlanmıştır (66). Bu tarihe kadar 120'nin üzerinde farklı allel tanımlanmıştır. Her üretim AAT molekülünün farklı fenotipik varyantıdır. Alleller kodominant olarak eksprese edilir. Bu 120 allellik varyantın isimlendirilmesi jel elektroforezindeki göç etme hızlarına göre yapılır. En hızlı göç eden varyant A, en yavaş hareket eden varyant ise Z olarak adlandırılmıştır. Diğer varyantlarda bu iki varyant arasında göç etme oranlarına göre benzer biçimde sıralanmıştır. Normal molekül orta derecede migrasyon gösterir ve M olarak bilinirken Z molekülü en yavaş hareket edendir.

Serum AAT düzeyi, alfa-1 antitripsin eksikliğinde hastaların, hangi klinik gelişimler için risk altında olduğunun belirlenmesi açısından çok önemlidir. Bu yüzden alleller çeşitli klinik durumlarla ilişkilendirilen serum düzeylerine göre kategorize edilmiştir. Bu sınıflama (Tablo.4) gösterilmiştir (66).

Tablo 4 . Karakteristik mutasyon tiplerini içeren seçilmiş proteaz inhibitör varyantlarının hücresel hasar ve hastalıklarla olan ilişkisi (68).

<u>Proteaz İnhibitör Allel</u>	<u>Mutasyon Tipi</u>	<u>Hücresel Defekt</u>	<u>Hastalıkla ilişkisi</u>
NORMAL ALLELLER			
M (farklı subtipleri)	Substitüsyon (1 bp)	Yok	Normal
Xchristchurch	Substitüsyon (1 bp)	Yok	Normal
EKSİKLİK ALLELLERİ			
S	Substitüsyon (1 bp)	İntrasellüler Harabiyet	Akciğer
Z	Substitüsyon (1 bp)	intrasellüler Birikim	Akciğer,Kc
Mmalton	Delesyon (3 bp)	İntrasellüler Birikim	
Akciğer,Karaciğer			
Siyyama	Substitüsyon (1 bp)	İntrasellüler Birikim	Akciğer
Mheerlen	Substitüsyon (1 bp)	İntrasellüler Harabiyet	Akciğer
Mprocida	Substitüsyon (1 bp)	İntrasellüler Harabiyet	Akciğer
Mmineral springs	Substitüsyon (1 bp)	İntrasellüler Harabiyet	Akciğer
NULL ALLELLER			
QOgranite falls	Delesyon (1 bp)	Stop kodon; mRNA'sız	Akciğer
QOludwigshafen	Substitüsyon (1 bp)	Proteinsiz	Akciğer,Kc
QOhon-kong 1	Delesyon (2 bp)	Truncated; İntrasellüler Birikim	Akciğer
QOisola di procida	Delesyon (17 bp)	Kodlanan bölgenin delesyonu; mRNA'sız	Akciğer
DİSFONKSİYONEL ALLELLER			
Pittsburg	Substitüsyon (1 bp)	Antitrombin 3 aktivitesi	Kanama
Mmineral springs	Substitüsyon (1 bp)	Nötrofil elastazın defektif İnhibisyonu	Akciğer
Z	Substitüsyon(1 bp)	Nötrofil elastazın defektif İnhibisyonu	Akciğer,Kc

AAT'nin serum düzeyi ve moleküler fonksiyonuna dayanılarak alleller dört grupta sınıflandırılmıştır.

1. Normal Alleller(AAT'nin normal plazma seviyeleri ile ilişkilidir ve normal fonksiyon gösterirler): M alleli

2.Eksiklik Allelleri (AAT'nin $<20\mu\text{mol/L}$ plazma düzeyleri ile ilişkilidir.): Z alleli, S varyantı ve diğer nadir varyantlar; görüldüğü zaman, akciğer hastalığı için yüksek risk oluşturur.

3.Null Alleller: (Bu grup aleller ölçülemeyen AAT düzeyleriyle ilişkilidir.): QO alleli. Bu aleller çok yaygın değildir. Ama görüldüğü zaman, akciğer hastalığı için yüksek risk oluşturur.

4.Disfonksiyonel Alleller (Bu grup aleller AAT'nin normal plazma seviyeleri ile ilişkili; bununla birlikte mevcut AAT fonksiyon gösteremez ve bu grup aleller de hastalıklarla ilişkilidir.): F allelleri akciğer hastalığı için, Pittsburg allelleri ise kanama açısından yüksek risk oluşturur (65).

Alfa-1 antitripsin eksikliği prevalans verileri analiz edildiğinde dünya çapında bütün major subgrupların bu genetik hastalıktan etkilendiği görülmüştür. Dünyada en az 116 milyon taşıyıcı (PDMS ve PDMZ) ve 3,4 milyon eksiklik allel kombinasyonuna (PDSS, PDSZ ve PDZZ) sahip kişi bulunmaktadır. Bundan başka yine bu prevalans araştırmalarına ait veriler ışığında birkaç yargıya varılmıştır. Veriler göstermiştir ki alfa-1 antitripsin eksikliği Afrikalı siyahlar, Araplar ve Ortadoğudaki Yahudiler, dünya çapındaki beyazlarda, Orta Asyada, Uzak Doğu Asyada, Güneydoğu Asyada da görülmektedir. Alfa-1 antitripsin eksikliği sadece Avrupalı beyazların çok yaygın, ciddi kalıtsal bir hastalığı değil aynı zamanda dünyadaki diğer bütün ırkları etkileyen bir hastalıktır (70).

Özetle; Alfa 1 antitripsin(AAT) Serin Proteaz İnhibitör Üst Ailesinin (SERPIN) prototipik bir üyesi olup, akut faz proteinleri içinde yer alır ve serin proteazların dolaşım ve dokudaki başlıca inhibitörüdür. Alfa-1 antitripsinin ana fonksiyonu dokuları nötrofil elastaz enzimine karşı korumaktır ve proteinazların kontrolünü sağlamada çok önemli rol oynar. Bilindiği üzere dokuda bulunan proteazlar ile AAT gibi endojen inhibitörlerin dengesi bozulduğunda oluşan doku hasarı, denge bozukluğu şiddeti ile doğru orantılıdır. AAT'in antiinflamatuvar etkisini SERPIN aktivitesinden bağımsız yaptığı bildirilmektedir. Bu antiinflamatuvar etkisinden dolayı AAT'nin nötrofil süperoksit yapımını baskılayarak, makrofaj kökenli interlökin-1 reseptör antagonistlerini uyardığı ortaya konmuştur (71). Alfa-1 antitripsin düzeyinin romatizmal mitral darlık ile ilişkisi ise daha önce çalışılmamıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Yapmış olduğumuz bu çalışma Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kardiyoloji Ana Bilim Dalında Helsinki Deklarasyonu Kararlarına, Hasta Hakları Yönetmeliğine ve etik kurallara uygun olarak, yerel etik kurul olan Gaziantep Üniversitesi Etik Kurulunun 11.01.2016 tarih 2016/6 nolu toplantı kararında alınan onay sonrası başlanmıştır.

3.1. Hasta seçimi: Çalışmaya 15 Ocak 2016- 15 Mayıs 2016 tarihleri arasında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kardiyoloji Anabilim Dalı polikliniğine başta nefes darlığı olmak üzere çeşitli nedenlerle başvuran hastalardan; romatizmal kapak hastalığına bağlı 46 ciddi, 63 orta, 111 hafif derecede mitral darlığı olan hasta ve sağlıklı 100 kişi alındı. Tüm hastalardan ve kontrol grubu olgularından aydınlatılmış onam belgesi alınmıştır.

Çalışmaya alınmama kriterleri

- Önceden kardiyak cerrahi girişim geçirmiş olması
- Böbrek fonksiyon bozukluğu (Kreatinin > 3 mg/dl)
- Gebelik
- Kronik karaciğer hastalıkları
- Romatolojik hastalıklar
- Konjestif Kalp yetmezliği
- Malign ya da hematolojik bir hastalığı olması
- Otoimmün Hastalıklar
- Akut koroner sendromlar
- Konjenital kalp hastalıkları
- Dekompanse Kalp Yetmezliği
- Sigara kullanması
- Diyabet Mellitus
- Bilinen kronik hastalık öyküsü
- Sistemik enfeksiyon belirtilerinin olması

Çalışmada 4 Grup planlandı.

1. Grup: Ciddi mitral darlığı bulunan kişiler - 46 kişi
2. Grup: Orta mitral darlığı bulunan - 63 kişi
3. Grup: Hafif mitral darlığı bulunan - 111 kişi
4. Grup: Sağlıklı kontrol grubu - 100 kişi

Çalışmamıza dâhil edilen 320 hastanın yaş, cinsiyet, komorbid hastalıklar, biyokimya ve hematolojik parametreleri, kullandıkları ilaçlar, ekokardiyografik parametreler ve hastalara ait demografik özellikler detaylı bir biçimde incelenerek kaydedildi.

Ekokardiyografi, kalbin yapısal ve fonksiyonel özelliklerini değerlendirmeye yarayan noninvazif, kolay uygulanabilen, ucuz bir yöntemdir. Tüm ekokardiyografik incelemeler aynı deneyimli kardiyolog tarafından Vivid E9 marka ekokardiyografi cihazı ile 2,5 MHz prob ile standart metodlar ile yapıldı. Ejeksiyon fraksiyonu (EF) hesaplanması için kısa aks görüntülerde diyastol ve sistol sonu endokardial sınırlar manuel olarak apekten bazale kadar tüm kesitlerde çizildi (Simpson metodu). Sistol ve diyastol sonu fazları belirlemek için sırasıyla orta ventriküler düzeyde en dar ve en geniş ventrikül kavitesi boyutu kullanıldı. Sistol ve diyastol sonu parametreler alındı. Sistolik ve diyastolik volümler hesaplandı. Ölçümler American Society of Echocardiography tarafından öneriler doğrultusunda apikal iki oda ve dört oda volumlerinden Simpson tekniği ile hesaplandı. Bunun dışında aynı öneriler doğrultusunda hasta ve kontrol grupların doku doppler parametreleri (S,e,a) ve diyastolik disfonksiyon açısından mitral kapak PW parametreleri (E,A) hesaplandı.

Sol supin pozisyonda yatırılan hastaların ekokardiyografik incelemesi standart parasternal uzun ve kısa aks, apikal 4 ve apikal 2 boşluk görüntülerle yapıldı. Ölçümler için gerekli olabilecek tüm görüntüler cihaza kaydedildikten sonra M-mod, 2-D ekokardiyografi ve doppler ekokardiyografi ölçümleri dikkatli bir biçimde yapıldı. Sinüs ritminde olan hastalardaki ölçümler en az 3 atım, atriyal fibrilasyonlu hastalardaki ölçümler ise en az 7-10 atım ölçümlerinin ortalamaları alınarak yapıldı. Parasternal uzun aks görüntülerde sol atriyum çapı ölçüldü.

Planimetrik MVA hesaplamasında parasternal kısa aks incelemede mitral kapak ucundan geçen kesitler kullanıldı. Diyastolik maksimum kapak orifis alanı taranarak ölçüldü. Mitral in-flow akımla aynı yönde CW doppler kayıtları yapıldı ve elde edilen

traseden; ortalama transmitral basınç gradyenti, erken diyastolik akım dalgasının basınç yarılanma zamanı (PHT) ile mitral kapak alanı ölçüldü.

Ölçülen mitral kapak alanı 1,7-3,5 cm² olan ve mitral ortalama gradienti <5mmHg olan hastaların mitral darlığı hafif, kapak alanı 1,2-1,7 cm² ve mitral ortalama gradienti 5-10 mmHg ise orta ve kapak alanı 1,1 cm² ve altında, mitral ortalama gradienti >10mmHg olanlar ise ciddi mitral darlık hastası olarak sınıflandırıldı.

Hastalardan onam alındıktan sonra serum alfa-1 antitripsin düzeyi kan düzeyini belirlemek için kan numunesi alındı. Alınan kan EDTA'lı tüpe konarak derhal 5000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi ve analiz zamanına kadar -80 derecede soğutucuda muhafaza edildi. Ölçüm yapılacağı zaman dondurulmuş örnekler 30 dakika içinde çözündürülerek analiz işlemine alındı.

Serum örnekleri oda sıcaklığına geldikten sonra vortekslenip godelere alındı. Cihazın kalibrasyonu kontrol edildikten sonra örnekler cihaza verildi. Serum AAT düzeyleri Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarında BECKMAN COULTER IMAGE (Immunochemistry system) cihazında nefelometrik yöntem kullanılarak ölçüldü. Örneklerin çalışması bittikten sonra sonuçlar yazdırıldı.

Hasta ve kontrollerin alfa-1 antitripsin düzeyleri Bekman insan elisa kiti (Almanya) kullanılarak ölçüldü. Bu kit alfa-1 antitripsin serum düzeylerini spektrofotometrik olarak kullanmaktadır. Uygulanan ölçüm yönteminde kullanılan ayıraç kitine ait önerilen normal değerler 0,9-2 g/L olarak rapor edilmiştir.

3.2. İstatistiksel Analiz

Sayısal değerler ortalama $\pm$ SD (standart sapma) veya oransal olarak değerlendirildi. Sayısal verilerin normal dağılıma uygunluğu Shaphiro Wilk testi ile test edilmiştir. Normal dağılıma uyan değişkenlerin iki grupta karşılaştırılmasında Student t testi, 3 ve 4 grupta karşılaştırılmasında ANOVA ve LSD testleri kullanılmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler ki kare testi ile test edilmiştir. Analizlerde SPSS 22.0 paket programı kullanılmıştır. P<0,05 anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya kardiyoloji polikliniğine başvuran 220 hasta ve 100 sağlıklı birey olmak üzere 320 kişi alındı. Hastalar 4 gruba ayrıldı; Grup 1; ciddi romatizmal mitral darlığı bulunan kişiler (46 hasta) , Grup 2; orta romatizmal mitral darlığı bulunan 63 kişi, Grup 3; hafif mitral darlığı bulunan 111 hasta ve Grup 4 ise; 100 sağlıklı birey kontrol grubu olarak çalışmaya alındı.

Çalışmaya alınan Grup 1'deki hastaların ortalama yaşı 40.2 ± 11.4 , Grup 2'deki hastaların ortalama yaşı 45.4 ± 10.1 , Grup 3'deki hastaların ortalama yaşı 43.0 ± 15 ve Grup 4'deki ortalama yaş 42.9 ± 8 olarak saptandı. Grup 1'deki hastaların 11'si erkek, 35'i ise kadın cinsiyetlendi. Grup 2'deki hastaların 17'si erkek, 46'sı kadın cinsiyetlendi. Grup 3'deki hastaların 28'i erkek, 83'ü kadın cinsiyetlendi. Grup 4'dekilerin ise 21'i erkek, 79'u kadın cinsiyetlendi. Hastaların demografik özellikleri tablo 1'de gösterilmiştir.

Çalışmamıza dahil edilen 320 hastaya ait demografik özellikler ve ekokardiyografik parametreler detaylı bir biçimde incelenerek kaydedildi. Gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Sırasıyla $p=0.866$, $p=0.388$).

Tablo 5-Hastaların demografik özellikleri

		HASTA CİNSİYETLERİ		Toplam
		ERKEK	KADIN	
HASTA GRUPLARI	Grup 1	11	35	46
	Grup 2	17	46	63
	Grup 3	28	83	111
	Grup 4	21	79	100
Toplam		77	243	320

Grup 1, Grup 2, Grup 3 ve Grup 4'deki hastaların serum alfa-1 antitripsin değerleri tablo 6'da gösterilmiştir. Grup 1 ve Grup 4'deki hastalar arasında alfa-1 antitripsin istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p=0,395$). Grup 2'deki hastalarda serum alfa-1 antitripsin değerleri Grup 4'deki hastalara kıyasla anlamlı derecede yüksek izlendi ($p=0,016$). Grup 3'deki hastalarda antitripsin düzeyi Grup 4'e kıyasla istatistiksel olarak güçlü bir anlamlılıkta yüksek izlendi ($p<0,0001$).

Grup 1'deki hastalarda alfa-1 antitripsin düzeyi Grup 3'e kıyasla anlamlı derecede daha düşük izlendi ($p=0,020$).

Tablo 6 –Grupların biyokimyasal parametreleri

Değişkenler	Gruplar	Ortalama	Std. Sapma	P
ALFA-1 ANTRİPSİN	Grup 1 (n=46)	1,40	0,28	0,365
	Grup 2 (n=63)	1,45	0,24	
ALFA-1 ANTRİPSİN	Grup 1 (n=46)	1,40	0,28	0,020*
	Grup 3 (n=111)	1,52	0,31	
ALFA-1 ANTRİPSİN	Grup 1 (n=46)	1,40	0,28	0,395
	Grup 4 (n=100)	1,36	0,17	
ALFA-1 ANTRİPSİN	Grup 2 (n=63)	1,45	0,24	0,099
	Grup 3 (n=111)	1,52	0,31	
ALFA-1 ANTRİPSİN	Grup 2 (n=63)	1,45	0,24	0,016*
	Grup 4 (n=100)	1,36	0,17	
ALFA-1 ANTRİPSİN	Grup 3 (n=111)	1,52	0,31	0,001*
	Grup 4 (n=100)	1,36	0,17	

* $p<0,05$ düzeyinde anlamlı.

Romatizmal mitral darlığı olan hastaların ekokardiyografik parametreleri tablo 7'de belirtilmiştir. Çalışmaya alınan ciddi kapak hastalığı olan 46 hastanın yapılan ekokardiyografik incelemesinde ortalama mitral kapak alanı $0,93 \pm 0,16\text{cm}^2$, ortalama mean gradienti $13,78 \pm 5,09\text{mmHg}$ olarak ölçüldü. Orta derecede kapak hastalığı olan 63 hastanın ortalama mitral kapak alanı $1,41 \pm 0,14\text{cm}^2$, ortalama mean gradienti $9,11 \pm 3,79\text{mmHg}$ olarak ölçüldü. Hafif kapak hastalığı olan 111 hastanın ise ortalama mitral kapak alanı $2,48 \pm 0,53\text{cm}^2$, ortalama mean gradienti $4,81 \pm 2,31\text{ mmHg}$ olarak ölçüldü.

Sol atriyum ve sol ventrikül enddiastolik çapların ölçümünde gruplar arasında anlamlı bir farklılık izlendi (sırasıyla $p=0,001$ ve $p=0,037$). Ejeksiyon fraksiyonu ölçümünde ise gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmedi ($p=0,565$).

Tablo 7- Ekokardiyografik parametrelerin 3 grupta karşılaştırılması

Eko parametreleri		Ortalama	Std. Sapma	P
Mva (cm ²)	Ciddi	0,93	0,16	0,001*
	Orta	1,41	0,14	
	Hafif	2,48	0,53	
Mean (mmHg)	Ciddi	13,78	5,09	0,001*
	Orta	9,11	3,79	
	Hafif	4,81	2,31	
Pab (mmHg)	Ciddi	44,50	21,59	0,001*
	Orta	35,63	15,22	
	Hafif	27,55	12,28	
LA (mm)	Ciddi	46,41	6,52	0,001*
	Orta	45,74	6,51	
	Hafif	40,63	6,48	
Lved (mm)	Ciddi	47,41	4,80	0,037
	Orta	46,90	4,15	
	Hafif	49,02	6,48	
EF(%)	Ciddi	60,30	3,86	0,565
	Orta	60,84	2,64	
	Hafif	60,98	3,99	

* $p<0,05$ düzeyinde anlamlı.

Romatizmal mitral darlığı olan hasta grupları ekokardiyografik olarak aort kapak tutulum açısından Tablo 8’de karşılaştırıldı. Gruplar arasında aort tutulumu açısından anlamlı farklılık saptanmadı.

Tablo 8- Aort tutulumu açısından grupların karşılaştırılması

AORT TUTULUMU				P
GRUP (N)	VAR	YOK	%	
Ciddi (46)	25	21	%54	0,635
Orta (63)	39	24	%61	
Hafif (111)	69	42	%62	

5.TARTIŞMA

Çalışmamızda, alfa-1 antitripsinin romatizmal mitral darlığı patofizyolojisinde koruyucu rol oynayan önemli bir mediyatör olabileceğini ortaya konması amaçlanmıştır. Bu çalışma, romatizmal mitral darlığında plazma alfa-1 antitripsin düzeylerinin değerlendirildiği ilk çalışmadır. Ciddi mitral darlıklı hastaların serum alfa-1 antitripsin düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı fark izlenmezken hafif ve orta mitral darlıklı hastalarda AAT düzeyleri, kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptandı.

Alfa 1 Antitripsin (AAT), bir glikoprotein olup karaciğer hücreleri tarafından sentezlenir. AAT, anti-trombin III, oval albumin, tiroid bağlayıcı globulin gibi Serin Proteaz İnhibitör Ailesi'nin (SERPİN) bir üyesidir. Temel görevi, aktive olmuş nötrofillerden salınan proteinaz 3, elastin ve katepsin G gibi proteazların yıkıcı etkilerini önlemektir. Protein elektroforezinde a1 bandının büyük kısmını oluşturur. Pozitif akut faz reaktanlarındandır. Her türlü enfeksiyon, doku nekrozu, travmalar, oral kontraseptif kullanımı, gebelik, stres, tiroid enfeksiyonlarında serum düzeyleri yükselebilir. Bu klinik durumlar çalışmamıza alınmama kriterleri olarak belirlenmiştir. Nötrofil elastazlar ve AAT arasında bulunması gereken denge, AAT eksikliğinde yıkıcı etki yönünde bozulduğu için, hasar süreci başlamaktadır. Alfa-1 antitripsinin azalmış düzeyleri literatürde siroz, hepatosellüler karsinom, diyabet, bronşial astım, kistik fibrozis, vaskülit, pannikülit, romatoid artrit, psöriazis, kronik ürtiker, glomerulonefrit, pankreatit, multipl skleroz ve fibromyalji ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. Ağır derecedeki kalıtsal AAT yetersizliklerinde özellikle çocuklarda neonatal hepatit sendromu ve infantil siroz gibi ağır tablolar gelişebilir.

Artmış serum alfa-1 antitripsin düzeyleri birçok klinik durum ile ilgilendirilmiştir. Galve S. ve arkadaşları yaptıkları çalışmada intrakraniyal tümörü olan hastaların serum ve beyin-omurilik sıvısındaki alfa-1 antitripsin konsantrasyonun ortalama normal değerlerden önemli ölçüde daha yüksek saptamışlardır (72).

Akut miyokard infarktüs hastası ile sağlıklı gönüllülerin serum alfa-1 antitripsin düzeyleri Gilutz H. ve arkadaşları tarafından karşılaştırılmıştır. Hastalar serum alfa-1

antitripsin düzeylerine göre iki gruba ayrılmış. Alfa 1-antitripsini normal düzeylerde olan hastalarda mortalite ve kardiyojenik şok daha yüksek oranda izlenmişken, reinfarktüs yüksek alfa 1-antitripsin düzeyleri olan grubunda daha sık meydana gelmiştir. Miyokard infarktüs sonrası alfa-1 antitripsin düzeyleri artışıındaki yetersizliğin daha kötü klinik sonlanım ile ilgili olabileceği öne sürülmüştür (73).

Losito R. ve arkadaşları koroner yoğun bakıma yatırılan akut iskemik kalp hastalığı olan hastalarada alfa-1 antitripsin düzeyinin kontrole kıyasla önemli artış gösterdiğini ve bu artışın 3 ay boyunca sürdüğünü göstermişlerdi (74).

Somayajulu GL. ve arkadaşları iskemik ve romatizmal kalp hastalığı olan hastaların serum alfa-1 antitripsin düzeylerini ölçmüşlerdir. Koroner arter hastalığı ve angina olgularında serum alfa-1 antitripsin düzeyleri önemli ölçüde yüksek kaydedilmiş ancak romatizmal kalp hastalığı olanlarda serum alfa-1-antitripsin normal seviyede ortaya koymuştur. Bu gözlemler sonucunda kalp hastalıklarında akut faz yanıtına bağlı alfa-1 antitripsin düzeylerindeki artışın nedensel faktörlere bağlı olarak farklılık olduğunu göstermektedir (75).

Romatizmal kalp hastalığının patogeneğinde Streptococcus pyogenes antijeni ve insan proteinleri arasındaki moleküler taklitle bağlı humoral ve hücresele aracılı otoimmün reaksiyonların olduğu gösterilmiştir. Kardiyak miyozin ve Grup A beta hemolitik streptokok M proteini arasındaki çapraz reaksiyon yeterince ortaya konmuştur. Kardiyak miyosine karşı gelişen otoantikorlar T lenfositleri tarafından kalbine taşınır ve kalp kapak hastalıklarına neden olurlar. Kalpte tutulum pankardit şeklindedir. Hastaların kapakçıklarında, sol atrial appendikslerinde ve myokardiumlarında değişik miktarlarda lenfosit infiltrasyonu gösterilmiştir. CD4+ T hücreleri romatizmal kalp hastalığındaki kronik kapak lezyonların nihai etkenidir. Bunlar Streptokok M5 proteini peptidleri tanır ve ilerleyici fibrotik kapak lezyonlarına yol açacak TNF-alfa, IFN-gama, İL-10, IL-4 gibi çeşitli inflamatuvar sitokinleri üretirler (76).

Alfa-1 antitripsin akut faz yanıtları boyunca artış gösteren antiinflamatuvar, bağışıklık modüle edici ve doku koruyucu serin-proteaz inhibitörüdür. Pro-enflamatuvar

sitokinlerin üretimini azaltır, apoptozu baskılar, lökosit degranülasyonu ve göçünü önlerler, lokal ve sistemik inflamatuvar yanıtları düzenler.

Alfa-1 antitripsin monositlerde hücre içi cAMP artırarak CD14 ekspresyonunu düzenlediği ve Natural killer hücrelerde çekirdek translokasyonunu baskıladığı gösterilmiştir. Otoimmünite ve nakli klinik öncesi modellerde, antitripsin terapisinin otoimmün hastalıkları ve greft kaybını önler ve tersine çevirdiği gösterilmiştir. ATT hem pro-inflamatuvar interlökin1 (IL-1) hem de periferik mononükleer hücrelerdeki antiinflamatuvar IL-1 reseptör antagonisti üretimini indüklediği gösterilmiştir (77).

Ayrıca alfa-1 antitripsin TNF α ve IL-1 β salınımını inhibe eder ve LPS ile uyarılmış monositlerden anti-inflamatuvar IL-10 salınımını artırır. Alfa-1 antitripsinin bu koruyucu etkisinin, serin proteaz inhibisyonundan bağımsız olduğunu düşündürmektedir (78).

Kaner Z. ve arkadaşları yaptıkları çalışmada alfa-1 antitripsinin bakteriyel enfeksiyonlardan sonra bakteri yükünü azalttığını göstermişlerdir. Alfa-1 antitripsin tedavisinin bakteriyel enfeksiyonlar için risk altında olan bireyler için önleyici tedavi olarak kabul edilebileceğini öne sürmüşlerdir (79).

Literatürde, α 1-antitripsin eksikliği ile mitral kapak tutulumu arasında olası ilişkiye daha önce değinilmemiştir. Çalışmamızda, hafif ve orta romatizmal kalp kapak hastalığında serum alfa-1 antitripsin düzeyi sağlıklı kişilere göre belirgin derecede yüksekti. Ağır romatizmal kalp kapak hastalığında ise sağlıklı kişilere göre anlamlı fark izlenmedi. Serum alfa-1 antitripsin düzeyi hastalığın ciddiyetini gösteren parametrelerden kapak alanı ve transmitral gradyent ile güçlü korelasyon göstermiştir.

Bu bilgiler ışığında artmış serum alfa-1 antitripsinin romatizmal mitral darlık patogenezindeki inflamatuvar süreçte koruyucu rol oynayabileceği düşünülmüştür.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuçlarımızı değerlendirdiğimizde; RKH patogeneğinde AAT'nin önemli bir rolü olabilir. Ciddi mitral darlıklı hastaların serum alfa-1 antitripsin düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı fark izlenmezken hafif ve orta mitral darlıklı hastalarda AAT düzeyleri, kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Bu veriler alfa-1 antitripsinin romatizmal mitral darlık patofizyolojinde koruyucu bir mediyatör olabileceğini düşündürmektedir. Ancak bu konuda daha fazla çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR:

1. Marcus RH, Sareli P, Pocock WA, Barlow JB. The Spectrum of Severe Rheumatic Mitral Valve Disease in a Developing Country: Correlations among Clinical Presentation, Surgical Pathologic Findings, and Hemodynamic Sequelae. *Ann Intern Med.* 1994;120:177-183.
2. Rizvi SF, Khan MA, Kundi A. Status of rheumatic heart disease in rural Pakistan. *Heart.* 2004;90:394-399.
3. Davutoglu V, Celik A, Aksoy M. Contribution of Selected Serum Inflammatory Mediators to the Progression of Chronic Rheumatic Valve Disease, Subsequent Valve Calcification and NYHA Functional Class. *J Heart Valve Dis.* 2005;14:251-256.
4. Subramaniam D, Glader P, Wachenfeldt K, Burneckiene J, Stevens T, Janciauskiene S. 2006. C-36 peptide, a degradation product of α_1 -antitrypsin, modulates human monocyte activation through LPS signaling pathways. *The Int J of Biochem & Cell Biol* 38, 563-575.
5. Perloff JK, Roberts WC. The mitral apparatus: Functional anatomy of mitral regurgitation. *Circulation* 1972; 26: 227-239
6. Solak H, Görmüş N, Kalp Kapaklarının Cerrahi Anatomisi. *Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci* 2007; 3(2): 1-7
7. Edwards WD. Applied anatomy of the heart. In: Giuliani ER, Fuster V, Gersh BJ, et al. editors. *Cardiology Fundamentals and Practice*. 2nd edition: St Louis: Mosby-Year Book; 1991. p.47-112
8. Olson LJ, Subramanian R, Ackermann DM. Surgical pathology of the mitral valve: a study of 712 cases spanning 21 years. *Mayo Clin Proc* 1987; 62: 22.
9. 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
10. Wood, P. An appreciation of mitral stenosis. I. Clinical features. *British Medical Journal* 1954; 4870:1051.
11. Gordis, L. The virtual disappearance of rheumatic fever in the United States: Lessons in the rise and fall of disease. *Circulation* 1985; 72: 1155.

12. Feldman, T. Rheumatic mitral stenosis. On the rise again. *Postgrad Med* 1993;93:93.
13. Rheumatic fever and rheumatic heart disease. *World Health Organ Tech Rep Ser*2004; 923:1.
14. Stollerman, GH. Rheumatic fever. *Lancet* 1997; 349:935.
15. Catherine M.Otto, Robert O.Bonow. Valvular Heart Disease. In: Peter Libby,Robert O.Bonow, Douglas L.Mann, Douglas P.Zipes. Braunwald 's Heart Disease,A Textbook of Cardiovascular Medicine. Philadelphia. W.B. Saunders Company;8th edition 2008. p. 1646-1656
16. Olson LJ, Subramanian R, Ackermann DM. Surgical pathology of the mitral valve: a study of 712 cases spanning 21 years. *Mayo Clin Proc* 1987; 62: 22.
17. Ferrieri, P. Proceedings of the Jones Criteria workshop. *Circulation* 2002;106:2521
18. Carapetis JR, Steer AC, Mulholland EK, Weber M: The global burden of group A streptokokal diseases *Lancet Infect Dis* 2005; 5:685
19. 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
20. Bland EF, Duckett Jones T. Rheumatic fever and rheumatic heart disease; a twenty year report on 1000 patients followed since childhood. *Circulation* 1951; 4:836.
21. Rowe JC, Bland EF, Sprague HB, White PD. The course of mitral stenosis without surgery: ten and twenty-year perspective. *Ann Intern Med* 1960; 53: 741-9.
22. Bland EF, Duckett Jones T. Rheumatic fever and rheumatic heart disease; a twenty year report on 1000 patients followed since childhood. *Circulation* 1951; 4:836.
23. Marcus RH, Sareli Pocock WA. The spectrum of severe rheumatic valve disease in a developing country. *Ann Intern Med* 1994; 120:177.
24. Selzer A, Cohn KE. Natural history of mitral stenosis: a review. *Circulation*.1972; 45(4):878–890
25. Guidelines for the diagnosis of rheumatic fever. Jones Criteria, 1992 update.Special Writing Group of the Committee on Rheumatic Fever,

Endocarditis, and Kawasaki Disease of the Council on Cardiovascular Disease in the Young of the American Heart Association. JAMA 1992; 268:2069.

26. Filgner CR, Reichenbach DD, Otto CM. Pathology and etiology of valvular heart disease. In Otto CM (ed): Valvular Heart Disease. 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders, 2004;pp30-33.

27. Rajamannan NM, Nealis TB, Subramaniam M. Calcified rheumatic valve neoangiogenesis is associated with vascular endothelial growth factor expression and osteoblast-like bone formation. Circulation 2005; 111: 3296.

28. Hernandez, R, Banuelos C, Alfonso, F, et al. Long-term clinical and echocardiographic follow-up after percutaneous mitral valvuloplasty with the Inoue balloon. Circulation 1999; 99: 1580.

29. Stollerman GH. Rheumatogenic streptococci and autoimmunity. Clin Immunol Immunopathol. 1991; 61: 131–142.

30. Gorlin R, Gorlin SG. Hydraulic formula for calculation of the area of the stenotic mitral valve, other cardiac valves, and central circulatory shunts. Am Heart J 1951;41: 1–29.

31. Hurst's The Heart, 10 th edition, Mc Graw-Hill, Türkçe baskı, 2002;1697-1723.

32. Abbo KM, Carrol JD. Hemodynamics of mitral stenosis: a review. Cathet Cardiovasc Diag. 1994;2:16-25.

33. Braunwald E, Moscovitz HL, Mram SS. The hemodynamics of the left side of the heart as studied by simultaneous left atrial, left ventricular and aortic pressures;particular reference to mitral stenosis. Circulation 1955;12: 69–81.

34. Leavitt JL, Coats MH, Faik RH. Effects of exercise on transmitral gradient and pulmonary artery pressure in patients with mitral stenosis or a prosthetic mitral valve: A doppler echocardiographic study. J Am Coli Cardiol 1991;17: 1520-1526

35. Kwanishi DT and Rahimtoola SH. Mitral stenosis in: Rahimtoola SH. Valvular Heart Disease II St. Louis: Mosby; 1996. p 1-24

36. Hugenholtz PG, Ryan TJ, Stein SW, Belmann WH. The spectrum of pure mitral stenosis: hemodynamic studies in relation to clinical disability. Am J Cardiol 1962;10: 773– 84.

37. Kasalicky J, Hurych J, Widimsky J, Dejdar R, Metys R, Stanek V. Left heart haemodynamics at rest and during exercise in patients with mitral stenosis. Br Heart J 1968; 30: 188 –95.

38. 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 valvuloplasty. *Am J Cardiol* 2002; 90: 188 –9.

39. Gorlin R. The mechanism of the signs and symptoms of mitral valve disease. *Br Heart J* 1954;16: 375– 80.

40. 2008 Focused Update Incorporated Into the ACC/AHA 2006 guidelines 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 (Writing committee to revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease). *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52 (13): 1- 142

41. Halperin JL, Rothlauf EB, Brooks KM, Mindich BP, Ambrose JA. Effect of nitroglycerin during hemodynamic estimation of valve orifice in patients with mitral stenosis. *J Am Coll Cardiol* 1987;10: 342–8

42. Nicod P, Hillis LD, Winniford MD, Firth BG. Importance of the "atrial kick" in determining the effective mitral valve orifice area in mitral stenosis. *Am J Cardiol* 1986; 57: 403.

43. Casella L, Abelman WH, Ellis LB. Patients with mitral stenosis and systemic emboli. *Arch Intern Med* 1964; 114:773.

44. Carroll JD, Feldman T. Percutaneous mitral balloon valvotomy and the new demographics of mitral stenosis. *JAMA* 1993;270:1731– 6.63.

45. Wood, P. An appreciation of mitral stenosis. I. Clinical features. *British Medical Journal* 1954; 4870:1051.

46. Gaasch WH and Folland ED. Left ventricular function in rheumatic mitral stenosis. *European Heart Journal* 1991; 12(Suppl B) :66

47. Craige E. Phonocardiographic studies in mitral stenosis. *N Engl J Med* 1957;257: 650–4.

48. Holen J, Aaslid R, Landmark K, Simonsen S. Determination of pressure gradient in mitral stenosis with a non-invasive ultrasound doppler technique. *Acta Med Scand* 1976; 199: 455– 60.

49. Feigenbaum, Armstrong, Ryan. Feigenbaum's Echocardiography. 6th edition. Philadelphia Lippincott Williams Wilkins 2005

50. Jae K.OH, James B.Seward, A.Jamil Tajik. Valvular Heart Disease. In: Jae K.OH, James B.Seward, A.Jamil Tajik. The Echo Manual. China: Lippincott Williams & Wilkins; 3th edition 2007. p. 201-206

51. Akgün Güneş. Mitral Darlık. Çetin Erol, Mehmet Özkan, editörler. Klinik Ekokardiyografi ve Diğer Görüntüleme Yöntemleri. Ankara: MN Medikal & Nobel;1.baskı 2007. s. 231-236
52. Wilkins G, Weyman A, Abascal V, Block P, Palacios I. Percutaneous balloon dilatation of the mitral valve: an analysis of echocardiographic variables related to outcome and the mechanism of dilatation. Br. Heart J 1988; 60: 299-308
53. Marino P, Zanolla L, Perini GP, Salazzari GL, Conti F, Poppi A: Critical assesment of two dimensional echocardiography estimation of the mitral valve area in theumatic mitral valve disease: Calcific deposits in the valve as a majo determinant ou the accuracy of the method. Eur Heart J, 1981; 2: 197-203
54. Catherine M. Otto, MD. Valvular Stenosis. In: Otto CM. Textbook of Clinical Echocardiography. Elsevier Saunders: 3th edition 2004. p. 295-303
55. Hatte L, Angelsen B, Tromsdal A. Noninvasive assessment of atrioventricular pressure half-time by doppler ultrasound. Circulation 1979; 60: 1096
56. Nakatani S, Masuyama T, Kodama K. Value of limitations of Doppler echocardiography in the quantification of stenotic mitral valve area: comparison of the pressure halftime and the continuity equation methods. Circulation 1988; 77: 78-85.
57. Carmel M.Halley, Maran Thamilarasan, Brian P.Griffin. Mitral Valve Disease.İn: Brian P.Griffin, Eric J.Topol. Manual of Cardiovascular Medicine. Philadelphia:Lippincott Williams & Wilkins; 3th edition 2009. p. 214-238
58. Jhonson A.R, Rohlis E.M, Silverman L.M. Proteins. In Textbook of Clinical Chemistry. Burtis C.A; Aswood E.R (Eds.) Third Edition, W.B. Sounders Company, Philadelphia (1999):477-540.
59. Carrell R.W, Travis J. α -1-Antitrysin and Serpins: Variation and Counter-Variation. Trends Biochem. Sci (1985);10:20-24.
60. Fregonose L. and Stolk J. Hereditary alpha–1-antitrysin deficiency and its clinical consequences. Orphanet Journal of Rare Diseases (2008);3:16
61. Janciausskine S. Conformational Properties of Serine Proteinase Dñhibitors (Serpins) Confer Multiple Pathophysiological Roles. Biochimica et Biophysica Acta (2001);1535: 221-235.
62. Teckman J.H, Qu D, Perlmutter D.H. Molecular Pathogenesis of Liver Disease in α 1-Antitrysin Deficiency. Hepatology (1996):1504-1516.
63. Elliott P.R, Pei X.Y, Dafforn T.R. and Lomas D.A. Topografhy of a 2.0 Å° structure of α 1–antitrypsin reveals targets for rational drug design to prevent conformational disease. Protein Science (2000);9:1284-1271.

64. Dahl M, Hers C.P, Ly N.P, et al. The protease inhibitor PI*S allele and COPD: a meta-analysis. *Eur Respir J* 2005:67-76.
65. Ugenskien R, Sanak M, Sakalaukas R, Szczeklik A. Genetic Polymorphism in chronic obstructive pulmonary disease. *Medicina* (2005); 41 (1): 17-22.
66. Russi E.W. Alpha-1 antitrypsin now available, but do we need it? Pulmoner Division, Department of Internal Medicine, University Hospital Zürich. *Swiss Med Wkly* (2008):191-196
67. Ranes J, M.D. and Stoller J.K, M.D. M.S. A Review of Alpha-1 Antitrypsin Deficiency. *Seminars in Respiratory And Critical Care Medicine* (2005); Vol.26:154-166.
68. Lomas D.A. Antitrypsin Deficiency, the serpinopathies, and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Proc Am Thorac Soc* (2006); Vol 3:499- 502.
69. Silverman E.K, Chapman H.A, Drazen J.M, et al. Genetic Epidemiology of Severe, Early-onset Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* (1998);Vol 157.pp:1770-1778
70. Senn O, Russi E.W, Imboden M. and N.M. Probst-Hensch. α 1-Antitrypsin deficiency and lung disease: risk modification by occupational and environmental inhalants. *Eur Respir J* 2005; 26: 909-917.
71. Subramaniam D, Glader P, Wachenfeldt K, Burneckiene J, Stevens T, Janciauskiene S (2006). C-36 peptide, a degradation product of α 1 antitrypsin, modulates human monocyte activation through LPS signaling pathways. *The Int J of Biochem & Cell Biol* 38, 563-575.
72. Galvez S, Farcas A, Monari M. The concentration of alpha-1-antitrypsin in cerebrospinal fluid and serum in a series of 40 intracranial tumors. *Clin Chim Acta.* 1979 Jan 15;91(2):191-6.
73. Gilutz H, Siegel Y, Paran E, Cristal N, Quastel MR. Alpha 1-antitrypsin in acute myocardial infarction. *Br Heart J.* 1983 Jan;49(1):26-9.74. Losito R, Gattiker H, Bilodeau G, Verville N, Longpré B. Levels of antithrombin III, alpha 2-macroglobulin, and alpha 1-antitrypsin in acute ischemic heart disease. *J Lab Clin Med.* 1981 Feb;97(2):241-50.
75. Somayajulu GL, Reddy PP. Serum alpha-1-antitrypsin in ischemia and rheumatic heart diseases. *Indian J Pathol Microbiol.* 1996 Oct;39(4):271-5.
76. Chopra P, Gulwani H. Pathology and pathogenesis of rheumatic heart disease. *Indian J Pathol Microbiol.* 2007 Oct;50(4):685-97. Review.
77. Tilg H, Vannier E, Vachino G, Dinarello CA, Mier JW. Antiinflammatory properties of hepatic acute phase proteins: preferential induction of interleukin 1

(IL-1) receptor antagonist over IL-1 β synthesis by human peripheral blood mononuclear cells. *J Exp Med.* 1993; 178:1629–1636.).

78. Janciauskiene S, Larsson S, Larsson P, Virtala R, Jansson L, Stevens T. Inhibition of lipopolysaccharide-mediated human monocyte activation, in vitro, by α 1-antitrypsin. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004a; 321:592–600.) 79. Kaner Z, Ochayon DE .Acute phase protein α 1-antitrypsin reduces the bacterial burden in mice by selective modulation of innate cell responses. *J Infect Dis.* 2015 May 1;211(9):1489-98. doi: 10.1093/infdis/jiu620. Epub 2014 Nov 10.)

