



T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**ROMATİZMAL MİTRAL KAPAK DARLIĞININ ŞİDDETİ
İLE PROGNOSTİK NÜTRİSYONEL İNDEKS VE
CONTROLLING NUTRITIONAL STATUS SKORLARI
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

**DR. LEZGİN DURSUN
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

DİYARBAKIR-2021



T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**ROMATİZMAL MİTRAL KAPAK DARLIĞININ
ŞİDDETİ İLE PROGNOSTİK NÜTRİSYONEL İNDEKS
VE CONTROLLING NUTRITIONAL STATUS
SKORLARI ARASINDAKİ İLİŞKİ**

**DR. LEZGİN DURSUN
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. NİHAT POLAT**

DİYARBAKIR-2021

TEŞEKKÜR

Kardiyoloji Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim süresince desteğini her zaman hissettiğim, sahip olduğu bilgi birikim ve tecrübe ile bir hekim olarak yetişmemde büyük emekleri olan, büyük bir aile olduğumuzu hissettiren ve her zaman danıştığım her konuda yardımlarını benden esirgemeyen bir baba şefkati ile yanımda olan anabilim dalı başkanı, hocamız Sayın **Prof. Dr. Nizamettin TOPRAK** ve sevgili eşleri Sayın Prof. Dr. Gülten TOPRAK'a en içten duygularıyla teşekkür ediyorum.

Tezimin hazırlanması sürecinde ve kardiyoloji uzmanlık eğitimim boyunca benden bilimsel ve manevi desteğini hiçbir zaman esirgemeyen tez danışman hocam olan Sayın **Doç. Dr. Nihat POLAT**'a çok teşekkür ediyorum.

Uzmanlık eğitimim boyunca hem teorik hem de pratik anlamda bilgileri ile bana yol gösteren Sayın Prof. Dr. Aziz KARABULUT'a, Sayın Prof. Dr. Hakkı ŞİMŞEK'e, Sayın Prof. Dr. Faruk ERTAŞ'a, Sayın Doç. Dr. Mustafa OYLUMLU'ya, Sayın Doç. Dr. Hasan KAYA'ya, Sayın Doç. Dr. Mehmet Ata AKIL'a, Sayın Doç. Dr. Mehmet Zihni BİLİK'e, Sayın Doç. Dr. Muhammed OYLUMLU'ya, Sayın Doç. Dr. Halit ACET'e, Sayın Dr. Öğr. Üyesi Muhammed DEMİR'e, Sayın Dr. Öğr. Üyesi Mehmet ÖZBEK'e en içten duygularıyla saygılarımı sunar, çok teşekkür ediyorum.

Birlikte çalışmaktan her zaman büyük mutluluk ve onur duyduğum, sadece mesai arkadaşlarım olmaktan çok daha öte dostlarım olan tüm asistan arkadaşlarıma ve tüm Kardiyoloji Anabilim Dalı hemşireleri, teknisyenleri, sekreterleri ve diğer yardımcı sağlık personeli arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunuyorum.

Maddi manevi desteklerinin yanı sıra, karşılıksız sevgileri ve varlıklarıyla bana güç veren, her şeye sayelerinde sahip olabildiğim babam **Maruf DURSUN**'a ve annem **Hanımşah DURSUN**'a; tanıdığım günden beri hep yanımda olan, yürüdüğüm tüm yolları daha da güzelleştiren, beni hiç bir zaman yalnız bırakmayan sevgili eşim **Elvan DURSUN**'a; aramıza katıldığı günden beri mutluluğumuzu katlayan biricik kızım, prensesim **Erva**'ya; varlıklarıyla ne kadar şanslı olduğumu hissettiren ve yüzümü her şartta güldüren kardeşlerime sonsuz teşekkürler.

Dr. Lezgin DURSUN

İÇİNDEKİLER TABLOSU

TEŞEKKÜR	iv
İÇİNDEKİLER TABLOSU	v
KISALTMALAR LİSTESİ.....	vii
TABLolar LİSTESİ.....	x
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	xi
ÖZET.....	xii
ABSTRACT	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Mitral Kapak Anatomisi.....	3
2.2. Tanım ve Epidemiyoloji.....	4
2.3. Etiyoloji-Patofizyoloji	5
2.4. Kardit.....	8
2.4.1. Romatizmal mitral kapak stenozu (RMKS)	11
2.4.2. Romatizmal mitral kapak stenozunun patafizyolojisi.....	12
2.5. Tanı.....	14
2.5.1. Anamnez	14
2.5.2. Fizik muayene.....	16
2.5.3. Elektrokardiyogram – telekardiyogram	18
2.5.4. Ekokardiyografi	19
2.5.5. Kardiyak kateterizasyon ve koroner anjiyografi.....	31
2.6. Mitral Kapak Stenozunda Komplikasyonlar	32
2.6.1. Atrial fibrilasyon.....	32
2.6.2. Sekonder pulmoner hipertansiyon	32
2.6.3. Enfektif endokardit	33
2.6.4. Sistemik embolizm	33
2.7. Mitral Kapak Stenozunda Tedavi.....	34
2.7.1. Mitral Kapak Stenozunda Medikal Tedavi.....	34
2.7.2. Perkütan mitral balon valvüloplasti (PMBV)	35
2.7.3. Mitral kapak stenozunda cerrahi tedavi	38

2.8. Romatizmal Mitral Kapak Darlığı Progresyonunu Öngördüren Parametreler	41
2.8.1. Prognostik nütrisyonel indeks (PNI).....	41
2.8.2. Controlling nutritional status (CONUT) skoru.....	42
3. ÇALIŞMANIN AMACI	44
4. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	45
4.1. Etik Kurul Onayı	45
4.2. Çalışma Tasarımı.....	45
4.3. Hasta Seçimi.....	46
4.4. İstatiksel Analiz.....	47
5. BULGULAR.....	49
5.1. Demografik ve Klinik Veriler	49
5.2. Hasta ve Kontrol Grubunun Ekokardiyografi Verileri.....	50
5.3. Laboratuvar Bulguları	51
5.4. PNI ve CONUT Skoru Değerleri	52
5.5. Korelasyon Analizi.....	53
5.6. ROC Analizi	54
5.7. Multivariate Lojistik Regresyon Analizi	55
6. TARTIŞMA	56
7. SONUÇ.....	59
8. KAYNAKÇA	60

KISALTMALAR LİSTESİ

AF:	Atriyal Fibrilasyon
ALT:	Alanin Transaminaz
AST:	Aspartat Transaminaz
ARA:	Akut Romatizmal Ateş
AY:	Aort Yetersizliği
BB:	Beta Blokör
BSA:	Vücut Yüzey Alanı
CD4:	Cluster of Diferantiaton
CW:	Continue Wave
CONUT:	Conntrolling Nutritional Status
EKG:	Elektrokardiyografi
EKO:	Ekokardiyografi
EF:	Ejeksiyon Fraksiyonu
FM:	Fizik Muayene
GABHS	Grub A-Beta Hemolitik Streptokok
GFR:	Glomerüler Filtrasyon Hızı
GNRI:	Geriatric nütisyonel risk indeksi
HCT:	Hematokrit
HDL:	Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
HGB:	Hemoglobin
HLA:	Human Lökosit Antijen
İVS:	İnterventriküler Septum
INR:	Internatinal Normalized Ratio
KAH:	Koroner Arter Hastalığı
KBH:	Kronik Böbrek Hastalığı
KKY:	Konjestif Kalp Yetmezliği
KKH:	Kalp Kapak Hastalığı
KKB:	Kalsiyum Kanal Blokörü
LA:	Sol Atriyum

LAD:	Sol Atriyum apı
LV:	Sol Ventriköl
LVDD:	Sol Ventriköl Diastol Sonu apı
MY:	Mitral Yetersizliği
MKA:	Mitral Kapak Alanı
MS:	Mitral Stenozu
MVR:	Mitral Kapak Değişimi
NYHA:	New York Kalp Cemiyeti
PHT:	Pressure Half Time
Pmax:	Maksimum Gradyent
Pmean:	Ortalama Gradyent
PMBV:	Perkütan Mitral Balon Valvöloplasti
PND:	Paroksizmal Noktürnal Dispne
PSAX:	Parasternal Kısa Aks
PLAX:	Parasternal Uzun Aks
PW:	Pulse Wave
PABs:	Pulmoner Arter Sistolik Basıncı
PNI:	Prognostik Nütrisyonel İndeks
RA:	Sağ Atriyum
RMKS:	Romatizmal Mitral Kapak Stenozu
RV:	Sağ Ventriköl
S1:	1. Kalp Sesi
S2:	2. Kalp Sesi
S3:	3. Kalp Sesi
S4:	4. Kalp Sesi
SEK:	Spontan Eko Kontrast
SVO:	Serebrovasküler Olay
TEE:	Transözefagial Ekokardiyografi
TGL:	Trigliserid
TKOL:	Total Kolesterol
TTE:	Transtorasik Ekokardiyografi

VTI: Hız Zaman İntegrali
WHO: Dünya Sağlık Örgütü



TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. RKH ekokardiyografik tanısı İçin WHO kriterleri.....	10
Tablo 2. PMBV başarısını öngördürmede kullanılan wilkins skoru.....	22
Tablo 3. Controlling Nutritional Status (CONUT) Skoru Puanlama.....	43
Tablo 4. Hasta ve kontrol grubunun demografik ve klinik verileri	49
Tablo 5. Hasta ve kontrol grubunun ekokardiyografi verileri.....	50
Tablo 6. Hasta ve kontrol grubunun laboratuvar bulguları.....	52
Tablo 7. Hasta ve kontrol grubunun PNI ve CONUT skoru değerleri.....	52
Tablo 8. Korelasyon analizi.....	53
Tablo 9. ROC analizi.....	54
Tablo 10. Multivariate lojistik regresyon analizi.....	55

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Mitral kapağın anatomik yapısı	4
Şekil 2. Romatizmal kalp hastalığında patogenetik yollar	7
Şekil 3. Makroskobik romatizmal mitral kapak görünümü	8
Şekil 4. Parasternal kısa eksen de romatizmal mitral kapak açılımı	13
Şekil 5. Ciddi mitral kapak stenozunda telekardiyogram görüntüsü	19
Şekil 6. Romatizmal MS’de doming ve hokey sopası görünümü	23
Şekil 7. RMKS hastasında M-Mode ekokardiyografi	24
Şekil 8. Parasternal kısa eksen de planimetrik mitral kapak alanı	26
Şekil 9. CW Doppler trasesinden PHT yöntemi ile mitral kapak alanı	28
Şekil 10. Ciddi RMKS hastasında transmitral ortalama ve pik gradiyentler	30
Şekil 11. PMBV’de İnoe balon tekniği aşamaları	37
Şekil 12. PNI skorunda ROC analizi grafiği.....	54

ÖZET

Giriş ve Amaç: Morbidite ve mortalitenin önemli sebeplerinden biri olan mitral kapak stenozunun en sık nedeni azalan sıklığına rağmen halen romatizmal kapak hastalığıdır. Romatizmal mitral kapak stenozu (RMKS), otoimmün, kronik inflamasyon ve sistemik endotel disfonksiyonu ile seyreden progressif bir hastalıktır. RMKS tanı ve tedavisindeki gelişmelere rağmen gelişmekte olan ülkelerde yüksek morbidite ve mortalite ile seyretmektedir. Bu nedenle romatizmal kalp hastalığında darlık gelişme riski olan hastaların öngörülmesi önem arz etmektedir. Bu çalışmamızda, özellikle gastrointestinal kanserler ve bazı kardiyak hastalıkların prognozu ile ilişkisi saptanan, hastaların hem beslenme/malnütrisyon hem de immünolojik durumlarının değerlendirilmesinde objektif parametreler olarak kullanılan prognostik nütrisyonel indeks (PNI) ve controlling nutritional status (CONUT) skorlarının romatizmal mitral kapak darlığı şiddeti ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız tek merkezli, retrospektif, analitik, vaka-kontrol çalışmasıdır. Polikliniğimize Ocak-2012 ve Aralık-2020 tarihleri arasında başvuran ekokardiyografik olarak orta-ileri şiddette RMKS tanılı 121 hasta ve karakteristik özellikleri eşleştirilmiş 42 tane sağlıklı kontrol grubu olacak şekilde çalışmaya toplam 163 hasta dahil edildi. Hastaların Kardiyoloji polikliniğine ilk başvurusu sırasında çalışılmış olan hemogram, biyokimya, lipid profili, demografik özellikleri, risk faktörleri, elektrokardiyogram ve transtorasik ekokardiyografi verilerine hastane bilgi işletim sisteminden taranarak ulaşıldı. Hastaların periferik kandaki total lenfosit sayısı ve albümin değeri ile PNI skoru hesaplandı; total lenfosit sayısı, total kolesterol sayısı ve albümin değeri ile de CONUT skoru hesaplandı.

Bulgular: Toplam 163 hastanın %77'si kadındı ve ortalama yaşı $41,5 \pm 10,2$ saptadık. RMKS grubu hastalarının ortalama yaşı $41,6 \pm 10,5$ ve kontrol grubu hastalarının ortalama yaşı $41,2 \pm 9,1$ saptadık ($p=0.856$). Gruplar arasında demografik ve klinik bulgular açısından anlamlı fark saptanmadı. RMKS hastalarının planimetrik ve pressure-half time yöntemi ile kapak alanları sırasıyla $1,3 (1,0-1,4) \text{ cm}^2$ ve $1,3 (1,0-1,4) \text{ cm}^2$ olarak ölçüldü. Parasternal uzun aksın ölçülen sol atriyum ön arka çapı RMKS grubunda kontrol grubuna oranla anlamlı olarak yüksek ölçtüğ ($p<0.001$).

RMKS olan hastalarda mitral kapak yetersizliği ve triküspit kapak yetersizliğinin sık eşlik ettiği görüldü. İki grup karşılaştırıldığında; PNI skoru, RMKS grubunda 47,2 (41,3-51,0) ve kontrol grubunda 52,1 (50,3-55,7) ($p<0.001$); CONUT skoru ise RMKS grubunda 2 (1-4) ve kontrol grubunda 1 (0-2) ($p=0.002$) olacak şekilde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit ettik. Yapılan korelasyon analizinde PNI skoru ile planimetrik mitral kapak alanı (MKA) arasında orta düzeyde ve pozitif yönde ($r_s= 0,251$, $p=0.006$) ve pressure-half time MKA arasında ise orta düzeyde ve pozitif yönde ($r_s= 0,253$, $p=0.005$) korelasyon; CONUT skoru ile planimetrik MKA arasında zayıf düzeyde ve negatif yönde ($r_s= -0,234$, $p=0.001$) ve pressure-half time MKA arasında ise zayıf düzeyde ve negatif yönde ($r_s= -0,245$, $p=0.007$) korelasyon saptadık. Yapılan multivariate lojistik regresyon analizinde PNI skorundaki düşüklük (OR: 0,803, %95 CI: 0,724-0,890, $p<0.001$) ve CONUT skorundaki yükseklik (OR: 1,847, %95 CI: 1,261-2,703, $p=0.002$) RMKS varlığını öngörmeye bağımsız birer risk faktörü olduğunu saptadık. ROC analizinde PNI skoru 51,02 cut-off değeri alındığında %75 sensitivite ve %72 spesifite ile orta-ciddi RMKS'yi öngördüğünü saptadık.

Sonuç: Romatizmal mitral kapak darlığı olan hastalarda, RMKS şiddeti ile beslenme durumunun değerlendirme göstergeleri olan PNI ve CONUT skoru arasında yakın ilişki olduğunu tespit ettik. Buna göre PNI skorundaki düşüklük ve CONUT skorundaki yükseklik RMKS varlığını öngörmeye bağımsız risk faktörleri olduklarını tespit ettik. Bu sonuçla romatizmal mitral kapak hastalığı tespit edilen hastalarda beslenme durumlarının değerlendirilmesi ve takip edilmesi RKH olanlarda darlığın gelişip gelişmemesi konusunda ek fayda sağlayabilir. Şüphesiz bu konuda daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: romatizmal mitral kapak stenozu, prognostik nütrisyonel indeks (PNI), controlling nutritional status (CONUT) skoru, prediktör, prognoz

ABSTRACT

Introduction and aim: Despite its decreasing frequency, the most common cause of mitral valve stenosis, which is one of the important causes of morbidity and mortality, is still rheumatic valvular disease. Rheumatic Mitral valve stenosis (RMVS) is a progressive disease with autoimmune, chronic inflammation and systemic endothelial dysfunction. Despite advances in diagnosis and treatment of RMVS, it progresses with high morbidity and mortality in developing countries. Therefore, it is important to anticipate patients at risk of developing stenosis in rheumatic heart disease. In this study, we aimed to investigate the relationship between prognostic nutritional index (PNI) and controlling nutritional status (CONUT) scores and severity of rheumatic mitral valve stenosis it has been found that it is associated with the prognosis of gastrointestinal cancers and some heart diseases and is used as objective parameters in the evaluation of both nutritional and immunological status of patients.

Material and method: Our study is a single center, retrospective, analytical, case-control study. A total of 163 patients, including 121 patients with echocardiographically moderate-severe RMVS diagnosis and 42 healthy control groups, who were admitted to our outpatient clinic between January-2012 and December-2020, were included in the study. Hemogram, biochemistry, lipid profile, demographic characteristics, risk factors, electrocardiography and transthoracic echocardiography data were obtained from the hospital information management system at the first admission of the patients to the cardiology outpatient clinic. PNI score was calculated with the total lymphocyte count and albumin value in the peripheral blood of the patients; the CONUT score was calculated with the total lymphocyte count, total cholesterol amount and albumin value.

Findings: 77% of the 163 patients were women and the mean age was 41.5 ± 10.2 years. The mean age of the patients in the RMVS group was 41.6 ± 10.5 and the mean age of the control group patients was 41.2 ± 9.1 years ($p=0.856$). No significant difference was found between the groups in terms of demographic and clinical findings. Valve areas of RMVS patients were measured as $1.3 (1.0-1.4) \text{ cm}^2$ and $1.3 (1.0-1.4) \text{ cm}^2$ by planimetric and pressure-half time methods, respectively. We

measured the left atrium anteroposterior diameter, measured from the parasternal long axis, significantly higher in the RMVS group compared to the control group ($p < 0.001$). Mitral valve insufficiency and tricuspid valve insufficiency were common in patients with RMVS. When the two groups were compared; PNI score was 47.2 (41.3-51.0) in RMVS group and 52.1 (50.3-55.7) in control group ($p < 0.001$); the CONUT score was 2 (1-4) in the RM VS group and 1 (0-2) in the control group ($p = 0.002$). We found a statistically significant difference between the two groups. In the correlation analysis, there was a moderate and positive correlation between PNI score and planimetric mitral valve area (MVA) ($r_s = 0.251$, $p = 0.006$) and a moderate and positive correlation ($r_s = 0.253$, $p = 0.005$) between pressure-half time MVA; we found a weak and negative correlation between the CONUT score and planimetric MVA ($r_s = -0.234$, $p = 0.001$) and a weak and negative correlation ($r_s = -0.245$, $p = 0.007$) between pressure-half time MVA. In multivariate logistic regression analysis, low PNI score (OR: 0.803, 95% CI: 0.724-0.890, $p < 0.001$) and high CONUT score (OR: 1.847, 95% CI: 1.261-2.703, $p = 0.002$) were independent in predicting the presence of RMVS we determined that there are risk factors. In the ROC analysis, when the PNI score was taken as 51.02 cut-off value, we found that it predicted moderate-severe RMVS with 75% sensitivity and 72% specificity.

Conclusion: In patients with rheumatic mitral valve stenosis, we found a close relationship between the severity of the RMVS and the PNI and CONUT score, which are the evaluation indicators of nutritional status. Accordingly, we found that the low PNI score and the high CONUT score were independent risk factors in predicting the presence of RMVS. With this result, evaluation and follow-up of nutritional status in patients with rheumatic mitral valve disease may provide additional benefit in terms of whether stenosis develops in patients with rheumatic heart disease. Undoubtedly, more comprehensive studies are needed on this subject.

Keywords: Rheumatic mitral valve stenosis, prognostic nutritional index (PNI), controlling nutritional status (CONUT) score, predictor, prognosis

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Mitral kapak, atriyoventriküler kalp kapağı olup ve kapağın bağlı olduğu anulus fibrozis, anterior ve posterior lifletler, korda tendinea ve papiller kaslardan oluşan kompleks bir yapıya sahiptir. Fonksiyonel veya yapısal bozukluk sonucu ortaya çıkan kalp kapak hastalıkları önemli bir sağlık problemidir. Mitral stenozu, mitral kapak kompleks yapısının anatomik bozukluk sonucu ortaya çıkan kapağın diyastolde iyi açılmaması ve orifisin daralması olarak tanımlanır. Mitral stenozun en sık nedeni azalan sıklığına rağmen halen akut romatizmal ateştir (1,2).

Akut romatizmal ateş, grub A β -hemolitik streptokokal (GABHS) tonsillofarenjitin neden olduğu oto-immün, inflamatuvar, multisistemik bir hastalıktır (3). Bu hastalıkta tüm sistemler etkilenmesine rağmen, kalp kapak hasarı dışında bütün klinik bulgular düzelmektedir. Kalp kapak hasarı da diğer klinik bulgular kaybolduktan sonra romatizmal kalp hastalığı (RKH) olarak devam eder. RKH, gelişmekte olan ülkelerdeki çocuklarda görülen kalp hastalıklarının en yaygın nedenidir ve aynı zamanda yetişkinlerde en önemli morbidite ve mortalite sebebidir (4,5). RKH kronik inflamasyona sahip bir hastalıktır (6,7). En sık karşılaşılan kronik RKH mitral kapak stenozudur.

Romatizmal mitral kapak stenozunun (RMKS) tanı aşamasında altın standart yöntem transtorasik ekokardiyografi olmakla beraber anamnez, fizik muayene, elektrokardiyogram ve postero-anterior akciğer grafisi önemli yer tutmaktadır. Atriyal fibrilasyon, enfektif endokardit, sistemik embolizm, sekonder pulmoner hipertansiyon sık karşılaşılan komplikasyonlardır. Tedavide; medikal yaklaşım, perkütan mitral balon valvüloplasti ve cerrahi yöntemler kullanılmaktadır.

Akut romatizmal ateş sonrası çocuk ve adolesan yaştaki bireylerde şiddetli romatizmal kalp kapak hastalığı belirleyicileri olarak; tekrarlayan akut romatizmal ateş, şiddetli kardit ve düşük sosyoekonomik düzey olarak tespit etmişler (8). Düşük sosyoekonomik düzey malnütrisyon ile ilişkili bulunmuştur (9,10). Bu durum dolaylı olarak düşük sosyoekonomik düzeyin yol açtığı malnütrisyonun da RKH progresyonunda risk prediktörü olabileceğine dair fikir vermektedir.

Serum albümin düzeyi ve total lenfosit sayısı ile hesaplanan prognostik nütrisyonel indeks (PNI) ve serum albümin düzeyi, total lenfosit sayısı ve total kolesterol sayısı ile hesaplanan controlling nutritional status (CONUT) skorları hastaların immünolojik ve beslenme durumlarının değerlendirilmesinde kullanılan objektif parametrelerdir (11,12).

Amacımız; bölgemizde sık olarak karşılaştığımız RMKS hastalarında, mitral kapak darlık şiddeti ile beslenme durumunun değerlendirilmesinde kullanılan PNI ve CONUT skorları arasındaki ilişkiyi açıklamak.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Mitral Kapak Anatomisi

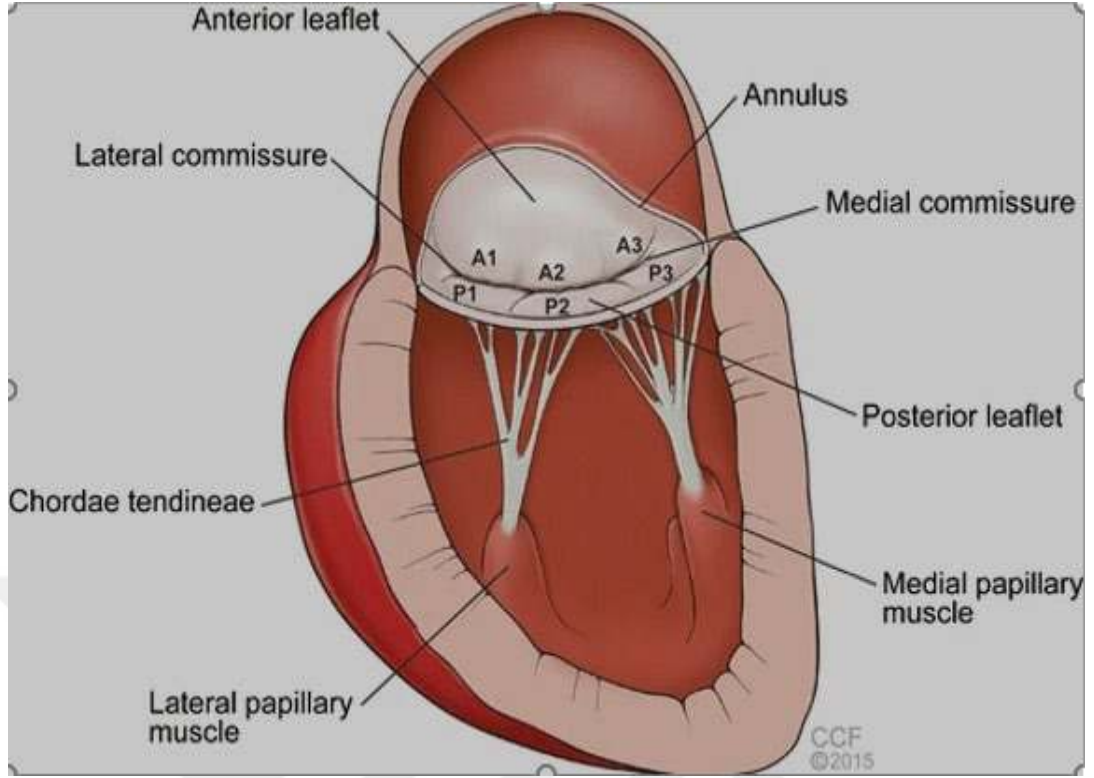
Mitral kapak, atriyoventriküler kalp kapağı olup kompleks bir yapıya sahiptir. Kapağın bağlı olduğu anulus fibrosus, anterior ve posterior lifletler, korda tendinealar, korda tendineaların bağlı olduğu papiller kaslar ve papiller kasların bağlı olduğu sol ventrikülden oluşur (şekil 1). Mitral kapak kompleksinde (27);

Mitral anulus: Fibröz aortik-mitral bölüm boyunca aort kapağı ile devamlılık halindedir. Medio-lateral çaptan daha büyük bir interkommissural olan karmaşık, eyer şeklinde, üç boyutlu, düzlemsel olmayan geometrik bir yapıdır. Aortik ve triküspit kapak anulusları ile beraber kalbin iskeletini oluşturur (şekil 1) (13-17).

Lifletler: Anterior liflet uzun ve dardır, posterior liflet ise kısa ve geniştir. Anterior liflet medial, posterior liflet lateral yerleşimlidir, sırasıyla anterolateral ve posteromedial kommissurlara tutunurlar. Anterior liflet lateral (A1), orta (A2) ve mediyal (A3), posterior liflet de lateral (P1), orta (P2) ve mediyal (P3) olmak üzere üçer skollopa ayrılırlar (şekil 1) (13-17).

Korda Tendinea: Mitral kapak lifletlerini papiller kaslara bağlayan fibröz yapılardır. Yerleşme seviyelerine göre 3 tip korda tendinea vardır. Lifletlerin serbest kenarına yapışan primer korda tendinea, lifletlerin pürüzlü yüzeyine yapışan sekonder korda tendinea ve sadece posterior lifletin bazal kısmına yapışan tersiyer korda tendinea olarak ayrılırlar (şekil 1) (13-17).

Papiller kaslar: Anterolateral ve posteromedial olmak üzere 2 tane majör papiller kas vardır. Anterior ve posterior lifletlere korda tendinealar aracılığıyla bağlanarak mitral kapak aparatını sol ventriküle bağlarlar. Posteromedial papiller kas sadece sağ koroner arterden kanlanırken, anterolateral papiller kas sol anterior desendan arter ve sirkümfleks arterden kanlanmaktadır. Posteromedial papiller kas enfarktüs ve rüptüre karşı daha fazla eğilimlidir (şekil 1) (18).



Şekil 1. Mitral kapagın anatomik yapısı (kaynak 19'dan uyarlanmıştır)

2.2. Tanım ve Epidemiyoloji

Akut romatizmal ateş (ARA), grub A β -hemolitik streptokokal (GABHS) tonsillofarenjitin neden olduğu oto-immün, inflamatuvar, multisistemik bir hastalıktır (3). Bu hastalıkta kalp, merkezi sinir sistemi, eklemler, cilt ve cilt altı dokular tutulabilir. Birçok sistem etkilenmesine rağmen, kalp kapak hasarı dışında hemen hemen bütün klinik bulgular tamamen düzelir. Kalp kapak hasarı diğer klinik bulgular ortadan kalktıktan sonra romatizmal kalp hastalığı (RKH) olarak devam eder. RKH'da en sık mitral kapak etkilenirken, ikinci sıklıkta aort kapak etkilenir. Mitral kapak stenozunun en sık nedeni ARA'dır.

2005 yılında dünya çapında meydana gelen yaklaşık 470.000 yeni ARA vakasıyla 15,6 milyon romatizmal kalp hastası olduğu tahmin edilmektedir. Bu 470.000 yeni ARA vakalarının yaklaşık %60'ında RKH gelişiyor ve bu hastaların %1,5'i her yıl hastalığın komplikasyonlarından dolayı ölüyor (20,21,22). ARA görülme sıklığında, son elli yılda özellikle batı dünyasında belirgin bir düşüş yaşandı. Bununla birlikte

sanayileşmiş ülkelerde bile RKH, kalp kapak hastalıklarının %22'sini temsil ediyor (23). ARA insidansı endüstriyel bölgelerde 1/100.000 insan/yıl' dan az iken endemik bölgelerde 100 kat daha fazladır (22).

ARA, çocukluk çağı hastalığı olup en sık 5-14 yaşları arasında geçirilen GABHS tonsillofarenjitinden yaklaşık 2-4 hafta sonra ortaya çıkan oto-immün, multisistemik bir hastalıktır. Hastalığın insidansı her ülkede farklı olmakla beraber gelişmiş ülkelerde yüksek sosyoekonomik düzey ve kolay ulaşılabilir medikal tedavi sayesinde ARA insidansı belirgin olarak azalmıştır (4,5). Özellikle gelişmekte olan ülkelere düşük sosyoekonomik düzey ve medikal tedaviye ulaşılabilirliğin az olmasından dolayı ARA sık görülmektedir. RKH, gelişmekte olan ülkelerdeki çocuklarda görülen kalp hastalıklarının en yaygın nedenidir ve aynı zamanda yetişkinlerde en önemli morbidite ve mortalite sebebidir (4,5). ARA'ya, en sık ilkbahar ve kış mevsimlerinde rastlanmaktadır (24).

ARA ve RKH adı altında yapılan bölgesel taramalarda Türkiye, 2015 Jones kriterlerine göre orta-yüksek riskli popülasyonlara uymaktadır (1,25).

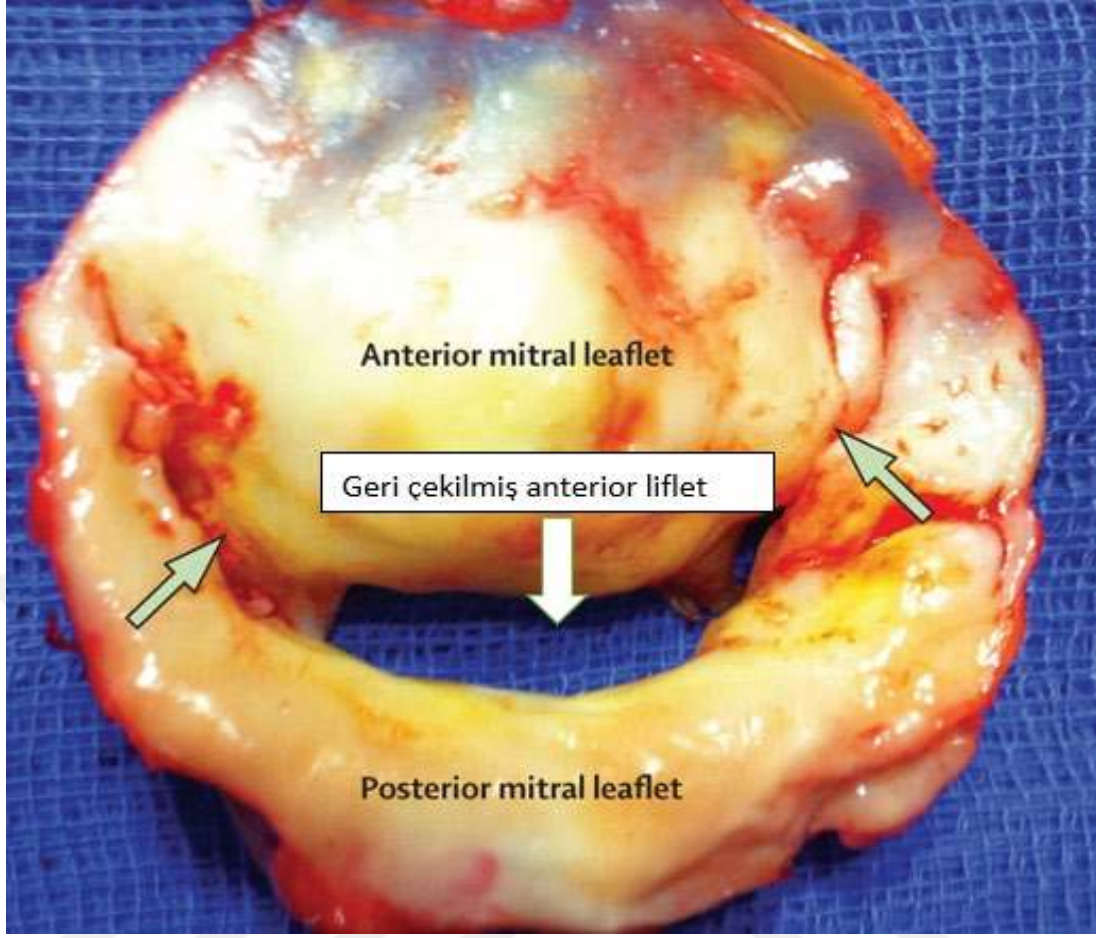
2.3. Etiyoloji-Patofizyoloji

ARA ve komplikasyonu olan RKH'nın etkeni GABHS olduğu bilinmesine rağmen patofizyolojisi henüz tam olarak açıklanamamıştır (26). Streptokokkus pyogenes, GABHS'nin en önemli türüdür (27). Streptokoklar, gram (+), hareketsiz, spor yapısında olmayan bakterilerdir. Streptokoklar duvarlarındaki glikoprotein yapısındaki antijenik özelliklerine göre A, B, C, D, G olarak gruplandırılır. GABHS'ların hücre zarında bulunan M proteini, bakteriye antijenik özellik katar ve virülansından sorumlu olan proteindir. Yapılan çalışmalarda şu ana kadar tanımlanmış 130'un üzerinde M tipi protein mevcuttur. GABHS'lerin bazı M tiplerinin romatojenik özellik barındırdığı kabul edilir. M protein tiplerinden 1, 3, 5, 6, 14, 18, 19 ve 24 gibi tipler romatizmal ateş ile birliktelik gösterirler (26,28).

ARA'nın, aile içerisinde görülen olgular ve tek yumurta ikizlerinde görülen olgular (özellikle sydenham köresi için) dikkate alındığında, kalıtsal bir karaktere sahip olduğu anlaşılr. ARA yatkınlığı büyük olasılıkla poligeniktir. Çeşitli çalışmalarda

özellikle HLA sınıf II allel duyarlılığı ile doğrudan ilişkili olduğu saptanmıştır. Bulgular aynı zamanda yüksek düzey ‘‘Mannose taşıyıcı lektin’’ ve ‘‘Transforming growth factor β 1 (TGF- β 1)’’ ve immünglobulin gen polimorfizmi ile ilişkili olarak da tanımlanmıştır (28-30).

Geçirilen ciddi streptokok enfeksiyonunun hastalığa doğrudan neden olmadan önce, bağışıklık sistemine ihtiyaç duyduğu kabul edilmektedir. Konak, streptokoklarla karşılaştığı zaman hücresel ve humoral immün yanıt tetiklenir. GABHS antijenlerinin T ve B hücrelere sunumuna yol açan orofaringeal bir enfeksiyon ile doğal immün sistemin aktivasyonu tetiklenir (şekil 2). CD4+T hücreleri aktive edilerek B hücre kaynaklı spesifik olan IgM ve IgG antikor üretimi başlar. Merkezi sinir sistemi, kalp, eklemler, cilt ve cilt altı gibi dokuların hasarına moleküler benzerlik yoluyla başlatılmış immün sistem aracılı bir kaskad aracılık eder. Enfeksiyöz ajan ve insan proteinleri arasındaki yapısal benzerlik gösteren epitoplara karşı yöneltilen antikorlar ve/veya T hücreler çapraz aktivasyona yol açar. GABHS’lerin hücre zarında bulunan M proteinlerinin tekrarlanan A, B ve C bölgelerinde bulunan epitoplar; insan, miyozin, tropomiyozin, keratin, aktin, laminin, vimentin ve N-asetilglukozamin’e immünolojik olarak benzerdir. ARA’da bu moleküler benzerlik otoimmün yanıtın temelini oluşturur. ARA’ da bu çapraz reaksiyonlar insan kalp dokusunda özellikle sarkolemmada bulunan kardiyak miyozinler ile ortak epitoplar taşırlar. Bu çapraz reaksiyonların sonucunda RKH tetiklenmiş olur (21,28,29).



Şekil 3. Bikommissural füzyon (oklar) ve anterior lifletin geri çekilmiş makroskopik romatizmal mitral kapak görünümü (kaynak 35'ten uyarlanmıştır)

2.4. Kardit

Kardit, ARA'nın en ciddi belirtisidir. Romatizmal kardit, endokardiyum, miyokardiyum ve perikardiyumu değişik düzeylerde etkileyen pankardittir. Ciddiyeti, hafif kapak hastalığından, kalp yetersizliği ve nihayetinde ölüme kadar değişkenlik gösterebilen dağılıma sahiptir. Kalp kapakçıkları (valvülit) en sık etkilenen yapılardır. En sık tutulan kapak mitral kapak ve ikinci olarak en sık aort kapak tutulur. Karditin varlığı veya yokluğu ARA'da prognozun en önemli öngördürücüsüdür (36). ARA vakalarının gelişmekte olan ülkelerde yaklaşık %60'ı RKH'ya ilerler (37). Karditin ilk inflamasyon döneminde yaptığı en sık kapak bozukluğu mitral yetersizliği, ikinci sırada aort yetersizliğidir. Aort yetersizliği nadiren tek başına olabileceği gibi en sık mitral kapak yetersizliği ile ilişkilidir. Pulmoner ve triküspit kapakların tutulumu klinik pratikte nadir olarak rastlanmaktadır (38).

ARA'da sol ventrikül disfonksiyonunun şiddeti, miyokardiyum ve perikardiyumdan ziyade valvülitin yaygınlığı ile bağlantılıdır. ARA'da ciddi kalp yetmezliği, hem ekokardiyografik olarak hem de postmortem yapılan çalışmalarda miyokarditten ziyade daha çok kalp yetmezliğine sekonder olarak meydana gelen miyokardiyal mekaniklere işaret eder (32,38). Akut dönemdeki inflamatuvar süreç tipik olarak lifletleri tutar ve sık olarak submitral aparatları etkiler. Miyokard tutulumu hemen hemen hiçbir zaman kalp yetmezliğine sebep olmaz, nihayetinde karditin tipik bulgusu mitral yetersizliğidir. Ancak miyokardın inflamasyonu kalbin ileti yollarını etkileyebilir. Klinik ya da subklinik şüphelenilen hastalarda klinik bulguların doğrulanması için transtorasik ekokardiyografi (TTE) yapılmalıdır. Subklinik kardit, oskültasyon bulgularının yokluğunda TTE' de yetmezlik kanıtı olmasını işaret eder (30,37).

2012 yılında Dünya Sağlık Örgüt'ü (WHO), RKH ekokardiyografik tanısı için WHO kriterlerini paylaştı (Tablo 1). Klinik ve subklinik RKH olarak iki sınıfa ayırdılar. Klinik patolojik kardiyak üfürüm ile ilişkili olan TTE ile tespit edilen RKH "klinik RKH"; kardiyak üfürüm ile ilişkili olmayan TTE ile tespit edilen RKH ise "subklinik RKH" olarak adlandırıldı (1,39,40,).

Tablo 1. RKH ekokardiyografik tanısı için WHO kriterleri (37)

Kesin (> 20 yaş): A, B, C veya D'den herhangi biri	
A. Patolojik MY ve Mitral kapak RKH'nın en az iki morfolojik özelliği	
B. Ortalama (mean) gradiyent ≥ 4 mmHg olan darlık*	
C. Patolojik AY ve Aort kapak RKH'nın en az iki morfolojik özelliği	
D. Sadece < 35 yaş bireyler	
Kesin (≤ 20 yaş): A, B, C veya D'den herhangi biri	
A. Patolojik MY ve Mitral kapak RKH'nın en az iki morfolojik özelliği	
B. Ortalama (mean) gradiyent ≥ 4 mmHg olan darlık*	
C. Patolojik AY ve Aort kapak RKH'nın en az iki morfolojik özelliği**	
D. Aort ve Mitral kapakların sınırdaki hastalığı***	
Sınırdaki (≤ 20 yaş): A, B veya C'den herhangi biri	
A. Mitral kapak RKH'nın en az iki morfolojik özelliği	
B. Patolojik MY	
C. Patolojik AY	
Patolojik MY (tüm kriterler karşılanmalıdır)	Patolojik AY (tüm kriterler karşılanmalıdır)
İki pencerede görülen	İki pencerede görülen
Jet uzunluğu ≥ 2 cm (en az bir pencerede)	Jet uzunluğu ≥ 1 cm (en az bir pencerede)
Velosite ≥ 3 m/s	Velosite ≥ 3 m/s
En az bir zarfta pansistolik jet	En az bir zarfta pansistolik jet
Mitral kapağın morfolojik Özellikleri	Aort kapağın morfolojik Özellikleri
≥ 3 mm anterior liflet kalınlaşması	Düzensiz veya fokal kalınlaşma
Kordal kalınlaşma	Koaptasyon defekti
Kısıtlı yaprakçık hareketi	Kısıtlı yaprakçık hareketi
Sistol süresince aşırı liflet uç hareketi	Prolapsus

AY: Aort yetmezliği, MY: Mitral yetmezliği, RKH: Romatizmal kapıl hastalığı, WHO: Dünya sağlık örgütü

2.4.1. Romatizmal mitral kapak stenozu (RMKS)

Mitral stenoz (MS), mitral kapak kompleks yapısının anatomik bozukluk sonucu ortaya çıkan kapağın diyastolde iyi açılmaması ve orifisin daralması olarak tanımlanır. Mitral stenozunun etyolojisi (1,2);

- Romatizmal ateş (MS'nun en sık nedenidir)
- Paraşüt mitral kapak → Konjenital MS+Mitral yetersizliği (MY)
- Supravalvüler mitral ring → Konjenital MS
- Mitral anuler kalsifikasyonu → Daha çok MY yapar
- Sistemik lupus eritematosus
- Romatoid artrit
- Fabry hastalığı
- Mukopolissakkaridozlar → Hurler- Hunter fenotipli
- Karsinoid sendromlar
- Vejetasyonlu Enfektif Endokardit
- Metiserjit tedavisi de nadir MS nedenlerindendir.

Romatizmal ateş, mitral stenozun (MS) en önde gelen sebebidir. Ancak bu hastaların yalnızca %60'ı romatizmal ateş öyküsü verebilmektedir (1,2). Hastaların yalnızca %25-30 kadarında saf MS varken, %40 kadarında ise MS ve mitral yetersizliği beraber görülür. Romatizmal mitral stenozlu hastaların %38'inde ise çoklu kapak tutulumu mevcuttur (41). Mitral stenoz ilk dekadlarda daha yavaş ve ılıman seyrederken, sonraki dekadlarda daha hızlı ve oldukça progresif seyreder. Bu nedenle hastalığın ciddiyeti, asemptomatik durumdan NYHA sınıf IV, tromboembolik olay ve hatta ölüme kadar geniş yelpaze çizen bir şiddete sahiptir (1,42,43).

Romatizmal MS hastalarının üçte ikisi kadındır (44). Özellikle gelişmiş ülkelerde ARA insidansındaki azalmalarla beraber, son birkaç dekadta RMKS'nin insidansı belirgin şekilde azalmıştır. Ancak halen gelişmekte olan ülkelerde başlıca morbidite ve mortalitenin önemli sebeplerindendir (31).

2.4.2. Romatizmal mitral kapak stenozunun patafizyolojisi

ARA'nın erken dönemlerinde daha çok mitral yetersizliği ön plandayken ilerleyen dekatlarda kalsifikasyon, kalınlaşma ve kaynaşma ile mitral stenozu ön plana çıkar. ARA, mitral kapağı dört farklı şekilde etkileyerek füzyonuna neden olup stenoza yol açabilir (45,46);

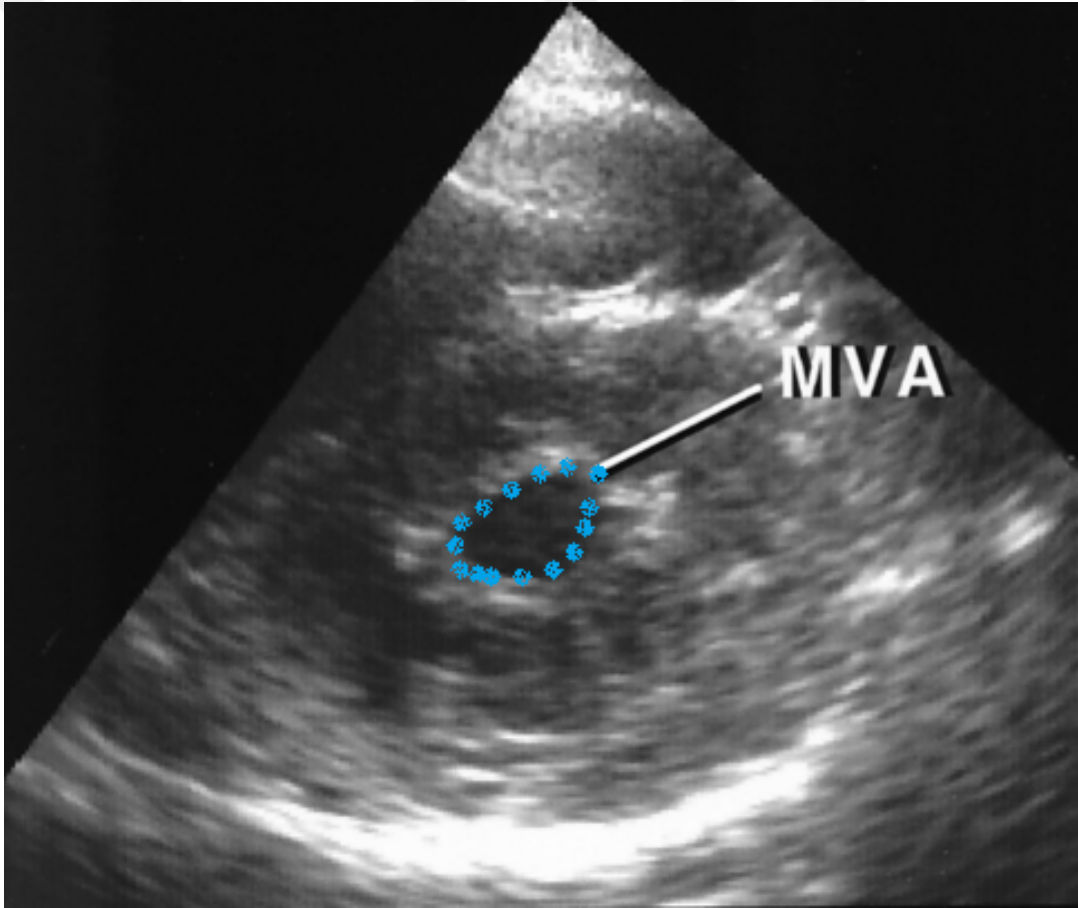
- a) Kommissural
- b) Küspal
- c) Kordal
- d) Kombine

RMKS'de değişik derecelerde veya kombine olarak, bir veya her iki kommissurun kaynaşması, kapakların kalınlaşması, kaynaşması ve subvalvüler yapıların kısılması, kalınlaşması ve kaynaşması gibi kapak aparatlarının füzyonu gerçekleşir (şekil 3). Kordal yapıların kısılıp, kaynaşıp, kalınlaşması ile tipik olarak "Huni" şeklinde görünür. Ancak bazen anulusa kadar uzandığı vakit liflet kalsifikasyonu sebebiyle "Balık Ağızı" ya da "Düğme İliği" şeklinde de görünebilir (Şekil 4) (46,47).

Normalde erişkinlerde mitral kapak alanı (MKA), 4-6 cm²'dir. Hemodinamik değişiklikler MKA 2 cm²'ye ininceye kadar tolere edilebilir. MS'nin en önemli patofizyolojik kısmı normal sınırı 9-10 mmHg olan sol atriyum (LA) basıncının kronik artışıdır. Oluşacak olan semptomların büyük kısmı LA basıncında kronik artışın sonucunda meydana gelmektedir. MKA 1 cm²'ye düştüğünde bu da ciddi MS'yi işaret eder, istirahatte normal kardiyak debiyi idame ettirebilmek için yaklaşık olarak 20-25 mmHg sol atriyo-ventriküler basınç gradiyenti gerekir (46,48). LA basıncındaki yükselme, pulmoner venöz ve pulmoner kapiller yatağa retrograd olarak yansır. Pulmoner kapiller yatakta meydana gelen konjesyon sonucunda egzersiz dispnesi meydana gelir. İlk dispne atakları mitral orifisten geçen kan akımını artıran genellikle egzersiz, duygusal stres, seksüel birliktelik, enfeksiyon veya atriyal fibrilasyon sonrası ortaya çıkan taşikardi sonrası gibi klinik olaylarla tetiklenir ki bu da LA basıncını daha da arttırır. Sonuç olarak MS semptomları primer olarak pulmoner konjesyon sonucu oluşur (1,48).

Tek başına RMKS'de sol ventrikül diyastolik basınç ve ejeksiyon fraksiyonu normaldir. Mitral yetmezliği (MY) ile beraber olan RMKS vakalarında sol ventrikül

diyastolik basınçlar ve ejeksiyon fraksiyonunun düşüklüğü MY ciddiyeti ve süresi ile ilişkilidir. İntrensek sol ventrikül kontraktilitesi korunmuş olmasına rağmen kronik olarak afterload artışı ve preload azalması nedeniyle ejeksiyon fraksiyonunun düşmesine yol açabilir. Atriyal fibrilasyonun olması da atriyal kasılma kaybı, kalp hızının yükselmesi anında azalan diyastol süresiyle ilişkili olarak kalp debisinin azalmasına yol açar (1,31). İleri mitral stenozunda ve pulmoner vasküler rezistansın belirgin derecede yükseldiği zamanlarda, sağ ventrikül hipertrofisi ve triküspit yetersizliği ile sağ kalp yetersizliği meydana gelir. Bir kez ciddi kısıtlayıcı belirtiler meydana geldikten sonra 10 yıllık sağ kalım oranı %15' ten daha azdır (49).



Şekil 4. Parasternal kısa eksende “balık ağzı” veya “düğme iliği” görünümünde mitral kapak açılımı (kaynak 50’den uyarlanmıştır)

2.5. Tanı

MS tanısında hastanın detaylı değerlendirilmesi sonucunda alınan **anamnez**, yapılan **fizik muayene**, bakılan **elektrokardiyografi (EKG)**, **transtorasik ekokardiyografi (TTE)**, **posterior- anterior akciğer (PAAC)** grafisi önemli yer tutmaktadır.

2.5.1. Anamnez

MS, çok yavaş progresyon gösteren bir hastalıktır. Hastaların çoğu yaşam şekillerini daha da sedanterleştirerek asemptomatik görünürler. RMKS'nin klinik tezahürü daha çok kardiyak debide zorunlu bir artış sonucu ortaya çıkar, ve dolayısıyla daha fazla transmitral akış ortaya çıkar ve bu da dinlenme transmitral gradiyentinin artmasına neden olur. Hastalar asemptomatik olabileceği gibi ani ve ciddi bir şekilde başlayan akciğer ödemi tablosuyla da başvurabilirler. Bazende başvuru şikayeti sadece çarpıntı olarak tariflediği yeni başlangıçlı atriyal fibrilasyon yada iskemik serebrovasküler hastalığa neden olan embolik olaya bağlı olabilir (1,31,46).

Gelişmekte olan ülkelerde ilk romatizmal kardit atağı ile RMKS belirtilerinin başlaması arasındaki sessiz evre yaklaşık olarak iki dekattır. Çoğu vaka hayatının dördüncü dekatında RMKS hastalığının semptomlarını göstermeye başlar. RMKS tedavi edilmezse genellikle semptomların ortaya çıkışı kötü prognozu işaret eder (51-54). Başlıca RMKS semptomları, dispne, hemoptizi, çarpıntı, göğüs ağrısı ve diğer semptomlar olarak değerlendirilebilir.

2.5.1.1. Dispne

RMKS'nin ana belirtisi ve en sık karşılaşılanı dispnedir. Genellikle yıllar içinde kademeli olarak ortaya çıkan efor dispnesidir. Buna kardiyak debi azalmasına bağlı olarak halsizlik ve yorgunluk sıkça eşlik eder. Pulmoner venöz konjesyonuna bağlı olarak retrograde bir kaskad şeklinde pulmoner kapiller ödem sonrasında akciğer kompliyansının azalması sonucu gelişir. Bu hastalarda vital kapasite azalmıştır. Gebelik, stres, tirotoksikoz, enfeksiyon, atriyal fibrilasyon gibi total debiyi arttıran klinik rahatsızlıkları mevcut olan hastalarda, stenotik mitral kapaktan geçen kan

akımının arttığı durumlarda pulmoner ödem tetiklenebilir. Sol atriyal basınç artışı ve pulmoner konjesyon derecesine bağlı olarak ilerleyen zamanlarda öksürük, hemoptizi, ortopne, paroksizmal noktürnal dispne (PND) eşlik edebilir. Dispne için seçilmiş olan asemptomatik hastalar için fonksiyonel durumu objektif olarak saptayabilmek için egzersiz testi yapılabilir. Sonuç olarak total kardiyak debiyi arttıran veya daralmış mitral kapaktan kanın geçmesi için mevcut olan sürenin kısalmasına sebebiyet veren herhangi bir klinik durumla karşılaşıldığı zaman pulmoner yatak konjesyonuna sekonder olarak dispne gelişir. Sonuç olarak kronolojik dispne, başlangıçta efor dispnesi, sonra PND ve en sonda ortopnedir (1,31,46,55).

2.5.1.2. Hemoptizi

Hemoptizi, pulmoner venöz hipertansiyona bağlı olarak pulmoner-bronşiyal yapıların zarar görmesi sonucu ortaya çıkan klinik antitedir. Yükselmiş olan LA basınçları varlığında meydana gelir ve hemen her zaman ölümcül değildir. Bilinen RMKS hastalarında hemoptizi nadirdir, çünkü müdahale genellikle stenoz kronikleşmeden önce yapılır. LA basıncındaki ani yükselmenin sonucu olarak ince duvarlı bronşiyal venlerin yırtılması sonucu ortaya çıkmaktadır (56).

2.5.1.3. Göğüs ağrısı

Mitral stenozlu hastaların yaklaşık %15' inde anjina pektoristen net olarak ayırt edilemeyen bir göğüs ağrısı olabilir. Daha çok pulmoner arter hipertansiyonu sonucu ortaya çıkan ileri sağ ventrikül hipertrofinin oksijen arz/talep dengesizliğine veya eş zamanlı olarak eşlik eden koroner arter hastalığına bağlı olabilir. RMKS için tipik bir bulgu değildir. Hastaların çoğunda yapılan hemodinamik değerlendirme veya anjiyografik incelemelere rağmen tatmin edici düzeyde maalesef net olarak açıklanamamıştır (56,57).

2.5.1.4. Çarpıntı

RMKS hastalarında çarpıntının en önemli sebebi gelişen genel olarak paroksizmal veya kronik atriyal fibrilasyondur (AF). Özellikle eşlik eden diğer kapak bozuklukları, ileri yaş, komorbid hastalıkları mevcut olan hastalarda daha sık olarak meydana gelmektedir. Olguların yaklaşık olarak %20' si trombo-embolik olay ile başvurur (57). İleri derecede genişlemiş olan sol atriyum AF gelişimiyle, atriyumlardan ventriküle doğru kan akımının %25-30'luk kısmı olan atriyal kontraksiyonu ortadan kaldırarak veya sol ventrikülün dolumunu engelleyen hızlı ventrikül yanıtı taşikardiye neden olarak hastayı dekompanse hale getirebilir.

2.5.1.5. Diğer semptomlar

İleri derecede büyümüş olan sol atriyum, trakeobronşiyal lenf düğümlerinin büyümesi veya dilate pulmoner artere bağlı olarak sol rekürren laringeal sinire bası yapılarak ses kısıklığı ile başvurabilir (**Ortner sendromu**). Pulmoner hipertansyon sonucunda meydana gelen triküspit yetersizliğinin geliştirmiş olduğu hepatomegali, asit, ödem gibi semptomlar sağ kalp yetmezliği bulgularıdır ve ağır RMKS'nin belirtileridir (57,58).

2.5.2. Fizik muayene

Romatizmal mitral kapak darlığında fizik muayenenin rolü büyüktür. Fizik Muayenede (FM) daha çok oskültasyon olmak üzere inspeksiyon ve nadir olarak da palpasyon yöntemlerinden faydalanılır.

2.5.2.1. İnspeksiyon ve palpasyon

İnspeksiyon ve palpasyon yöntemi ile;

- ✓ Malar fasiyal kızarıklık ya da yanaklarda pembe mor yamalar ve dudaklarda morarma, **Facies Mitrale** olarak bilinen bir inspeksiyon bulgusudur. Yalnızca

ciddi mitral stenozunda, düşük debi ve periferik vazokonstriksiyon varsa görülür.

- ✓ Sinüs ritminde olan ve ciddi pulmoner hipertansiyon gelişen veya triküspit kapakta ileri yetersizliği olan hastalarda juguler venler dolgundur ve belirgin ‘‘a’’ dalgası izlenir.
- ✓ Arteriyel nabız genellikle doğaldır ancak kardiyak debinin azaldığı durumlarda nabız amplitüdü düşük olarak saptanır. Atrial fibrilasyonun olması halinde periferik nabızlar düzensiz olarak saptanır.
- ✓ Kardiyak palpasyonda, sol ventrikül vurusu net değildir. Ciddi sağ kalp yetmezliği geliştirmiş olan pulmoner hipertansiyon gibi durumlarda sol parasternal alanda sağ ventrikül vurusu palpe edilebilir (1,49).
- ✓ Sol lateral pozisyonda apikal diyastolik tril hissedilebilir

gibi bulgular değerlendirilebilir.

2.5.2.2. Oskültasyon

Orta-ileri MS’de ana oskültatuar bulgular gözlenebilir (1,31,49).

S1 Sertleşmesi: Birinci kalp sesi (S1) genellikle sertleşmiş ve hafifçe gecikmiştir. S1’in duyulması kapakların halen esnek olduğunun ifadesidir. Kalsifik ve kalınlaşmış olan kapaklarda kapakta hareketliliğin kısıtlanmasına bağlı olarak şiddeti azalır.

Opening Snap (Açılma Sesi): MS’nin en karakteristik oskültasyon bulgusudur. Fibrotik, hareketi kısıtlı olan anterior lifletin kubbeleşmesi nedeniyle duyulur. Kapakların tamamen açıldıktan sonra gerilmesine bağlı olarak meydana gelir ve en iyi apekte duyulur. Ancak mitral kapakta ileri düzeyde meydana gelmiş olan kalsifikasyon ve immobilitateye bağlı olarak açılma sesi kaybolur.

Diyastolik Rulman: Tipik olarak sol lateral dekübit pozisyonda, steteskobun diyafram kısmıyla duyulur. Düşük perdeli ve mid-diyastolik bir üfürümdür. Sol koltuk altı ve sol sternal bölgeye yayılabilir. Üfürümün süresi darlık derecesi ile doğru orantılıdır. Ekspiryumda sol kalbe dönen kanın miktarındaki artıştan dolayı daha iyi duyulur. Hastanın sinüs ritminde olması halinde opening snapa Presistolik şiddetlenme eşlik eder.

Presistolik şiddetlenme: Sinüs ritminde olan hastalarda atriyal kontraksiyon esnasında üfürümün tekrar ortaya çıkarak şiddetlenmesine denir. Atriyal fibrilasyon durumunda atriyal kontraksiyon kaybolduğundan dolayı presistolik şiddetlenme ortadan kalkar (59).

KKY, pulmoner hipertansiyon ve aort darlığında kapaktan geçen kan akımının azalmasına bağlı olarak diyastolik üfürüm azalır. Özellikle ciddi pulmoner hipertansiyon vakalarında şiddetli S1 varlığı, bu olgularda MS'nin tek ipucusu olabilir.

Pulmoner hipertansiyon geliştiği zaman P2 sertleşir ve giderek S2 çiftleşmesi daralır. Sağ ventriküle ait olan S3 ve S4 sesleri duyulur. Pulmoner yetmezliğe bağlı olarak **Graham-Steel** üfürümü duyulabilir. ARA'da görülen **Carey-coombs** üfürümü mitral stenoz üfürümü ile karışabilir. Carey-coombs üfürümü, aktif mitral valvülitin bir göstergesidir (1,59).

2.5.3. Elektrokardiyogram – telekardiyogram

MS'de spesifik bir EKG bulgusu yoktur. Tamamen normal olabileceği gibi (hafif MS) ciddi MS vakalarında P dalgası LA genişlemesini ortaya çıkarabilir. Eşlik eden kapak hastalıkları, koroner arter hastalığı, sistemik arteriyel hipertansiyon ve dijital kullanımına bağlı olarak değişiklikler saptanabilir. Ancak en belirgin bulgular sol atriyal genişlemeye bağlı olarak ortaya çıkan bulgular;

- Atriyal fibrilasyon,
- Sağ ventrikül hipertrofisi bulguları >>>>> Frontal düzlemde QRS eksenini 80 dereceden fazla, V1 derivasyonunda R/S >1 'dir
- Sağ aks deviasyonu,
- İnteratriyal bloklar.
- Biatriyal genişlemeye bağlı bulgular >>>>> LA genişlemesinde, LA depolarizasyonu normalden uzundur. P dalga süresi II. Derivasyonda ≥ 0.12 saniye ve/veya P dalga ekseninin +45 ile -30 olması veya V1 derivasyonunda P dalgasında negatif defleksiyon sol atriyum genişlemesinin bulgusudur. P dalga süresi ve P dalga dispersiyonu MS'nin ciddiyeti ile korelasyon gösterir (60).

Telekardiyogramda, ciddi LA genişlemesine bağlı olarak sol kalp sınırında düzleşme, sağ kalp sınırında çift kontur görünümü oluşur. Ciddi pulmoner hipertansiyon gelişmesi durumunda ana pulmoner arterde genişleme, pulmoner ödem tablosu geliştiği zaman Kerley B çizgileri görülebilir. Ciddi kalsifikasyona bağlı olarak grafilerde kalsifikasyon görünümü saptanabilir (Şekil 5) (61,62).



Şekil 5. Ciddi mitral kapak stenozu olan hastada telekardiyogram görüntüsü

2.5.4. Ekokardiyografi

Ekokardiyografi (EKO), kardiyoloji pratiğinde temel ve tamamıyla entegre olmuş olgun bir teknolojiye evrilmiştir. Neredeyse tüm kalp hastalıklarının tanı ve tedavisinde önemli bir rol oynar. Modern ultrason platformları ve gerçek zamanlı üç boyutlu (3D) EKO, doppler doku görüntülemesi ve speckle tracking gibi yeni görüntüleme yöntemleri doğruluğu artırmış ve uygulama alanlarını oldukça genişletmiştir (63).

EKO, mitral kapak hastalığı olduğu bilinen ve/veya şüphelenilen hastaların değerlendirilmesinde primer tanısal araçtır. Modern iki boyutlu (2D) EKO, M-mode EKO, doppler EKO, doku doppler EKO ve son zamanlarda 3D EKO da dahil olmak üzere çeşitli teknikler mitral kapak hastalığı olan veya şüphelenilen hastaların yönetiminde, EKO'yu temel araç haline getirmiştir. Mitral kapak hastalığından şüphelenilip değerlendirilen hastalar, konjestif kalp yetmezliği, iskemik kalp hastalığı, dilate ve hipertrofik kardiyomiyopatileri olanların yanında belirgin üfürümleri dahi olmayan hastaları içeren geniş bir yelpazeye sahiptir (63).

RMKS'nin optimal ekokardiyografik değerlendirmesinde;

- Kapak anatomisi, subvalvüler yapılar, mobilitesi ve kalsifikasyonu,
- Ortalama transmitral basınç gradiyenti,
- 2D ya da 3D görüntülemeyle ölçülen mitral kapak alanı,
- Doppler basınç yarılanma zamanı (PHT) ile kapak alanı,
- Pulmoner arter basınçları,
- Eşlik eden mitral yetersizlik gibi parametreler net olarak değerlendirilmelidir (59).

2.5.4.1. Romatizmal mitral kapak ekokardiyografisi (2D EKO)

Romatik hastalık öncelikli olarak mitral kapağı etkiler ve hemen her zaman mitral kapak stenozunun en sık nedenidir. Romatizmal mitral darlığı olan birçok hasta, farkedilmiş bir romatizmal ateş öyküsüne sahip değildir ancak kapaktaki morfolojik değişiklikler daha önceden bir romatizmal ateş öyküsünü destekler niteliktedir. Bazen de nadir olarak yaşlı hastalarda daha çok rastlanan mitral anüler kalsifikasyon (MAK), mitral kapak orifisini daraltarak mitral darlığını taklit edebilir (64,65).

Romatizmal mitral kapak stenozunun 2D transtorasik ekokardiyografi'de (TTE) klasik bulguları, mitral kapak kommissürel kenarları ve kordalarda kalınlaşma ve füzyonudur. Bunlar mitral liflet açılımında karakteristik anormallikleriyle sonuçlanır. Parasternal uzun eksen görüntüsünde, diyastolde kan, efektif mitral orifisteki azalmadan dolayı sol ventriküle geçemediğinden dolayı, anterior yaprakçığın gövde kısmında yüksek volüm oluşturur. Bu volümün yaptığı basınç ile anterior yaprakçığın

tabanı ve ortası sol ventrikül apeksine doğru hareket ederken, uçların hareketi füzyon nedeniyle kısıtlanmıştır. Buna “**doming**” görünümü denir (Şekil 6). Anterior mitral kapak yaprakçığında karakteristik olarak “**hokey sopası**” görünümü oluşur (Şekil 2.6). Posterior yaprakçık hareketi kısıtlanmış olarak görünür. Parasternal kısa eksen görüntüsünde ise subvalvüler yapıların etkilenmesine bağlı olarak, mitral kapak açıklığı “**balık ağzı**” ya da “**düğme iliği**” görünümüne sahip olur (şekil 4) (64-66).

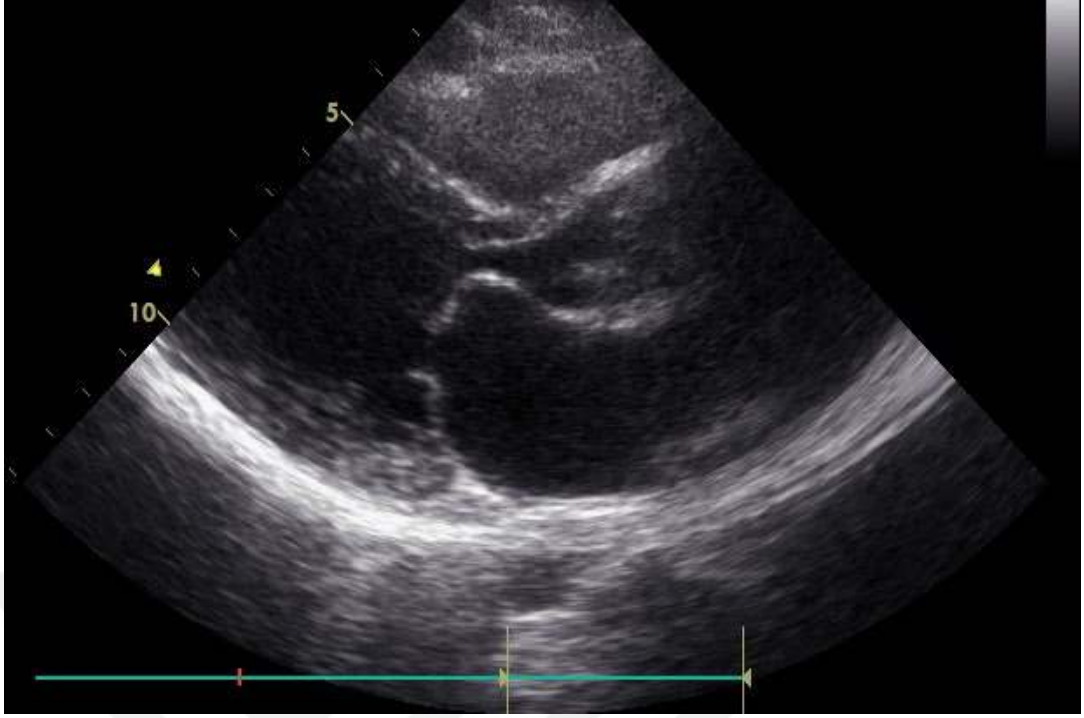
Sol atriyum genelde dilate olarak izlenir. RMKS’nin ciddiyetine bağlı olarak sağ atriyum ve sağ ventrikül de genişlemiş olabilir. Pulmoner hipertansiyon geliştikten sonra interventriküler septumda paradoks hareket izlenebilir. Perkütan mitral balon valvüloplasti yapılacak olan hastalarda, yapılacak işlemin muhtemel sonucunu tahmin etmek üzere; kapak kalınlığı, kapağın kalsifikasyonu, kapağın mobilitesi ve subvalvüler kalınlaşmanın hesaba katıldığı bir ekokardiyografik skorlama yapılır (Tablo 2) Bu skorlamada derece 0’dan (normal) 4’ e kadar parametreler kriterlere uygun olarak derecelendirilir. Total skor 0’dan 16’ ya kadar değişmektedir (66). Kommissural kalsifikasyon veya füzyon, perkutan valvüloplasti veya valvotomiden sonra kötü sonuçların oluşmasına neden olan bir etkendir (67).

Tablo 2. Mitral Balon Valvüloplastinin başarısını öngörmeye Wilkins skoru

DERECESİ	KAPAK MOBİLİTESİ	SUBVALVÜLER KALINLAŞMA	KAPAK KALINLAŞMASI	KALSİFİKASYONU
1	Sadece yaprakçık uçlarında kısıtlanma mevcut	Mitral yaprakçıkların altında minimal kalınlaşma	Kapak kalınlığı 4-5 mm	Tek bölgede eko parlaklığının artışı
2	Yaprakçık mid ve bazal kısımları normal mobiliteye sahip	Kordal uzunluğun 1/3 üst kısmında izlenen kalınlaşma	Yaprakçıkların mid kısımları normal, uçlarında kalınlaşma (5-8 mm)	Yaprakçık sınırlarında parlak noktalar izlenmekte
3	Özellikle kapak bazallerinde diyastolik öne hareket mevcut	Kordaların distal 1/3'lük kısmına uzanan kalınlaşma	Kalınlaşma tüm yaprakçıkta izlenmekte (5-8 mm)	Parlaklık yaprakçıkların mid kısmına uzanmakta
4	Yaprakçıklarda diyastolde minimal hareket / hareket yok	Kordal yapılarada ve papiller adelelerde yaygın kalınlaşma mevcut	Kalınlaşma tüm yaprakçık dokusunda mevcut (>5-8 mm)	Tüm yaprakçığı içeren aşırı parlaklık mevcut

Romatizmal mitral kapak stenozu hastalarında tipik 2D EKO özellikleri;

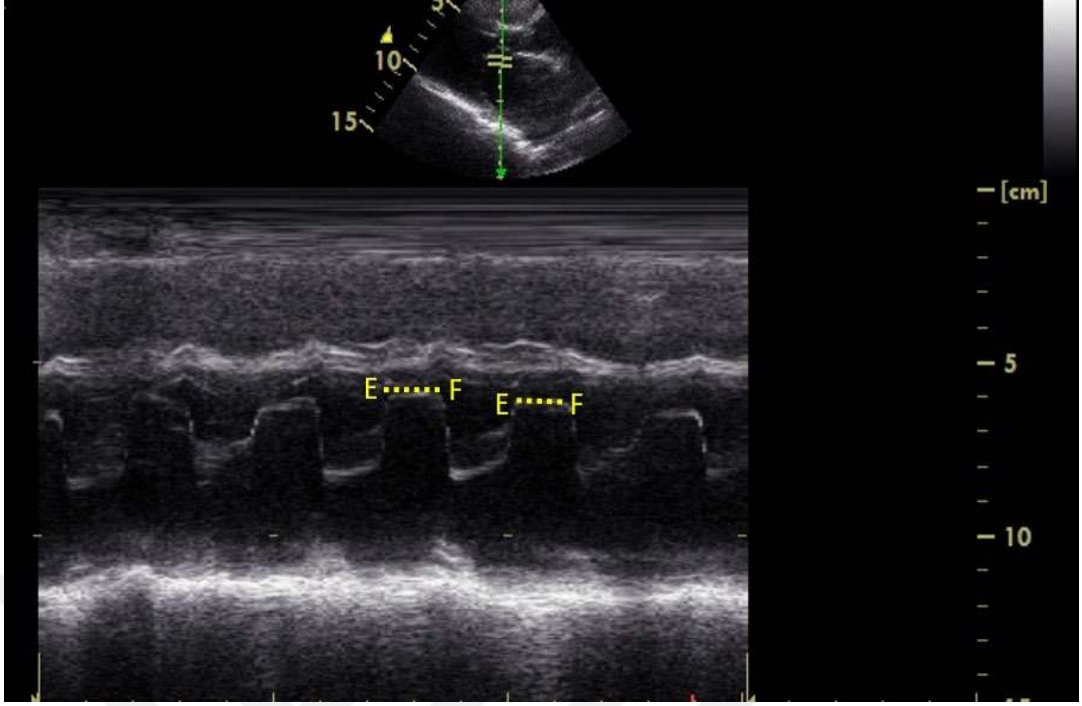
- ❖ Kalınlaşmış ve kalsifiye olmuş mitral kapakçıklar ve subvalvüler aparat,
- ❖ Parasternal uzun eksen de, diyastolde anterior mitral lifletin “hokey sopası” veya “doming” görünümünü alması (Şekil 6),
- ❖ Posterior mitral lifletin immobilitesi (hipereozonofili veya ergot kullanımında da olabilir),
- ❖ Parasternal kısa eksen görüntüsünde mitral kapak orifisinin “balık ağzı” ya da “düğme iliği” görünümünü alması,
- ❖ Trombüs oluşumu için potansiyel risk oluşturan artmış LA boyutu olarak özetlenebilir.



Şekil 6. Romatizmal Mitral stenozunda “doming” ve “hokey sopası” görünümü

2.5.4.2. M-Mode ekokardiyografi

M-mode EKO yöntemi, daha önceden romatizmal mitral kapak hastalığının değerlendirilmesi için tercih edilen yöntemlerden biriydi. Bu yöntemle romatizmal mitral kapak hastalığının işareti olarak anterior ve posterior lifletlerin birbirlerinden azalmış ayrılması ve lifletlerin artmış ekojenitesi idi. Sonradan bunlara mitral kapanmanın azalmış eğimi (E – F eğimi) eşlik etti (Şekil 7). E – F eğimi mitral kapak stenozunun şiddeti ile ters orantılıydı, başarılı kommissurotomi sonrası eğim daha da dikleşerek düzelmekteydi. E-F eğimi bugün klinik değerden çok tarihsel bir boyut kazanmıştır. M-mode EKO’ da görünen özelliklerden bir diğeri de posterior mitral lifletinin paradoksik anterior diyastolik hareketidir. Günümüzde mitral stenozunun tanısı ve derecelendirilmesinde M-mode EKO, yerini 2D ve doppler EKO tekniklerine bırakmıştır (68,69).



Şekil 7. Romatizmal MS hastasında, mitral lifletlerin kalınlaşması ve diyastol boyunca azalmış E-F eğimi olan M-mode EKO görüntüsü

2.5.4.3. Transözefageal ekokardiyografi

Transözefageal Ekokardiyografi (TEE), mitral stenozlu hastalarda ek bilgi sağlamak amacıyla kullanılmaktadır. TEE, mitral valvüloplasti öncesi MY'yi değerlendirmek, mitral valvüloplasti sırasında balona pozisyon vermek veya transseptal ponksiyonu yönlendirmek için ve TTE verileri suboptimal olduğu zaman kullanılabilir. Ancak TTE verileri yeterliyse rutin olarak kullanımı önerilmemektedir. TEE'nin sol atriyal appendiks trombüsü gibi sekonder bulgular konusunda artan değeri mevcuttur. 90 ve 120 derece transgastrik görüntü planlarının kullanımı kordal yapıların ayrıntılı görüntülenmesini sağlayabilir (70).

2.5.4.4. Üç boyutlu ekokardiyografinin rolü

Transtorasik ya da transözefageal yaklaşımlı üç boyutlu ekokardiyografi (3-D EKO) hem normal hem de hastalık durumlarında mitral kapak anatomisinin değerlendirilmesinde kullanılır. Üç boyutlu veri seti elde ederek ekzantrik olarak yerleşmiş olan stenotik mitral kapak orifisinin kesin lokalizasyonu için nispeten

değerli olabilir, böylece daha kesin kapak alanı ölçümüne olanak sağlar. Gerçek zamanlı 3-D EKO teknolojisinin ortaya çıkması ile perkutan mitral valvüloplasti sırasında mitral kapağın sol atriyal veya sol ventrikül yüzünden görülmesi olanaklı hale gelmiştir (71,72).

2.5.4.5. Darlık ciddiyetinin anatomik değerlendirilmesi

M-Mode, iki-boyutlu ve üç-boyutlu ekokardiyografi ile mitral kapak darlığı ciddiyetinin anatomik değerlendirilmesi yapılabilir. Önceden bahsedildiği gibi M-Mode ekokardiyografi yöntemi ile liflet kalınlığı ve liflet kısıtlılığının dolaylı ölçümü olan E-F eğiminin ölçümü üzerine dayanır. M-mode ölçüm ile gerçek restriktif orifisle ilişkili kantitatif veri sağlanamamıştır.

2-D Transtorasik ekokardiyografi (TTE) kullanılarak stenotik mitral kapağın gerçek restriktif orifisini görmek mümkündür (Şekil 8). Bu yaklaşımla anatomik orifis alanını saptamada göz önünde tutulması gereken birkaç teknik faktörü göz önünde bulundurmak gerekir. Birincisi mitral stenozunda, mitral kapağın uçlarından kısıtlanan orifisini daraltan “huni” şekilli bir yapı gösterdiği göz önünde bulundurulmalıdır. Görüntü donduğu için orifis olduğundan daha fazla görünebileceğinden mitral kapağın, tam uçlarından **planimetre** ile değerlendirildiğinden emin olunarak tarama yapılmalıdır. İkincisi ise, cihazın gain, red ve iletici gücünün tümü kısıtlı orifisin kesin olarak görüntüleme kabiliyetine yansır. Artmış gain, orifisin sınırlarını olduğundan fazla ve bundan dolayı da görünen orifisi olduğundan fazla dar gösteren “**blooming**” eko’ya neden olacaktır. 2-D EKO ile planimetrik kapak alanı ölçülürken parasternal kısa aks (PSAX) penceresi kullanılır. Doğru ölçüm alınabilmesi için gain, red ve iletici gücünün yanında, yaprak uçlarında kapağın düzlemi ile prob aynı çizgide olmalıdır, ölçüm erken diyastolde kapak açılımı maksimum iken yapılmalıdır. Planimetri yöntemi ile ölçüm daha önceden kommissurotomi geçirmiş olan veya şiddetli kalsifikasyon varlığında zor olabilir.



Şekil 8. Parasternal kısa eksen kesitte Planimetrik olarak mitral kapak alanı

Planimetrik Mitral kapak alanı (MKA);

- ✓ $1,5 \text{ cm}^2 < \text{hafif MS}$
- ✓ $1,5 - 1,0 \text{ cm}^2 \text{ orta MS}$
- ✓ $<1,0 \text{ cm}^2 \text{ ciddi MS olarak sınıflandırılır (73).}$

2.5.4.6. Darlık ciddiyetinin doppler EKO ile değerlendirilmesi

Mitral darlığı ciddiyetinin sayısal olarak değerlendirilmesi işleminde Doppler ekokardiyografi mevcut olan en doğru non-invaziv tekniktir. Bu teknik ile bu bölümde basınç yarılanma zamanı ($P \frac{1}{2} t = \text{Pressure Half-Time} = \text{PHT}$) değerlendirmesiyle kapak alanı ve ortalama (mean) gradiyent hesabı ile de darlık ciddiyeti değerlendirilmesi anlatılacaktır.

Pressure Half-Time (PHT = $P \frac{1}{2} t$) yöntemi ile MKA;

Doppler ekokardiyografi yöntemi ile, mitral stenozunun fonksiyonel önemini saptamada en önemli faktör olan sol atriyal – sol ventriküler transvalvüler gradiyent değerlendirilir. Transmitral gradiyent ve tahmini sol ventrikül end-diyastolik basıncın toplamı sol atriyal basınca eşit olur. Daha önceden bilindiği gibi sol atriyum, pulmoner venler ve pulmoner kapiller basınçlar benzerdir ve pulmoner konjesyona neden olan intravasküler hidrostatik basıncı oluştururlar. Basınç gradiyenti, intravasküler volüm, strok volüm ve doluş zamanını etkileyen birtakım faktörlerden etkilenir (74,75).

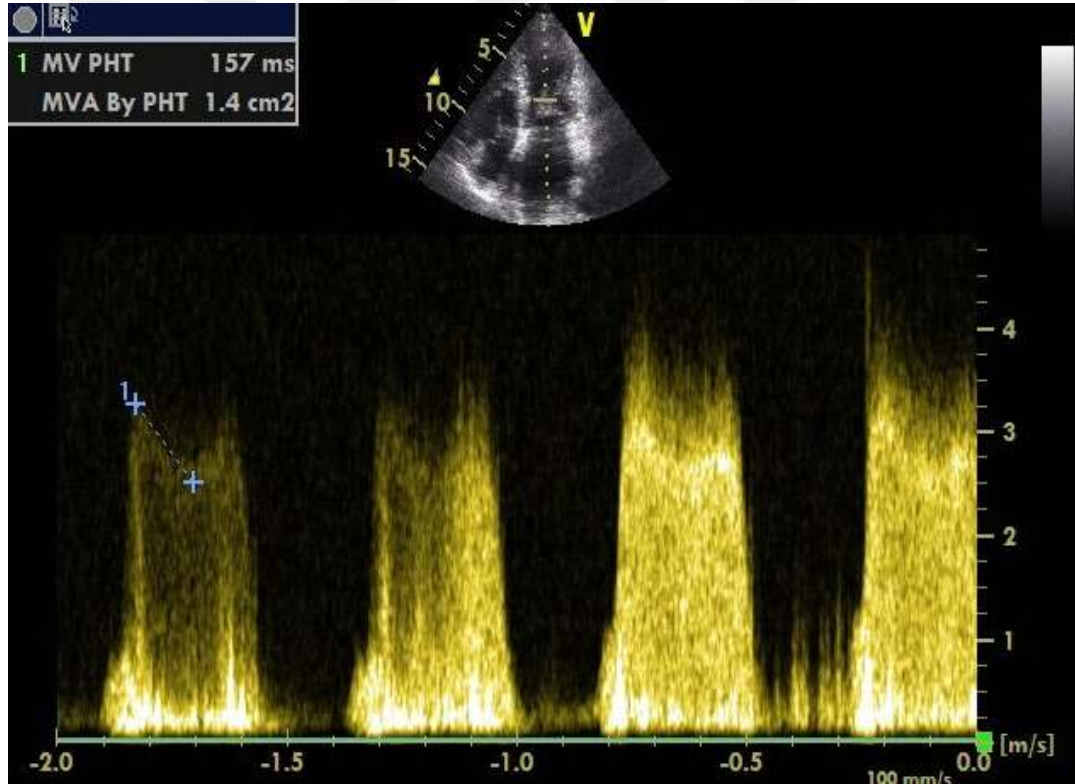
Pek çok hastada mitral basınç gradiyentinin Doppler inflow profili, apikal 4 boşluk görüntü ile ölçülen transtorasik ekokardiyogram ile kolayca ölçülebilir. Mitral gradiyentin doğru olarak hesaplanabilmesi için Continuous Wave (CW) Doppler hüzmesinin diyastolik kan akımı yönüne paralel olarak girilmesi gerekir. Eğer Pulsed Wave (PW) Doppler kullanılırsa, sample volümünün anulusun yanına değil restriktif orifis seviyesine konulması gerekir. Anulusa yerleştirilen sample volüm gradiyentin olması gerekenden daha az ölçülmesine sebep olur. Diyastolik doluş zamanına bağlı olarak kapak gradiyentinde dramatik değişikliklerin olduğu ve kapak ciddiyetinin tam olarak değerlendirilemediği zamanlarda (atriyal fibrilasyon/flutter gibi...), ciddiyetin net olarak değerlendirilebilmesi için birkaç siklusun ortalaması alınır.

Mitral kapak gradiyentinin azalma oranının ölçümü basınç yarılanma zamanıdır (pressure half-time / $P \frac{1}{2} t$) ya da başlangıç anı basınç gradiyentinin maksimum değerinin yarısına düştüğü milisaniyeler ile ölçülen zaman olarak tariflenir. Pressure Half-Time (PHT), MKA hesaplanmasında kullanılan önemli bir yöntemdir (Şekil 9). Erken maksimum mitral diyastolik gradiyentin yarıya düşmesi için gerekli zaman mitral stenozunun ciddiyetine bağlıdır. Modifiye bernoulli denklemine göre mitral kapaktaki maksimum basınç gradiyenti, pik velositenin karesinin 4 ile çarpımına eşittir ($= 4v^2$). Gradiyentin yarıya düşmesi için gerekli olan zaman (PHT) $P \frac{1}{2} t$ 'dir. Gorlin formülü ile hesaplanan MKA ile karşılaştırıldığında, 1 cm^2 MKA'nın $P \frac{1}{2} t = 220 \text{ msn}$ 'e tekabül ettiği saptanmıştır. Böylece hesaplanan $P \frac{1}{2} t$ 'nin 220 'ye bölünmesi ile MKA hesaplanır ($MKA = 220 / P \frac{1}{2} t$ 'dir). $PHT > 220 \text{ msn}$ olduğunda ciddi MS, $PHT < 130 \text{ msn}$ olduğunda ise hafif MS olarak değerlendirilir.

PHT yöntemi ile Mitral kapak alanı;

- ✓ $1,5 \text{ cm}^2 < \text{hafif MS}$
- ✓ $1,5 - 1,0 \text{ cm}^2 \text{ orta MS}$
- ✓ $<1,0 \text{ cm}^2 \text{ ciddi MS olarak sınıflandırılır (73).}$

PHT ölçümü, sol atriyum ile son ventrikül arasındaki basınç farkını verdiği için dolayı atriyal itme basıncı ya da sol ventrikül kompliyansı ve basıncını değiştiren herhangi bir faktörden etkilenir. Örneğin, önemli aort yetersizliği (AY) durumunda artmış olan sol ventrikül diyastolik doluş nedeni ile sol ventrikül diyastol sonu basıncı hızla yükseleceğinden PHT kısa olacak ve MKA olduğundan daha büyük hesaplanacak. Orta – ileri AY ve sol ventrikül kompliyansını etkileyen sol ventrikül hipertrofisi durumunda PHT yöntemi kullanılmamalıdır (76-78).



Şekil 9. Ciddi RMKS olan hastadan alınan CW Doppler trasesinden PHT yöntemi ile kapak alanı ölçümü

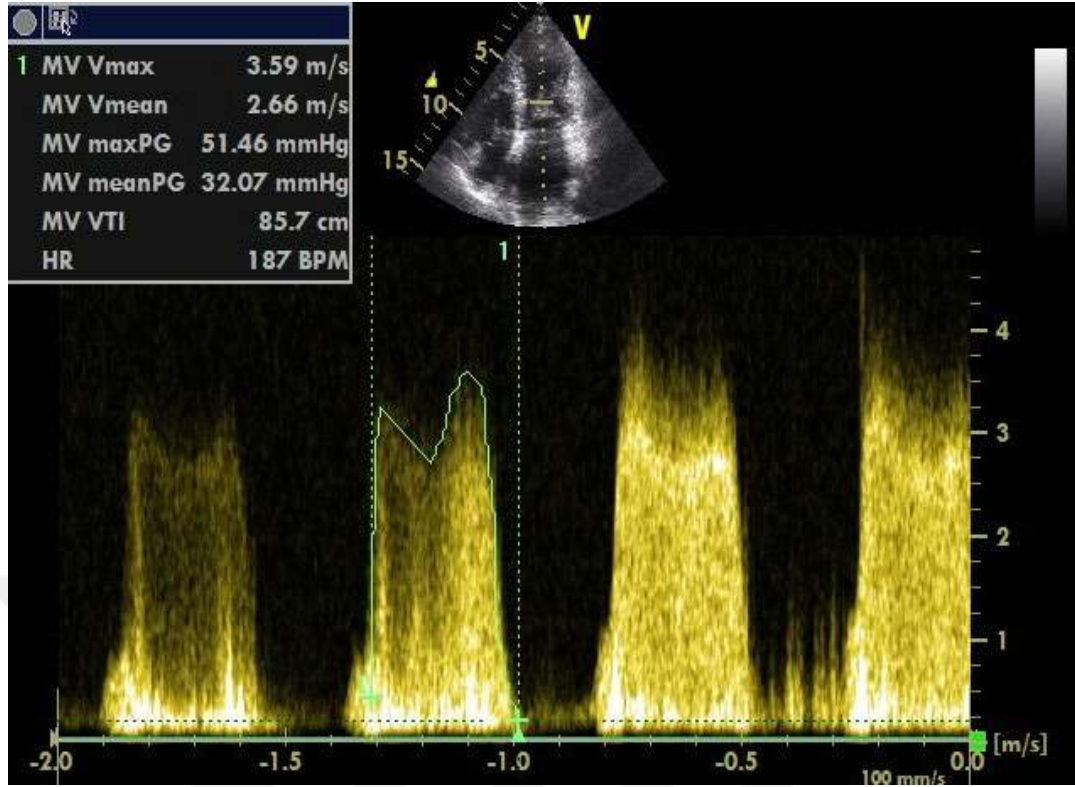
Mean (Ortalama) Gradyent yöntemi ile mitral stenoz ciddiyeti;

Stenotik mitral kapak üzerinde oluşan gradyentler pik ve ortalama gradyentlerdir. Mitral kapak üzerindeki maksimum (pik) gradyent **Modifiye bernoulli** denklemi kullanılarak hesaplanır. Bu denkleme göre pik gradyent, CW doppler ekokardiyografi yöntemi ile stenotik mitral kapak üzerinden alınan doppler trasesinin maksimum velositenin karesinin 4 ile çarpımına eşittir (**pik gradyent = $4v^2$**). Ortalama (mean) gradyent ise CW doppler ekokardiyografi yöntemi ile stenotik mitral kapak üzerinden elde edilen doppler trasesi taranarak, **Hız-Zaman İntegrali (VTI)** alınarak hesaplanır (Şekil 10). Ortalama gradyent, kardiyak output ve restriktif orifisin ortalama alanı ile direk olarak ilişkili olmasına rağmen sol atriyum ve sol ventrikül arasındaki pik ani erken basınç gradyenti ve erken transmitral akım hacmi ile ilişkilidir. Erken akım hacmi, kardiyak output'a bağımlıdır, ayrıca mitral yetersizlik ve yüksek output durumlarında görülebilen yüksek sol atriyal volümlerden etkilenir. Örneğin, erken maksimum gradyent ortalama gradyente oranla çok yüksek çıkabilir, bu genellikle beraberinde bulunan mitral yetersizliğinin oluşturduğu erken transmitral akım volümünün artışına bağlıdır.

Ortalama transmitral gradyent ile mitral stenozu şiddetinin ilişkisi;

- ✓ Hafif MS'da ortalama transmitral gradyent <5 mmHg
- ✓ Orta MS'da ortalama transmitral gradyent 5 – 10 mmHg
- ✓ Ciddi MS'da ortalama transmitral gradyent >10 mmHg olarak sınıflandırılır (73).

Atriyal fibrilasyonlu hastalarda diyastolik doluş süresi değiştiği için gradyent de her atımda değişiklik gösterir. Taşikardik olanlarda diyastol kısaldığı için gradyent de yüksek çıkacaktır. Fazla diüretik almış olan hastalarda hipovolemiye bağlı olarak ciddi MS'ye rağmen gradyent daha düşük çıkabilir. Bu nedenle MS'nin değerlendirilmesinde gradyent ile beraber mutlaka MKA da hesaplanmalıdır (79-82).



Şekil 10. Ciddi mitral stenozu olan hastanın transmitral ortalama ve pik gradiyent Doppler traseleri

2.5.4.7. Doppler ekokardiyografi ile egzersiz testi

MS'si olan birçok hastada fonksiyonel kapasitesinin net olarak değerlendirilip emin olabilmek ve gizli kardiyak semptomları ortaya çıkartmak açısından egzersiz testi düşünülebilir. Egzersiz hemodinamiklerini değerlendirmek için egzersiz testi doppler ekokardiyografi ile kombine edilmelidir ve egzersiz sonunda istirahat doppler kayıtları da alınmalıdır. Şu durumlarda egzersiz doppler testi bize bilgi sağlar;

- Asemptomatik MS hastalarının tatmin edici düzeyde fonksiyonel kapasitelerinin olduğunu doğrulamak,
- Egzersiz sırasında pulmoner arter basıncını değerlendirmek,
- Semptomatik ancak istirahat ölçümlerinde hafif MS bulguları olan hastaların egzersiz hemodinamiklerini ortaya koymak için egzersiz testleri yapılabilir.

Bacakları 30 saniye boyunca kaldırmak, yatarak bisiklet veya yürüme bandı gibi yöntemler kullanılabilir. Bu sayede egzersiz yöntemi ile, kalp debisinin ve kalp hızının artması sağlanarak transmitral gradiyent arttırılır. Transmitral gradiyentin arttırılması ile pulmoner kapiller yataktaki kama basıncının artması sağlanarak olası şikayetler tetiklenmiş olur (83).

2.5.5. Kardiyak kateterizasyon ve koroner anjiyografi

Koroner anjiyografi ve kardiyak kateterizasyonun, valvülotominin endike olup olmadığını belirlemek açısından gereksiniminin olup olmadığı hakkında ciddi tartışmalar mevcuttur. Hastaların hemen hemen tamamında detaylı ve dikkatli bir klinik muayene, 2D EKO ve Doppler EKO dahil non-invaziv değerlendirme yöntemleri ile doğru bir karara ulaşmak için yeterli bilgi elde edilebilir. Ancak preoperatif kateterizasyon ve koroner anjiyografi, MS'si olan şu hastalar için önerilir;

- Klinik ve ekokardiyografik bulguları birbirine uymayan hastalar; egzersiz sırasında yapılan hemodinamik ölçümler sıklıkla bu hastalar için önemlidir.
- Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan ve MS'nin semptomlara olan katkısını değerlendirip belirlemenin önem teşkil ettiği hastalar,
- Sol atriyal miksomanın dışlanması gerektiği hastalar,
- Anjina pectorisi ve anjina benzeri göğüs ağrısı olan ve koroner arter hastalığının dışlanması gerektiği hastalar,
- Koroner arter hastalığı açısından risk faktörü taşıyan erkekler için 40 yaş üstü, kadınlar için 50 yaş üstü hastalar veya stres testi pozitif olup cerrahi planlanan hastalar,
- Eş zamanlı koroner arter hastalığı olan hastalar için koroner arter bypass greftinin gerekli olup olmadığını kesinleştirmek gerektiği durumlarda önerilir (84,85).

Günümüzde bazı merkezlerde, kalp kapak hastalığı olanların koroner arter hastalığı varlığı açısından taranması amacıyla bilgisayarlı tomografik anjiyografi yönteminden yararlanmaktadırlar (86).

2.6. Mitral Kapak Stenozunda Komplikasyonlar

Bu konu başlığı altında atriyal fibrilasyon, pulmoner hipertansiyon, sistemik embolizm ve enfektif endokardit üzerinde durulacaktır.

2.6.1. Atriyal fibrilasyon

MS hastalarında genişleyen LA ‘dan dolayı paroksizmal veya kronik atriyal fibrilasyon (AF) klasik bilgi olarak en sık karşılaşılan komplikasyondur (87). Özellikle eşlik eden diğer kapak bozuklukları, ileri yaş, komorbid hastalıkları mevcut olan hastalarda daha sık olarak meydana gelmektedir. Olguların yaklaşık olarak %20’ sinde AF, trombo-embolik olayların majör sebebidir (57). İleri derecede genişlemiş olan sol atriyum AF gelişimiyle, atriyumlardan ventriküle doğru kan akımının %25-30’luk kısmı olan atriyal kontraksiyonu ortadan kaldırarak veya sol ventrikülün dolumunu engelleyen hızlı ventrikül yanıtı taşikardiye neden olarak hastayı dekompanse hale getirebilir (88).

2.6.2. Sekonder pulmoner hipertansiyon

MS’nin klinik ve hemodinamik etkileri pulmoner arter basıncı üzerinde önemli değişikliklere neden olur. MS’de pulmoner hipertansiyon 4 farklı şekilde meydana gelebilir (31);

1. Artmış LA basıncının geriye doğru olarak pasif bir şekilde iletimi,
2. Yüksek olasılıkla sol atriyal ve pulmoner venöz hipertansiyonunun neden olduğu pulmoner arteriolar konstrüksiyon (**Reaktif Pulmoner Hipertansiyon**),
3. Küçük pulmoner damarların duvarında ödem oluşması,
4. Pulmoner damar yataklarında tıkaçıcı organik değişikliklerin meydana gelmesidir.

Ciddi pulmoner HT, pulmoner yetersizlik, sağ ventrikül büyümesi, sekonder triküspit yetersizliği ve en sonunda sağ kalp yetersizliği ile sonuçlanır.

2.6.3. Enfektif endokardit

Enfektif endokardit, bakteriyel endokardit gelişen hastaların yaklaşık olarak %1'den daha azından MS predispozan risk faktörü olarak rol oynamakta (89). Rijit, kalınlaşmış, kalsifiye kapaklarda bu komplikasyon daha az olarak karşımıza çıkar. Bu nedenle hafif MS vakalarında ağır MS vakalarına göre daha sık rastlanmaktadır (46).

2.6.4. Sistemik embolizm

MS 'de meydana gelen sistemik emboliler daha çok sol atriyum veya sol atriyal appendiks kaynaklı trombüs formasyonu ile ilişkilidir. Trombo-embolik hadise gelişmiş olan hastaların çoğunda atriyal fibrilasyon zemininde meydana gelmesine rağmen, hastaların yaklaşık %20 kadarı normal sinüs ritmindedirler. Sinüs ritminde meydana gelmiş olan trombo-embolik hadise durumunda ya paroksizmal atriyal fibrilasyon ya da enfektif endokardit zemini altında oluşmuş olabilir. Trombüs formasyonu olmayan ve normal sinüs ritminde olan embolik MS hastalarının yaklaşık olarak %45 kadarında TEE'de belirgin spontan eko kontrast (SEK) saptanmıştır (90,91). Sinüs ritminde olan birkaç MS vakasında atriyal trombüs saptanmıştır. Bu da atriyal appendiks kasılma fonksiyonunun azalması ya da kaybı sonrasında kanın stazına bağlı olarak trombüs oluşumuna bağlanmıştır (92). Sol atriyal appendiksin TTE ile görüntülenmesi yetersiz kalacağından dolayı, TEE ile sol atriyal appendiksin tedaviye yön vermesi açısından sıklıkla kullanılan, güvenilir bir yöntemdir.

MS vakalarında sistemik embolizm direk olarak hastanın sol atriyum çapı ve yaşı ile doğru ve kardiyak debi ile ters orantılıdır (93).

2.7. Mitral Kapak Stenozunda Tedavi

Mitral stenozlu hastalarda tedavi seçenekleri;

- Romatizmal ateş nükslerinin önlenmesi,
- Mitral stenoza bağlı nükslerin önlenmesi,
- Mitral kapak stenozunun efektif tedavisi,
- Hastalık progresyonunun monitorizasyonu olarak değerlendirilmelidir (94)

2.7.1. Mitral Kapak Stenozunda Medikal Tedavi

Enfektif endokardit profilaksisi, güncel klavuzlara göre önerilmez (95). Romatizmal kapak hastalığı olanlarda son akut romatizml ateş atağından sonra en az 10 yıl veya 40 yaşına kadar (hangisi daha uzun ise) romatizmal ateşin tekrarına karşılık uzun süre profilaksi önerilir. Yaşam boyu profilaksi RKH şiddetine ve GABHS maruziyetine göre yüksek riskli hastalarda düşünülebilir (84). Anemi ve enfeksiyonlar çabuk ve agresif olarak tedavi edilmesi gerekir. Semptomatik hastalar ve ciddi MS'si olan hastalar için ağır egzersiz kontrendikedir.

Asemptomatik hastalarda ise; hafif MS olan hastalar 2-3 yılda bir, orta MS olan hastalar 1-2 yılda bir ve ciddi MS olan ise en geç yılda bir kere ekokardiyografi kontrolleri yapılmalıdır (84). Özellikle semptomatik olan hastalarda ritmin sinüs olup olmaması büyük önem taşır. Sinüs ritminde olan hastalarda kalp hızı kontrolü, tuz kısıtlaması ve diüretik tedavi yeterli iken, atriyal fibrilasyon gelişen hastalarda ise hız veya ritm kontrolü ve antikoagülasyon büyük önem taşır. Beta blokörler veya non-dihidropiridin kalsiyum kanal blokörleri atriyal fibrilasyonlu ya da sinüs ritmindeki hastalarda hız kontrolü amacıyla seçilecek ilaçlardır. Bu tedaviler egzersiz kapasitesini artırabilirler. Ancak sinüs ritminde olan hastalar için dijital tedavisi hemodinamikleri değiştirmez ve genellikle hastalara bir faydası dokunmaz, ancak bu tedavi atriyal fibrilasyonu olan hastalarda ventriküler hızı azaltmak açısından büyük önem taşır.

Atriyal fibrilasyon, LA düz kaslarının hipertrofisi sonrası gelişir, kardiyak debide %10-15'lik azalmaya ve sol ventrikül dolumu üzerine negatif etkiye neden olur, bu da semptomların hızlanmasına sebep olur. Atriyal fibrilasyonlu hastalarda, sinüs ritminin sağlanması için anti-aritmik ilaçlar kullanılabilir ancak anti-aritmik tedavinin etkinliği

için mitral stenozun düzeltilmesi gerekir (96). Kronik atriyal fibrilasyonun, paroksizmal, persistant veya permanant olması emboli riskini değiştirmez. Daha önceden bilinen;

- Pulmoner emboli,
- Sistemik emboli,
- Sol atriyal trombüs varlığı,
- Kalıcı veya geçici atriyal fibrilasyonlu (özellikle >70 yaş) hastalar,

varfarin tedavisi, INR (International Normalized Ratio) değeri 2.0-3.0 olacak şekilde başlanılması gerekir (84,97). Atriyal fibrilasyonda ritm kontrolü sağlanmak istendiği zaman, farmakolojik veya elektriksel yolla sinüs ritmine çevirmek mümkündür. Genellikle en az 3 haftalık etkin INR düzeylerinde antikoagölasyon sonrasında kardiyoversiyon yapılmalıdır. Eğer kardiyoversiyon daha acil olarak gerekliyse, işlem öncesi transözafagial eko-kardiyografi ile sol atriyal trombüs dışlandıktan sonra, intravenöz unfraksiyonel heparin sonrası elektriksel veya farmakolojik kardiyoversiyon yapılır. Permanant atriyal fibrilasyonlu hastalarda sinüs ritmine çevirme veya sinüs ritminin idamesi nadiren başarılıdır (98,99).

2.7.2. Perkütan mitral balon valvüloplasti (PMBV)

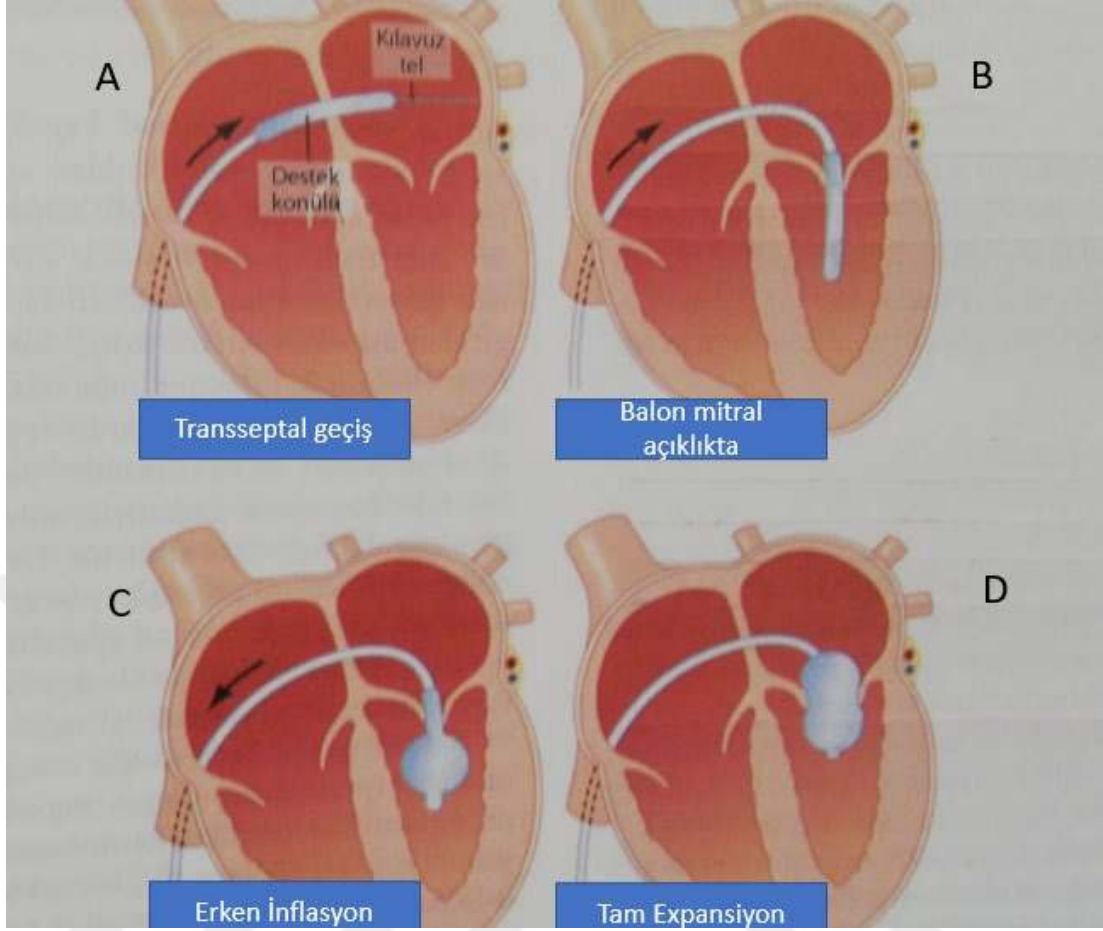
Mitral kapak stenozu olup semptomatik olmayan veya minimal semptomları olan hastalar yıllarca yaşayabilirler. Stenoz mekanik olarak düzeltilmezse, hastalık göreceli olarak hızlı ilerler ve prognozu daha sıkıntılı hale sokar. MS’de darlığın ilerleme oranı değişkenlik gösterir; 0.1-0.3 cm²/yıl arasındadır, ancak ağır mitral kapak deformitesi olan ve yüksek transmitral gradiyenti mevcut olan hastalarda bu oran daha hızlı olur. Asemptomatik hastalarda 5 yıllık sağ kalım %84 iken, semptomatik hastaların sağkalımı %44’tür (100). Semptomlar ortaya çıktığı zaman (NYHA sınıf II ≤) cerrahi ya da perkütan olarak tedavi endikasyonları ortaya çıkar.

Kontrendikasyon olmadıkça, efektif MKA <1 cm²/ m²-vücut yüzey alanı (BSA), normal yüzey alanı olan kişilerde ise <1,5 cm² olan semptomatik hastalarda mitral valvotomi endikedir. Orta veya ciddi MS’li hastalar asemptomatik olsalar dahi pulmoner hipertansiyonun başlaması (istirahat pulmoner arter basıncı >50 mmHg,

egzersizde >60 mmHg olması) da mekanik tedaviyi gerektirir. Tüm bu hastalar için mitral kapak yapısı uygunsa, cerrahi girişim kontrendike veya yüksek riskli ise ilk seçilecek yöntem PMBV yöntemidir, uygun değilse cerrahi tedavidir (94). Bazen anatomisinin uyumsuz ancak klinik olarak uyumlu olan hastalarda PMBV başlangıç tedavisi olarak kullanılabilir. Asemptomatik olmasına rağmen PMBV;

- ✓ Sol atriyumda yoğun spontan ekokontrast (SEK) olması,
- ✓ Yüksek tromboemboli riski veya emboli öyküsü,
- ✓ Gebelik isteği,
- ✓ Önemli kalp dışı cerrahi gerekliliği,
- ✓ Yüksek derecede hemodinamik dekompanzasyon riski (istirahat PABs > 50 mmHg) durumlarında **ENDİKEDİR** (101).

PMBV’de transseptal kateterizasyon bu işlemin en önemli basamaklarından bir tanesi ve Inoe balon tekniği en popüler teknik olarak karşımıza çıkmakta (Şekil 11). Mitral kapak stenozlu hastalarda PMBV işlemi öncesi ekokardiyografik olarak Wilkins Eko Skoru ile bir skorlama yapılmalıdır (Tablo 2). Bu skorlama özellikle hasta seçimi açısından önemlidir. Eko skoru <8 olan hastalarda optimal sonuçlar alınırken, skoru >11 olan hastalar da ise işlem başarısı iyi değildir. Skoru 9-11 arasında olan hastalar da ise suboptimal başarılar elde edilir. Cerrahi müdahalenin kontrendike olduğu özel durumlar dışında Eko Skoru yüksek olan hastalara PMBV işlemi uygulanmamalıdır (102). TEE ile mitral kapak yapısını ve morfolojisini, eşlik eden MY ve sol atriyal trombüs net olarak değerlendirilir.



Şekil 11. Perkütan mitral balon valvüloplastide İnoue Balon Tekniğı (Kaynak 103'ten uyarlanmıştır)

PMBV için en önemli kontrendikasyonlar mutlaka bilinmeli ve taramaları ona göre yapılmalıdır;

- Mitral kapak alanı $>1,5 \text{ cm}^2$,
- Sol atriyal trombüs varlığı,
- Orta – ciddi Mitral Yetersizliği,
- Şiddetli veya bikommissural kalsifikasyon,
- Bypass cerrahisi gerektiren koroner arter hastalığının olması,
- Eşlik eden şiddetli aort kapak hastalığı, triküspit darlık ve yetmezliğinin bir arada olması durumlarında **PMBV işlemi KONTRENDİKEDİR.**

İşlem başarısı ve komplikasyonlar ekibin deneyimine ve hasta seçimine bağlı olarak değişir. Girişim sonrası ilk iyi sonuçlar MKA >1,5 cm² olması ve mitral yetersizliği derecesinin 2 veya daha az olmasıdır. Bu iyi sonuçlar %80 elde edilir. İşlemin komplikasyonları ise; işlem mortalitesi %0.5-4, hemoperikardiyum %0.5-10, emboli %0.5-5, şiddetli mitral yetersizliği gelişmesi %2-10, acil cerrahi girişim gerekmesi <%1'dir (104). 10 yıllık sağ kalım ise %30-70 arasındadır (105).

2.7.3. Mitral kapak stenozunda cerrahi tedavi

Güncel klavuzlara göre; semptomatik mitral kapak stenozunda ve asemptomatik ciddi MS'li hastalarda kapak morfolojisi uygunsa ilk seçilecek yöntem PMBV yöntemidir. Perkütan işlemin kontrendike olduğu ciddi MS'li semptomatik hastalarda, asemptomatik ciddi MS'li hastalarda ve/veya ciddi MS'li vakada başka bir nedenle operasyon planlanacaksa seçilecek yöntem cerrahidir. MS'nin tedavisi için üç cerrahi yöntem mevcuttur;

1. Transatriyal veya transventriküler yaklaşımla kapalı mitral valvülotomi,
2. Direkt görüntü altında kardiyo-pulmoner bypass yardımı ile yapılan açık valvülotomi,
3. Mitral kapak değişimi (MVR)'dir (106,107).

Kapalı mitral valvülotomi;

Kapalı mitral valvülotomi yöntemi günümüzde yerini perkütan mitral valvüloplastiye bırakmış olup özellikle Amerika Birleşik Devletleri'nde nadiren kullanılmaktadır. Bu prosedür, kardiyo-pulmoner bypass olmaksızın fakat transventriküler dilatör yardımı ile uygulanan bir yöntemdir. Mitral yetersizliği, atriyal tromboz veya valvüler kalsifikasyon ciddi değilse ve kordal füzyon/kısalma ağır değilse etkili bir prosedürdür. Mümkünse kapalı valvülotomi bypass pompası hazır iken uygulanmalıdır. Eğer cerrah yeteri kadar iyi sonuç elde edemez ise hasta kardiyo-pulmoner bypassa alınarak direkt görüntü altında valvülotomi veya replasman uygulanır (106-108).

Ortalama mitral kapak alanı 1 cm² genişler, hastaların yaklaşık olarak %20-30'una 15-20 yıl sonra MVR gerekir. Büyük bir seride hastane mortalitesi %1-2, ağır mitral yetmezliği %0.3 kadar olarak belirlenmiştir (106,107).

Açık mitral valvülotomi;

Bu operasyon yöntemi daha çok mitral kapağın PMBV için fazla deforme veya fazla kalsifiye olmuş MS'li hastalar için uygulanmaktadır. Kardiyo-pulmoner bypass kullanılır ve kuru, sakın bir kalp elde etmek için vücut sıcaklığı düşürülür, kalp durdurulur ve aort aralıklı olarak oklüze edilir. Trombüsler sol atriyum ve appendiksten alınır ve postoperatif embolilerin potansiyel kaynağı olmasından dolayı appendiks ampute edilebilir. Kommissürlere insizyon yapılır ve gerektiğinde korda tendinealar birbirinden ayrılır, papiller kaslar ayrılarak kapakçıklar kalsiyumdan debride edilir. Bypass kaldırıldıktan sonra valvülotominin etkili olup olmadığını anlamak için sol atriyal ve ventriküler basınçlar ölçülür. Etkili olmadığı zaman yeniden düzeltme işlemi yapılabilir ya da tamir mümkün olmadığı zaman da ise replasmana karar verilir.

Açık valvülotomi hastaların %80'inde basit ve mümkündür. Operatif mortalite oranı %1'dir. 36-53 ay içerisinde mitral kapak değişimi için operasyon oranı %0-16'dır ve 10 yıllık sağ kalım oranları %81-100'dür (106,107,109).

Mitral kapak değişimi (MVR);

Uygun seçilmiş hastalarda, mitral valvülotomi – balon anjioplasti, kapalı veya açık valvülotomi – mitral kapak orifisi alanında anlamlı genişleme sağlayan ve ilerleme gösteren hastalığın klinik gidişatını olumlu yönde etkileyen düşük riskli bir prosedürdür. Mitral kapak darlığı etkili bir şekilde çözüldüğünde pulmoner arter basınçları hızlı ve kesin olarak düşer. Semptomatik kötüleşmeden dolayı ikinci bir müdahaleye ihtiyaç duyulduğunda, kapak genellikle daha kalsifiye ve ilk operasyon zamanına göre daha fazla deformedir. Bundan dolayı yeteri kadar rekonstrüksiyon sağlanamayabilir. Buna uygun olarak o zaman MVR genellikle gereklidir (110).

Mitral kapak değişimi;

- Balon mitral valvüloplasti veya cerrahi mitral kapak onarımı mümkün olmadığında şiddetli mitral yetersizliği olan semptomatik hastalar,
- Kombine mitral kapak stenozu ve orta – ağır şiddetli mitral yetersizliği için; aşırı kommissural kalsifikasyon, ağır fibrozis ve subvalvüler füzyon; ve daha önceden valvülotomi operasyonuna girmiş olanlar,
- Mitral stenozu olup kapak alanı <1,5 cm² ve NYHA sınıf III veya IV olan ancak valvülotomiye uygun olmayan hastalara ÖNERİLİR.

Mitral pozisyonunda daha uzun süre kullanılabildikleri ve zaten atriyal fibrilasyon nedeni ile antikoagölasyon ihtiyacının olacağı mekanik protez kapaklar tercih edilmelidir. Biyoprotez ve mekanik kapak seçimleri hastalar bireyselleştirilerek yapılmalıdır. Örneğin 65 yaş altı sinüs ritminde olan hastalarda biyoprotez kapakların ileride bozulup deforme olma riski ve ikinci bir operasyon riskinin olması nedeniyle mekanik kalp kapağı seçimi mantıklı olacaktır (107,111).

NYHA sınıf IV olan hastalarda operatif mortalite oranı oldukça yüksek olduğundan dolayı (%10-20) mümkünse hastalar bu aşamaya gelmeden önce müdahale edilmelidirler. Birçok merkezde izole MVR operasyonunun mortalitesi yaş, fonksiyonel kapasite, pulmoner arter basıncı ve beraberinde bulundurduğu koroner arter hastalığı olmasına bağlı olarak %3-8 arasında bildirilmiştir ve MS ve/veya MY'si olan 16.105 hastanın ele alındığı büyük veri tabanında ortalama operasyon mortalitesi %6.4 olarak 'the Society of Thoracic Surgeons National Database'de bildirilmiştir. Cerrahi sonrası 10 yıllık sağ kalım %70'tir. Yaşlı hastalarda ve ameliyat öncesinde belirgin kalp debisi düşüklüğü olanlarda uzun dönem prognoz kötüdür. Pulmoner hipertansiyon ve sağ ventrikül işlev bozukluğu kötü prognoz için ek risk faktörleridir (103).

2.8. Romatizmal Mitral Kapak Darlığı Progresyonunu Öngördüren Parametreler

Romatizmal mitral kapakta darlık progresyonuna yönelik yapılan ilk çalışmalar Dubin ve arkadaşlarının 1970’li yıllarda yaptığı kardiyak kateterizasyon çalışmalarıdır (6). Hastalığın ilk dönemlerinde romatizmal mitral darlık üzerine sadece aktif romatizmal sürecin etkili olduğu düşünülmüştür. Ancak bu çalışma ile sadece aktif romatizmal sürecin etkili olmadığı anlaşılmıştır. Romatizmal kalp hastalığı, kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Darlık gelişen hastalarda artmış inflamasyon, bozulmuş endotel disfonksiyonu ile ilişki olduğu çalışmalar mevcuttur (112,113). Bununla beraber Brezilya’da yapılan prospektif bir çalışmada kronik romatizmal mitral kapak hastalığına ilerleme süreci için üç risk faktörü tanımlanmıştır; karditin şiddeti, romatizmal ateşin nüksetmesi ve düşük sosyoekonomik düzeydir (8). Düşük sosyoekonomik düzeyin özellikle çocuk ve yaşlı bireylerde malnütrisyon ile seyrettiğine dair çalışma mevcuttur (9,10).

Tek başına albümin, vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi, kolesterol vb. gibi parametreler malnütrisyonu ve/veya beslenme durumunu belirlemek için kullanılan ve çoğunlukla yanlış değerlendirilen indekslerdir (114). Beslenme durumunun değerlendirilmesinde geliştirilen Geriatrik Nütrisyonel Risk İndeksi (GNRI), Prognostik Nütrisyonel İndeks (PNI), Controlling Nutritional Status (CONUT) skoru gibi zenginleştirilmiş objektif skorlamalar kullanılmaktadır.

2.8.1. Prognostik nütrisyonel indeks (PNI)

Beslenme durumunun değerlendirilmesinde geliştirilen GNRI, PNI ve CONUT skoru gibi zenginleştirilmiş objektif skorlamalar kullanılmaktadır. PNI, albümin ve lenfosit sayılarının belli oranlarda çarpımı ile hesaplanan ve hastanın hem inflamatuvar hem de beslenme durumunu ortaya koyan skorlamadır (115,116). Başlangıçta gastrointestinal cerrahi öncesi immünolojik durumu ve riskleri tahmin etmeyi amaçlasa da son yıllarda kolorektal kanser, mide kanseri, malign plevral mezotelyoma, hepatosellüler karsinom ve pankreas kanseri gibi pek çok solid tümörlerde prognoz ile çok yakın ilişkisi olduğu tespit edilmiştir (116-122). PNI skoru albümin ve periferik

kandaki total lenfosit sayısı ile hesaplanır; $'' 10 \times \text{albümin (g/dl)} + 0.005 \times \text{total lenfosit sayısı /mm}^3''$ şeklinde formülüne edilmiştir.

Malnütrisyon, azalmış bağışıklık sistemi, bozulmuş solunum fonksiyonu, zayıf yara iyileşmesi ve kardiyak hastaların hastanede yatış sürelerini uzatma gibi çeşitli sorunlara sebep olmakta (123-126). PNI, çoğunlukla kanser hastalarının prognostik değerlendirilmelerinde kullanılmakta olup son zamanlarda kalp hastalıkları üzerine de çeşitli çalışmaları mevcuttur. Özellikle kalp yetersizliği, akut miyokardiyal enfarktüs tablolarında sık olarak prognostik değerlendirme amacıyla çalışmalar artmaya başladı (127-130).

2.8.2. Controlling nutritional status (CONUT) skoru

Malnütrisyonun kalp yetmezliği, iskemik inme, kanser ve kronik böbrek hastalığı olanlarda daha kötü klinik sonuçlarla ilişkili olduğu bilinmektedir (131-133). Tek başlarına albümin, vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi, kolesterol vb. gibi parametreler daha önceden değinildiği gibi beslenme durumunu belirlemek için kullanılan ve çoğunlukla yanlış değerlendirilen indekslerdir (114). Beslenme durumunun değerlendirilmesinde objektif olarak kullanılan CONUT skoru gibi zenginleştirilmiş skorlamalar bu parametrelerin yerini almıştır.

CONUT, hastanın beslenme durumunu öğrenmek için kullanılan yeni önerilen bir puanlama sistemidir (134). CONUT skorlaması, ilk defa 2005 yılında Ignacio ve arkadaşlarının ortaya attığı ve geliştirdiği ve yatan hastaların beslenme durumunun değerlendirilmesi için geliştirilen bir skorlama sistemidir (114). Önceki çalışmalarda daha çok hastanın beslenme durumunu ve/veya bağışıklık durumunun değerlendirilmesinde kullanılsa da özellikle son yapılan çalışmalarda gastrointestinal kanser hastalarının prognozunu öngörülmesinde yararlılığını kanıtlamıştır (135,136). CONUT, bir kan muayenesinde elde edilen verilerden kolayca hesaplanır ve hastane ortamlarında hastaların kapsamlı bir şekilde değerlendirilmesine olanak sağlar. CONUT, serum albümin konsantrasyonu, periferik kandaki total kolesterol seviyesi ve periferik kandaki total lenfosit sayısından hesaplanır ve hastanın beslenme ve bağışıklık durumunu yansıtır (Tablo 3).

Tablo 3. Controlling nutritional status (CONUT) skoru puanlama sistemi (114)

Serum Albumin (g/dl)	3,5 ≤	3,0-3,49	2,5-2,99	2,5 ≥
Albumin-Skoru	0	2	4	6
Total Kolesterol (mg/dl)	180 ≤	140-179	100-139	100 ≥
Kolesterol-Skoru	0	1	2	3
Total lenfosit sayısı (TLS/mm ³)	1600 ≤	1200-1599	800-1199	800 ≥
Lenfosit-Skoru	0	1	2	3

CONUT, özellikle gastrointestinal kanser hastalarının prognostik değerlendirmelerinde sıkça kullanılan bir skora yöntemi olsa da son zamanlarda akut kalp yetersizliği, enfektif endokardit, perkütan koroner girişim gibi alanlarda da prognostik bir belirteç olarak değerlendirilen bir skora yöntemi olduğu çalışmalar da mevcuttur (137-140).

3. ÇALIŞMANIN AMACI

Romatizmal mitral kapakta darlık progresyonuna yönelik literatürde fazla çalışma yoktur. Yapılan ilk çalışmalar Dubin ve arkadaşlarının 1970'li yıllarda yaptığı kardiyak kateterizasyon çalışmalarıdır (6). Hastalığın ilk dönemlerinde romatizmal mitral darlık üzerine sadece aktif romatizmal sürecin etkili olduğu düşünülmüştür. Ancak bu çalışma ile sadece aktif romatizmal sürecin etkili olmadığı anlaşılmıştır. Darlık gelişen hastalarda artmış inflamasyon, bozulmuş endotel disfonksiyonu olduğu çalışmalar saptanmış (112,1113). Bu da bize romatizmal kalp hastalığının kronik inflamatuvar bir hastalık olabileceğini düşündürür. Bununla beraber Brezilya'da yapılan bir prospektif çalışmada kronik romatizmal mitral kapak hastalığına ilerleme süreci için üç risk faktörü tanımlanmıştır; karditin şiddeti, romatizmal ateşin nüksetmesi ve düşük sosyoekonomik düzeydir (8). Romatizmal mitral kapak darlık progresyonunda düşük sosyoekonomik düzeyin (özellikle annenin düşük eğitim düzeyi) bir risk faktörü olduğu biliniyor. Düşük sosyoekonomik düzey özellikle yaşlı ve çocuk bireylerde malnütrisyonla neden olduğuna dair çalışmalar mevcuttur (9,10). Dolayısıyla düşük sosyoekonomik düzeyin yol açtığı malnütrisyonun da RKH progresyonunda risk prediktörü olabileceğine dair fikir vermektedir.

Hem beslenme durumunun hem de immünolojik durumun değerlendirilmesinde kullanılan objektif skorlamalar mevcuttur. Özellikle, PNI ve CONUT skorları, zenginleştirilmiş objektif skorlamalar olup son yıllarda gastrointestinal kanser ve çeşitli kardiyovasküler hastalıkların prognozunda bağımsız risk faktörü olduğu kanıtlanmıştır (116,127,137).

Romatizmal mitral kapak darlığı şiddetinin beslenme durumu ile olan ilişkisi bakımından elimizde yeteri kadar veri bulunmamaktadır. Biz bu çalışmamızda klinik olarak anlamlı olan orta-ileri romatizmal mitral kapak stenozlu hastalarda kapaktaki darlık şiddeti ile malnütrisyon ve beslenme durumunun değerlendirilmesinde kullanılan PNI ve CONUT skorları arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçladık.

4. GEREÇ VE YÖNTEMLER

4.1. Etik Kurul Onayı

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na 25.03.2021 tarihinde 192 numaralı protokol numarası ile onaylanmıştır.

4.2. Çalışma Tasarımı

Çalışmamız tek merkezli, retrospektif, analitik, vaka-kontrol çalışmasıdır. Orta ve/veya ileri romatizmal mitral stenozlu hastalar ile sağlıklı kontrol hastaları çalışmaya dahil edildi. Çalışmamız retrospektif olduğundan dolayı bilgilendirilmiş onam formu hazırlanmadı. Hastaların Kardiyoloji polikliniğine ilk başvurusu sırasında çalışılmış olan hemogram, biyokimya, lipit profili, demografik özellikleri, risk faktörleri, elektrokardiyogram ve transtorasik ekokardiyografi verilerine hastane bilgi işletim sisteminden taranarak ulaşıldı.

Hastaların kan örnekleri ve ekokardiyografik verileri;

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalardan kardiyoloji polikliniğinde, kan alma biriminde, oturur pozisyonda, ön kolun ön yüzünden kanlar alındı. Hemogram; Hemoglobin, Hematokrit, lenfosit ve nötrofil sayısı, biyokimyasal parametreler; glukoz, kreatinin, albümin, alanin aminotransferaz, aspartat aminotransferaz ve lipit profili değerleri kaydedildi.

Lipit seviyeleri ile ilgili ölçümler oda sıcaklığında 3000 devirde santrifüjle ayrılan serumda yapılmıştır. Total kolesterol, trigliserid, yüksek dansiteli kolesterol, Konelab kitlerle Konnelab 60i ve Thermo Clinical Labsystems (Thermo Clinical Labsystems Oy Ratostic 2, Vantae, Finland) cihazlarında değerlendirilmeye alınmıştır.

Hastaların beyaz küre, eritrosit, hemoglobin, hemotokrit düzeyleri K3 EDTA'lı tüpe alınan kanda oda sıcaklığında 2 saat bekletildikten sonra, Sysmex SE 9000 analizör (Roche Diagnostics, Germany) cihazında belirlenmiştir. Biyokimya parametreleri rutin olarak hastane kardiyoloji biyokimya laboratuvarında ölçüldü.

Kardiyoloji polikliniğine kabulde hastaların tüm ekokardiyografik verileri transtorasik iki boyutlu ekokardiyografi ile yapılmıştır (Vivid S6, GE Medical Systems, USA).

4.3. Hasta Seçimi

Çalışmamıza Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji polikliniğine Ocak-2012 ile Aralık-2020 tarihleri arasında başvuran orta-ileri RMKS tanılı 121 hasta ile karakteristik özellikleri eşleştirilmiş 42 tane sağlıklı kontrol grubu olacak şekilde toplam 163 hasta dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri;

1. 18 yaşından büyük olan,
2. Romatizmal mitral kapak hastalığı tanısı almış olan,
3. Ekokardiyografik olarak romatizmal mitral kapak alanı planimetrik ve/veya pressure half time yöntemi ile $\leq 1,5 \text{ cm}^2$ ve kapak üzerinden alınan ortalama gradiyent $\geq 5 \text{ mmHg}$ olan,
4. Modifiye simpson yöntemiyle 2D ekokardiyografide ejeksiyon fraksiyonu $\geq \%50$ olan hastalar dahil edildi.

Dışlama kriterleri;

1. Bilinen malignite,
2. Bilinen aktif inflamatuvar hastalık,
3. İlk başvuru sırasında, ekokardiyografi dışında verileri bulunmayan hastalar,
4. Tanı esnasında gebeliği olan,
5. Kolesterol düşürücü ilaç kullanan,
6. Kronik böbrek hastalığı olanlar (Evre 4-5),
7. Modifiye simpson yöntemi ile 2D ekokardiyografide ejeksiyon fraksiyonu $< \%50$ olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Kontrol grubu hastalarının dahil edilme kriterleri;

1. 18 yaşından büyük olmak,

2. Transtorasik ekokardiyografik olarak romatizmal kapak hastalığı veya kalp kapak hastalığı tanısını almamış olmak,
3. Başvuru sırasında aktif inflamatuvar hastalığının olmaması,
4. Modifiye simpson yöntemi ile 2D ekokardiyografide ejeksiyon fraksiyonu $\geq$ %50 olanlar çalışmaya dahil edildi.

Kontrol grubu hastalarının dışlama kriterleri;

1. Bilinen malignite,
2. Bilinen aktif inflamatuvar hastalığın olması,
3. Gebeliği olan,
4. 60 yaşından büyük olanlar,
5. Kronik böbrek hastalığı olanlar (Evre 4-5),
6. Kolesterol düşürücü ilaç kullananlar,
7. Modifiye simpson yöntemi ile 2D ekokardiyografide ejeksiyon fraksiyonu $<$ %50 olan hastalar çalışma dışı bırakıldı

4.4. İstatiksel Analiz

Tüm analizler SPSS sürüm 25.0 ile yapıldı (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA). Sürekli değişkenlerin dağılımlarının normal olup olmadığı Kolmogorov-Simirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile belirlendi. Tanımlayıcı istatistikler normal dağılım gösteren sürekli değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma biçiminde, normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenler ise median ve İnterquartil Range (IQR) biçiminde ve nominal değişkenler ise olgu sayısı ve (%) olarak ifade edildi. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenler Student-t testi, normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenler ise Mann Whitney-U testi kullanılarak karşılaştırıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi veya Fischer Exact testi kullanıldı.

Normal dağılım gösteren parametreler arasındaki ilişkinin değerlendirilmesinde Pearson korelasyon testi, normal dağılım göstermeyen parametreler arasındaki ilişkinin incelenmesinde Spearman's rho korelasyon testi kullanıldı. Pearson korelasyon analizlerinde, korelasyon katsayısı (r) hesaplandı. Korelasyon katsayısı; 0 ile 0.25 arasında olanlar zayıf korelasyon, 0.25 ile 0.50 arasında olanlar orta

korelasyon, 0.50 ile 0.75 arasında olanlar iyi korelasyon, 0.75 ile 1.00 arasında olanlar mükemmel korelasyon olarak tanımlandı.

Ayrıca korelasyonların anlamlılık testleri de yapıp anlamlılık derecesi olarak da bilinen p-değerleri verildi. Elde edilen verilerin istatistiksel olarak anlamlılık düzeyi “p” değeri ile yorumlandı. $P < 0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Multivariate lojistik regresyon analizi romatizmal mitral kapak darlığı varlığını öngörmeye bağımsız belirleyicileri değerlendirmek için kullanıldı. İki grup arasında anlamlı farklılık tespit edilen değişkenler lojistik regresyon modeline dahil edildi ve sonuçlar %95 güven aralığında elde edildi ve odds oranı (OR) olarak ifade edildi. Ayrıca, PNI'nın tanısal performansını ve cut-off değerini belirlemek için ROC (Receiver Operating Characteristics Curve) analizi yapıldı.

5. BULGULAR

5.1. Demografik ve Klinik Veriler

Çalışma popülasyonu orta romatizmal mitral kapak stenozu tanılı 99, ileri romatizmal mitral kapak stenozu tanılı 22 ve kontrol grubunu oluşturan sağlıklı 42 hasta olmak üzere toplam 163 hastadan oluşmaktaydı.

Hastaların ortalama yaşı $41,5 \pm 10,2$ idi. Romatizmal mitral kapak stenozlu hastalarının ortalama yaşı $41,6 \pm 10,5$ ve kontrol grubu hastalarının ortalama yaşı $41,2 \pm 9,1$ saptandı. İki grubun yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.856$). Tüm popülasyonda hastaların %77'si kadın cinsiyet olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.051$). Gruplar arasında demografik ve klinik bulgular açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (**Tablo 4**).

Tablo 4. Hasta ve kontrol grubunun demografik ve klinik verileri

	RMKS Grubu (n=121)	Kontrol Grubu (n=42)	p Değeri
Yaş (yıl)	41.6 (± 10.5)	41.2 (± 9.1)	0.856
Kadın Cinsiyet, n (%)	99 (81)	28 (66)	0.051
Hipertansiyon, n (%)	15 (12)	4 (9)	0.617
DM, n (%)	12 (10)	2 (5)	0.304
Hiperlipidemi, n (%)	16 (13)	5 (12)	0.826
Sigara, n (%)	36 (30)	11 (26)	0.661
İskemik SVO, n (%)	4 (3)	0 (0)	0.233
KAH, n (%)	2 (2)	0 (0)	0.402
Sistolik (mmHg)	120 (115-125)	120 (115-120)	0.372
Diyastolik (mmHg)	70 (70-75)	70 (65-70)	0.067

DM: Diyabetis mellitus, KAH: Koroner arter hastalığı, SVO: Serebrovasküler olay

5. 2. Hasta ve Kontrol Grubunun Ekokardiyografi Verileri

Romatizmal mitral kapak stenozu (RMKS) hastalarında planimetrik yöntemle mitral kapak alanı (MKA) 1,3 (1,0-1,4) cm², Pressure Half Time (PHT) yöntemi ile MKA 1,3 (1,0-1,4) cm², transmitral maksimum gradiyent (Pmax) 20 (16-25) mmHg, ortalama gradiyent (Pmean) 10 (8-13) mmHg; Sistolik pulmoner arter basıncı (PABs) 40 (30-50) mmHg olarak ölçüldü.

2B ekokardiyografi ile parasternal uzun akstan ölçülen sol atriyumun (LAD) ön arka çapı RMKS grubunda kontrol grubuna oranla anlamlı olarak yüksek ölçüldü (sırasıyla; medyan 46 (43-51) mm, 35 (33-37) mm, **p<0.001**). İki grup arasında sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF), sol ventrikül diyastol sonu çapı (LVDD), interventriküler septum kalınlığı (IVS) bulguları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi. RMKS olan hastalarda triküspit kapak yetersizliği ve mitral kapak yetersizliğinin sık eşlik ettiği görüldü (**Tablo 5**).

Tablo 5. Hasta ve kontrol grubunun ekokardiyografi verileri

	RMKS grubu (n=121)	Kontrol Grubu (n=42)	p Değeri
Ejeksiyon Fraksiyonu, %	60 (± 2)	60 (± 2)	0.359
LAD (mm)	46 (43-51)	35 (33-37)	<0.001
LVDD (mm)	46 (43-49)	46 (45-47)	0.991
İVS (mm)	10 (8-11)	10 (9-11)	0.212
MKA, planimetrik (cm ²)	1,3 (1-1,4)		
MKA, PHT (cm ²)	1,3 (1-1,4)		
TMPmax (mmHg)	20 (16-25)		
TMPmean (mmHg)	10 (8-13)		
PABs (mmHg)	40 (30-50)		
Romatik Aort+Mitral n (%)	55 (46)		
Triküspit Yetersizliği n (%)	Hafif 75 (62) Orta 28 (23) İleri 7 (6)		
Mitral Yetersizliği n (%)	Hafif 49 (40) Orta 23 (19) İleri 2 (2)		
Aort Yetersizliği n (%)	Hafif 40 (33) Orta 14 (12) İleri 1 (1)		

İVS: İnterventriküler septum, LAD: Sol atriyum çapı, LVDD: Sol ventrikül diyastol sonu çapı, MKA: Mitral kapak alanı, PABs: Pulmoner arter sistolik basıncı, PHT: Basınç yarılanma zamanı, TMPmax: Transmitral maksimum basınç, TMPmean: Transmitral ortalama basınç,

5.3. Laboratuvar Bulguları

İki grup karşılaştırıldığında; periferik kandaki lenfosit sayıları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p=0.250$).

İki grup arasında; nötrofil sayısı kontrol grubuna oranla RMKS grubunda daha yüksek saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi ($p=0.009$). Platelet ve hematokrit ise RMKS grubuna oranla kontrol grubunda daha yüksek saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi (sırasıyla; $p=0.004$, $p=0.005$) (Tablo 6)

İki grup karşılaştırıldığında; glukoz, kreatinin, alanin aminotransferaz, aspartat aminotransferaz, trigliserid, total kolesterol değerleri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (Tablo 6).

Albümin, RMKS grubunda 3,6 (3,2-4,0) gr/dl ve kontrol grubunda 4,3(4,1-4,5) gr/dl ($p<0.001$), MDRD (modification of diet in renal disease) formülü ile hesaplanan glomerüler filtrasyon hızı (GFR) RMKS grubunda 102,7 (± 24) ve kontrol grubunda 117 (± 22) ($p<0.001$), yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) ise RMKS grubunda 42 (± 12) ve kontrol grubunda 50 (± 11) ($p=0.001$) olacak şekilde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi (Tablo 6).

Tablo 6. Hasta ve kontrol grubunun laboratuvar bulguları

	RMKS Grubu (n=121)	Kontrol Grubu (n=42)	p Değeri
Glukoz, mg/dl	110 (90-115)	96 (90-102)	0.083
GFR, mL/dk/1.73	102,7 (±24)	117 (±22)	<0.001
Kreatinin, mg/dl	0,7 (0,65-0,8)	0,66 (0,57-0,76)	0.066
ALT, U/L	17 (13-25)	16 (14-24)	0.961
AST, U/L	22 (18-28)	19 (17-24)	0.079
Albümin, g/dl	3,6 (3,2-4,0)	4,3 (4,1-4,5)	<0.001
TGL, mg/dl	110 (81-180)	116 (89-156)	0.685
TKOL, mg/dl	172 (±41)	179 (±40)	0.352
HDL, mg/dl	42 (±12)	50 (±11)	0.001
HCT, %	39 (36-41)	41 (38-44)	0.005
PLT, 10⁻³/µl	248 (199-302)	284 (235-342)	0.004
LENFOSİT, sayı/mm³	2005 (±633)	2152 (±736)	0.250
NÖTROFİL, 10⁻³/µl	5,6 (4,4-7,4)	4,6 (3,8-5,8)	0.009

GFR: Glomerüler filtrasyon hızı, ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz
HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, HCT: Hematokrit , PLT: Platelet,, TGL: Trigliserid, TKOL: Total kolesterol

5.4. PNI ve CONUT Skoru Değerleri

İki grub karşılaştırıldığında; PNI skoru, RMKS grubunda 47,2 (41,3-51,0) ve kontrol grubunda 52,1 (50,3-55,7) (**p<0.001**); CONUT skoru ise RMKS grubunda 2 (1-4) ve kontrol grubunda 1 (0-2) (**p=0.002**) olacak şekilde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (**Tablo 7**).

Tablo 7. Hasta ve kontrol grubunun PNI ve CONUT skoru değerleri

	RMKS Grubu (n=121)	Kontrol Grubu (n=42)	p Değeri
PNI skoru	47,2 (41,3-51)	52,1 (50,3-55,7)	<0.001
CONUT skoru	2 (1-4)	1 (0-2)	0.002

CONUT: Controlling nutritional status, PNI: Prognostik nütrisyonel indeks

5.5. Korelasyon Analizi

Planimetrik MKA yöntemi ile PNI skoru ve CONUT skoru arasında korelasyon analizi yapıldığında PNI ile orta düzeyde ve pozitif yönde ($r_s = 0,251$, $p=0.006$), CONUT ile zayıf düzeyde ve negatif yönde ($r_s = -0,234$, $p=0.001$) korelasyon olup ikisi de istatistiksel olarak anlamlı saptandı. **Pressure Half Time (PHT) MKA** yöntemi ile PNI skoru arasında orta düzeyde ve pozitif yönde ($r_s = 0,253$, $p=0.005$), CONUT skoru arasında ise zayıf düzeyde ve negatif yönde ($r_s = -0,245$, $p=0.007$) korelasyon olup ikisi de istatistiksel olarak anlamlı saptandı (**Tablo 8**).

Tablo 8. Korelasyon analizi

	PNI		CONUT	
	r_s	p	r_s	p
Yaş	0,271	< 0.001	- 0,324	< 0.001
LAD, mm	- 0,317	< 0.001	0,142	0.007
MKA, PHT, cm ²	0,253	0.005	- 0,245	0.007
MKA, planimetrik, cm ²	0,251	0.006	- 0,234	0.001
TMPmean, mmHg	0,267	0.003	0,259	0.004
HCT, %	0,406	< 0.001	- 0,385	< 0.001
Lenfosit, sayı/ mm ³	0,569	< 0.001	- 0,497	< 0.001
Kreatinin, mg/dl	0,183	0.019	- 0,310	< 0.001
Albumin, g/dl	0,843	< 0.001	- 0,615	< 0.001
TKOL, mg/dl	0,219	0.007	- 0,514	< 0.001
HDL, mg/dl	0,174	0.027	- 0,241	0.002
TGL, mg/dl	0,125	0.112	- 0,285	< 0.001

HCT: Hematokrit, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, LAD: Sol atriyum çapı, MKA: Mitral kapak alanı, r_s : Spearman's rho korelasyon katsayısı, TGL: Trigliserid, TKOL: Total kolesterol

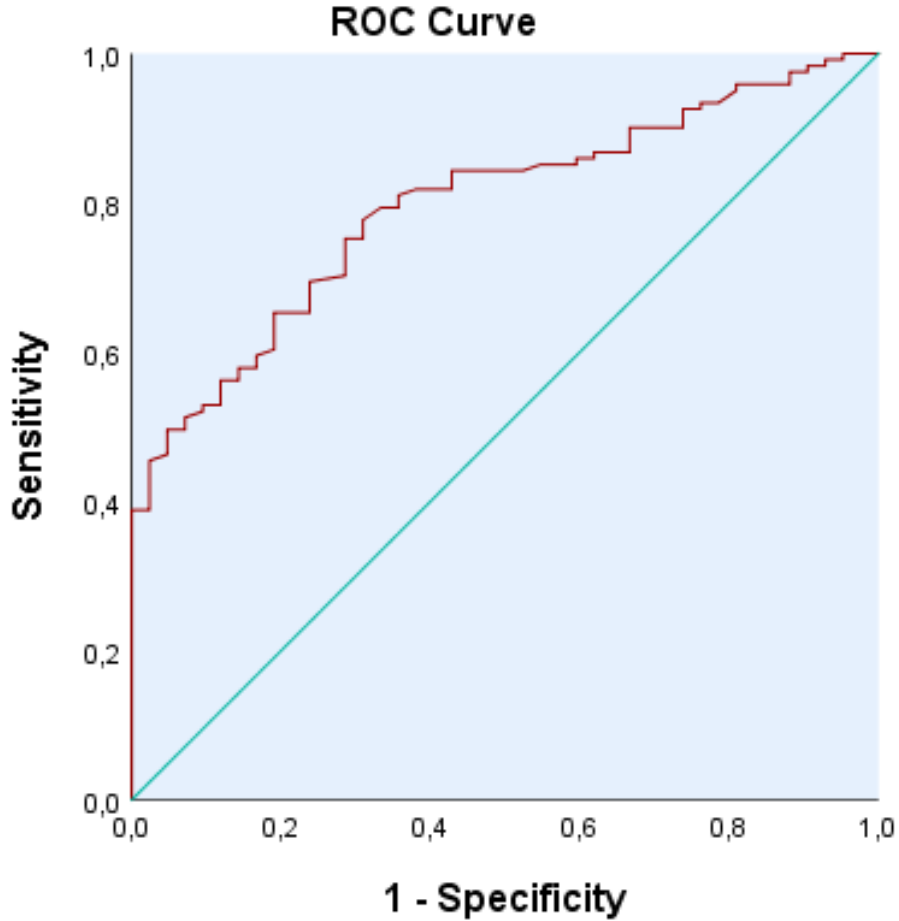
5.6. ROC Analizi

Korelasyon analizinde, romatizmal mitral kapak hastalarında mitral kapak alanı ile Prognostik Nutrisyonel İndeks (PNI) skoru arasında orta derecede pozitif yönde korelasyon saptandı. ROC analizinde PNI skoru **51,02** cut-off değeri alındığında **%75 sensitivite** ve **%72 spesifite** ile orta-ileri düzeyde romatizmal mitral kapak stenozunu öngördüğünü saptadık (**Tablo 9**) (**Şekil 12**).

Tablo 9. ROC analizi

AUC	p değeri	%95 Güven Aralığı alt değer - üst değer	Cut-off	sensitivite	spesifite
0,797	<0.001	0,727 - 0,866	51,02	%75	%72

AUC: Eğri altında kalan alan



Şekil 12. Mitral kapak darlığı ile PNI skoru arasındaki ilişkinin ROC analizi grafiği

5.7. Multivariate Lojistik Regresyon Analizi

Romatizmal mitral kapak hastalarında, orta-ileri RMKS varlığını öngördüren faktörleri saptamak için multivariate lojistik regresyon analizi yapıldı. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunan PNI skoru, CONUT skoru, yaş, hematokrit, platelet sayısı, glomerüler filtrasyon hızı (GFR) (kreatinin yerine) ve nötrofil sayısı parametreleri multivariate lojistik regresyon analizine dahil edildi. Bileşenleri ortak olduğundan dolayı PNI ve CONUT için ayrı ayrı lojistik regresyon analizi yapıldı.

PNI ve CONUT dahil edilerek yapılan iki ayrı multivariate lojistik regresyon analizinde romatizmal mitral kapak stenozu hastalarında, mitral kapak stenozunun ciddiyetini öngördüren bağımsız risk faktörler olarak PNI skoru, CONUT skoru, hematokrit ve GFR olduğunu tespit ettik. Buna göre PNI skorundaki düşüklük ($p<0.001$) (Tablo 10a) ve CONUT skorundaki yükseklik ($p=0.002$) (Tablo 10b) RMKS varlığının bağımsız öngördürücüleri olduğunu saptadık.

Tablo 10a. Multivariate lojistik regresyon analizi; PNI dahil

	OR	%95 Güven Aralığı		p değeri
		alt sınır	- üst sınır	
Yaş	1,014	0,964	- 1,066	0.592
HCT, %	0,897	0,807	- 0,996	0.043
PLT, $10^{-3}/\mu\text{l}$	0,997	0,991	- 1,002	0,255
Nötrofil, $10^{-3}/\mu\text{l}$	1,003	0,775	- 1,298	0.982
GFR, ml/dk/1.73	0,953	0,931	- 0,976	< 0.001
PNI	0,803	0,724	- 0,890	< 0.001

Tablo 10b. Multivariate lojistik regresyon analizi; CONUT dahil

	OR	%95 Güven Aralığı		p değeri
		alt sınır	- üst sınır	
Yaş	1,010	0,966	- 1,063	0.592
HCT, %	0,865	0,781	- 0,957	0.005
PLT, $10^{-3}/\mu\text{l}$	0,995	0,990	- 1,001	0.096
Nötrofil, $10^{-3}/\mu\text{l}$	1,089	0,858	- 1,383	0.484
GFR, ml/dk/1.73	0,950	0,926	- 0,973	< 0.001
CONUT	1,847	1,261	- 2,703	0.002

CONUT: Controlling nutritional status, GFR: Glomerüler filtrasyon hızı, HCT: Hematokrit, PLT: Platelet, PNI: Prognostik nütrisyonel indeks, OR: Odds oranı,

6. TARTIŞMA

Çalışmamızda; romatizmal mitral kapak stenozu hastalarında, orta-ileri mitral kapak darlığı varlığı ile PNI ve CONUT skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit ettik. Buna göre PNI skorundaki düşüklük ve CONUT skorundaki yükseklik romatizmal mitral kapak darlığının varlığını öngörmeye bağımsız risk faktörleri olduklarını saptadık.

Akut romatizmal ateşin komplikasyonu olan romatizmal kalp hastalığı (RKH), gelişmekte olan ülkelerde kardiyak morbidite ve mortalitenin önemli sebeplerindendir. En sık kronik RKH mitral kapak stenozudur. Romatizmal mitral kapak stenozu (RMKS), dekstrüktif kapaklar, kronik inflamasyon ve sistemik endotel disfonksiyonu ile seyreden otoimmün ve progressif bir hastalıktır (7,11,113,141). RMKS progresyonuna yönelik risk faktörleri için yapılmış fazla çalışma yoktur. İlk olarak 1970 yıllarında Dubin ve ark. RMKS tanılı 42 hasta ile yaptıkları çalışmada, RMKS'nin stabil bir hastalık olmadığını progressif bir hastalık olduğunu ve bu süreçte sadece aktif romatizmal sürecin etkili olmadığı fikrini ortaya atmışlar (6).

Literatürde, RKH kronik inflamasyona sahip bir hastalık olduğuna dair çeşitli çalışmalar mevcuttur (6,7,142,143). Örneğin 2015 yılında Polat ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kronik inflamasyonun belirteci olan Pentraxin-3 (PTX-3) molekülünün kontrol grubuna oranla RMKS hastalarda daha yüksek olduğu tespit edilmiş. Çalışma sonucunda PTX-3 düzeyi ile RMKS arasında negatif yönde orta derecede istatistiksel olarak anlamlı korelasyon tespit saptanmış (6). Aynı şekilde RKH'nın kronik inflamasyon ile seyrettiğine dair Guilherme ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada hem akut romatizmal ateşi hem de kronik romatizmal kalp hastalığı olan hastalarda, valvüler yapılardan ağırlıklı olarak interferon-gama ve tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α) gibi sitokinlerin salınmakta olduğunu tespit etmişler (7). RMKS olan hastalarda mitral kapak cerrahisi sonrası kronik C-reaktif protein (CRP) yüksekliği düşmeye başlamış, bu da kronik inflamasyon kaynağının kapağın kendisi olduğunu düşündürmekte (11).

RMKS'lu hastalarda sadece valvüler inflamasyonla seyreden bir hastalık değildir. Aynı zamanda sistemik endotel disfonksiyonu tespit eden çalışmalar da mevcuttur (113,11). 2008 yılında Tekin ve ark. RMKS olan hastalarda endotel disfonksiyonu

varlığını tespit etmek için yaptığı çalışmada kontrol grubuna kıyasla RMKS'li grupta flow-mediated dilatation belirgin olarak düşük saptanmıştır (113). Aynı şekilde 2007 yılında Demircan ve ark. RMKS'li hastalarda yaptıkları çalışma ile endotel disfonksiyonu göstergelerinden biri olan karotis arterin İntima Media Kalınlığı (IMK) kontrol grubuna oranla RMKS'li hastalarda belirgin olarak yüksek bulunmuştur (11). Endotelyal hücreler üzerinde koruyucu özelliği olan HDL kolesterolün, çalışmamızda RMKS grubunda kontrol grubuna oranla düşük olarak saptanması çalışmamızda hasta grubunda endotel disfonksiyonu olabileceğini düşündürmektedir (144).

Endotel disfonksiyonu ve inflamasyonla birlikte düşük sosyoekonomik düzeyin RKH progresyonunda risk prediktörü olduğuna dair çalışma mevcuttur (8). 2005 yılında Brezilya'da Meira ve ark. yaptığı çalışmada romatizmal ateşin çocuklarda ve adolesan yaştaki bireylerde, şiddetli romatizmal kapak hastalığı üzerindeki belirleyicileri olarak; orta veya şiddetli kardit öyküsü, tekrarlayan akut romatizmal ateş ve düşük sosyoekonomik düzey (özellikle annenin düşük eğitim düzeyi) olduğunu tespit etmişler (138). Bununla birlikte düşük sosyoekonomik düzeyin özellikle çocuk ve yaşlı bireylerde malnütrisyona neden olduğuna dair çalışmalar mevcuttur (9,10). Bu durum dolaylı olarak düşük sosyoekonomik düzeyin yol açtığı malnütrisyonun da RKH progresyonunda risk prediktörü olabileceğine dair fikir vermektedir. Ayrıca dünya genelinde RKH daha çok malnütrisyonun sık görüldüğü az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde olması (4,5) malnütrisyonun da RKH ile ilişkisi olabileceğini düşündürür.

Malnütrisyon, dünya genelinde özellikle az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde düşük sosyoekonomik düzeyin neden olduğu ve en önemli sağlık sorunlarından biridir. Beslenme durumunun değerlendirilmesinde tek başına albümin, vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi veya kolesterol gibi parametreler çoğu zaman yetersiz kalmaktadır. Beslenme durumunun değerlendirilmesinde geliştirilen Prognostik Nütrisyonel İndeks (PNI) ve Controlling Nutritional Status (CONUT) skoru gibi zenginleştirilmiş objektif skorlamalar son zamanlarda kullanılmaktadır. Serum albümin düzeyi ve total lenfosit sayısı ile hesaplanan PNI ve serum albümin düzeyi, total lenfosit sayısı ve total kolesterol sayısı ile hesaplanan CONUT skorları hastaların immünolojik ve beslenme durumlarının değerlendirilmesinde kullanılır (11,12).

Beslenme durumu ile inflamasyon arasında önemli bir ilişki mevcuttur. Serum albümin konsantrasyonu, hastaların hem beslenme durumunun hem de sistemik inflamasyonun güvenilir bir göstergesi olup negatif akut faz reaktanıdır (145,146). Çalışmamızda da RMKS olan grupta albümin değerinin kontrol grubuna oranla belirgin olarak düşük olması RMKS olan grupta artmış inflamasyon ve malnütrisyon olabileceğine dair fikir vermektedir. Toplam periferik lenfositler konakçının bağışıklığını yansıtır ve beslenme durumunun değerlendirilmesinde de kullanılabileceğine dair çalışma mevcuttur (147). Total kolesterol konsantrasyonu bir hastanın kalori rezervlerinin bir göstergesi olarak bilinir (148). Ayrıca düşük total kolesterol seviyeleri ilerlemiş hastalık ve sistemik inflamatuvar aktivasyonun göstergesi olabilir (149). Farklı kronik hastalıklarda kolesterol düşüklüğü artmış mortalite ile ilişkisi bulunan malnütrisyon ve kaşeksinin bir yansıması olarak tespit edilmiş (150-152). Daha yüksek CONUT skoru veya daha düşük PNI skoru yalnızca yetersiz beslenme durumunu değil aynı zamanda kronik sistemik inflamasyon ve bozulmuş bir immün yanıtı da yansıtabilir (153).

PNI ve CONUT skorları özellikle son yıllarda kolorektal kanser, mide kanseri, malign plevral mezotelyoma, hepatosellüler karsinom ve pankreas kanseri gibi pek çok solid tümörlerde sistemik inflamatuvar yanıt ve malnütrisyon ilişkisinden dolayı prognoz ile ilişkisi olduğu saptanmıştır (116-122,135,136). Sistemik inflamatuvar yanıt ve malnütrisyonun belirteci olan PNI ve CONUT skorları özellikle gastrointestinal kanserlerinin prognozunun değerlendirilmesinde kullanılsalar da son zamanlarda akut kalp yetersizliği, enfektif endokardit, akut miyokart enfarktüsü, perkütan koroner girişim gibi kardiyovasküler olaylarla da bağımsız olarak kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur (127-130, 137-140).

Bu çalışmamızda literatürde ilk defa romatizmal mitral stenoza hastalarında, ortaları romatizmal mitral kapak darlığı varlığı ile malnütrisyonun ve yukarıda da değinildiği gibi dolaylı yoldan inflamasyon göstergesi olan PNI ve CONUT skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit ettik. Buna göre PNI skorundaki düşüklük ve CONUT skorundaki yükseklik romatizmal mitral kapak darlığı varlığının bağımsız risk prediktörleri olduklarını tespit ettik. Aynı zamanda düşük hematokrit ve GFR mitral kapak stenozunun bağımsız öngördürücüleri olduğunu saptadık. Özellikle

ileri yaş dejeneratif mitral kapak darlığı için risk faktörü iken, çalışmamızda yaş ile romatizmal mitral kapak darlığı üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptamadık.

Çalışmamızda; orta-ciddi düzeyde romatizmal mitral kapak stenozu ve PNI skoru için yapılan ROC Curve analizinde; PNI skoru **51,02** cut-off değeri alındığında **%75 sensitivite** ve **%72 spesifite** ile orta-ciddi düzeyde romatizmal mitral kapak stenozunu ön gördüğünü saptadık.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttur; örneklem hacmi küçüktür, sonucun güçlü bir kanıt olarak sunulması için çok merkezli büyük hacimli çalışmalara ihtiyaç vardır. Retrospektif tek merkezli bir çalışma olduğundan dolayı kan örneklerinin uygun diyet hazırlığı yapıldıktan sonra alınıp alınmadığı bilinmemektedir ve hastaların kan örneği alındığı sıradaki bel çevresi, vücut kitle indeksi gibi diğer malnütrisyon parametrelerinin hesaplanamaması malnütrisyonun net olarak değerlendirilememesine neden olmuş olabilir.

7. SONUÇ

Bölgemizde yetişkin yaşlarda çok sık olarak karşılaşmış olduğumuz ve halen kardiyak morbidite ve mortalitenin önemli sebeplerinden biri olan romatizmal mitral kapak darlığı olan hastalarda, orta-ileri RMKS varlığı ile beslenme durumunun değerlendirme göstergeleri olan PNI ve CONUT skoru arasında yakın ilişki olduğunu saptadık.

Romatizmal mitral kapak hastalığı tespit edilen hastalarda beslenme durumlarının değerlendirilmesi ve takip edilmesi ek prognostik fayda sağlayabilir. Aynı zamanda bu hasta grubunun takibinde malnütrisyon varlığının değerlendirilmesi göz önünde bulundurulabilir. Şüphesiz RMKS olan hastalarda malnütrisyonun kapak darlığı progresyonunda yeri olup olmadığının açıklığa kavuşması için çok merkezli ve daha kapsamlı prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

8. KAYNAKÇA

1. Kalp, 2020 (Editörler; Prof. Dr. Ömer KOZAN, Doç. Dr. Gönenç KOCABAY, Dr. Öğr. Üyesi Özgen ŞAFAK), pp: 954
2. Spencer FC, Galloway AC, Colvin SB. Acquired disease of the mitral valve. In: Sabiston DC, Spencer FC ed. Surgery of the Chest. 6th (ed). Philadelphia: W.B. Saunders Company 1996; 1673-1701.
3. Rowe JC, Bland EF, Sprague HB, White PD. The course of mitral stenosis without surgery: ten- and twenty-year perspectives. Ann Intern Med. 1960;52:741–9.
4. Gordis L. The virtual disappearance of rheumatic fever in the United States: lessons in the rise and fall of disease. Circulation. 1985; 72: 1155-1162.
5. Iee GM, Wessels MR. Changing epidemiology of acute rheumatic fever in the United States. Clin Infect Dis. 2006; 42; 448-450.
6. Dubin AA, March HW, Cohn K, Seizer A. Longitudinal hemodynamic and clinical study of mitral stenosis. Circulation 1971; 44: 381-9.
7. Guilherme L, Cury P, Demarchi LM, Coelho V, Abel L, Lopez AP, Oshiro SE, Aliotti S, Cunha-Neto E, Pomerantzeff PM, Tanaka AC, Kalil J. Rheumatic heart disease: proinflammatory cytokines play a role in the progression and maintenance of valvular lesions.
8. Long term follow up of rheumatic fever and predictors of severe rheumatic valvar disease in Brazilian children and adolescents. Meira ZM, Goulart EM, Colosimo EA, Mota CC. Long term follow up of rheumatic fever and predictors of severe rheumatic valvar disease in Brazilian children and adolescents. Heart. 2005;91:1019–22.
9. Van de Poel E, Hosseinpour AR, Speybroeck N, Van Ourti T, Vega J. Socioeconomic inequality in malnutrition in developing countries. Bull World Health Organ. 2008 Apr;86(4):282-91.

- 10.** Besora-Moreno M, Llauradó E, Tarro L, Solà R. Social and Economic Factors and Malnutrition or the Risk of Malnutrition in the Elderly: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Nutrients*. 2020 Mar 11;12(3):737.
- 11.** M. Sagawa, K. Yoshimatsu, H. Yokomizo, G. Osawa, A. Matsumoto, Y. Yano, M. Nakayama, K. Yamaguchi, S. Shiozawa, T. Shimakawa, T. Katsube, Y. Naritaka, Assessment of host status in patients treated with mFOLFOX6 adjuvant chemotherapy after colorectal cancer surgery, *Gan To Kagaku Ryoho* 40 (2013) 1587–1589.
- 12.** K. Fukushima, Y. Ueno, N. Kawagishi, Y. Kondo, J. Inoue, E. Kakazu, M. Ninomiya, Y. Wakui, N. Saito, S. Satomi, T. Shimosegawa, The nutritional index ‘CONUT’s is useful for predicting long-term prognosis of patients with end-stage liver diseases, *Tohoku J. Exp. Med.* 224 (2011) 215–219.
- 13.** Van Mieghem NM, Piazza N, Anderson RH, Tzikas A, Nieman K, De Laat LE, et al. Anatomy of the mitral valvular complex and its implications for transcatheter interventions for mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(8):617–26.
- 14.** Perloff JK, Roberts WC. The mitral apparatus. Functional anatomy of mitral regurgitation. *Circulation*. 1972;46(2):227–39.
- 15.** Anwar AM, Soliman OI, ten Cate FJ, Nemes A, McGhie JS, Krenning BJ, et al. True mitral annulus diameter is underestimated by twodimensional echocardiography as evidenced by real-time three-dimensional echocardiography and magnetic resonance imaging. *Int J Card Imaging*. 2007;23(5):541–7.
- 16.** Muresian H. The clinical anatomy of the mitral valve. *Clin Anat*. 2009;22(1):85–98.
- 17.** Ho SY. Anatomy of the mitral valve. *Heart*. 2002;88(Suppl 4):iv5–10.
- 18.** Moore AG, Rheumatic Heart Disease. *Mayo Clinic Cardiology Concise Textbook/* edited by Joseph G. Murphy, Margaret A Lloyd. Fourth edition, 2013 p.403-8 7. Mirabel, M., et al. “Cardiology patient page. Prevention of acute rheumatic fever and rheumatic heart disease.” *Circulation* 130.5 (2014): e35.

19. Harb SC, Griffin BP. Mitral Valve Disease: a Comprehensive Review. *Curr Cardiol Rep*. 2017 Aug;19(8):73.
20. Marijon E, Ou P, Celermajer DS, Ferreira B, Mocumbi AO, Jani D, et al. Prevalence of rheumatic heart disease detected by echocardiographic screening. *N Engl J Med*. 2007;357: 470–6.
21. Reményi B, Wilson N, Steer A, Ferreira B, Kado J, Kumar K, et al. World Heart Federation criteria for echocardiographic diagnosis of rheumatic heart disease—an evidence-based guideline. *Nat Rev Cardiol*. 2012;9:297–309.
22. Carapetis, J. R., et al. “The global burden of group A streptococcal diseases.” *The Lancet. Infectious diseases* 5.11 (2005): 685-94
23. Lung B, Vahanian A. Epidemiology of acquired valvular heart disease. *Can J Cardiol*. 2014;30:962–70 Describes the incidence/ prevalence of RHD.
24. Akalın F, Akut romatizmal ateş ve yeni lilder *Türk Ped Arş*. 2007; 42: 85- 93.
25. Eroğlu, Ayşe Güler. “Update on diagnosis of acute rheumatic fever: 2015 Jones criteria.” *Turkish Archives of Pediatrics/Türk Pediatri Arşivi* 51.1 (2016): 1.
26. Bryant, P. A., et al. “Some of the people, some of the time: susceptibility to acute rheumatic fever.” *Circulation* 119.5 (2009): 742.
27. Leung AK, Kellner JD. Group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis in children. *Adv Ther* 2004;21:277-87.
28. World Health Organization. “Rheumatic fever and rheumatic heart disease: report of a WHO expert consultation, Geneva, 20 October-1 November 2001” (2004).
29. Moore AG, Rheumatic Heart Disease. *Mayo Clinic Cardiology Concise Textbook/* edited by Joseph G. Murphy, Margaret A Lloyd. Fourth edition, 2013 p.403-8 7. Mirabel, M., et al. “Cardiology patient page. Prevention of acute rheumatic fever and rheumatic heart disease.” *Circulation* 130.5 (2014): e35.
30. Sika-Paotonu, Dianne, et al. “Acute Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease.” (2017).

- 31.** Harrison's Cardiovascular Medicine Joseph Loscalzo, MD, PhD, 2017
- 32.** Raju BS, Turi ZG, Rheumatic Fever. Braunwald's Heart Disease: a Textbook of Cardiovascular Medicine edited by Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Libby P, Braunwald E. 9th edition, Elsevier; 2012 p.1868-75.
- 33.** Zühlke, Liesl J., et al. "Group A Streptococcus, Acute Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease: Epidemiology and Clinical Considerations" Current Treatment Options in Cardiovascular. Medicine 19.2 (2017): 15.
- 34.** Dajani AS, Romatizmal Ateş. Braunwald Kalp Hastalıkları A Textbook of Cardiovascular Medicine ed. Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E Cilt 4. 1. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri;2008. p.2093-2100.
- 35.** Image courtesy of Stéphane Aubert, Clinique Ambroise Paré, Neuilly-sur-Seine, France.
- 36.** Cilliers A, Adler AJ, Saloojee H. Anti-inflammatory treatment for carditis in acute rheumatic fever. Cochrane Database Syst Rev. 2015 May 28;(5):CD003176.
- 37.** Gewitz, M. H., et al. "Revision of the Jones Criteria for the diagnosis of acute rheumatic fever in the era of Doppler echocardiography: a scientific statement from the American Heart Association." Circulation 131.20 (2015): 1806.
- 38.** Eroğlu, Ayşe Güler. "Update on diagnosis of acute rheumatic fever: 2015 Jones criteria.Turkish Archives of Pediatrics/Türk Pediatri Arşivi 51.1 (2016): 1.
- 39.** World Heart Federation criteria for echocardiographic diagnosis of rheumatic heart disease an evidence-based guideline, 2012
- 40.** Gerber, M. A., et al. "Prevention of rheumatic fever and diagnosis and treatment of acute Streptococcal pharyngitis: a scientific statement from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, the Interdisciplinary Council on Functional Genomics and Translational Biology, and the Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Academy of Pediatrics." Circulation 119.11 (2009): 15

- 41.** Essop MR, Nkomo VT. Rheumatic and non-rheumatic valvular heart disease: Epidemiology, management and prevention in Africa. *Circulation* 2005;112:3584-91
- 42.** Braunwald E. Examination of the patients. *Heart Disease*, Braunwald E (ed) 6th ed. The USA W.B. Saunders Company. 2001; C: 3:P: 27-44
- 43.** Gorlin R. Natural history, medical therapy and indications for surgery in mitral valve disease. London: Butterworths, 1985:105-23
- 44.** Roberts WC, Virmani R. Aschoff bodies at necropsy in valvular heart disease. Evidence from an analysis of 543 patients over 14 years of age that rheumatic heart disease, at least anatomically is a disease of mitral valve. *Circulation* 1978; 57: 803-807
- 45.** Dalen JE, Fenster PE: Mitral stenosis. In Alpert JS, Dalen JE, Rahimtoola SH (eds): *Valvular Heart Disease*. 3rd ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2000, pp 75-83.
- 46.** BRAUNWALD'S HEART DISEASE A Textbook of Cardiovascular Medicine, Seventh Edition, Douglas P. Zipes, MD, MACC- Peter Libby, MD- Robert O. Bonow, MD- Eugene Braunwald, MD, MD(Hon), ScD (Hon), FRCP, ISBN: 0-8089-2305-6
- 47.** Rahimtoola SH, Durairaj A, Mehra A, et al: Current evaluation and management of patients with mitral stenosis. *Circulation* 106:1183, 2002.
- 48.** Dalen JE, Fenster PE. Mitral stenosis. In: Alpert JS, Dalen JE, Rahimtoola SH (eds). *Valvular Heart Disease*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams&Wilkins, 2000, pp. 41-97
- 49.** *Manual of Cardiovascular Medicine* / Brian P.Griffin / Lippincott Williams & Wilkins,
- 50.** Binder TM, Rosenhek R, Porenta G, Maurer G, Baumgartner H. Improved assessment of mitral valve stenosis by volumetric real-time three-dimensional echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. 2000 Oct;36(4):1355-61.

- 51.** Rowe JC, Bland EF, Sprague HB, White PD. The course of mitral stenosis without surgery: ten- and twenty-year perspectives. *Ann Intern Med.* 1960;52:741–9.
- 52.** 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;128:885–9.
- 53.** Munoz S, Gallardo J, Diaz-Gorrrin JR, Medina O. Influence of surgery on the natural history of rheumatic mitral and aortic valve disease. *Am J Cardiol.* 1975;35:234–42.
- 54.** Wunderlich NC, Dalvi B, Ho SY, K  x H, Siegel RJ. Rheumatic Mitral Valve Stenosis: Diagnosis and Treatment Options. *Curr Cardiol Rep.* 2019 Feb 28;21(3):14.
- 55.** Hugenholtz, P.G., et al., The spectrum of pure mitral stenosis. Hemodynamic studies in relation to clinical disability. *Am J Cardiol*, 1962. 10: p. 773-84.
- 56.** BRAUNWALD’S HEART DİSEASE A Textbook of Cardiovasculare Medicine, Tenth Edition, 2015, pp: 1471-1472
- 57.** Kalp, 2020 (Editörler; Prof. Dr.   mer KOZAN, Do  . Dr. Gönenç KOCABAY, Dr.    r.   yesi   zgen   FAK), pp: 954
- 58.** Disease, B.s.H., ed. A textbook of cardiovascular medicine international edition ed. 2008, Saunders Elsevier. p.1652.
- 59.** Kardiyolojide G  ncel Yakla  ımlar (Editörler; Efe ERDEM, I  ık TEK  N)
- 60.** Josephson ME, Kastor JA, MorganrothJ. Electrocardiographic left atriyal enlargement. Electrophysiologic, Echocardiographic and hemodynamic correlates. *Am J Cardiol* 1977;39:967-71
- 61.** Otto CM, Bonow RO. Valvular Heart Disease (2011). Braunwald’s Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine (9. edition) 1468-1539.
- 62.** Griffin BP, Callahan TD, Menon V (2014). Kardiyovask  ler Hastalıklar El Kitabı (4. Baskı). Ankara, G  ne   Kitabevi
- 63.** Feigenbaum’s Echocardiography, Lippincott Williams & Wilkins (Edit  r:   etin EROL) 2011

- 64.** Gonzalez-Torrecilla E, Garcia-Fernandez MA, Perez-David E, et al. Predictors of left atrial spontaneous echo contrast and thrombi in patients with mitral stenosis and atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2000;86:529-534,
- 65.** Wilkins GT, Weyman AE, Abascal VM, et al. Percutaneous balloon dilatation of the mitral valve: an analysis of echocardiographic variables related to outcome and the mechanism of dilation. *Br Heart J* 1988;60:299-308,
- 66.** Abascal VM, Wilkins GT, Choong CY, et al. Echocardiographic evaluation of mitral valve structure and function in patients followed for at least 6 months after percutaneous balloon mitral valvuloplasty. *Journal of the American College of Cardiology*, 1988;12:606-615.
- 67.** Canan CR, Nishimura RA, Reeder GS, et al. Echocardiographic assessment of commissural calcium: A simple predictor of outcome after percutaneous mitral balloon valvotomy. *Journal of the American College of Cardiology*, 1997;29:175-180.
- 68.** Gonzalez-Torrecilla E, Garcia-Fernandez MA, Perez-David E, et al. Predictors of left atrial spontaneous echo contrast and thrombi in patients with mitral stenosis and atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2000;86:529-534,
- 69.** Himelman RB, Kusumoto F, Oken K, et al. The flail mitral valve: echocardiographic findings by precordial and transesophageal Imaging and Doppler color flow mapping. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:272-279
- 70.** Himelman RB, Kusumoto F, Oken K, et al. The flail mitral valve: echocardiographic findings by precordial and transesophageal Imaging and Doppler color flow mapping. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:272-279,
- 71.** Remenyi B, Wilson N, Steer A, et al. World Heart Federation criteria for echocardiographic diagnosis of rheumatic heart disease: an evidence based guideline. *NatRev Cardiol*. 2012; 9: 297-309
- 72.** *Manuel of Cardiovascular Medicine / Lippincott Williams & Wilkins / Brian P. Griffin / ISBN: 978-1-4511-3160-4 / pp: 288*

- 73.** Guidelines on the Management of Valvular Heart Disease (version 2017) The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC)
- 74.** Gonzalez-Torrecilla E, Garcia-Fernandez MA, Perez-David E, et al. Predictors of left atrial spontaneous echo contrast and thrombi in patients with mitral stenosis and atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2000;86:529-534,
- 75.** Himelman RB, Kusumoto F, Oken K, et al. The flail mitral valve: echocardiographic findings by precordial and transesophageal Imaging and Doppler color flow mapping. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:272-279,
- 76.** Hatte L, Angelsen B, Tromsdal A. Noninvasive assessment of atrioventricular pressure half-time by Doppler ultrasound. *Circulation* 1979; 60:1096
- 77.** Nakatani S, Masuyama T, Kodama K et al. Value at limitations of Doppler echocardiography in the quantification on stenotic mitral valve area: comparison of the pressure half-time and the continuity equation methods. *Circulation* 1988; 77:78
- 78.** Rifkin Rd, Harper K, Tighe D. Comparison of proximal isovelocity surface area method with pressure half-time and planimetry in evaluation of mitral. *Journal of the American College of Cardiology*, 1995;26:458-465.
- 79.** Philips JH. Practical Quantitative Doppler Echocardiography. CRC Pres. London. 1991
- 80.** Klinik Ekokardiyografi ve Diğer Görüntüleme yöntemleri / Editörler: Prof. Dr. Çetin EROL, Doc. Dr. Mehmet ÖZKAN.(1. Baskı / 2007)
- 81.** 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.
- 82.** Sattarzadeh R, Tavoosi A, Saadat M, Derakhshan L, Khosravi B, Geraiely B. Calculation of Mitral Valve Area in Mitral Stenosis: Comparison of Continuity Equation and Pressure Half Time With Two-Dimensional Planimetry in Patients With and Without Associated Aortic or Mitral Regurgitation or Atrial Fibrillation. *Acta Med Iran*. 2017 Nov;55(11):696-704. PMID: 29307159.

- 83.** 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.
- 84.** Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, et al. Guidelines on the Management of Valvular Heart Disease (version 2012) The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)
- 85.** Moreyra AE, Wilson AC, Deac R, et al: Factor associated with atrial fibrillation in patients with mitral stenosis: A cardiac catheterization study. *Am Heart J* 135:138-145, 1998
- 86.** Harrison's Cardiovascular Medicine Joseph Loscalzo, MD, PhD, 2017, pp: 219
- 87.** Lung B, Vahanian A: Rheumatic mitral valve disease. In Otto CM, Bonow RO(eds): *Valvular Heart Disease: A Companion Braunwald's Heart Disease*. 4th ed. Philadelphia, Saunders, 2013, pp 255-277
- 88.** Nicod, P., et al., Importance of the "atrial kick" in determining the effective mitral valve orifice area in mitral stenosis. *Am J Cardiol*, 1986. 57(6): p. 403-7.
- 89.** BRAUNWALD'S HEART DISEASE A Textbook of Cardiovascular Medicine, Tenth Edition, 2015, pp: 1474-1475
- 90.** Casella, L., W.H. Abelmann, and L.B. Ellis, Patients with Mitral Stenosis and Systemic Emboli; Hemodynamic and Clinical Observations. *Arch Intern Med*, 1964. 114: p. 773-81.
- 91.** Wood, P., An appreciation of mitral stenosis. I. Clinical features. *Br Med J*, 1954. 1(4870): p. 1051-63; contd.
- 92.** Kaya MG, Akpek M, Elcik D, et al: Relation of left atrial spontaneous echocardiographic contrast in patients with mitral stenosis to inflammatory markers. *Am J Cardiol* 109:851, 2012

- 93.** Keanan NG, Cueff C, Cimadevilla C, et al: Usefulness of left atrial volume versus diameter to assess thromboembolic risk in mitral stenosis. *Am J Cardiol* 106:1052, 2010
- 94.** Iung B, Vahanian A: Rheumatic mitral valve disease. In Otto CM, Bonow RO (eds): *Valvular Heart Disease: A Companion to Braunwald's Heart Disease*. 4th ed. Philadelphia, Saunders, 2013, pp 255-277.
- 95.** Habib G, Lancelotti P, Antunes M, et al. 2015 Guidelines for Management of Infective Endocarditis: The Task Force of the Management of Infective Endocarditis of European Society of Cardiology, *Eur Heart J* (2015)36 (44):3075-3128
- 96.** Bonow RO, Carabello B, Leon AC, et al. ACC/AHA Guidelines 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 (Committee on Management of Patients with Valvular Heart Disease). *J Heart Valve Dis* 1998;7(6):672-707
- 97.** Wann LS, Curtis AB, January CT, et al: 2011 ACCF/AHA/HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation (updating the 2006 guideline). A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 57:223, 2011,
- 98.** Krasuski RA, Assar MD, Wang A, et al: usefulness of percutaneous balloon mitral commissurotomy in preventing the development of atrial fibrillation in patients with mitral stenosis. *Am J Cardiol*. 2004;93:936
- 99.** Kim HK, Kim YJ, Shin JI, et al: Echocardiographic and hemodynamic findings in patients with mitral stenosis undergoing percutaneous mitral commissurotomy comparing those with chronic atrial fibrillation versus those with normal sinus rhythm. *Am J Cardiol* 100:1153, 2007.
- 100.** Horskötte D, Neihaus R, Strauer BE, et al. Pathomorphological aspects, aetiology and natural history of acquired mitral valve stenosis, *Eur Heart J* 1991; 12(Suppl.):55-60.

- 101.** Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, et al. Guidelines on the Management of Valvular Heart Disease (version 2012) The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)
- 102.** Iung B, Vahanian A: Echocardiography in the patient undergoing catheter balloon mitral valvulotomy: Patient selection, hemodynamic results, complications and long term outcome. In Otto CM (ed): The Clinical Practice of Echocardiography. 4th ed. Philadelphia, Saunders, 2012, pp 389-407.
- 103.** Harrison's Cardiovascular Medicine. Mitral valve stenosis treatment. Joseph Loscalzo, MD, PhD, 2017, pp: 221-222
- 104.** Jneid H, Cruz-Gonzalez I, Sanchez-Ledesma M, et al: Impact of pre- and postprocedural mitral regurgitation on outcomes after percutaneous mitral valvuloplasty for mitral stenosis. Am J Cardiol 104:1122, 2009.
- 105.** Kalp, 2020 (Editörler; Prof. Dr. Ömer KOZAN, Doç. Dr. Gönenç KOCABAY, Dr. Öğr. Üyesi Özgen ŞAFAK), pp: 958
- 106.** Zakkar M, Amirak E, Chan KM, Punjabi PP: Rheumatic mitral valve disease: Current surgical status. Prog Cardiovasc Dis 51:478, 2009.
- 107.** BRAUNWALD'S HEART DISEASE A Textbook of Cardiovascular Medicine, Tenth Edition, 2015, pp: 1477-1478
- 108.** Otto CM: Valvular Heart Disease. 2nd ed. Philadelphia WB Saunders, 2004, sayfa 296. 40. John S, Bashir VV, Jais PS, et al. Closed mitral valvotomy: early result and long-term follow up of 3724 consecutive patients. Circulation 1983; 68: 891-6.
- 109.** Antunes MJ, Viera H, Ferraz de Oliveira, et al. Open mitral commissurotomy: The golden standard: J Heart Valve Dis 2000; 9:472-477
- 110.** Jneid H, Cruz-Gonzalez I, Sanchez-Ledesma M, et al: Impact of pre- and postprocedural mitral regurgitation on outcomes after percutaneous mitral valvuloplasty for mitral stenosis. Am J Cardiol 104:1122, 2009.

- 111.** Hammermeister K, Sethi GK, Henderson WG, et al. Outcomes 15 years after valve replacement with a mechanical versus a bioprosthetic valve: final report of the Veterans Affairs randomized trial. *J Am Coll Cardiol.* 2000; 36: 1152-8.
- 112.** Association of pentraxin-3 with the severity of rheumatic mitral valve stenosis. Polat N, Yildiz A, Alan S, Toprak N. Association of pentraxin-3 with the severity of rheumatic mitral valve stenosis. *Acta Cardiol.* 2015 Aug;70(4):409-13.
- 113.** Rheumatic mitral valve stenosis is associated with impaired flow-mediated dilatation. Tekin A, Tekin G, Sezgin AT, Hücran C, Kizilkiliç O, Erol T, Müderrisoğlu H. Rheumatic mitral valve stenosis is associated with impaired flow-mediated dilatation. *Int J Cardiol.* 2008 Apr 25;125(3):410-2.
- 114.** Ignacio de Ulíbarri J, González-Madroño A, de NGP V, González P, González B, Mancha A, et al. CONUT: a tool for controlling nutritional status. First validation in a hospital population. *Nutr Hosp.* 2005;20:38–35.
- 115.** Feng Z, Wen H, Ju X et al (2018) The preoperative prognostic nutritional index is a predictive and prognostic factor of high-grade serous ovarian cancer. *BMC Cancer* 18(1):883
- 116.** Mirili C, Yılmaz A, Demirkan S, Bilici M, Basol Tekin S. Clinical significance of prognostic nutritional index (PNI) in malignant melanoma. *Int J Clin Oncol.* 2019 Oct;24(10):1301-1310.
- 117.** Onodera T, Goseki N, Kosaki G (1984) Prognostic nutritional index in gastrointestinal surgery of malnourished cancer patients. *Nihon Geka Gakkai Zasshi* 85(9):1001–1005
- 118.** Ikeya T, Shibutani M, Maeda K et al (2015) Maintenance of the nutritional prognostic index predicts survival in patients with unresectable metastatic colorectal cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 141(2):307–313
- 119.** Migita K, Takayama T, Saeki K et al (2013) The prognostic nutritional index predicts long-term outcomes of gastric cancer patients independent of tumor stage. *Ann Surg Oncol* 20(8):2647–2654

- 120.** Yao ZH, Tian GY, Wan YY et al (2013) Prognostic nutritional index predicts outcomes of malignant pleural mesothelioma. *J Cancer Res Clin Oncol* 139(12):2117–2123
- 121.** Pinato DJ, North BV, Sharma R (2012) A novel, externally validated inflammation-based prognostic algorithm in hepatocellular carcinoma: the prognostic nutritional index (PNI). *Br J Cancer* 106(8):1439–1445
- 122.** Wang DS, Luo HY, Qiu MZ et al (2012) Comparison of the prognostic values of various inflammation based factors in patients with pancreatic cancer. *Med Oncol* 29(5):3092–3100
- 123.** Calder PC. Feeding the immune system. *Proc Nutr Soc.* 2013;72:299–309.
- 124.** Grant JP. Nutrition care of patients with acute and chronic respiratory failure. *Nutr Clin Pract.* 1994;9:11–17.
- 125.** Chow O, Barbul A. Immunonutrition: role in wound healing and tissue regeneration. *Adv Wound Care.* 2014;3:46–53.
- 126.** Anker SD, Ponikowski P, Varney S, Chua TP, Clark AL, Webb-Peploe KM, Harrington D, Kox WJ, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Wasting as independent risk factor for mortality in chronic heart failure. *Lancet.* 1997;349:1050–1053.
- 127.** Cheng YL, Sung SH, Cheng HM, Hsu PF, Guo CY, Yu WC, Chen CH. Prognostic Nutritional Index and the Risk of Mortality in Patients With Acute Heart Failure. *J Am Heart Assoc.* 2017 Jun 25;6(6):e004876.
- 128.** Doi S, Iwata H, Wada H, Funamizu T, Shitara J, Endo H, Naito R, Konishi H, Tsuboi S, Ogita M, Dohi T, Kasai T, Okazaki S, Isoda K, Miyauchi K, Daida H. A novel and simply calculated nutritional index serves as a useful prognostic indicator in patients with coronary artery disease. *Int J Cardiol.* 2018 Jul 1;262:92-98.
- 129.** Chien SC, Lo CI, Lin CF, Sung KT, Tsai JP, Huang WH, Yun CH, Hung TC, Lin JL, Liu CY, Hou CJ, Tsai IH, Su CH, Yeh HI, Hung CL. Malnutrition in acute heart failure with preserved ejection fraction: clinical correlates and prognostic implications. *ESC Heart Fail.* 2019 Oct;6(5):953-964.

- 130.** Wada H, Dohi T, Miyauchi K, Jun S, Endo H, Doi S, Konishi H, Naito R, Tsuboi S, Ogita M, Kasai T, Okazaki S, Isoda K, Suwa S, Daida H. Relationship between the prognostic nutritional index and long-term clinical outcomes in patients with stable coronary artery disease. *J Cardiol.* 2018 Aug;72(2):155-161.
- 131.** Almeida H.R.M., Santos E.M.C., Dourado K., Mota C., Peixoto R. Malnutrition associated with inflammation in the chronic renal patient on hemodialysis. *Rev. Assoc. Med. Bras. (1992)* 2018;64:837–844.
- 132.** Naito H., Nezu T., Hosomi N., Aoki S., Kinoshita N., Kuga J., Shimomura R., Araki M., Ueno H., Ochi K., et al. Controlling nutritional status score for predicting 3-mo functional outcome in acute ischemic stroke. *Nutrition.* 2018;55–56:1–6.
- 133.** Suzuki S., Kanaji S., Yamamoto M., Oshikiri T., Nakamura T., Kakeji Y. Controlling Nutritional Status (CONUT) Score Predicts Outcomes of Curative Resection for Gastric Cancer in the Elderly. *World J. Surg.* 2018
- 134.** Ignacio I, de Ulíbarri J, González-Madroño A, de Villar NG, González P, González B, Mancha A, et al. CONUT: a tool for controlling nutritional status. First validation in a hospital population. *Nutr Hosp.* 2005;20:38–45.
- 135.** Toyokawa T, Kubo N, Tamura T, Sakurai K, Amano R, Tanaka H, et al. The pretreatment Controlling Nutritional Status (CONUT) score is an independent prognostic factor in patients with resectable thoracic esophageal squamous cell carcinoma: results from a retrospective study. *BMC Cancer.* 2016;16:722.
- 136.** Kuroda D, Sawayama H, Kurashige J, Iwatsuki M, Eto T, Tokunaga R, Kitano Y, Yamamura K, Ouchi M, Nakamura K, Baba Y, Sakamoto Y, Yamashita Y, Yoshida N, Chikamoto A, Baba H. Controlling Nutritional Status (CONUT) score is a prognostic marker for gastric cancer patients after curative resection. *Gastric Cancer.* 2018 Mar;21(2):204-212.
- 137.** Kato, T., Yaku, H., Morimoto, T. et al. Association with Controlling Nutritional Status (CONUT) Score and In-hospital Mortality and Infection in Acute Heart Failure. *Sci Rep* 10, 3320 (2020).

- 138.** Saito Y, Aizawa Y, Iida K, Matsumoto N, Sezai A, Tanaka M, Okumura Y. Clinical Significance of the Controlling Nutritional Status (CONUT) Score in Patients with Infective Endocarditis. *Int Heart J.* 2020 May 30;61(3):531-538.
- 139.** Shirakabe A, Hata N, Kobayashi N, Okazaki H, Matsushita M, Shibata Y, Nishigoori S, Uchiyama S, Asai K, Shimizu W. The prognostic impact of malnutrition in patients with severely decompensated acute heart failure, as assessed using the Prognostic Nutritional Index (PNI) and Controlling Nutritional Status (CONUT) score. *Heart Vessels.* 2018 Feb;33(2):134-144.
- 140.** Chen SC, Yang YL, Wu CH, Huang SS, Chan WL, Lin SJ, Chou CY, Chen JW, Pan JP, Charng MJ, Chen YH, Wu TC, Lu TM, Hsu PF, Huang PH, Cheng HM, Huang CC, Sung SH, Lin YJ, Leu HB. Association between Preoperative Nutritional Status and Clinical Outcomes of Patients with Coronary Artery Disease Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *Nutrients.* 2020 May 2;12(5):1295.
- 141.** Bitan A, Mazor-Dray E, Weinstein JM, Carmel S, Ilia R. Rheumatic Mitral Stenosis: Long-Term Follow-Up of Adult Patients with Nonsevere Initial Disease. *Cardiology.* 2020;145(3):155-160.
- 142.** Froude J, Gibofsky A, Buskirk DR, Khanna A, Zabriskie JB. Cross-reactivity between streptococcus and human tissue: a model of molecular mimicry and autoimmunity. *Curr Top Microbiol Immunol.* 1989;145:5–26.
- 143.** Gölbasi Z, Uçar O, Keles T, Sahin A, Cagli K, Camsari A, Diker E, Aydogdu S. Increased levels of high sensitive C-reactive protein in patients with chronic rheumatic valve disease: evidence of ongoing inflammation. *Eur J Heart Fail* 2002; 4: 593-5.
- 144.** Tran-Dinh A, Diallo D, Delbosc S, Varela-Perez LM, Dang QB, Lapergue B, Burillo E, Michel JB, Levoye A, Martin-Ventura JL, Meilhac O. HDL and endothelial protection. *Br J Pharmacol.* 2013 Jun;169(3):493-511.
- 145.** Don BR, Kaysen G (2004) Poor nutritional status and inflammation: serum albumin: relationship to inflammation and nutrition. *Semin Dial* 17(6):432–437

- 146.** McMillan DC, Elahi MM, Sattar N, Angerson WJ, Johnstone J, McArdle CS. Measurement of the systemic inflammatory response predicts cancer-specific and non-cancer survival in patients with cancer. *Nutr Cancer*. 2001;41(1–2):64–9.
- 147.** Leandro-Merhi V.A., Braz V.N., Aquino J.L. Is total lymphocyte count related to nutritional markers in hospitalized older adults? *Arq. Gastroenterol*. 2017;54:79–82.
- 148.** Gadgil MD, Anderson CA, Kandula NR, Kanaya AM. Dietary patterns are associated with metabolic risk factors in South Asians living in the United States. *J Nutr*. 2015;145(6):1211–7.
- 149.** Horwich T.B., Hernandez A.F., Dai D., Yancy C.W., Fonarow G.C. Cholesterol levels and in-hospital mortality in patients with acute decompensated heart failure. *Am. Heart J*. 2008;156:1170–1176.
- 150.** Stoppe C., Ney J., Lomivorotov V.V., Efremov S.M., Benstoem C., Hill A., Nesterova E., Laaf E., Goetzenich A., McDonald B., et al. Prediction of Prolonged ICU Stay in Cardiac Surgery Patients as a Useful Method to Identify Nutrition Risk in Cardiac Surgery Patients: A Post Hoc Analysis of a Prospective Observational Study. *JPEN J. Parenter. Enter. Nutr*. 2018
- 151.** Nishi I., Seo Y., Hamada-Harimura Y., Sato K., Sai S., Yamamoto M., Ishizu T., Sugano A., Obara K., Wu L., et al. Utility of Nutritional Screening in Predicting Short-Term Prognosis of Heart Failure Patients. *Int. Heart J*. 2018;59:354–360.
- 152.** Almeida H.R.M., Santos E.M.C., Dourado K., Mota C., Peixoto R. Malnutrition associated with inflammation in the chronic renal patient on hemodialysis. *Rev. Assoc. Med. Bras. (1992)* 2018;64:837–844.
- 153.** Hong X, Cui B, Wang M et al (2015) Systemic immune-inflammation index, based on platelet counts and neutrophil–lymphocyte ratio, is useful for predicting prognosis in small cell lung cancer. *Tohoku J Exp Med* 236(4):297–304

