



T.C.  
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**SOL VENTRİKÜL EJEKSİYON FRAKSİYONU KORUNMUŞ  
ASEMPTOMATİK ORGANİK MİTRAL YETMEZLİKLİ  
HASTALARDA KANTİTATİF YÖNTEMLERLE  
HESAPLANAN MİTRAL YETMEZLİĞİ CİDDİYETİ İLE SOL  
VENTRİKÜL MEKANİK FONKSİYONLARI VE SERUM  
PRO-BNP DÜZEYİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN TESPİTİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Fulya AVCI DEMİR**

**Antalya, 2015**



T.C.  
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**SOL VENTRİKÜL EJEKSİYON FRAKSİYONU KORUNMUŞ  
ASEMPTOMATİK ORGANİK MİTRAL YETMEZLİKLİ  
HASTALARDA KANTİTATİF YÖNTEMLERLE  
HESAPLANAN MİTRAL YETMEZLİĞİ CİDDİYETİ İLE SOL  
VENTRİKÜL MEKANİK FONKSİYONLARI VE SERUM  
PRO-BNP DÜZEYİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN TESPİTİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Fulya AVCI DEMİR**

**Tez Danışmanı: Prof.Dr. İbrahim DEMİR**

*“Kaynak gösterilerek tezinden yararlanılabilir”*

**Antalya, 2015**

## TEŞEKKÜR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlanma fırsatını bulduğum başta tez danışmanım Prof.Dr. İbrahim DEMİR'e, Anabilim Dalı Başkanımız Prof.Dr. Aytül BELGİ YILDIRIM'a, öğretim üyelerimiz Prof.Dr. Necmi DEĞER, Prof.Dr. A. Selim YALÇINKAYA, Prof.Dr. Hüseyin YILMAZ, Prof.Dr. Cengiz ERMİŞ, Prof.Dr. Remzi YILMAZ, Prof.Dr. Mehmet KABUKÇU, Doç.Dr. Fatih KOÇ, Doç.Dr. İbrahim BAŞARICI, Doç.Dr. Umuttan DOĞAN, Doç.Dr. Ünal GÜNTEKİN, Yrd.Doç.Dr. Refik Emre ALTEKİN, Yrd.Doç.Dr. Murathan KÜÇÜK, Yrd.Doç.Dr. Mustafa Serkan KARAKAŞ'a,

Asistanlığım süresince birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma,

Her zaman ilgi, sevgi ve desteklerini hissettiğim, yaşamımın her anında yanımda olan canım aileme, can yoldaşım eşim Dr. Burak Emre DEMİR'e,

*Sonsuz teşekkürler ederim ...*

## İÇİNDEKİLER

|                                                                                | <u>Sayfa</u> |
|--------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| <b>Simgeler ve Kısaltmalar Dizini</b>                                          | <b>iv</b>    |
| <b>Şekiller Dizini</b>                                                         | <b>vi</b>    |
| <b>Çizelgeler Dizini</b>                                                       | <b>viii</b>  |
| <br>                                                                           |              |
| <b>1. GİRİŞ ve AMAÇ</b>                                                        | <b>1</b>     |
| <b>2. GENEL BİLGİLER</b>                                                       | <b>3</b>     |
| 2.1. Mitral Kapağın Fonksiyonel Anatomisi                                      | 3            |
| 2.2. Mitral Yetersizliğin Patofizyolojisi                                      | 4            |
| 2.2.1. Sol ventrikülün kompensasyonu                                           | 5            |
| 2.2.2. Sol atriyumun kompensasyonu                                             | 5            |
| 2.3. Mitral Yetersizliğin Ekokardiyografik Olarak Değerlendirme Yöntemleri     | 6            |
| 2.3.1. Kalitatif yöntemler                                                     | 6            |
| 2.4. Semikantitatif Değerlendirme Yöntemleri                                   | 7            |
| 2.4.1. Haritalama yöntemi                                                      | 7            |
| 2.4.2. Regürjitan jet uzunluğu                                                 | 7            |
| 2.4.3. Mitral yetersizliği jet alanı                                           | 8            |
| 2.4.4. Mitral yetersizliği jet alan / sol atriyal alan tayini                  | 8            |
| 2.4.5. Vena kontrakta                                                          | 8            |
| 2.5. Kantitatif Değerlendirme Yöntemleri                                       | 9            |
| 2.5.1. Volümetrik yöntem                                                       | 9            |
| 2.5.2. Proximal Isovelocity Surface Area (PISA)                                | 9            |
| 2.5.3. PISA yöntemi uygulanırken dikkat edilecek hususlar                      | 10           |
| 2.6. Transözefagial Ekokardiyografi (TÖE)                                      | 10           |
| 2.7. İleri Mitral Yetersizliği Kriterleri                                      | 11           |
| 2.7.1. Kesin kriterler                                                         | 11           |
| 2.7.2. Destekleyen kriterler                                                   | 11           |
| 2.8. Kardiyak Kateterizasyon                                                   | 12           |
| 2.9. Sol Ventrikülün Sistolik Ve Diyastolik Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi | 12           |
| 2.9.1. M-Mod ekokardiyografi                                                   | 12           |
| 2.9.2. Bi-Plan Simpson yöntemi ile volüm ve LVEF tayini                        | 14           |
| 2.9.3. Doppler ve doku doppler ekokardiyografi                                 | 15           |
| 2.9.4. Miyokardın yapısı ve deformasyon analizi                                | 21           |

|                                                            |           |
|------------------------------------------------------------|-----------|
| 2.10. Subklinik Sol Ventrikül Sistolik Fonksiyon Bozukluğu | 31        |
| 2.11. Natriüretik Peptidler                                | 31        |
| 2.11.1. Brain natriüretik peptidin fizyolojik etkileri     | 31        |
| 2.11.2. Brain natriüretik peptidin prognostik değeri       | 32        |
| <b>3. MATERYAL VE METOD</b>                                | <b>34</b> |
| 3.1. Hasta Grubunun Tanımlanması                           | 34        |
| 3.2. Transtorasik Ekokardiyografik Yöntem                  | 34        |
| 3.3. İstatistiksel Analiz                                  | 36        |
| <b>4. BULGULAR</b>                                         | <b>37</b> |
| <b>5. TARTIŞMA ve SONUÇ</b>                                | <b>43</b> |
| <b>6. ÖZET</b>                                             | <b>50</b> |
| <b>7. ABSTRACT</b>                                         | <b>53</b> |
| <b>8. KAYNAKLAR</b>                                        | <b>56</b> |

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

|              |                                     |
|--------------|-------------------------------------|
| <b>AEC</b>   | Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti   |
| <b>ANP</b>   | Atriyal natriüretik peptid          |
| <b>BNP</b>   | Brain natriuretic peptide           |
| <b>DDE</b>   | Doku Doppler ekokardiyografi        |
| <b>DT</b>    | Deselerasyon zamanı                 |
| <b>EF</b>    | Ejeksiyon fraksiyonu                |
| <b>EROA</b>  | Efektif regürjitan orifis area      |
| <b>FS</b>    | Fraksiyonel kısalma                 |
| <b>IVC</b>   | İzovolümik kontraksiyon             |
| <b>IVR</b>   | İzovolümik relaksasyon              |
| <b>IVRT</b>  | İzovolümik relaksasyon zamanı       |
| <b>KOAH</b>  | Kronik obstrüktif akciğer hastalığı |
| <b>LVDD</b>  | Sol ventrikül diyastol sonu çap     |
| <b>LVDV</b>  | Sol ventrikül diyastol sonu hacmi   |
| <b>LVEDD</b> | Sol ventrikül diyastol sonu çap     |
| <b>LVEF</b>  | Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu  |
| <b>LVESD</b> | Sol ventrikül sistol sonu çap       |
| <b>LVMI</b>  | Sol ventrikül kitle indeksi         |
| <b>LVOT</b>  | Sol ventrikül çıkış yolu            |
| <b>LVSV</b>  | Sol ventrikül sistol sonu hacmi     |
| <b>MitDT</b> | E dalgası deselerasyon zamanı       |
| <b>MRF</b>   | Mitral regfüjitan fraksiyonu        |

|             |                                   |
|-------------|-----------------------------------|
| <b>MY</b>   | Mitral yetmezlik                  |
| <b>MYV</b>  | Mitral yetersizlik volümü         |
| <b>NPR</b>  | Peptid reseptör                   |
| <b>PISA</b> | Proximal Isovelocity Surface Area |
| <b>PVa</b>  | Ters yönde atriyal dalga          |
| <b>PVd</b>  | Diastolik antegrad                |
| <b>PVs1</b> | Normal pulmoner venöz akım        |
| <b>PVs2</b> | Sistolik antegrad                 |
| <b>PW</b>   | Pulsewave                         |
| <b>RGS</b>  | Ortalama Radyal Global Strain     |
| <b>S</b>    | Strain                            |
| <b>SR</b>   | Strain Rate                       |
| <b>TÖE</b>  | Transözefagial ekokardiyografi    |
| <b>VTI</b>  | Velosite time integrali           |

## ŞEKİLLER DİZİNİ

| <b><u>Sekil</u></b>                                                                                                                                                                                                                                              | <b><u>Sayfa</u></b> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| <b>2.1.</b> FC alanı ve VC'nin TTE görüntüsü                                                                                                                                                                                                                     | <b>9</b>            |
| <b>2.2.</b> FC alanı ve VC'nin TTE görüntüsü                                                                                                                                                                                                                     | <b>10</b>           |
| <b>2.3.</b> M-Mod sol ventrikül çapları ve ejeksiyon fraksiyonu                                                                                                                                                                                                  | <b>13</b>           |
| <b>2.4.</b> Standart iki boyutlu ekokardiyografi ile sol ventrikül volümlerin ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun değerlendirilmesi; <b>A)</b> Apikal 4 pencere, <b>B)</b> Apikal 2 pencere LVEF ve Biplane LVEF                                            | <b>15</b>           |
| <b>2.5.</b> Mitral akım parametrelerinden E ve A dalgaları ve DT sürelerinin ölçümü                                                                                                                                                                              | <b>16</b>           |
| <b>2.6.</b> Artan sol ventrikül diyastol sonu basınçla, mitral giriş akım paternlerinin ve doku Doppler bulgularının değişimi                                                                                                                                    | <b>16</b>           |
| <b>2.7.</b> Doku Doppler yöntemi ile septal ve lateral mitral annüler doku velositelerinin hesaplanması                                                                                                                                                          | <b>18</b>           |
| <b>2.8.</b> <b>A)</b> Miyokardiyal strain, <b>B)</b> Longitudinal, sirkumferansiyal ve radyal strain                                                                                                                                                             | <b>25</b>           |
| <b>2.9.</b> Çalışmaya aldığımız bir hastanın kısa eksen mid-papiller seviyeden elde edilen görüntülerden elde edilen; <b>A)</b> Global sirkumferansiyal pik sistolik strain, <b>B)</b> Radyal pik sistolik strain, <b>C)</b> Global longitudinal sistolik strain | <b>30</b>           |
| <b>4.1.</b> BNP <140 pg/ml ve BNP ≥140 pg/ml gruplarında LTGS değerleri karşılaştırılması                                                                                                                                                                        | <b>39</b>           |
| <b>4.2.</b> BNP <140 pg/ml ve BNP ≥140 pg/ml gruplarında RGS değerleri karşılaştırılması                                                                                                                                                                         | <b>39</b>           |
| <b>4.3.</b> BNP <140 pg/ml ve BNP ≥140 pg/ml gruplarında SGS değerleri karşılaştırılması                                                                                                                                                                         | <b>40</b>           |

| <b><u>Sekil</u></b> |                                                                                     | <b><u>Sayfa</u></b> |
|---------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| <b>4.4.</b>         | BNP <140 pg/ml ve BNP $\geq$ 140 pg/ml gruplarında RV değerleri karşılaştırılması   | <b>40</b>           |
| <b>4.5.</b>         | BNP <140 pg/ml ve BNP $\geq$ 140 pg/ml gruplarında EROA değerleri karşılaştırılması | <b>40</b>           |
| <b>4.6.</b>         | BNP <140 pg/ml ve BNP $\geq$ 140 pg/ml gruplarında RF değerleri karşılaştırılması   | <b>40</b>           |
| <b>4.7.</b>         | LTGS ve PRO-BNP arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi                              | <b>41</b>           |
| <b>4.8.</b>         | EROA ve RV arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi                                   | <b>41</b>           |
| <b>4.9.</b>         | PRO-BNP ve RV arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi                                | <b>41</b>           |
| <b>4.10.</b>        | LTGS için ROC eğrisi                                                                | <b>41</b>           |

## ÇİZELGELER DİZİNİ

| <b><u>Cizelge</u></b>                                                                                                                                         | <b><u>Sayfa</u></b> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| <b>2.1.</b> İki boyutlu ekokardiyografi ile belirlenen sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) ve LV çapları ve volümleri için referans ve anormal değerler | <b>13</b>           |
| <b>2.2.</b> Mitral giriş akımlarına ait normal değerler                                                                                                       | <b>17</b>           |
| <b>2.3.</b> Diyastolik dolumun sınıflandırılması                                                                                                              | <b>21</b>           |
| <b>4.1.</b> BNP <140 pg/ml ve BNP ≥140 pg/ml gruplarının demografik açıdan karşılaştırılması                                                                  | <b>37</b>           |
| <b>4.2.</b> BNP <140 pg/ml ve BNP ≥140 pg/ml gruplarının 2D EKO ölçüm değerleri                                                                               | <b>38</b>           |
| <b>4.3.</b> BNP <140 pg/ml ve BNP ≥140 pg/ml gruplarının Doppler EKO-Strain ölçüm değerleri                                                                   | <b>39</b>           |
| <b>4.4.</b> PRO-BNP ve LTGS değerlerinin birbirleri ve MİT-E, EROA, RV değerleri ile ilişkisinin değerlendirilmesi                                            | <b>41</b>           |

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Mitral kapak ve aparatusu, anulus, ön ve arka yapraklar, korda tendinea ve papiller kaslardan oluşur. Bu yapılardan herhangi birinde meydana gelen bozukluk mitral yetersizliğine (MY) neden olur. Bunların sonucu olarak, MY'nin major kompensatuar mekanizması sol ventrikülde egzantrik hipertrofidir (1).

Orta-ileri ve ileri mitral yetersizliğinde sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu gelişmeden önceki dönem sol ventriküler volüm yüklenmesi paterninin izlendiği dönemdir. Bu dönemde ventrikül dilate, ancak hiperkinetiktir. Sol ventrikül diyastol sonu çapı artmışken, sistol sonu çapı normaldir. Volüm yüklenme paterni uzun süre devam ederse sistol sonu çapı da artar ve sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu gelişir.

Mitral yetersizliğinde sistolde sol atriya geri kaçan volüm sebebiyle sistolik duvar gerilimi azalır ve ejeksiyon yüksek ölçülür. Bu da sol ventrikül sistolik fonksiyonunun hatalı olarak daha iyi yorumlanmasına yol açar.

Cerrahi zamanlamada ejeksiyon fraksiyonunun düşmesini beklemek doğru değildir. Postoperatif dönemde mitral kapak değişimi nedeni ile düşük rezistan yolunun kapanması ve ard-yükün artması ejeksiyon fraksiyonunun düşmesine neden olur.

Ekokardiyografi; MY'nin sebebini, şiddetini ve sol ventrikül sistolik fonksiyonlarını değerlendirmede kullanılan standart metoddur. Ancak erken sol ventrikül fonksiyon bozukluğunun tayinindeki güçlükler, yetersizlik şiddetinin doğru olarak belirlenmesi veya erken kardiyak semptomların tanınmasındaki güçlükler mitral kapak cerrahisi için optimal zamanın belirlenmesini güçleştirmektedir (2,3).

Renkli doppler miyokardiyal görüntüleme tekniğinden türetilen strain ve strain rate ölçümleri bölgesel deformasyonu değerlendirdikleri için geleneksel ekokardiyografik yöntemlerin alternatifidir. Strain (S) nesnede meydana gelen boyutsal deformasyon yüzdesini, StrainRate (SR) ise deformasyonun hızını ifade eder. S ve SR pasif miyokardiyal hareketten çok az etkilenmektedir ve normal şahıslarda sol ventrikül boyunca segmentler arasında farklılıklar göstermemektedir (4,5).

Humoral faktörlerden BNP, ventriküllerden volüm ve basınç yüküne karşı salınır. MY volüm fazlalığına, LA genişlemesine, LV yeniden şekillenmesine yol açar ve BNP

aktivasyonunu uyarır. Yapılan çalışmalardaki çok değişkenli lineer regresyon analizlerinde yüksek BNP düzeylerinin MY'nin sonuçları (septomlar, LVESV, LA volüm, AF, sPAB) ile bağımsız olarak ilişkili olduğu bulunmuştur.

Konservatif tedavi almakta olan organik MY'li hastalarda BNP aktivasyonu kötü klinik sonuçlar için uyarıcı bir markerdir. Yüksek BNP düzeyleri yüksek mortalite oranları ile bağımsız olarak ilişkili bulunmuştur (6).

Deneysel ve klinik veriler sol ventrikül fonksiyonları korunmuş hastalarda yüksek BNP seviyelerinin subklinik ventriküler fonksiyon bozukluğunu yansıttığını göstermiştir. BNP düzeylerinin asemptomatik ciddi MY'li hastalarda erken/zamanında cerrahiden fayda görecek hastaları belirlemede risk sınıflamasında kullanılabileceği gösterilmiştir (6,7).

Çalışmamızda, asemptomatik orta ve ileri derece organik mitral yetmezlikli hastalarda kantitatif yöntemlerle hesaplanan mitral yetmezliği ciddiyeti ile sol ventrikül mekanik fonksiyonları arasındaki ilişkinin Strain Ekokardiyografi ve serum pro-BNP düzeyi aracılığıyla tespit edilmesi ve bu parametrelerin günlük pratikte hastaların cerrahi zamanlamasına karar verilmesinde kullanılabilişliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

Bu aşamada mitral yetmezlikli hastalarda prognozla ve yetmezlik ciddiyeti ile doğrudan ilişkili olduğu önceki çalışmalarda kanıtlanmış olan serum pro-BNP düzeyini referans olarak kabul ederek yetmezlik ciddiyetini kantitatif olarak değerlendiren ekokardiyografik parametrelerin hangisinin bize daha doğru sonuç verdiğini ve yine bu parametrelerden hangisinin sol ventrikül subklinik sistolik fonksiyon bozukluğu ile ilişkisi net olarak kanıtlanmış olan GLS ve BNP ile ilişkili olduğunu bulmayı hedefledik. Sonuçta asemptomatik mitral yetmezlikli hastalar arasından erken cerrahiden fayda görecek olan yüksek riskli hasta grubunu oluşturmada bize yol gösterebilecek bazı parametreleri bulmayı amaçladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

Mitral yetersizliği, mitral kapağın tam kapanmayıp sistolde bir miktar kanın sol ventrikülden sol atriya geri kaçması olarak tanımlanır. Gelişmiş ülkelerde mitral yetmezliği nedeni olarak, mitral kapak prolapsusu, dejeneratif veya iskemik nedenler ön planda iken geri kalmış ülkelerde en sık neden romatizmal ateştir (8,9).

Mitral kapak tam kapanmadığı için sistolde sol ventriküldeki kanın bir kısmı sol atriya kaçır. Sol ventrikül, sol atriya kaçan kan miktarına göre artan diyastolik kan hacminin hepsini sistolde boşaltmaya çalışır. Sol atriya'dan sol ventriküle dönen fazla miktardaki kan nedeni ile sol ventrikül genişler. İleri MY'li olgularda tedavi edilmediği takdirde artan volüm yükü nedeniyle belli bir süre sonra sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu gelişmektedir. Hastalığın zamanında tanı ve tedavisi, çoğu hastada yaşam kalitesi ve süresini normale döndürebilir (10,11).

### 2.1. Mitral Kapağın Fonksiyonel Anatomisi

**Mitral kapak kompleksi:** Anulus, ön ve arka yaprakçıklar, korda tendinea ve papiller kasların bileşiminden oluşur. Bunların herhangi birindeki yapısal anormallik MY'ye neden olur. Mitral kapağın normal fonksiyonunu yerine getirebilmesi için bu yapıların birbirleriyle uyumlu olması yanında sol atriya ve ventrikülün büyüklük ve fonksiyonlarının da normal olması gerekir. Mitral kapak, kalpte oblik olarak yerleşmiş olup aort kapağı ile yakın bir ilişkisi vardır. Aynı zamanda sol ventrikül çıkış yolunu oluşturan yapılardan biridir (12,13).

**Mitral kapak yaprakçıkları:** Belirgin olarak farklı şekil ve çevresel uzunlukları olan anteriyor ve posteriyor olmak üzere iki yaprakçıktan oluşur. Anteriyor yaprakçık, fibröz devamlılığı olan yaprakçık olup anulus çevresinin üçte birini kaplar. Posteriyor yaprakçık ise uzun ve dar olup, anulus çevresinin kalan kısmı boyunca uzanır. Anteriyor yaprakçık bir perde gibi sol ventrikül giriş ve çıkış yollarını birbirinden ayırır. Kapak kapandığı zaman her iki kapakçığın alanı yaklaşık birbirine eşittir ve kapanma hattı kommissür olarak adlandırılır (13).

**Korda tendinea:** Papiller kasların apekslerinden çıkan kordalar hem anteriyor, hem de posteriyor kapakçıklara bağlanır (14). Triküspid kapağın tersine mitral kapak interventriküller septumdan korda almaz. Korda tendinea primer, sekonder ve tersiyer

olarak sınıflandırılır. Primer ve sekonder kordalardaki rüptür şiddetli MY'ye neden olurken, tersiyer kordalardaki rüptür hafif MY'ye neden olur (15,16,17).

**Papiller kaslar ve sol ventrikül duvarı:** Papiller kaslar bitişik sol ventrikül miyokardı ile fonksiyonel bir birim oluşturur. Sol ventrikülün büyüklük ve şeklindeki değişiklikler, papiller kasları etkileyerek kapak fonksiyonunu bozabilir. Atriyal yönden bakılınca anterolateral ve posteromediyal pozisyonlarda iki grup papiller kas gözlenir. Anterolateral papiller kas çoğu zaman tek olup posteromediyalden daha büyüktür ve sol koroner dolaşımın hem diyagonal hem de sirkumfleks arter dalından çift taraflı beslenir. Posteromediyal papiller kas ise dominant koroner arterin bir dalı olan posteriyor inen arterden beslenir. Bu nedenle posteromediyal papiller kas iskemi veya infarktüse daha sıklıkla maruz kalır (12,16).

**Anulus:** Normal bir yetişkinde mitral anulusun çevresi 10 cm civarındadır. Bu yapı yumuşak ve esnek yapıda olup sistol sırasında sol ventrikülün kasılması ile anulusun daralarak mitral kapağın kapanmasına katkıda bulunur. Sol ventrikül de dilatasyon yapan nedenler mitral anulusu da genişleterek MY'ye neden olurlar (12,18).

## 2.2. Mitral Yetersizliğin Patofizyolojisi

Mitral yaprakçıkların tam olarak kapanamaması, sistol sırasında MY'ye yol açan bir orifis oluşturur. Bu orifis, fonksiyonel olarak aort kapağına paralel olduğu için MY bulunan hastalarda ventrikül boşalmasına direnç azalır (12). Kaçak hacmin neredeyse %50'si aort kapağı açılmadan önce sol atriya atılır. Kaçak hacminin zamanlamasını, MY'nin nedenine bağlı olarak farklılıklar gösteren kaçak orifisindeki dinamik değişiklikler belirler. Kaçak hacim miktarı; kaçak orifis alanı, sol ventrikül ile sol atriya arasındaki basınç gradiyenti ve kaçığın süresine bağlıdır (19).

Sol ventrikül ile sol atriya arasındaki basınç gradiyenti ise sistemik vasküler dirence bağlıdır. MY'nin derecesi sabit değildir. Sol ventrikül kasılmasının azalması ön ve arka yükün artışı kaçak hacmini artırır. Sistemik vasküler direncin ve sol ventrikül dolum basıncının ilaç tedavisi ile azaltılması, kaçak hacmini azaltır. Hangi sebebe bağlı olursa olsun, sol ventrikül genişlemesi MY'yi artırır (12).

Kronik MY'de, sistolde sol atriya kaçan kan volümü, sol atriya ve sol ventrikül genişlemesinin derecesini belirler. Sol ventrikül, kronik volüm yüklenmesine dilatasyonla cevap verir. Bu dilatasyon sol ventrikül duvar kalınlığında artış ile

birliktedir. MY'de sol ventrikül diyastolik volümü, sol ventrikülün sistolik atım volümü ve bir önceki sistolde sol atriya kaçan kan volümlerinin toplamına eşittir (16,17,20).

### **2.2.1. Sol ventrikülün kompensasyonu**

Mitral yetersizliği sol ventrikülün genişlemesine yol açar. Sol ventrikül diyastol sonu hacmi, duvar gerilimi artar ve sol ventrikül küreselleşir. Sistol sonu hacmin artmasına rağmen sistol sonu duvar gerilimi genellikle normaldir. Sol ventrikül diyastol sonu hacminin ve mitral anulus çapının artması MY'ni arttıran kısır bir döngü meydana getirir. Tüm bunların sonucu olarak, MY'nin majör kompensatuar mekanizması sol ventrikülde ekzantrik hipertrofidir. Eksantrik hipertrofide çap arttığı zaman stresin normal kalabilmesi için duvar kalınlığının artması gerekir. MY'de meydana gelen sol ventrikül geometrisindeki değişiklikler, bir yandan adaptasyonu sağlarken diğer yandan bozmaktadır. Çap artışı sol ventrikülün hacim-pompa yeteneğini artırırken; çap/kalınlık oranının artışı hem sistolik, hem de diyastolik duvar stresini arttırmaktadır. Sonuçta, sol ventrikül diyastolik basınç-hacim eğrisinde sağa doğru kayma meydana gelmektedir. Şiddetli primer MY bulunan hastaların çoğunda kompensasyon yıllarca devam eder. Fakat uzun süreli hemodinamik yüklenme, zamanla miyokardiyal dekompansemana yol açar. Sistol sonu hacim ve ard yük artarken ejeksiyon fraksiyonu ve atım hacmi azalır. Sol ventrikül fonksiyon bozukluğu, MY'nin sık görülen bir komplikasyonu olup kötü prognoz göstergesidir (12,16).

Basit olarak end sistolik volüm veya çapının ölçülmesi mitral kapak cerrahisi açısından önemli bir göstergesidir. Sistol sonu çap ortalama 45mm nin altında olduğunda sonuç mükemmel iken bu değerin üstündeki değerler bozulmuş postoperatif ejeksiyon fraksiyonu (EF) ile ilişkilidir (21).

### **2.2.2. Sol atriyaunun kompensasyonu**

Sol atriyaunun kompliyansı, şiddetli MY bulunan hastaların klinik ve hemodinamik durumunun önemli bir belirleyicisidir. Şiddetli MY bulunanlarda sol atriyaunun kompliyansı belirgin olarak artmış, orta derecede artmış veya azalmış olabilir. Belirgin artmış kompliyans uzun süre ileri MY'ne maruz kalmış hastalarda gözlenir. İleri derecede büyümüş sol atriyaunun mevcuttur. Orta derecede artmış kompliyans en sık görülen tiptir. Değişik büyüklükte sol atriyaunun çapı vardır. Azalmış kompliyans ise

akut ileri MY'lilerde gözlenir. Sol atriyum çapı hafifçe artmıştır. Pulmoner konjesyon belirgindir (12,16).

## **2.3. Mitral Yetersizliğinin Ekokardiyografik Olarak Değerlendirme Yöntemleri**

### **2.3.1. Kalitatif yöntemler**

#### **2.3.1.1. CW Doppler ile kalitatif değerlendirme**

CW Doppler sinyal yoğunluğuna bakılarak MY'nin derecesi hakkında bilgi edinilebilmektedir. Buna göre; ileri MY'li hastalarda Cw Doppler trasesinde antegrad akıma eşit, yoğun tam spektral boyama görülür (22,23).

#### **2.3.1.2. Pulmoner venöz akımın değerlendirilmesi**

Pulmoner venlere pulsewave (PW) Doppler yerleştirilerek venöz akım eğrisi tespit edilebilir. Normal pulmoner venöz akım, sistolik antegrad (PVs1-PVs2), diyastolik antegrad (PVd) ve ters yönde atriyal dalga (Pva) olmak üzere üç dalgadan oluşur (22,24). Eğer diyastolik fonksiyon bozukluğu yoksa, diyastolik antegrad dalga sistolik antegrad dalgadan daha büyüktür. Ciddi MY'de, yetersizlik jetinin uzunluğu arttığı için kanın pulmoner venlere geri akımı olacaktır. Atriyal fibrilasyon ve sol atriyum basıncını arttıran ilave bir durumun, sistolik akımı azaltarak pulmoner venöz paterni etkileyebilmesi, bu metodun eksikliği olarak kabul edilebilir.

Pulmoner venöz akım trasesinde sistolik geri akımın olması şiddetli MY için spesifik fakat duyarlılığı az olan bir bulgudur (24). Bu nedenle, pulmoner venöz akım değerlendirilmesi MY'nin derecelendirilmesinde diğer parametrelere yardımcı bir yöntem olarak kullanılabilir (16,22).

#### **2.3.1.3. Mitral akım E dalgası amplitüdündeki artmanın değerlendirilmesi**

Ciddi MY'de sistol süresince sol atriya geçen yetersizlik akım volümü yüksek olduğu için sol atriyum basıncı artar ve aynı zamanda diyastolde sol ventriküle geçen kan volümü ve akım hızı arttığı için E dalgası amplitüdünde artış meydana gelir (22,24).

Mitral yetersizliğinde erken doluş hızı (E dalgası) dominanttır. Mitral darlığı olmayan şiddetli MY'de E dalgası, geç doluş (A dalgası) hızından daha büyüktür. Bu nedenle MY hastalarında A dalgasının dominant olması, şiddetli MY'ni ekarte ettirir.

Eğer sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu  $>40\%$  ve ek bir kapak hastalığı yoksa, E dalga velositesinin  $>1.2$  m/sn olması önemli MY lehinedir (16,22,23).

#### **2.3.1.4. Sol atriyum çapının değerlendirilmesi**

2-boyutlu ekokardiyografide; sol atriyumun genişlemiş olarak görülmesi, ventrikül sistolü esnasında ileri derecede genişlemesi, interatriyal septumun sağa deviye olması ve geniş sol atriyumda spontan ekokontrast görülmesi, MY derecesinin ciddi olduğunu düşündürür (24).

#### **2.3.1.5. Sol ventrikül çapları ve sistolik fonksiyonlarının değerlendirilmesi**

Sol ventrikül çapları ve sistolik fonksiyonlarının değerlendirilmesi MY'nin derecelendirilmesinde fikir verirken özellikle operasyon zamanlaması için oldukça önemlidir. Orta – ileri ve ileri MY de sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu gelişmeden önceki dönem sol ventrikül volüm yüklenmesinin izlendiği dönemdir. Bu dönemde ventrikül dilate ancak hiperkinetiktir. Sol ventrikül diyastol sonu çapı artmışken sistol sonu çapı normaldir. Volüm yüklenmesi uzun süre devam ederse sol ventrikül sistol sonu çapı da artacak ve sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu gelişecektir. Bu yüzden MY takibinde sistol sonu çap, sol ventrikül fonksiyon bozukluğunu göstermede diyastol sonu çaptan daha duyarlı ve değerlidir (24).

Ciddi MY ile birlikte normal ventrikül fonksiyonları ( $EF > 60\%$ ) ve normal sol ventrikül sistol sonu çapı olan ( $<40$  mm) olan hastalar yıllık seri değerlendirmeler ile medikal olarak takip edilebilirken, sol ventrikül fonksiyon bozukluğu olan hastalar ( $EF < 60\%$ ) ve sistol sonu çapı artmış ( $>45$  mm) olan hastalar operasyon açısından değerlendirilmelidir (22).

### **2.4. Semikantitatif Değerlendirme Yöntemleri**

#### **2.4.1. Haritalama yöntemi**

Bu yöntem PW akım haritalaması ve renkli Doppler akım haritalaması ile uygulanabilmektedir. Ancak pratikte çok kullanılmayan yöntemlerdir (23,25).

#### **2.4.2. Regürjitan jet uzunluğu**

Renkli Doppler ile tespit edilen MY jet uzunluğunun ölçümüne dayalı bir yöntemdir. MY jetinin en uç noktası ile mitral yaprakçıklar arasındaki mesafe ölçülür.

Jetin santral veya egzantrik oluşu kalp hızı, sistemik basınç, pulmoner akım ve cihaz ayarları gibi birçok faktörden etkilenmektedir (22,26).

#### **2.4.3. Mitral yetersizliği jet alanı**

Yöntem esas olarak yetersizlik volümünün planimetrik olarak ölçümüdür. Santral jetlerde yetersizlik volümü ile yetersizlik jet alanı iyi korele iken, egzantrik jetlerde ilişki çok iyi korele değildir. Bu yüzden ekzantrik jetlerin ciddiyetinin saptanmasında, MY jet alanı yöntemi iyi bir yöntem olmayıp diğer yöntemlerle beraber değerlendirilmelidir (25,27).

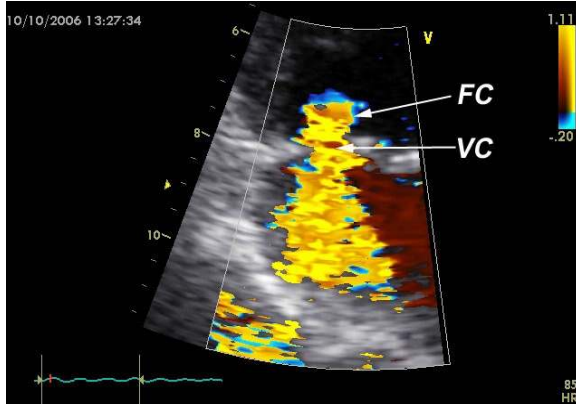
#### **2.4.4. Mitral yetersizliği jet alan / sol atriyal alan tayini**

Renkli Doppler inceleme ile elde edilen MY jet alanının iki boyutlu ekokardiyografide planimetrik olarak ölçülen sol atriyum alanına oranlamasına dayanır. Bu yöntem anjiyografi ile iyi koreledir. Gerçeğe en yakın sonucu almak için hem mitral yetersizliği jet alanı hem sol atriyum alanı birden fazla planda hesaplanmalı ve en yüksek değerlerin ortalaması alınmalıdır. Çıkan alan  $< \%20$  ise MY hafif,  $> \%40$  ise MY ileri olarak değerlendirilir (22).

#### **2.4.5. Vena kontrakta**

Vena kontrakta mitral yetersizlik jetinin en dar olduğu noktadaki genişliği veya boynudur. Teorik olarak bu bölgenin kesitsel alanı efektif yetersizlik orifis alanına eşdeğerdir. Vena kontrakta ölçümünün volüm akım hızından ve göreceli olarak cihaz ayarlarından etkilenmemesi en önemli avantajlarıdır (24).

Vena kontrakta  $< 0,3$  cm genellikle hafif MY'yi gösterirken,  $0,6 - 0,8$  cm arası şiddetli MY için sınır değerlerdir. Vena kontrakta, efektif regürjitan orifis alanı ve regürjitan volüm arasında önemli bir klinik korelasyon vardır. Öyle ki; vena kontrakta genişliği  $0,5$  cm üzerinde olduğu zaman regürjitan volüm  $60$  cc üzerinde, efektif regürjitan orifis alanı ise  $0,4$  cm<sup>2</sup> üzerinde bulunmuştur. Semikantitatif yöntemlerin MY derecelendirilmesinde sık olarak kullanılmasına rağmen ileri MY tanısını koymada kantitatif yöntemlere ihtiyaç vardır (28,29,30).



**Şekil 2.1.** FC alanı ve VC'nin TTE görüntüsü.

## 2.5. Kantitatif Değerlendirme Yöntemleri

### 2.5.1. Volümetrik yöntem

Önemli aort yetersizliği yokluğunda mitral akım hacmi ile sol ventrikül çıkış yolu atım hacmi arasındaki fark yetersizlik volümünü verecektir. Buna göre;

Mitral yetersizlik volümü (MYV):(mitral akım volümü)-(sol ventrikül çıkış yolu volümü)= Mitral (annulusd<sup>2</sup>•x0,785xVTI)-LVOT(d<sup>2</sup>•x0,785xVTI).

(d=çap, VTI=velosite time integrali, LVOT=sol ventrikül çıkış yolu). Mitral Regfüjitan Fraksiyonu (MRF):  $MRF = \frac{MRV}{\text{mitral atım volüm}} \times 100(\%)$

Efektif Regürjitan Orifis Area (EROA):  $EROA = \frac{MRV}{MY}$  akım VTI şeklinde hesaplanabilir (22,24).

### 2.5.2. Proximal Isovelocity Surface Area (PISA)

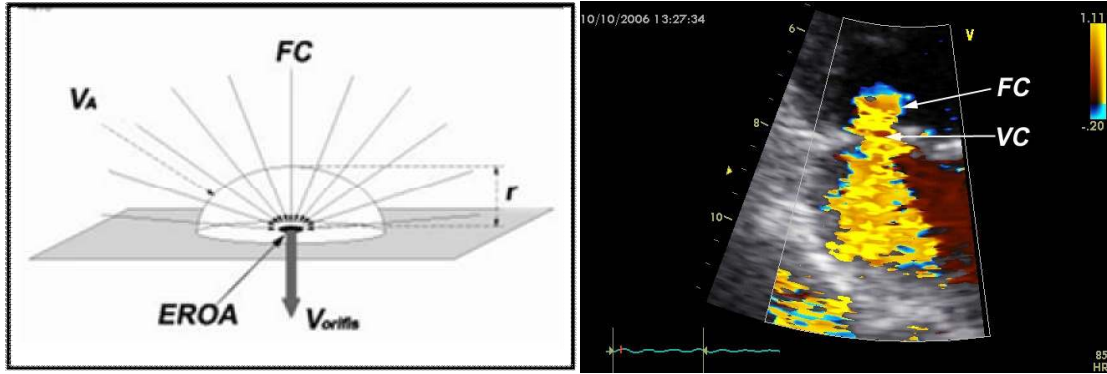
PISA yönteminin temeli akımların korunması ve devamlılık eşitliği ilkelerine dayanır. Yetersizlik orifisinden geçen kan akımının miktarı PISA yöntemi ile tahmin edilebilir. Yetersizlik volümünün değerlendirilmesi için de bu yöntem kullanılabilir. Bu yöntemin esası orifis proksimalindeki akım şeklinin incelenmesidir.

Kapak düzleminin proksimalindeki akımda gelişen akselerasyon, regürjitan orifisteki yüksek velosite jetine sebep olur. Akım regürjitan orifise hemisferler halinde yaklaştığı için bu hemisferler içindeki akım miktarı hemisferin alanı ve kan akımı velositesinin çarpımı olarak hesaplanabilir. Hemisferin içindeki kan akımı velositesi renkli doppler inceleme ile aliasing oluşturduğu hız olarak tanımlanır (22,24).

### 2.5.3. PISA yöntemi uygulanırken dikkat edilecek hususlar

1. Regürjitan orifisi gösteren optimal görüntü seçilmeli (apikal 4 veya 2 boşluk), akıma paralel girilmeli, büyütme modu kullanılmalıdır.
2. Akım yaklaşma bölgesi çok iyi gösterilmelidir.
3. Renkli Doppler aliasing velositesi 20-40 cm/sn arasında bir değere alınmalıdır, bu değerlerde PISA daha net görünmekte olup, hemisferik bir şekil almaktadır.
4. En ideal görüntü elde edildiğinde PISA radius mid sistolde ölçülür.
5. MY velosite ve VTI değerleri hesaplanır.
6. EROA, RV gibi değerler elde edilen parametrelerden hesaplanır (24).

PISA yöntemi genel olarak güvenilir bir yöntem olmakla beraber, santral jetlerde eksantrik jetlere göre ve sirküler orifislerde ellipsoid olanlara göre doğruluk oranı daha yüksektir. Ayrıca, regürjitan orifis büyüklüğü değişik hemodinamik faktörlere bağlı olarak sikluslar arasında değişikliğe uğrayacağından ölçüm yapılırken birkaç siklus kaydı yapıp taranarak ilgili bölgenin büyütüldüğü kayıttan ölçüm yapılmalıdır (26,31).



Şekil 2.2. FC alanı ve VC'nin TTE görüntüsü.

### 2.6. Transözefagial Ekokardiyografi (TÖE)

Kalp kapakları arasında en çok TÖE ile değerlendirme gereksinimi olan kapak mitral kapaktır. Sıklıkla Transtorasik Ekokardiyografi ile yeterince değerlendirilemeyen durumlarda TÖE kullanılmaktadır. Özellikle MY'nin altta yatan mekanizmasının değerlendirilmesinde (korda rüptürü, infektif endokardite bağlı tutulum ve papiller kas rüptürü) ve mitral kapak cerrahisinin planlanmasında faydalıdır. MY'nin

derecelenmesinde kullanılan tüm parametreler TÖE ile de değerlendirilebilir. Özellikle vena kontrakta ve PISA'nın elde edilmesi daha kolay ve doğruluğu daha fazladır. Ayrıca TÖE ile tüm pulmoner venlerin değerlendirilmesi de genellikle mümkün olmaktadır (16,24).

## **2.7. İleri Mitral Yetersizliği Kriterleri**

### **2.7.1. Kesin kriterler**

1. 2 Boyutlu Eko Bulguları: Sallanan yaprakçık, papiller kas rüptürü
2. EROA  $>40 \text{ mm}^2$
3. Regürjitan volüm  $>60 \text{ ml}$
4. Regürjitan fraksiyonu  $>55\%$
5. Pulmoner venlerde sistolik geri akım
6. Eksantrik jetler sol atriyum posteriyor duvarına yöneliyorsa (yüksek aliasing velosite ile birlikte)
7. Vena kontrakta genişliği  $> 0,7 \text{ cm}$
8. PISA radius  $>1 \text{ cm}$  ve holosistolik ise (b 23,30,31)

Pratik olarak PISA radius  $1 \text{ cm}$  üzerinde ise EROA  $> 35 \text{ mm}^2$  dir.

### **2.7.2. Destekleyen kriterler**

1. MRJA/LAA  $>40\%$
2. Eksantrik jet posteriyor atriyal duvardan dolaniyorsa
3. Yüksek E velosite (dogal kapak için  $>1,5$ ; protez kapak için  $>2$ )
4. Sol ventrikül diyastol sonu çapı  $>70 \text{ mm}$
5. Sol atriyum çapı  $>5,5 \text{ cm}$
6. Kısalmış sol ventrikül ejeksiyon zamanı
7. MY velositesi  $4 \text{ m/sn}$  altına inmiş ve asimetrik spektral şekil almışsa
8. Diyastolik fonksiyon bozukluğu yok ve IVRT  $<60 \text{ ms}$
9. Sol ventrikül yüklenme paterni
10. MY jet alanı  $>10 \text{ cm}^2$
11. Mitral kapak çadırlaşma alanı  $> 6 \text{ cm}^2$  (fonksiyonel MY için) (22,24,32)

## **2.8. Kardiyak Kateterizasyon**

Kardiyak kateterizasyon, klinik ile noninvazif bulgular arasında çelişki olduğu durumlarda gereklidir. Ayrıca kateterizasyon cerrahi planlanan hastaların operasyon öncesi koroner arter hastalığının şiddetini belirleme ve noninvazif testlerden sonra hala MY'nin şiddeti hakkında şüphe mevcut ise yapılır. MY olan hastalarda koroner arter hastalığı risk faktörleri (ileri yaş, hipertansiyon, hiperlipidemi) olan veya MY'nin orijini iskemik kökenli olduğu şüphesi varsa cerrahi öncesi koroner anjiyografi yapılmalıdır (16,33).

## **2.9. Sol Ventrikülün Sistolik Ve Diyastolik Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi**

### **2.9.1. M-Mod ekokardiyografi**

M-Mod ile sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, sol ventrikül kitle indeksi fraksiyonel kısalma, rölatif duvar kalınlaşması, değerlendirilmesi:

Birçok klinikte sol ventrikül sistolik fonksiyonlarını değerlendirmek amacıyla kullanılan güvenilir bir yöntemdir (34,35).

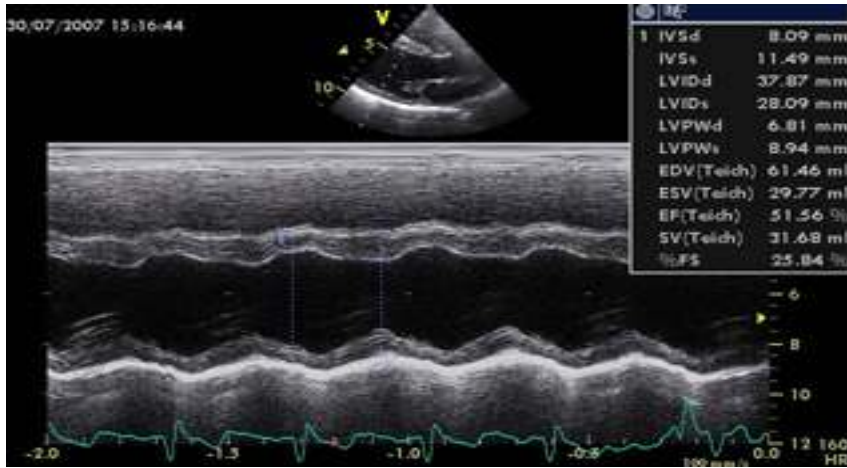
Parasternal uzun akstan yapılan M-mod ekokardiyografik inceleme ile diyastolik ve sistolik interventriküler septum, posterior duvar, LV çapları ölçülebilir. Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti'nin (AEC) önerisiyle, M-mod ekokardiyografi göstergesi, LV'yi mitral kapak uçları hizasında kesmeli, ölçümler bu alınan kesitlerden yapılmalıdır (36) (Şekil 2.3).

#### **2.9.1.1. LV M-mod ejeksiyon fraksiyonu (36)**

$$LVEF = [(diastol sonu \text{ çap}^2 - sistol sonu \text{ çap}^2) / diastol sonu \text{ çap}^2] \times 100 (\%)$$

#### **2.9.1.2. LV fraksiyonel kısalma (36)**

$$FFS = [(diastol sonu \text{ çap} - sistol sonu \text{ çap}) / diastol sonu \text{ çap}] \times 100 (\%)$$



Şekil 2.3. M-Mod sol ventrikül çapları ve ejeksiyon fraksiyonu.

Çizelge 2.1’de LVEF için referans değerler verilmiştir.

**Çizelge 2.1.** İki boyutlu ekokardiyografi ile belirlenen sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) ve LV çapları ve volümleri için referans ve anormal değerler (36).

|           | Kadın             |                  |                 |                  | Erkek             |                  |                 |                  |
|-----------|-------------------|------------------|-----------------|------------------|-------------------|------------------|-----------------|------------------|
|           | Referans<br>Değer | Hafif<br>Anormal | Orta<br>Anormal | Ciddi<br>Anormal | Referans<br>Değer | Hafif<br>Anormal | Orta<br>Anormal | Ciddi<br>Anormal |
| 2DLVEF %  | >55               | 45-54            | 30-44           | <30              | >55               | 45-54            | 30-44           | <30              |
| LVDD (cm) | 3,9-5,3           | 5,4-5,7          | 5,8-6,1         | >6,2             | 4,2-5,9           | 6,0-6,3          | 6,4-6,8         | >6,9             |
| LVDV (ml) | 56-104            | 105-117          | 118-130         | >131             | 67-155            | 156-178          | 179-201         | >201             |
| LVSV (ml) | 19-49             | 50-59            | 60-69           | >70              | 22-58             | 59-70            | 71-82           | >83              |

**Kısaltmalar:** LVEF; sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, LVDD; sol ventrikül diyastol sonu çap, LVDV; sol ventrikül diyastol sonu hacmi, LVSV; sol ventrikül sistol sonu hacmi.

### 2.9.1.3. Sol ventrikül kitlesinin hesaplanması

Septal ve posterior duvar kalınlıklarının M-mod ile ölçümü ve sol ventrikül iç çap değerlerine dayanmaktadır. Fakat ventriküler şekil bozukluğu olduğu durumlarda bu hesaplama hatalı sonuç verebilmektedir. Sol ventrikülü küre olarak kabul eden Cubed (Teicholz) formülü aracılığıyla sol ventrikül kitlesi hesaplanabilir. Bu formül sol ventrikülün hacmini vermektedir. Miyokardiyal kasın özgül ağırlığı ile çarpılarak tahmini sol ventrikül kitlesi hesaplanabilir (37).

### **Cubed formülü**

Sol ventrikül kitlesi: (interventriküler septum kalınlığı +sol ventrikül iç çapı+posterior duvar kalınlığı)<sup>3</sup>-sol ventrikül iç çapı<sup>3</sup> (37).

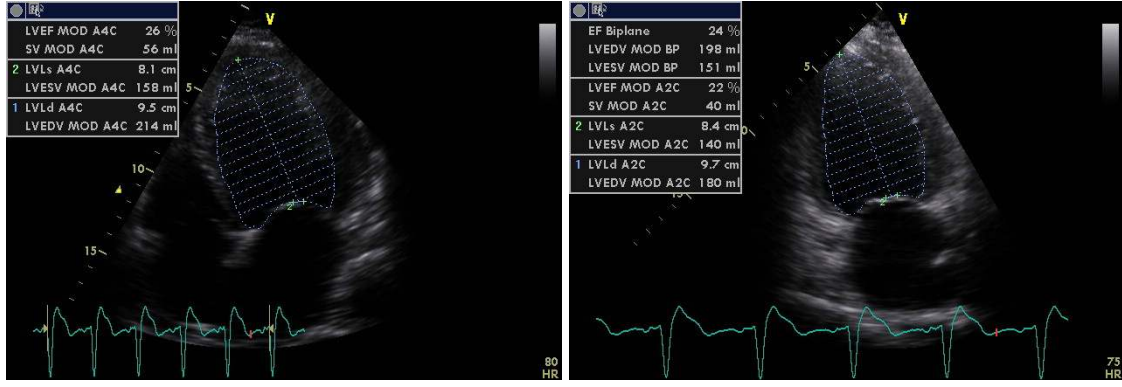
### **Amerikan Ekokardiyografi Cemiyetinin önerdiği formül**

$0,8 \times \{1,04 \times \{(\text{interventriküler septum kalınlığı} + \text{sol ventrikül iç çapı} + \text{posterior duvar kalınlığı})^3 - \text{sol ventrikül iç çapı}^3\} + 0,6 \text{ gr}$

Sol ventrikül hipertrofisi tanımı: Sol ventrikül kitle indeksi (LVMI) erkeklerde > 115 g/m<sup>2</sup>, kadınlarda > 95 g/m<sup>2</sup> olarak kabul edilmiştir. İki boyutlu ekokardiyografide bir diğer yöntem ventrikülün şeklini kurşun olarak kabul eden yöntemdir. Ventrikülün endokardiyal ve epikardiyal sınırlarının belirlenerek alan farkının hesaplanması ile sol ventrikül kitlesi elde edilebilir. Son zamanlarda sınırlı sayıda çalışmalar üç boyutlu kitle hesabının anatomik ve manyetik rezonans gibi standart yöntemlerle mükemmel ilişkisi olduğunu göstermiştir (36).

### **2.9.2. Bi-Plan Simpson yöntemi ile volüm ve LVEF tayini**

Ventriküler distorsiyonda sol ventrikül sistolik fonksiyonlarını değerlendirmede daha yararlıdır. Volümetrik ölçümler, apikal 2 ve 4 boşluk görüntülerden endokardiyal sınırların belirlenmesini gerektirir. Bu yöntemde LV eşit uzunlukta olan silindirlere bölünür ve oluşturulan silindirlerin volümleri hesaplanır. Bu volümlerin toplamı LV hacmini verir (Şekil 2.4). Daha net ölçümler için endokardiyal sınırların tam olarak görüntülenmesi gerekir. AEC önerilerine göre, ölçümde LV bazal sınırı olarak apikal 4 boşlukta mitral kapağın lateral ve septal duvarlara bağlanma yerlerini birleştiren çizgi ve apikal 2 boşlukta ise anterior ve inferior duvarla bağlanma yerlerini birleştiren çizgi belirlenmelidir. Diyastol sonu ve sistol sonunda her iki apikal pencerede ölçümler tamamlandıktan sonra LV hacmi tahmin edilebilir (Şekil 2.4) (36).



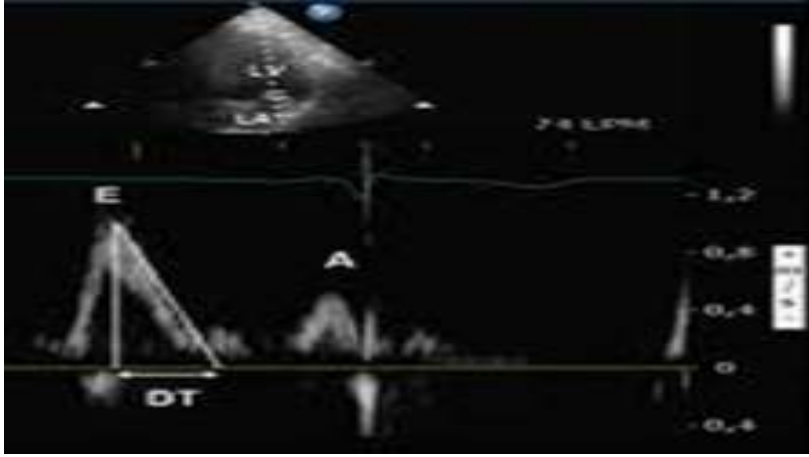
**Şekil 2.4.** Standart iki boyutlu ekokardiyografi ile sol ventrikül volümlerin ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun değerlendirilmesi; **A)** Apikal 4 pencere, **B)** Apikal 2 pencere LVEF ve Biplane LVEF.

Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti, AEC; LVEF'in saptanmasında, Simpson metodunun kullanılmasını ve lineer ölçümlerden 3 boyutlu hacim ölçümlerinin tahminini yapan M-mod LVEF tayininden vazgeçilmesini önermektedir (36).

### 2.9.3. Doppler ve doku doppler ekokardiyografi

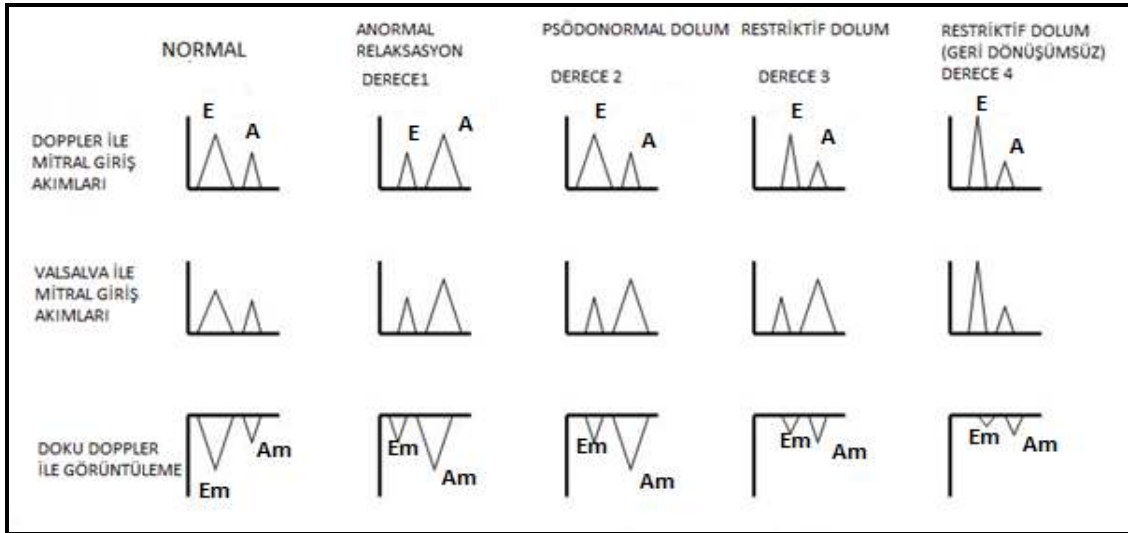
#### 2.9.3.1. Mitral giriş akımları

Diyastolik mitral akımın, nabız dalga (pulsed wave Doppler; PW) Doppler ile incelendiğinde erken diyastolde görülen hızlı doluma bağlı olarak oluşan E dalgası ve daha küçük olan geç diyastolde atriyum kasılmasına bağlı oluşan A dalgasından oluştuğu görülmüştür. Mitral giriş akımlarının değerlendirilmesi için pik E ve A hızları, E/A oranı ve mitral E akımının deselerasyon süreleri hesaplanır. Mitral giriş akımlarının PW Doppler incelemesi, apikal 4 boşlukta, PW Doppler belircinin mitral kapak uçlarının arasına, 1-3 mm örnek volüm alınacak şekilde yapılır. Mitral E akımının deselerasyon zamanı (DT), E dalgasının pik yaptığı noktadan, bazale indiği zaman aralığının ölçülmesine dayanır (Şekil 2.5). Relaksasyon kusuru olan hastalarda görülen ana sonuç, DT zamanı, LV basıncının orta ve geç diyastol dönemlerde daha yavaş azalması ve LA ve LV basınçlarının eşitlenmesi için daha uzun zaman geçmesinin sonucu olarak uzamıştır. Ancak LV kompliyansında belirgin bir azalma veya LA basıncında yükselme durumu olursa DT kısalabilir. İzovolümik relaksasyon zamanı (IVRT), aortik kapak kapanmasından, mitral kapağın açılmasına kadar olan geçen süredir. Deselerasyon zamanına paralel bir şekilde, anormal relaksasyon durumunda uzar ve hızlı relaksasyon veya artmış dolum basınçlarında ise kısalır (38).



**Şekil 2.5.** Mitral akım parametrelerinden E ve A dalgaları ve DT sürelerinin ölçümü.

Mitral giriş akımları, normal, LV relaksasyon kusuru, yalancı-normal ve restriktif akım paternleri şeklinde olabilir (39) (Şekil 2.6). Mitral E akımı, erken diyastolde LA-LV basınç gradiyentini yansıtmaktadır; ön yük ve LV relaksasyonundan etkilenir. Mitral A, geç diyastolde olan LA-LV basınç gradiyentini yansıtır; LV kompliyansı ve LA kontraktıl fonksiyonundan etkilenir. LV diyastol sonu ve/veya sistol sonu hacimlerinin, LV elastik re-coil özelliği ve/veya LV diyastolik basınçları mitral giriş akımlarını ve ilgili zaman aralıklarını etkiler (39).



**Şekil 2.6.** Artan sol ventrikül diyastol sonu basınçla, mitral giriş akım paternlerinin ve doku Doppler bulgularının değişimi.

**Kısaltmalar:** E; erken diyastolik mitral akım, A; geç diyastolik mitral akım. Em; erken diyastolik doku velositesi, Am; geç diyastolik doku velositesi.

**Çizelge 2.2.** Mitral giriş akımlarına ait normal değerler (38).

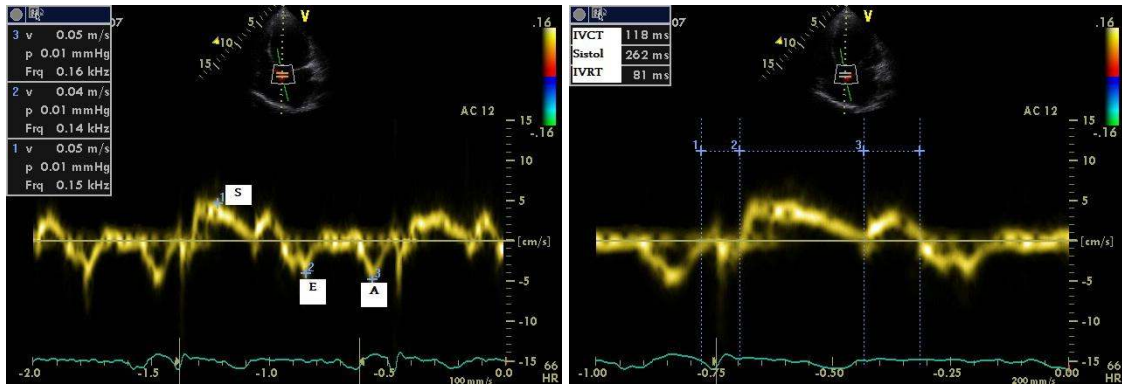
| Parametre  | Normal Değer (İnspiratuar) |
|------------|----------------------------|
| E (m/sn)   | 0,67±0,14                  |
| A (m/sn)   | 0,48±0,16                  |
| E/A        | 1,5±0,6                    |
| DT (msn)   | 195±34                     |
| IVRT (msn) | 83±16                      |

**Kısaltmalar:** E; erken diyastolik mitral giriş akımı, A; geç diyastolik mitral giriş akımı, E/A; erken diyastolik mitral giriş ve geç diyastolik mitral giriş akımlarının oranı, DT; deselerasyon zamanı, IVRT; izovolümik relaksasyon zamanı.

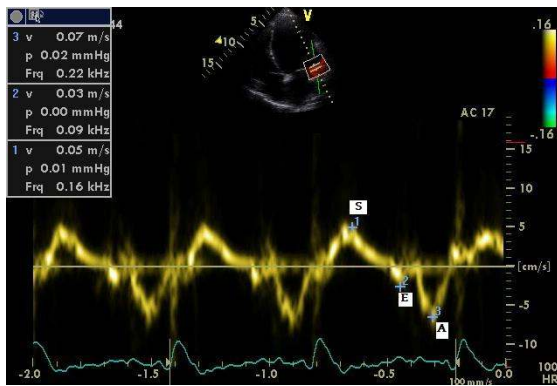
### 2.9.3.2. Mitral annuler doku doppler

Apikal 4 boşluk görüntülerde, mitral annüler longitudinal velositeler, lateral veya medial mitral annulusa 2 ila 5 mm volüm örneklenmesi yapılması ile elde edilir. Normalde oluşan 3 ana doku velositesi göze çarpmaktadır. Bunlar sistolik doku velositesi (S), erken diyastolik doku velositesi (E'), geç diyastolik doku velositesidir (A') (Şekil 2.7). İzovolümik relaksasyon ve kontraksiyon süreleri de ayrıca ölçülebilir. E' velositesi, diyastolik dolum paternlerinin tespiti ve diyastolik dolum basıncının tahmini açısından önemlidir. A' velositesi ise LA fonksiyon ile yakından ilişkilidir. E' velositesi miyokardın relaksasyonunu yansıtmaktadır. Normal kişilerde artmış ön yükü veya egzersiz ile transmitral gradiyentin artması ile artarken, azalmış miyokardiyal relaksasyonu olan kişilerde azalmıştır ve normal kişilerdeki kadar egzersiz ile artış göstermemektedir (40). Dolayısı ile E' velositesindeki azalma, diyastolik fonksiyon bozukluğunun ilk bulgusudur ve bu azalma diyastolik fonksiyon bozukluğunun bütün evrelerinde bulunmaktadır (41,42).

E' velositesi, mitral akım E velositesinin azalma durumunda bile önce olacak şekilde yaşla beraber azalmaktadır. Normal durumlarda lateral annulustan elde edilen E' velositesi medial mitral annüler velositeden daha yüksektir (normal değerler lateral için 15 cm/s, medial için 10 cm/s (38).



A) Septal annüler doku Doppler ile S, E' ve A' velositeleri ve kardiyak zaman aralıklarının hesaplanması.



B) Lateral annüler (sol panel) S', E' ve A' velositelerinin hesaplanması

**Şekil 2.7.** Doku Doppler yöntemi ile septal ve lateral mitral annüler doku velositelerinin hesaplanması.

**Kısaltmalar:** S' (Sm); mitral anüler sistolik doku velositisi, E' (Em); mitral anüler erken diyastolik doku velositisi, A' (Am); mitral anüler geç diyastolik doku velositisi.

### 2.9.3.3. Mitral E akımı ve doku Doppler ile tayin edilen E' oranı (E/E')

E' velositisi, LV relaksasyonu, sistolik fonksiyonu ve LV minimal basıncı tarafından etkilenmektedir. LV relaksasyonu ve E' velositeleri arasındaki güçlü ilişki yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Bozulmuş LV relaksasyonunda, ön yükün E' velositisi üzerinde etkisi minimal iken, normal veya artmış LV relaksasyonunun olduğu durumlarda E' velositisi artmaktadır (43,44). Dolayısıyla, kardiyak hastalığı olan kişilerde E' velositisi, LV relaksasyonunun mitral E velositisine olan etkisinin düzeltilmesi amacıyla kullanılmaktadır.

E/E' oranı LV dolum basınçlarının tahmininde kullanılmaktadır. Yapılan birçok çalışmada çeşitli hasta gruplarında E/E' oranı LV dolum basınçlarının tahmininde

kullanılmıştır. Kardiyak hastalığı olmayan kişilerde, E' velositesi, ön yük tarafından etkilenebileceği için, E/E' oranı LV dolum basıncının tahmininde kullanımından kaçınılmalıdır (45).

Yapılan çalışmalarda sistolik fonksiyon bozukluğu olan kişilerde, medial E/E' oranının 20'nin üstünde olan değerlerin, PKKB'nin 15 mmHg üzerinde olduğu hastaları %88 özgünlük, ancak %59 duyarlılık ile saptayabildiği gösterilmiştir. Mitral E velositesinin, lateral E' velositesi ile oranlanması ile elde edilen değerlerin ise LV dolum basınçlarının tahmininde daha değerli olduğu ortaya konmuştur (46). Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti, LV dolum basıncının tahmininde, E/E' oranının kullanılmasını ve bu oranlamada E' değeri için, septal ve lateral E' değerlerinin ortalamasının alınmasını önermektedir (39).

#### **2.9.3.4. Diyastolik dolum paternlerinin sınıflandırılması**

##### **2.9.3.4.a. Normal diyastolik dolum paterni ve yaşla oluşan fizyolojik değişiklikler**

Miyokardiyal relaksasyon ve kompliyansı yaşla beraber değişmektedir, dolayısı ile farklı yaş gruplarında farklı diyastolik dolum paternleri görülebilir. LV elastik geri çekisi güçlü bir şekilde gerçekleştiği için, diyastolde olan ventriküler dolumun büyük bir kısmı erken diyastol fazında meydana gelmektedir. Dolayısı ile normalde E/A oranı 1,5'in üzerinde, DT 160 ila 230 ms arasında, septal E' 10 cm/sn ve üzerinde ve E/E' oranı 8'in altındadır. Longitudinal mitral diyastolik annüler velosite, mitral akımın ayna yansıması gibidir; E' velositesi A' velositesinden yüksektir. Lateral annüler velosite septal annüler velositeden yüksektir. Yaşın ilerlemesiyle beraber, miyokardiyal relaksasyon ve elastik geri çeki, derece derece azalmaktadır ve LV basınç düşüşü daha yavaş olmakta, LV daha yavaş dolmaktadır. Normal LA basıncı altında, LV ve LA arasındaki basınç eşitlenmesi daha sonra meydana gelmektedir ve erken transmitral basınç gradiyenti azalmaktadır. E velositesi yaşla beraber azalmakta ve IVRT uzamaktadır. Erken diyastolde olan azalmış akım ve LV ve LA arasındaki basınç eşitlenmesini gecikmesi sonucu DT uzar. LV dolumu azalmış olduğu için, atriyal katkı önem kazanır ve A velositesi artar. 65 yaşından itibaren E velositesi A velositesine yaklaşır ve 70 yaşından itibaren E/A oranı genellikle 1'in altına düşer (38).

#### **2.9.3.4.b) 1. derece diyastolik disfonksiyon (Bozulmuş miyokardiyal relaksasyon)**

Genelde bütün kalp hastalıklarında, ilk görülen diyastolik anormallik bozulmuş miyokardiyal relaksasyondur. Sol ventrikül hipertrofisi, hipertrofik kardiyomiyopati, miyokardiyal iskemi ve miyokardiyal enfarktüs bozulmuş relaksasyon durumuna neden olan tipik patolojilerdir. IVRT uzamıştır, E velositesi azalmıştır, A velositesi artmıştır, E/A oranı 1'in altındadır, DT uzamıştır. Mitral annüler E' velositesi 7 cm/s'nin altındadır. Çoğu hastada, diyastolik dolum basınçları artmamıştır; E/E' 8 veya altındadır. Bazı hastalarda ise E/A oranı 1'in altında ve E/E' oranı 15'in üstündedir; tipik 1. derece mitral akım paterni varlığının yanında artmış LV dolum basıncı anlamına gelmektedir; tip 1 diyastolik disfonksiyon olarak isimlendirilir (38).

#### **2.9.3.4.c) 2. derece diyastolik disfonksiyon (Psödonormal patern)**

Diyastolik fonksiyon bozukluğu ilerledikçe, mitral akım paterni normale benzeyen bir forma dönüşür: E/A oranı 1 ila 1,5 arasında, DT 160 ila 220 msn arasındadır. Bu durum, relaksasyon anormalliği zemininde artmış LA basıncı sonucu oluşur. Normal paterne benzediği için psödonormal dolum paterni olarak isimlendirilmiştir. Psödonormal patern aşağıdaki özelliklerden bazıları ile normal paternden ayrılır.

Mitral annüler miyokardiyal E' velositesi 7 cm/s altındadır ve E/E' oranı 15'in üzerindedir. Valsalva manevrası veya sublingual nitrogliserin ile ön yük azaltılarak, E/A oranı 0,5 azalır veya E/A oranı tersine döner (38).

#### **2.9.3.4.d) 3. ve 4. derece diyastolik disfonksiyon (Restriktif patern)**

Restriktif fizyoloji, azalmış LV kompliyansının azalması ve LA basıncının artmış olduğu kardiyak patolojilerde görülmektedir. Dekompanse sistolik KY, ileri derece restriktif kardiyomiyopati, ciddi KAH, akut ciddi aort yetersizliği ve konstriktif perikardit bu durumları oluşturur. LA basıncında olan artış, mitral kapağın daha erken açılmasına dolayısıyla kısalmış IVRT'ye ve artmış transmitral gradiyent nedeniyle artmış mitral E velositesine neden olur. Kompliyansı azalmış olan bir LV içine gelişen erken diyastolik akım, LV diyastolik basıncının ani artışına, LA ve LV basınçlarının hızlı olacak şekilde eşitlenmesine neden olur ve DT'nin kısaldığı gözlenir. Atriyal kontraksiyon ile LA basıncı artar fakat A velositesi ve bunun süresi azalır. Çünkü LV

basıncı çok daha önceden artmıştır. Eğer LV basıncı çok fazla artarsa, mid diyastolde bile mitral yetersizliği gelişebilir. Dolayısıyla restriktif paternde, E velositesi artar, A velositesi azalır, E/A oranı 2'nin üzerine çıkar, DT kısalır (<160 ms), IVRT kısalır (<70 ms). Tipik olarak E/A oranı 2'nin üzerine çıkar, hatta 5'in üzerine bile çıkabilir. Mitral annüler E' velositesi azalmıştır (7 cm/sn altındadır, genellikle 5 cm/sn altına düşer). Valsalva manevrası ile ön yük azalacağı için, mitral akım paterni 1. veya 2. derece mitral akım paternine geri dönebilir; bu durumda 3. derece, yani geri dönüşümü olabilen bir restriktif fizyoloji söz konusudur, ancak eğer geri dönüşüm söz konusu değilse 4. derece, yani geri dönüşümsüz restriktif fizyolojiden söz edilebilir (38).

Çizelge 2.3'de diyastolik akım paternleri iki boyutlu, doppler ve doku doppler parametreleri ile özetlenmiştir.

**Çizelge 2.3.** Diyastolik dolumun sınıflandırılması (38).

| Parametre  | Normal Dolum | Anormal Relaksasyon | Psödonormal Dolum | Restriktif Dolum |
|------------|--------------|---------------------|-------------------|------------------|
| E/A        | 1-2          | <1                  | 1-1,5             | >1,5             |
| DT (msn)   | 160-240      | >240                | 160-200           | <160             |
| IVRT (msn) | 70-90        | >90                 | <90               | <70              |
| E' (m/sn)  | >0,07        | <0,07               | <0,07             | <0,07            |
| E/E'       | <8           | <8*                 | >15               | >15              |

\*Bazı olgularda E/E' oranı 15'in üzerinde olabilir. Anormal relaksasyonda artmış dolum basıncını gösterir.

**Kısaltmalar:** E; erken diyastolik mitral giriş akımı, A; geç diyastolik mitral giriş akımı, DT; deselerasyon zamanı, IVRT; izovolümik relaksasyon zamanı, E'; mitral erken diyastolik doku velositesi

## 2.9.4. Miyokardın yapısı ve deformasyon analizi

### 2.9.4.1. Miyokardın yapısı

Yapılan çalışmalarda ventrikül dokusunun üç boyutlu deformasyonunun devamlılık arz eden iki helikal miyokardiyal lif geometrisi şeklinde organize olmuş miyositler tarafından gerçekleştiğini gösterilmiştir. Sağ el şeklinde sarmal geometrisine sahip subendokardiyal lifler, subepikardiyal bölgede sol el sarmal geometrisi ile devam etmektedir (47,48).

Sirkumferansiyal liflerin aksine, subendokardiyal bölgede yer alan lifler longitudinal düzlemde yaklaşık olarak 80 derece açı ile oryante olmuşlardır. Bu açı ventrikül duvar orta kesiminde azalmakta ve lifler sirkumferansiyal şekilde oryante olmaktadır. Subepikardiyal bölgede ise -60 derece açı ile oblik şekilde oryante olmaktadır (49). Subendokardiyal bölgede longitudinal mekaniğe katkı, subepikardiyal bölgede ise daha çok rotasyonel harekete katkı olmaktadır. Sol ventrikülde olan bu yapısal eşitsizlik, ultrason dalgalarının ilerlemesini ve dalga yansımaları ve ekokardiyografik kesitlerde kardiyak dokunun görünümünü etkilemektedir. Ultrason dalgalarının miyokarda paralel olmak yerine dik açı ile düştüğü bölgelerde dalga yansıması daha fazladır ve noktacıklar daha parlak saptanmaktadır (50).

Örneğin apikal 4 boşluk görüntülerde, interventriküler septum orta kısmında izlenen parlak noktacıklar, ultrason dalgalarının dikey düştüğü sirkumferansiyal liflerden kaynaklanmaktadır. Kısa aks görüntülerde ise, anterior ve posterior segmentlerde lifler ultrason dalgalarına dikey konumda olduğu için bu bölgelerde noktacıklar daha parlaktır.

#### **2.9.4.1.a) Miyokardiyal liflerin aktivasyon ve kontraksiyonu**

Elektriksel dalgalar, myokardiumda miyofibril yönü boyunca endokardiyumdan epikardiyuma ve apeksten alt kısma doğru ilerler. Sonuç olarak LV posterior bazal duvarının subepikardiyal bölümü en son depolarize olan bölge olur (51).

Repolarizasyon duvar boyunca (transmural) kayda değer farklılıklar oluşmadan alt kısımdan apekse doğru oluşur ve apikal subepikardiyum en son repolarize olur (52).

Subendokardiyal sağa dönüşlü sarmalın kontraksiyonu, depolarize edici dalga yönünün hızlı yayılımını izler. Subendokardiyal tabakaların kısalması, LV'de izovolümik kontraksiyon (IVC) fazıyla eşzamanlı hızlı bir basınç oluşumuna neden olur. Bu kısa süre boyunca dıştaki sol dönüşlü sarmal pasif biçimde esner. IVC sırasında subepikardiyumun esnemesi ile subendokardiyumun eşzamanlı kısalması miyokardiyal hızlarda tipik bir bifazik sinyal ile ultrason ile ölçülen strain düzeylerini oluşturur. Sol dönüşlü subepikardiyal sarmalın kontraksiyonu, IVC'nin sonu ve ventrikül ejeksiyonunun başlangıcı ile eşzamanlıdır. Ejeksiyon evresi sırasında hem subendokardiyal, hem de subepikardiyal lifler apeksten alt kısma kadar kısalarak LV kavitesinin boyutunun her yönde azalmasına yol açar. Fakat strain veya kısalma transmural olarak apeksten alt kısma doğru dereceleri halinde ilerler. Kısalma

subendokardiyumda daha fazladır. Aynı biçimde, apikal segmentlerde oluşan kısılma da bazal segmentlere kıyasla daha fazladır (52,53).

Aort kapağının kapanmasından hemen önce apikal subendokardiyum, apeksten aşağıya doğru gevşerken, subepikardiyal gevşeme aort kapağının kapanmasından sonra oluşur ve bazaldan apekse doğru yayılır. Böylece de, subepikardiyal apeks en son uzayan bölüm olur ve kısılması izovolümik relaksasyon (IVR) ve erken diyastolik dolum evresine kadar sürer. Bu fenomen ventrikül relaksasyonunun etkin bir bileşenini oluşturarak, ventrikül genişlemesini kolaylaştırır ve erken diyastolde ventriküler emilim (suction) oluşturur (53).

#### **2.9.4.1.b) Longitudinal, sirkumferansiyal, radyal ve bükülme mekanikleri**

##### **2.3.4.1.b.1) Longitudinal ve sirkumferansiyal mekanik**

Preejeksiyon fazında LV geometrisinin yeniden şekillenmesi erken aktive olmuş olan bölgelerin kısılması ve geç aktive olmuş olan bölgelerin simultane gerilmesine neden olur. Subendokardiyal bölgede olan kısılmaya, subepikardiyal bölgede olan gerilme eşlik eder. Longitudinal ve sirkumferansiyal kısılmanın başlangıcında transmural olarak apeksten bazale kadar olan bir heterojenite görülür. Subendokardiyal ve subepikardiyal katmanlar, ejeksiyon fazı sırasında eş zamanlı olarak kısılırlar. Ejeksiyon sırasında sirkumferansiyal deformasyonun oranı, longitudinal düzlemdekinden fazladır. Dolayısıyla ejeksiyon sırasında gelişen longitudinal ve sirkumferansiyal düzlemde olan kısılma apeksten bazale doğru olan bir gradiyent oluşturur ve bu kısılma deformasyonu apeks ve mid segmentlerde bazale göre daha fazladır (52). Postejeksiyon sırasında, miyofiber relaksasyonunda da bir heterojenite söz konusudur. Subepikardiyal bölgede olan uzamaya, subendokardiyal bölgedeki kısılma eşlik eder (47,48,52).

##### **2.9.4.1.b.2) Radyal mekanik**

Kitlenin korunumu için devamlılık mekaniğine göre, longitudinal ve sirkumferansiyal planda olan kısılma, radyal düzlemde olan kalınlaşma ile sonuçlanır. Bu kayma deformasyonunun ana amacı, miyositlerin %15 olan kısılmasını %40'a arttırabilmek ve ejeksiyon fraksiyonunda %60 kadar bir değişim sağlamaktır. Subendokardiyal bölgede kayma daha fazla olduğu için, bu bölgede radyal düzlemde strain subepikardiyal bölgeye göre daha fazladır (54).

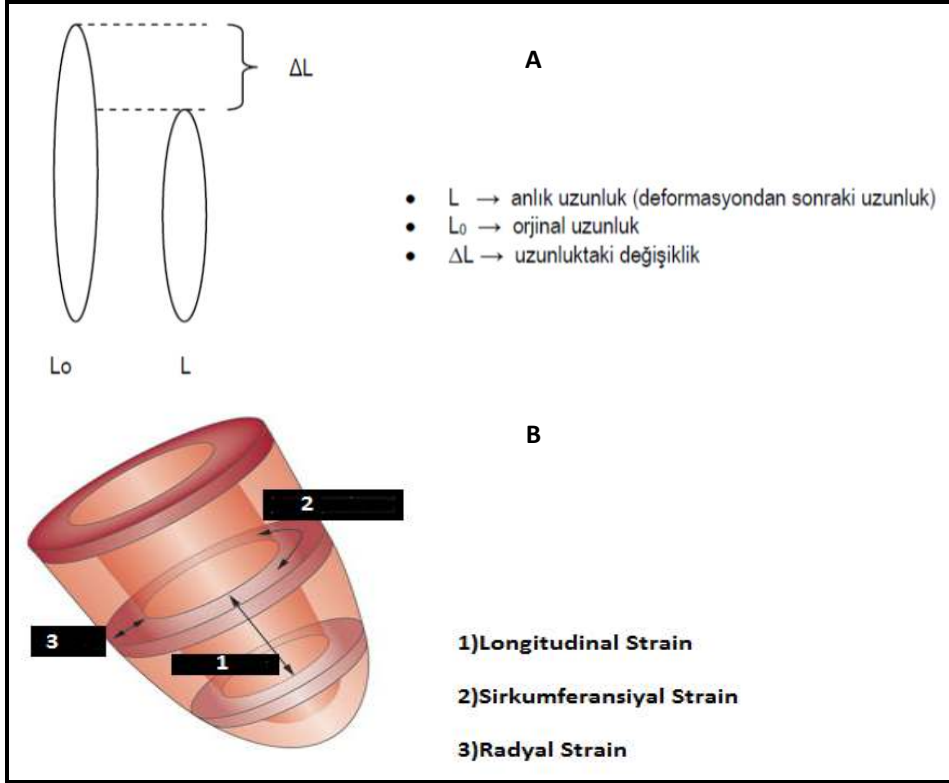
#### **2.9.4.1.b.3) Dönme (twist) mekaniği**

Kardiyak siklus boyunca, miyokardın heliks biçimli yapısı, LV longitudinal aksı üzerinde, saat yönünün tersine doğru apikal dönme ve saat yönüne doğru bazal dönmeyi kapsayan bükülme hareketini sağlar.

Normal bir kalp miyokardında kısalma öncelikle endokardiyumda başlar. Preejeksiyon fazında, subendokardiyal kısalma ve subepikardiyal gerilme, apeksin kısa bir süreliğine saat yönüne doğru dönmesine neden olur. Ejeksiyon sırasında ise, subepikardiyal bölgenin aktivasyonu ve kontraksiyonu ile net rotasyon hareketi apekte saat yönünün aksine ve bazalde ise saat yönüne doğru olmaktadır. Subendokardiyal bölgenin kayma ve bükülmesi, bu bölgede bir enerji potansiyelinin birikmesini sağlar ve diyastol esnasında bu biriken enerjinin bırakılması bükülmenin geri dönmesine (un-twist) neden olur (54). Erken diyastolde hem subepikardiyal uzama, hem de subendokardiyal kısalma saat yönünde bükülmenin geri dönmesini sağlar. Yaklaşık LV geri bükülmesinin %50 ila %70'i izovolümik relaksasyon safhasında gerçekleşirken, geri kalan kısmı erken diyastol dolumu esnasında gerçekleşir. Sistolde bükülme hareketi, longitudinal düzlemde eş zamanlı bir şekilde radyal kısalma ile beraber olurken, diyastolde ise geri bükülme, uzama ve genişlemeyi takip eder ve bu olay egzersiz ile daha belirgin hale gelir (54).

#### **2.9.4.1.c) Strain, Strain hızı, dönme (twist) ve bükülme (torsion)**

Strain ( $\epsilon$ ) bir miyokardial segmentin fraksiyonel uzunluk değişimini yani deformasyonunu tanımlar. Strainin pozitif veya negatif değerleri olabilir. Bu dokuda uzamayı veya kısaltmayı tanımlar. Örneğin uzunluğu  $L_0$  olan bir lastik bandın  $L_1$  uzunluğuna esnetildiğini düşünülürse, strain,  $L_1 - L_0$ 'ın  $L_0$ 'a oranı olarak tanımlanır (Şekil 2.8) (55). Lastik bant esnetildiğinden  $L_1$  değeri,  $L_0$  değerinden daha büyüktür ve  $\epsilon$  değeri pozitiftir; bir cisim kısaltıldığında ise  $\epsilon$  negatif bir değer olacaktır. Lastik bandın uzunluğunun birim zamanda olan değişim hızı ise strain hızıdır ( $SR = \Delta\epsilon/\Delta t$ ) (56).



**Şekil 2.8. A) Miyokardiyal strain, B) Longitudinal, sirkumferansiyal ve radyal strain (55).**

Global strain veya global longitüdüal veya sirküferansiyal strain tüm miyokardiyumdaki ortalama longitüdüal veya sirküferansiyal straini anlatmaktadır. Kalbin tüm segmentler için ayrı ayrı strain değerleri belirlenebilir (54). Miyokardiyal strain, bir strain grafiğinde zamana karşı eğri olarak gösterildiğinde, miyokardiyal uzunluk ve kalınlık diyastolün sonunda başlangıç noktasındadır. Sistol sırasında boylamsal ve çevresel kısıalma negatif strain değerlerini ortaya koyar. Minimum negatif değerlere (en kısa miyokardiyal uzunluk) sistolün pikinde, aort kapağının kapanması sırasında ulaşılır. Diyastolün başlangıcından sonra, erken ventrikül dolumu, eğriyi tekrar daha düşük bir negatif değere getirir ve diyastol sırasında plato yapar. Atriyal kontraksiyon ventrikül dolumunu tamamlar ve strain eğrisini tekrar başlangıç düzeyine döndürür (55).

Strain rate (SR) eğrileri sıklıkla az miktarda “parazit” iğerir. İzovolümetrik kontraksiyon evresinde eğri atipik, bifazik bir biğim alır. Aort kapağının açılmasından sonra miyokard kısıalma hızlanır ve sistolün ortasında pik düzeye ulaşır. Daha sonra yavaşlayarak aort kapağının kapanması sırasında 0 düzeyine ulaşır. Bu noktada lif uzunluğu (strain) negatif düzeydeki pikine ulaştığı için daha fazla kısıalma oluşmaz ve

kısalma düzeyi olan SR tekrar 0'a iner. İzovolümetrik relaksasyon sırasında eğri yeniden bifaziktir. Diyastolün erken evresinde LV miyokard, mitral kapağın açılmasının hemen ardından uzayarak SR eğrisinde pozitif bir pik (E piki) oluştururken, diyastolün geç evresindeki atriyal kontraksiyon ikinci bir pozitif SR pikine (A piki) neden olur. Diyastaz sırasında E ile A piklerinin arasında ventrikül dolmaz ve miyokard lifleri uzamaz. Bu durum SR düzeyinin 0 olmasına neden olur. Sistol sırasında longitudinal ve sirkumferansiyal SR değerleri negatif olur ve diyastolde de iki pozitif pik SR dalgası oluşur. Sistol sırasındaki radyal kalınlaşma ile diyastol sırasındaki incelmeye de benzer strain ve SR eğrilerine neden olsa da, bunlar ters yöndedir (56).

Primer olarak subendokardiyal bölge tarafından yürütülen longitudinal LV mekaniği miyokardiyal hastalığa en hassas miyokardiyal deformasyon bileşenidir. Eğer mid-miyokardiyal ve epikardiyal bölge etkilenmemiş ise sirkumferansiyal ve bükülme mekaniğine ek olarak LV ejeksiyon fraksiyonu (EF) da normal kalır. Ancak, erken diyastolik longitudinal mekanik etkilenmesine bağlı olarak, LV geri bükülme hareketi azalmış ve/veya gecikmiş olduğundan LV dolum basınçları artabilir ve diyastolik disfonksiyon ile sonuçlanabilir (54). Kardiyak deformasyona tabaka bazında katkının anlaşılması, hastalığın transmuralitesinin anlaşılmasına, dolayısıyla LV fonksiyon bozukluğunun patofizyoloji mekanizmasının anlaşılmasına katkıda bulunabilir (54).

#### **2.9.4.1.c.1) Doku dopplerden elde edilen strain ve strain hızı**

Strain hızı (SR) ve strainin önceden tanımlanmış olan parametrelerinden ayrıca miyokardiyal hız verilerinden elde edilebilir. Renkli doku Dopplerin ortaya koyduğu veriler, transdüserden belirli bir uzaklıktaki her bir pikselin, transdüser referansla hızını temsil eder. Dalga demeti boyunca herhangi 2 noktanın hızları arasındaki fark, bu noktaların birbirine bağlı olarak hareket ettiğini ve dokuların sıkışmasını veya gevşemesini sağladığını gösterir. İncelemeye konu olan bir bölgedeki ilk nokta  $V1$ , ikinci nokta  $V2$  ve aralarındaki uzaklık da  $L$  olarak adlandırılabilir. İncelemeye konu olan bölgenin strain hızı değeri  $(V2 - V1)/L$  olarak tanımlanır ve birimi de  $\text{saniye}^{-1}$ 'dir (56).

Doku Doppler verileriyle yapılacak strain ve SR hesaplamaları birçok hataya açıktır. Doku Doppler verileri yetersizse, strain/SR ölçümleri hatalı olacaktır. Çok yönlü yansımalar ve yan segmentlerin çekme etkisi gerçek değerden daha yüksek veya düşük bir değerlendirmeye sonuç olarak hatalara neden olabilir. Doku Doppler ile elde

edilen strain değerlerinin bir diğer kısıtlılığı ise inceleme açısının sapmasından kaynaklanmaktadır. Hız ölçümü yapılırken gerçek kontraksiyon yönünden sapılırsa yalnızca pik hızlar düşecektir. Ama strain hızı ölçümünde açı değişirse, ölçülen strain türü değişir (56).

#### **2.9.4.1.c.2) İki boyutlu benek izleme yöntemi [2D–Speckle Tracking (STE)] elde edilen strain ve strain hızı**

Doppler temelli tekniklerin miyokard deformasyonunu ve ventrikül işlevini incelemedeki en önemli kısıtlılıklarından biri, açı bağımlı bir yöntem olmasıdır. Yakın tarihlerde kullanılmaya başlanılan iki boyutlu benek izleme teknolojisi, doku hızları ve deformasyonunun açıdan bağımsız biçimde incelenebilmesi avantajını getirmektedir. Bir ultrason pulsu doku ile etkileştiğinde, puls büyük ölçüde dokunun yapısına bağlı biçimde bozulmaya uğrar. Miyokardın içinde, kardiyak döngü boyunca ses dalgasının oldukça tutarlı biçimde bozulmasına neden olan ultrason yansıtıcıları vardır ve bunlar da aynı “beneğe” bağlanan tutarlı bir siyah-beyaz patern oluşturmaktadır. Bir benek, her birinin belirgin bir siyah-beyaz tonu olan 20 ila 40 piksellik bir gruptan oluşur ve böylece doğal bir akustik belirteç olarak görevi görürler. Benekler miyokard boyunca karakterize edilebilir. Patern tanıma algoritmaları kullanılarak bu beneklerin konumu, kardiyak döngünün dijital olarak saklanan bir görüntü çemberi boyunca kareden kareye izlenebilir. Böylece sistol ve diyastol boyunca iki boyutlu görüntünün her iki boyutunda beneğin yer değişimi ölçülebilmektedir. Aynı miyokard segmentindeki farklı lekelerin izlenmesi sayesinde beneklerin arasındaki uzaklık ölçülebilir ve segmentin kısalması veya strain hesaplanabilir. Analiz yansıyan ses dalgasının Doppler kaymasına bağlı olmadığından açıya bağlı değildir ve düzenli iki boyutlu siyah-beyaz görüntüler üzerine uygulanabilir (56).

Ancak benek izlemesinin de kendine özgü kısıtlılıkları vardır. Yazılım şekilleri, iki boyutlu bir görüntü izlediğinden, benek izlemesinin kalitesi büyük ölçüde görüntünün rezolüsyonuna ve görüntü çemberinin kare hızına bağlıdır. Miyokard deformasyonu iki uzaysal boyutta oluşur, bunun sonucunda da benekler iki boyutlu izleme düzleminin dışına çıkabilir. Önceki benekler görüntüleme düzleminin dışına kayarken, bilgisayar görüntüye giren yeni benekleri izleyerek, bu düzlem dışı hareketi düzeltir. Düşük kare hızları eksik örneklemeye yol açar. Hala yeterli benek izlemesi için optimum kare hızı saniyede yaklaşık 90 kare olarak görünmektedir, bu da Doppler

temelli tekniklere kıyasla oldukça düşüktür ve kardiyak döngünün izovolümetrik evreleri gibi kısa olaylarda yetersiz saptamaya neden olabilir (56).

Diğer bir kısıtlılık da yüksek görüntü kalitesini gerektirmesidir. Yansımalar gibi sabit artefaktlar yazılım tarafından yanlışlıkla miyokard olarak alınabilir ve izlenebilir, bu da hatalı biçimde düşük strain ölçümlerine veya kaymaya neden olabilir. Döngünün sonunda strain başlangıç düzeyine inmemişse bu kaymaya işaret eder. Bilgisayar yazılımı, oluşan farkı kaymayı düzeltir. Yakınlarda yer alan kalsifiye mitral anulus gibi güçlü yansıtıcılar da akustik bir gölge yaratabilir ve sönümlenmeye yol açarak yazılımın incelenen alanın uzak kısımlarındaki segmentleri izlemesini olanaksız hale getirebilir (56).

Benek izleme herhangi bir 2D siyah-beyaz görüntüye uygulanabilirse de, harmonik modunda elde edilen görüntüler endokardiyal sınırın daha üstün biçimde hizalanmasına olanak tanımaktadır. Görüntü alınırken, görüntünün kalitesine ve kare hızına özel bir dikkat gösterilmelidir (54).

Benek izlemeli ekokardiyografi ve doku Dopplerden elde edilen deformasyon parametrelerinin karşılaştırılabilir olduğu fakat benek izlemeli ekokardiyografinin, kullanım ve analiz kolaylığı ve tekrarlanabilirliğinin avantajlı noktaları olduğu belirtilmektedir (54).

#### **2.9.4.1.c.3) Ventrikül fonksiyonunun değerlendirilmesi**

Endokardiyum sınırının manuel olarak hizalanmasının ardından, yazılım LV miyokardı otomatik olarak renk koduyla belirlenmiş 6 segmente böler ve tüm ventrikül veya her bir segment için hız, yer değişimi, strain ve strain hızı eğrilerini gösterir. Longitudinal, radyal veya sirkumferansiyal boyutta, genel ventrikül strain değerleri ilgili yönlerde tüm miyokard üzerinden ölçülen tüm strain değerlerinin ortalaması olarak hesaplanır (Şekil 2.9). Genel ventrikül işlevini temsil eden mitral anüler hız gibi türetilmiş parametreleri hesaplayan tekniklerle karşılaştırıldığında, bu yöntem, genel işlevin hesaplanmasında görünür miyokardiyumun tümünü değerlendirme olanağı sağlar. Sol ventrikül sistolik fonksiyonu ve miyokardiyal infarktın tanısı için genel longitudinal strain, yüksek spesifiklik ve hassasiyete sahip yeni bir indeks olarak öne sürülmüştür (57).

Benek izleme tekniği ile bölgesel miyokard deformasyonunun açıdan bağımsız biçimde değerlendirilebilmesi nedeniyle tüm miyokardiyal segmentlerin bölgesel

duvar hareketlerindeki anormalliklerin aynı anda değerlendirilebilmektedir. Farklı segmentlerdeki sistolik ve diyastolik olayların zamanı ve uzunluğu da ölçülebilir ve karşılaştırılabilir. Bu da bölgesel duvar hareket bozukluğu ve dissenkroni tanısında önemli avantaj sağlar. Yapılan çalışmalarda bölgesel miyokard strainin ve strain hızının benek izlemesi ile hesaplanması, in vitro ortamda sonomikrometri ve kardiyak MRG kullanılarak doğrulanmıştır (58).

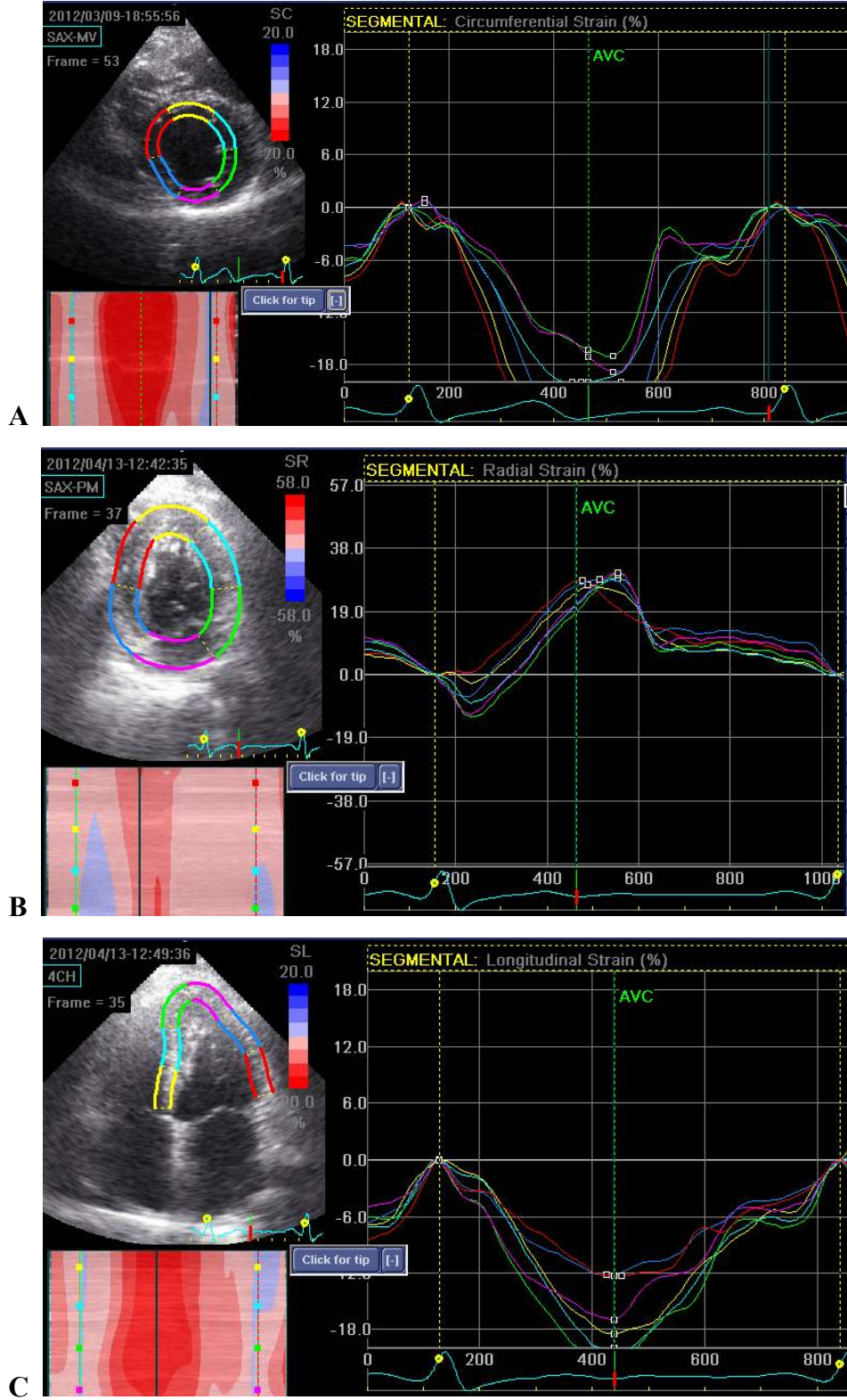
#### **2.9.4.1.c.4) Strain ve strain hızının klinik kullanımı ve normal değerleri**

Longitudinal ölçümler hem Doku Doppler görüntüleme hem STE için, radyal olanlardan daha doğru olduğu saptanmıştır. Apikal görüntüleme ile bütün LV miyokardiyal segmentleri görüntüleme alanına girdiği için, en fazla klinik bilgi longitudinal deformasyon ile ilgili elde edilebilir. Lateral duvarda yer alan longitudinal velosite, septal duvardakinden daha fazladır. Bazalden apikale doğru olan da bir gradiyent mevcuttur. Bazalde kaydedilen velosite apikal segmentlere göre daha fazladır. Apikal segmentlerde STE ile elde edilen ölçümler doku Doppler kaynaklı olan ölçümlere göre daha fazladır. Aynı segment içinde, subendokardiyal velosite ve strain değerleri superekardiyal bölgeye göre daha fazladır. Yaş ve yüklenme koşulları da velosite ve strain değerlerini etkilemektedir (54).

Yapılan geniş ölçekli bir çalışmada Doppler metodu ile elde edilmiş strain değerlerinin alt sınırı longitudinal için %18,5 ve radyal için %44,5 olarak, strain rate ise longitudinal için -1,00 ve radyal için 2,45 sec-1 olarak saptanmıştır (59). Normal deformasyon değerleri yayından yayına görüntüleme tekniğine göre farklılıklar göstermektedir. Kalp hızı yorumlarken dikkate alınmalıdır (54).

Yapılan çalışmalarda kardiyomiyopati olgularda, kardiyak strain ve strain hızının azalmış olduğu ve hastalık progresyonunun takibinde kullanılabileceği ve terapötik yaklaşımların etkilerini yansıtabileceği gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada, stabil kalp yetersizliği olan hastalarında düşük transmitral E/A oranları ile beraber uzun deselerasyon sürelerinin olduğu ve daha yüksek longitudinal sistolik strain ve pik sistolik strain hızına sahip oldukları gösterilmiştir (60).

Şekil 2.9'da çalışmaya aldığımız bir hastanın kısa eksen mid-papiller seviyeden elde edilen görüntülerden elde edilen global sirkumferansiyal pik sistolik strain, radyal pik sistolik strain, global longitudinal sistolik strain ölçümü gösterilmiştir.



**Şekil 2.9.** Çalışmaya aldığımız bir hastanın kısa eksen mid-papiller seviyeden elde edilen görüntülerden elde edilen; **A)** Global sirkumferansiyal pik sistolik strain, **B)** Radyal pik sistolik strain, **C)** Global longitudinal sistolik strain.

## **2.10. Subklinik Sol Ventrikül Sistolik Fonksiyon Bozukluğu**

Miyokardial yapısal değişiklikler ve hemodinamik faktörler sol ventrikül sistolik fonksiyonlarında bozulmaya neden olabilir. Artmış ön yük ve ardyük sol ventrikül sistolik disfonksiyona neden olabilir (61). Konvansiyonel yöntemler subklinik sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu göstermede yetersizdir. Doku doppler ve strain görüntüleme bölgesel ve global ventriküler fonksiyonların değerlendirilmesi için doğru ve güvenilir yöntemlerdir (62,63).

Doku doppler görüntüleme önyük ve ardyük bağımlıdır. Strain görüntüleme ardyükten etkilense de geleneksel yöntemlere göre daha azdır (64,65).

## **2.11. Natriüretik Peptidler**

Dört adet natriüretik peptid tanımlanmıştır; atriyal natriüretik peptid (ANP), BNP, C ve D tip natriüretik peptid. Hepsi 17 aminoasidden oluşan bir halka yapısına sahip olup görevleri hacim yüküne karşı kalbi korumaktır. ANP ve BNP birincil olarak kalpten salınmakta olup, etkileri vazodilatasyon, diürez ve natriürezdir (66). ANP atriyumdan sentezlenip salınımı gerçekleşirken, BNP birincil olarak ventriküllerden sentezlenip salınmakta fakat patolojik durumlarda kalbin tüm boşluklarından sentez ve salınımı gerçekleşmektedir (67). ANP granüller halinde depo edilip egzersiz gibi küçük uyaranlarda salınırken, BNP granüllerde çok az depo edilip basınç veya hacim yükü altında sentezlenip salınımı gerçekleşir (68). C tip natriüretik peptid ise birincil olarak endotelial hücrelerden sentezlenip, miyokard dokusundan da sentezlenip farelerde miyokard infarktüsü sonrası yeniden şekillenmeyi önlediği gösterilmiştir (69). D tip natriüretik peptid yakın zamanda tanımlanmış olup fonksiyonu tam olarak bilinmemektedir (70).

### **2.11.1. Brain natriüretik peptidin fizyolojik etkileri**

Brain natriüretik peptid ventrikülerden hacim yükü ve basınç yükü olması durumunda salınır. Ventriküllerden pre-proBNP olarak sentezlenip pro-BNP'ye sonrasında ise biyolojik aktif olan BNP ve biyolojik açıdan inaktif olan N terminal BNP'ye dönüşür. BNP 32 aminoasitten oluşan bir polipeptiddir (71). BNP ventriküler hacim yükü artışına, vazokonstrüksiyona, sodium retansiyonuna ve renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi aktivasyonuna karşı regülatör rol üstlenir (69). Natriüretik

peptidlerden ANP ve BNP etkilerini membran yüzeyinde bulunan natriüretik peptidreseptör A (NPR-A)'ya bağlanarak gösterir. C tip natriüretik peptid ise natriüretik peptid reseptör B (NPR-B)'ye bağlanır. Natriüretik peptidlerin kandan temizlenmesi ise natriüretik peptid reseptör C (NPR-C) ile gerçekleştirilir. BNP ek olarak nötral endopeptidaz ile enzimatik yıkılır. Renal filtrasyon ve pasif eksresyonun da bir miktar BNP atılımında etkisi vardır.

Brain natriüretik peptid vazodilatasyon ve natriürezis yaparken renin-anjiyotensin sistemini de inhibe eder. BNP değeri ileri yaş, renal yetersizlik, sol ventrikül fonksiyon bozukluğu, daha önce kalp yetersizliği, AKS, atriyal fibrilasyon, yüksek pulmoner basınç ve yüksek debili durumlar olan sepsis, siroz ve hipertiroide artar (72-77).

Brain natriüretik peptid vasküler tonusu azaltıp, venöz kapasiteyi artırır. Aynı zamanda vasopressin etkilerini inaktive eder (78). Kalbin ön yükünü düşürürken reflex taşikardi yapmaz. Bu azalma muhtemelen vagal stimulusla, santral sinir sisteminden sempatik uyarımın supresyonu ve otonomik sinir uçlarından katekolamin salınımının azalması yoluyla olmaktadır (79).

### **2.11.2. Brain natriüretik peptidin prognostik değeri**

Birçok çalışmada kalp yetersizliği olan hastalarda BNP yüksekliğinin kötü sonlanımla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Akut veya kronik kalp yetersizliği olan hastaların BNP seviyesinin 100 pg/ml'nin üzerinde olması ölüm riskini %35 artırır (80). Nefes darlığı ile acil servise başvuran hastaların alındığı Breathing Not Properly Multinational Study'de BNP seviyesinin 100 pg/ml'nin üzerinde saptanması kalp yetersizliği tanısı için %90 sensitif ve %76 spesifik olarak saptanmış (81). Yine nefes darlığı ile acil servise başvuran 600 hastanın dahil edildiği PRIDE (Pro BNP Investigation of Dipneainthe Emergency Department) çalışmasında N terminal BNP'nin kalp yetersizliği tanısında sensitive ve spesifik olduğu gösterilmiştir. Kronik kalp yetersizliği olan hastalarda BNP seviyesi mükemmel bir prognostik gösterge olmakla kalmayıp hastaların fonksiyonel durumları hakkında da bilgi verir (79,82).

Stabil koroner arter hastalığı olan 1085 hasta ile yapılan bir çalışmada sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ve BNP'nin gelecekteki kardiyovasküler olayları öngörmeye en güçlü prognostik faktörler olduğu 2,5 yıllık izlemde gösterilmiştir (83). Kararsız angina pectoris ve MI hastalarında yapılan çalışmalarda da troponin ile BNP'nin prognostik rolü gösterilmiştir (79,82,84,85). N terminal BNP'nin MI sonrası

3-6 ay yüksek saptanması azalmış sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun göstergesidir (79). Bazı çalışmalarda MI sonrası ölçülen BNP seviyesinin ejeksiyon fraksiyonu ile beraber ani ölüm prediktörü olduğu gösterilmiştir (85). Yapılan bir çalışmada kalp yetersizliği olmayan daha önceden MI geçirmemiş stabil angina pectoris ve akut koroner sendromlu hastalar karşılaştırılmış ve akut koroner sendrom grubunda BNP seviyesi stabil angina pectoris grubuna göre daha yüksek saptanmış, aynı zamanda 3 damar hastalığı olanların 1 veya 2 damar hastalığı olanlara göre yine BNP seviyesi daha yüksek saptanıp akut koroner sendromlu hastalarda BNP seviyesi yüksekliğinin sistolik kalp yetersizliği yokluğunda çok damar hastalığı olasılığını artırdığı gösterilmiştir (86).

Sol kalp yetersizliği dışında BNP sağ ventrikül fonksiyon bozukluğuna neden olan primer pulmoner hipertansiyon, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon, soldan sağa şanlı kalp hastalıklarında da artar (87). Yapılan çalışmalarda sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu <%40 olan hastaların BNP seviyesi ejeksiyon fraksiyonu >%40 olan hastalara göre belirgin olarak daha yüksek saptanmıştır (88).

MY volüm fazlalığına, LA genişlemesine, LV remodellingine yol açar ve BNP aktivasyonunu uyarır. Organik MY'li hastalarda BNP aktivasyonu MY derecesinden çok MY'nin hemodinamik, atriyal ve ventriküler sonuçlarını yansıtır (ESVI, LA volüm, AF).

Natriüretik peptid düzeyleri, LV EF normal olan hastalarda MY ciddiyeti ve MY'ye ait semptomları değerlendirmede ilave bir metod olarak kullanılabilir.

Yapılan çalışmalardaki çok değişkenli lineer regresyon analizlerinde yüksek BNP düzeylerinin MY'nin sonuçları (semptomlar, LVESV, LA volüm, AF, sPAB) ile bağımsız olarak ilişkili olduğu bulunmuştur.

Konservatif tedavi almakta olan organik MY'li hastalarda BNP aktivasyonu kötü klinik sonuçlar için uyarıcı bir markerdir. Yüksek BNP düzeyleri yüksek mortalite oranları ile bağımsız olarak ilişkili bulunmuştur.

### **3. MATERİYAL VE METOD**

#### **3.1. Hasta Grubunun Tanımlanması**

Çalışma; Ağustos 2012 - 2013 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı Polikliniği'ne başvurup istenen transtorasik ekokardiyografisinde orta-ciddi organik MY tespit edilen 18-65 yaş arası asemptomatik hastalar ile yapıldı. Bilinen koroner/periferik arter hastalığı, diyabeti, hipertansiyonu, atriyal fibrilasyonu, kronik böbrek yetersizliği, kronik obstruktif akciğer hastalığı, sol dal bloğu veya EKG/ holterinde sık VES i bulunan, orta ve ciddi diğer kapak hastalıkları olan, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu %60'ın altındaki, hipertiroidili ve sirozu olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışma, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 09.04.2013 tarih ve B.30.2.AKD.0.20.05.05/87 sayılı yazısı ile onaylandı. Çalışmaya alınan her bireye çalışma hakkında bilgi verilerek, aydınlatılmış onam formu okutuldu ve imzalatıldı.

Çalışmaya yukarıda tanımlanan kriterlere uygun olan 24 adet asemptomatik organik mitral yetmezlikli hasta alındı.

Hastaların fizik muayeneleri yapılarak boy ve kiloları ölçüldü, vücut kitle indeksleri hesaplandı. Transtorasik Ekokardiyografi ile görüntü kayıtları alındı, ölçümler yapıldı. Hastalardan 20 dk'lık supin pozisyonda istirahati takiben pro-BNP düzeyi için venöz kan örnekleri alındı ve buz ile laboratuvara götürüldü.

#### **3.2. Transtorasik Ekokardiyografik Yöntem**

Hastaların ekokardiyografik incelemeleri, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Bölümü Ekokardiyografi Laboratuvarı'nda, GE-Vingmed Vivid 7 system (GE-Vingmed Ultrasound AS, Horten, Norway) ultrason cihazı ve 3S-RS (3.5 mhz) prob ile gerçekleştirildi. Hastalar sol lateral dekübit pozisyonda yatırılıp cihaza bağlı elektrokardiyografik ritm monitorizasyonu uygulanarak ekokardiyografik değerlendirmeleri yapıldı. Standart iki boyutlu ekokardiyografi, M-mod ekokardiyografi, Doppler yöntemleri ile ilgili incelemeler apikal ve parasternal pencerelerden, Amerikan Ekokardiyografi Topluluğu'nun önerilerine uygun şekilde yapıldı ve ilgili parametreler kılavuz önerilerine göre hesaplandı (36,39,89). Doku

Doppler ekokardiyografi apikal 4 pencerede, nabız dalga doppler belirtecinin 3 mm volüm örnekleyecek şekilde ve hareket yönü ile aynı yönde olacak şekilde septal ve lateral mitral annülusa yerleştirilerek cihazın doku Doppler modu altında (otomatik olarak düşük skalada ve filtrede inceleme), 50-100 mm/sn kayma hızı altında, 3'ten fazla ardışık sıklusa ait ölçümü içerecek şekilde gerçekleştirildi. Ölçümler Amerikan Ekokardiyografi Topluluğu önerilerine uygun şekilde gerçekleştirildi. Hastaların lateral ve septal mitral annüler bazal segmentlerin velositeleri ve sistolik zamanları ve izovolumik relaksasyon zamanları hesaplandı.

İki boyutlu benek izlemeli (2D speckle tracking echocardiography) ekokardiyografik inceleme, apikal 4,2 ve 3 boşlukta ve parasternal pencere papiller adale seviyesinden, saniyede 70 ila 90 görüntü alma hızı ile, ardışık 3 sıklusu içerecek şekilde dijital ortama kaydedilen görüntülerin bir program ile (Echopac PC, version 8, GE Healthcare) analiz edilmesiyle gerçekleştirildi. Değerlendirme, Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti'nin önerilerine uygun olacak şekilde gerçekleştirildi (54). Endokardiyal sınırlar manuel olarak sistol sonu bir görüntüden tarandı ve program tarafından otomatik olarak epikardiyal sınırlar belirlenerek, ilgilenilen alan [region of interest (ROI)] tüm miyokardiyal duvarı içerecek şekilde ayarlandı. Elde edilen görüntü izinin kalitesi, cihaz tarafından kontrol edildi; 6 segmentten kaliteye uygun olmayan birden fazla segment bulunuyorsa işlem tekrarlandı. Birden fazla segmentin görüntü kalitesinin yeterli olmadığı görüntüler analiz edilmedi ve alınan farklı görüntülerden değerlendirme yapıldı. Parasternal görüntülerden elde edilen ve otomatik olarak hesaplanan global sirkumferansiyal strain (SGS) ve 6 segmente ait radyal strain değerlerinin ortalaması global radyal strain (RGS) değerleri kayıt edildi. Apikal 4,2 ve 3 boşlukta elde edilen ve cihaz tarafından hesaplanan longitudinal strain değerleri kayıt edilerek, her üç boşluk için bir longitudinal strain (LGS) değeri oluşturuldu. Bu üç değerlerin ortalaması global longitudinal strain olarak belirlendi.

### 3.3. İstatistiksel Analiz

Çalışmanın planlama aşamasında hasta ve kontrol grubu sayısını belirlemek için Power Analiz Testi uygulandı ve 24 hasta ile %95 güçte çalışmanın yapılabilceğı belirlendi.

Tüm değişkenlerin tanımlayıcı istatistiklerinden frekans, yüzde, ortalama±standart sapma, ortanca (minimum-maksimum) değerleri verildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğunu belirlemek için verilere Shapiro-Wilk testi uygulandı. Sürekli verilerin analizinde normal dağılım varsayımını sağlayan değerler için iki ortalama arası fark testi, sağlamayan değerler için Mann-Whitney U testi uygulandı. Sonuçlar iki ortalama fark testi için ortalama±standart sapma, Mann Whitney U testi için ise median (minimum-maksimum) olarak gösterildi. BNP, sol ventrikül radyal, sirküferansiyal, longitudinal global strain, EROA, RV ve RF korelasyonun belirlenmesinde Spearman testi kullanıldı. Son olarak LTGS ve BNP arasında ROC analizi yapıldı. Cut off değeri belirlendi. İstatistiksel analizler SPSS 12.0 paket programı kullanılarak yapıldı ve alfa kritik değeri 0,05 olarak kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya alınan 24 hastanın 7'si (%29,2) erkek, 17'si (%70,8) kadındı. Hastaların BNP değerleri 5,06 ve 742,3 pg/ml arasında değişiyordu ve median BNP değeri 140 pg/ml olarak belirlendi. Hastalar BNP düzeyi düşük (<140 pg/ml) pg/ml ve yüksek (>140 pg/ml) olmak üzere iki gruba ayrıldı. 24 hastanın 12'sinde (%50) BNP seviyesinin <140 ng/pl, 12'sinde (%50) >140 ng/pl olduğu görüldü. BNP düzeyi düşük olan gruptaki hastaların 4'ü (%33,3) erkek 8'i (%66,7) kadındı. BNP düzeyi yüksek olan gruptaki hastaların ise 3'ü (%25) erkek, 9'u (%75) kadındı. Cinsiyet açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Hastaların yaşı 20-71 arasında değişmekteydi ve BNP'si düşük ve yüksek olan gruplar arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p:0,366).

Hasta ve kontrol grubu demografik açıdan karşılaştırıldığında; yaş, cinsiyet, boy, kilo, vücut kitle indeksi açısından iki grup arasında anlamlı bir fark tespit edilmedi (Çizelge 4.1).

**Çizelge 4.1.** BNP <140 pg/ml ve BNP ≥140 pg/ml gruplarının demografik açıdan karşılaştırılması.

| Özellik   | BNP <140 pg/ml | BNP ≥140 pg/ml | P değeri |
|-----------|----------------|----------------|----------|
| Yaş (yıl) | 42,67±12,63    | 48,25±16,728   | 0,366    |
| Kilo (kg) | 67+/- 9,66     | 69,05+/- 6,84  | 0.594    |
| Boy(cm)   | 164,83+/-10,00 | 163,58±8,11    | 0.74     |
| VKİ       | 24,80±3,492    | 26,133±4,524   | 0,431    |
| Kalp hızı | 73+/-14        | 76+/-14        | 0,831    |

Sol ventrikül diyastol sonu çap (LVEDD) ve sistol sonu çap (LVESD), diyastol sonu posterior duvar kalınlığı ve interventriküler septum kalınlığı, ejeksiyon fraksiyonu (EF), biplan simpson ejeksiyon fraksiyon ve fraksiyonel kısalma (FS), sol ventrikül kütle indeksi (LVMI) değerlerinde orta ve ciddi MY'li hasta gruplarında anlamlı bir fark izlenmedi (Çizelge 4.2).

**Çizelge 4.2.** BNP <140 pg/ml ve BNP ≥140 pg/ml gruplarının 2D EKO ölçüm değerleri.

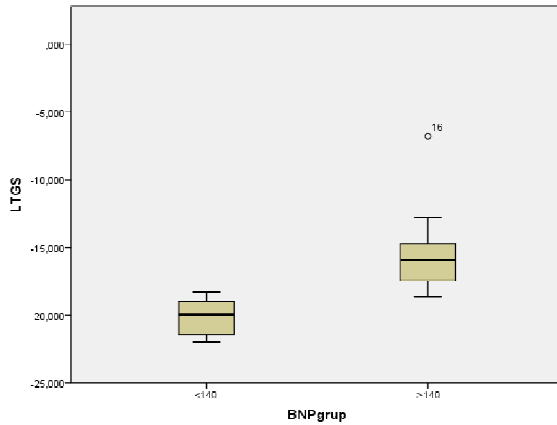
| Değişken                 | BNP<140 pg/ml<br>Ort±ss | BNP>140 pg/ml<br>Ort±ss | P değeri |
|--------------------------|-------------------------|-------------------------|----------|
| LVEDD (mm)               | 50,67±5,245             | 50,42±4,231             | 0.889    |
| LVESD (mm)               | 31,50±3,943             | 32,08±2,937             | 0.685    |
| IVSD (mm)                | 9,92±0,996              | 10,08±1,564             | 0.758    |
| PWD (mm)                 | 9,5 (7-10)              | 10 (8-12)               | 0.449    |
| LVMI (g/m <sup>2</sup> ) | 107,92±22,399           | 109,75±28,262           | 0.862    |
| EF (%)                   | 65 (60-68)              | 63,5 (60-68)            | 0.247    |
| BP-EF (%)                | 68 (60-73)              | 62,5 (60-73)            | 0.229    |
| FS (%)                   | 36,266±3,776            | 35,725±3,681            | 0.725    |

BNP <140 pg/ml ve BNP ≥140 pg/ml gruplarının mitral E ve A dalga velositeleri arasında anlamlı fark saptandı. BNP nin yüksek olduğu grupta E ve A dalga velositelerinin de yüksek olduğu görüldü (E dalga velositesi için p=0,023, A dalga velositesi için p=0,035). E dalgası deselerasyon zamanı (MitDT), izovolümik relaksasyon zamanı (IVRT) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Hasta ve kontrol grubunda doku doppler ile saptanan septal ve lateral annulus sistolik hızları ortalaması [MitS'(ort)], erken diyastolik mitral akım velositesinin, ortalama miyokardiyal erken diyastolik velositesine oranı (E/Eort) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Çizelge 4.3). BNP <140 pg/ml ve BNP ≥140 pg/ml grupları arasında sol ventrikül Longitudinal Total Global Strain (L TGS) değerleri ortalaması açısından anlamlı farklılık tespit edildi (sırasıyla ort: -20,159±0,386 ve ort: 15,35±0,912; p<0.001). Ortalama Sirkumferansiyal Global Strain (SGS) değerlerinde anlamlı fark izlenmedi (sırasıyla ort: -9,29±7,614 ve ort: -19,74±1,249; p=0.119). Ortalama Radyal Global Strain (RGS) değerlerinde hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (sırasıyla ort: 42,708±7,044 ve ort: 41,154±4,65 ; p=0.813) (Şekil 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5 ve Şekil 4.6).

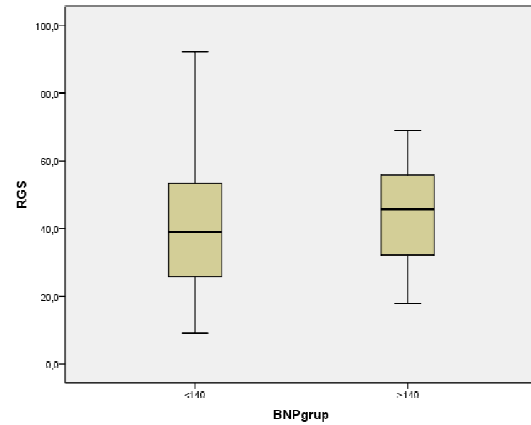
**Çizelge 4.3.** BNP <140 pg/ml ve BNP ≥140 pg/ml gruplarının Doppler EKO-Strain ölçüm değerleri.

| Değişken           | BNP <140 pg/ml Ort<br>± ss | BNP ≥140 pg/ml<br>Ort±ss | p değeri |
|--------------------|----------------------------|--------------------------|----------|
| MitE               | 0,915±0,297                | 1,2±0,337                | 0.023    |
| Mit A              | 0,634+/-0,191              | 0,862+/-0,255            | 0,035    |
| IVRT (msn)         | 81,18±25,678               | 67,64±30,797             | 0.174    |
| MitDT (msn)        | 80,18±18,707               | 71,64±18,689             | 0.309    |
| Eort (m/sn)        | 0,097±0,023                | 0,103±0,034              | 0.797    |
| E/Eort             | 9,63 (5,7-21,2)            | 12 (7,7-26,2)            | 0.084    |
| MitS'(ort.) (m/sn) | 0,075 (0,06-0,11)          | 0,07 (0,06-0,25)         | 0.642    |
| Sistolik PAB       | 27,5 (21-40)               | 35 (27-59)               | 0,059    |
| RGS (%)            | 42,708±24,402              | 41,154±14,725            | 0.813    |
| SGS (%)            | -13,885 (-29,59-70)        | -19,968 (-24,31-13,21)   | 0.119    |
| LTGS (%)           | -20,159±1,338              | -15,35±3,159             | <0.001   |
| EROA (cm 2)        | 0,325 (0,24-0,76)          | 0,625 (0,34-0,91)        | 0,004    |
| RV (ml)            | 55 (35-134)                | 93 (49-120)              | 0,009    |
| RF (%)             | %47,00±%10,608             | %54,75±%9,468            | 0,072    |
| VC (cm)            | 4 (3-7)                    | 4,5 (3-7)                | 0,196    |

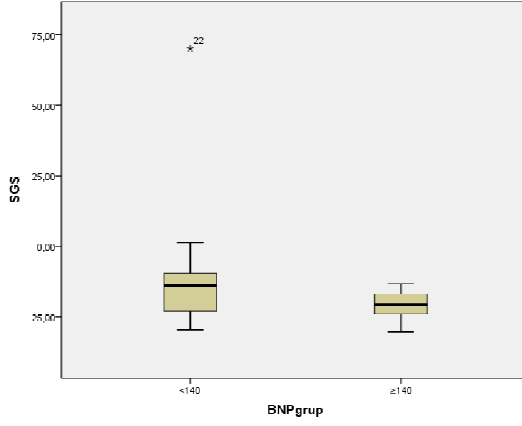
Mitral yetersizliği ciddiyetini belirlemede kullanılan parametrelerin LTGS ve EROA ile olan bağıntısı Spearman testi kullanılarak hesaplandı.



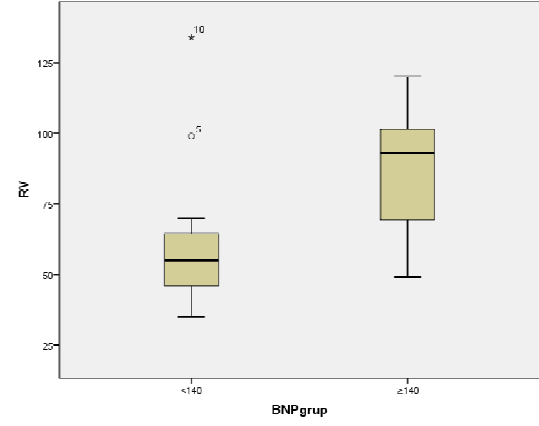
**Şekil 4.1.** BNP <140 pg/ml ve BNP ≥140 pg/ml gruplarında LTGS değerleri karşılaştırılması.



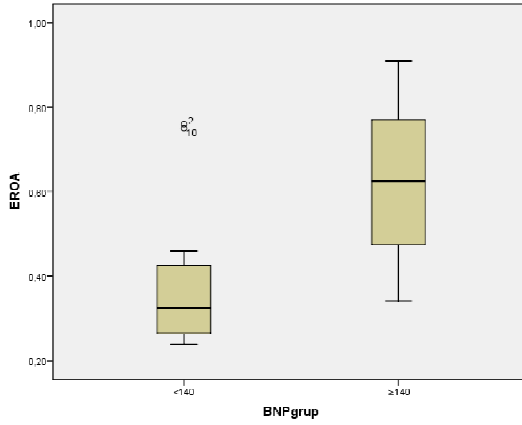
**Şekil 4.2.** BNP <140 pg/ml ve BNP ≥140 pg/ml gruplarında RGS değerleri karşılaştırılması.



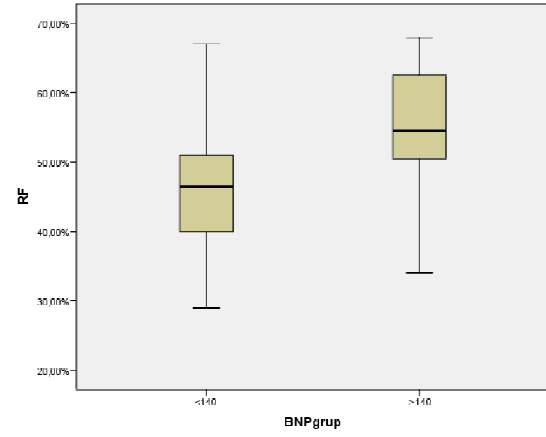
**Şekil 4.3.** BNP <140 pg/ml ve BNP ≥140 pg/ml gruplarında SGS değerleri karşılaştırılması.



**Şekil 4.4.** BNP <140 pg/ml ve BNP ≥140 pg/ml gruplarında RV değerleri karşılaştırılması.



**Şekil 4.5.** BNP <140 pg/ml ve BNP ≥140 pg/ml gruplarında EROA değerleri karşılaştırılması.



**Şekil 4.6.** BNP <140 pg/ml ve BNP ≥140 pg/ml gruplarında RF değerleri karşılaştırılması.

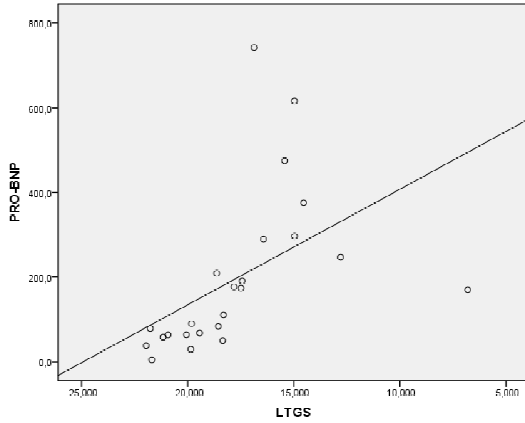
Sol ventrikül subklinik fonksiyon bozukluğu ve MY şiddetini belirlemede kullanılan parametrelerin birbirleriyle olan ilişkisi Spearman korelasyon testi kullanılarak hesaplandı. Sonuçlar Çizelge 4.4'de gösterilmektedir.

**Çizelge 4.4.** PRO-BNP ve LTGS değerlerinin birbirleri ve MİT-E, EROA, RV değerleri ile ilişkisinin değerlendirilmesi.

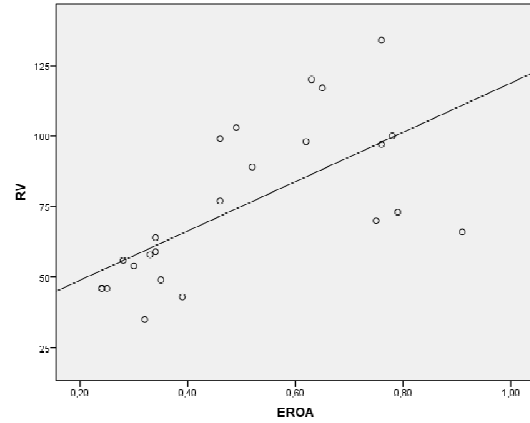
|  |         |     | PRO-BNP | LTGS   | MİT-E  | EROA   | RV     |
|--|---------|-----|---------|--------|--------|--------|--------|
|  | PRO-BNP | rho | -       | ,814** | ,526** | ,644** | ,681** |
|  |         | p   | -       | ,000   | ,008   | ,001   | ,000   |
|  | LTGS    | rho | ,814**  | -      | ,324   | ,570** | ,500*  |
|  |         | p   | ,000    | -      | ,123   | ,004   | ,013   |

LTGS-BNP (rho=0.814, p<0.001), BNP-EROA (rho=0.644, p=0.001), BNP-RV (rho=0.681, p<0.001)

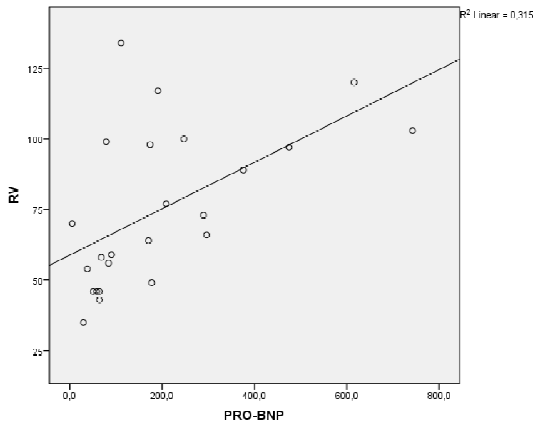
Çizelgede de izlendiği gibi LTGS ve BNP arasında kuvvetli, BNP-RV ve BNP-EROA arasında orta düzeyde bir ilişki saptanmıştır. Korelasyon eğrileri Şekil 4.7, 4.8, 4.9 ve Şekil 4.10'da gösterilmektedir.



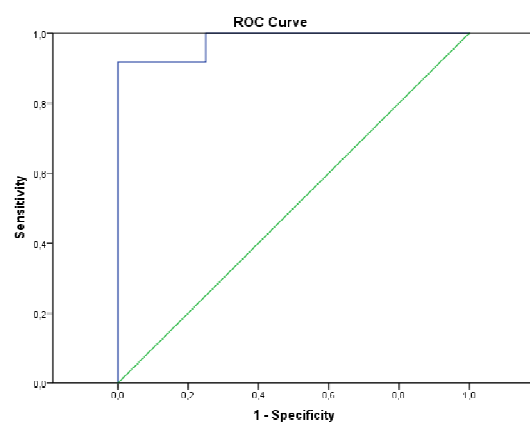
**Şekil 4.7.** LTGS ve PRO-BNP arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi.



**Şekil 4.8.** EROA ve RV arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi.



**Şekil 4.9.** PRO-BNP ve RV arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi.



**Şekil 4.10.** LTGS için ROC eğrisi.

(AUC)=0,979 Cut off= -18,07, duyarlılık=0.917, seçicilik=1.000,  $p<0.001$   
LTGS'nin MY'li hastalarda erken cerrahiden fayda görecek yüksek riskli hasta alt grubunu belirlemede uygun bir ölçüt olup olmadığını test etmek için ROC analizi yapıldı ve görüldü ki; LTGS'nin belirlediğimiz cut off değeri -18,07'nin üstünde olması MY'li hastalar arasındaki yüksek riskli grubun belirlenmesinde iyi bir ölçüttür.

## 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Mitral yetersizliğinde meydana gelen sol ventrikül geometrisindeki değişiklikler, bir yandan adaptasyonu sağlarken diğer yandan zararlı etkilere sebep olmaktadır. Sol ventrikül diyastolik çapının artması, bir taraftan sol ventrikülün hacim-pompa yeteneğini arttırırken diğer taraftan çap/kalınlık oranının artışı, hem sistolik hem de diyastolik duvar stresini arttırmaktadır. Sonuçta, sol ventrikül diyastolik basınç-hacim eğrisinde sağa doğru kayma meydana gelmektedir. Bir kısım şiddetli primer MY'si bulunan hastalarda kompensasyon fazı yıllarca devam ederken, bir kısım hastada uzun süreli hemodinamik yüklenme sol ventrikül fonksiyon bozukluğuna yol açar. Sol ventrikül fonksiyon bozukluğu, MY'nin sık görülen bir komplikasyonu olup kötü prognoz göstergesidir (12,16).

Brain natriüretik peptid ve onun inaktif aminoterminal parçaları ventriküllerden hacim yükü ve basınç yükü olması durumunda salınır. MY volüm fazlalığına, LA genişlemesine, LV remodellingine yol açar ve BNP aktivasyonunu uyarır. Yapılan çalışmalarda çok değişkenli lineer regresyon analizlerinde yüksek BNP düzeylerinin MY'nin sonuçları (semptomlar, LVESV, LA volüm, AF, sPAB) ile bağımsız olarak ilişkili olduğu bulunmuştur. Yakın dönemde Arslan ve ark.(90) yaptığı bir çalışmada 31 tane (14 tanesi orta MY, 17 tanesi ciddi MY) asemptomatik organik MY'li hasta ve 25 kişilik bir kontrol grubu alınmış. Plazma BNP düzeyi ciddi MY'li grupta orta MY'liler ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek bulunmuş. Pizarro ve ark.(7) yaptığı başka bir çalışmada, Roc eğrisine göre BNP için bir cut off değeri belirlenmiş ve kombine sonlanım noktaları BNP yüksek olan grupta daha fazla bulunmuş. Bu çalışmada BNP >105 pg/ml olması LVDSD için en güçlü bağımsız prediktör olarak bulunmuş.

Magne ve ark. (91) asemptomatik 135 organik orta ve ciddi MY li hastayı içeren bir çalışmada öncelikle median bir BNP düzeyi tespit edilmiş (40 pg/ml). Hastalar bu BNP düzeyine göre ikiye ayrılmış. MY ciddiyeti, yaş, cinsiyet, LV çapı ve fonksiyonundan bağımsız olarak BNP düzeyi kardiyak olaysız beklenen yaşam süresi için bağımsız prediktör olarak tespit edilmiş. BNP >40 pg/ml olmasının en güçlü bağımsız belirleyicisi GLS olarak bulunmuş.

Görüldüğü gibi, deneysel ve klinik veriler sol ventrikül fonksiyonları korunmuş hastalarda yüksek BNP seviyelerinin subklinik ventriküler fonksiyon bozukluğu yansıttığını göstermiştir.

BNP düzeylerinin asemptomatik ciddi MY'li hastalarda erken/zamanında cerrahiden fayda görecektir hastaları belirlemede risk sınıflamasında kullanılabileceği gösterilmiştir (6,7).

Ekokardiyografi; MY'nin sebebinin, şiddetinin ve sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde standart metoddur. Ekokardiyografi MY'de çok yaygın kullanılmakla beraber MY şiddetinin belirlenmesinde standart bir yöntem yoktur. Yetersizliğin şiddetinin kantitatif tahmini teknik olarak yetersizlik fraksiyonunun ve orifis alanının doğru olarak ölçülmesine bağlıdır. Bu nedenle kantitatif yöntem verilerinin, kalitatif yöntemlerdeki verilerle birleştirilmesi ile daha doğru sonuçlar elde edilmektedir (2,3,92). Bizim çalışmamızda mitral yetmezliği ciddiyeti ve sol ventrikül subklinik fonksiyon bozukluğu ile olan doğrudan ilişkisi önceden gösterilmiş olan BNP düzeyi temel alınarak hastalar tespit edilen median BNP değerine göre (140 pg/ml) iki gruba ayrıldı. Ekokardiyografik olarak kalitatif yöntemlerin desteğinde volümetrik yöntem kullanılarak hastaların MY derecesi kantitatif olarak belirlendi.

Mitral yetersizliği olan hastalarda erken sol ventrikül fonksiyon bozukluğun tayinindeki, yetersizliğin şiddetinin doğru olarak belirlenmesindeki ve erken kardiyak semptomların tanınmasındaki güçlükler kapak cerrahisi için optimal zamanın belirlenmesini güçleştirmektedir (2).

ACC/AHA kriterlerine göre MY'si olan hastaların ameliyat kararı sol ventrikül sistolik çap, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ve semptomların olup olmamasına göre verilmektedir. Buna göre ileri MY'si olan hastalardan semptomatik olanlara ve asemptomatik olanlardan ise sol ventrikül sistol sonu çapı  $\geq 40$  mm ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu  $< \%60$  olan hastalara cerrahi girişim önerilmektedir (93). Bununla beraber sol ventrikül fonksiyonları normal olan hastalarda prognoz çok iyi iken sol ventrikül sistol sonu çapı  $\geq 40$  mm ve sol ventrikül EF  $< \%60$  olan hastaların prognozu daha kötüdür (94,95). Bu hasta grubunda operasyon sonrası kalp yetmezliği insidansı yüksek, yaşam beklentisi düşüktür.

Konvansiyonel 2 boyutlu ve M mod ekokardiyografi ile sol ventrikülün global sistolik fonksiyonları, sol ventrikül sistolik ve diyastolik çapı değerlendirilmektedir

(96). Aynı zamanda konvansiyonel Doppler ekokardiyografi MY'nin şiddeti hakkında bilgi vermektedir. MY'de E dalgası dominanttır. Mitral darlığı olmayan şiddetli MY'de E dalga velositesi, A dalga velositesinden daha büyüktür. Bu nedenle MY hastalarında A dalga velositesinin dominant olması şiddetli MY'yi ekarte ettirir.

Thomas ve ark. (92) yaptıkları çalışmada ileri MY olan hastaların tümünde E dalga velositesi  $>1.2$  cm 1 saniyenin üzerinde bulunmuştur. Ayrıca ileri MY grubunda E/A oranı hafif ve orta MY grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Bu konuda Marciniak ve ark (61) 54 asemptomatik MY'li hasta (10 hafif MY, 14 orta MY, 30 ileri MY) ile 23 kontrol vakasını karşılaştırdıkları çalışmada, benzer şekilde mitral E dalga velositeleri sırasıyla ileri MY'li hastalarda diğer gruplara göre anlamlı derecede artmış olarak bulunmuş. Diğer taraftan mitral A dalga velositeleri ve E dalgasının deselerasyon zamanı, her dört grupta da benzer bulunmuştur.

Benzer şekilde Elbey ve ark'larının (97) yaptığı 31 orta+ileri MY'li hasta ve 25 kişilik kontrol grubundan oluşan bir çalışmada ileri MY'li hastaların E dalga velositesi artmış ( $1,4\pm0,5$ ) olarak bulunmuş. Bu grupta kontrol grubu ve orta MY'li hastalarla kıyaslandığında da E velositesinin belirgin bir şekilde arttığı görülmüştür. E dalgası deselerasyon zamanı gruplar arasında benzer olduğu, A dalga velositesinin ileri MY'li olgularda daha belirgin olmak üzere MY'li grupta kontrol grubuna göre arttığı saptanmıştır.

Özdemir ve ark. (98) yaptıkları benzer bir çalışmada pik E dalga velositesinin regurjitan fraksiyon ile korelasyonu gösterilmiştir. MY derecesi arttıkça E dalga velositesi ve E/A oranının arttığı gösterilmiştir. Özellikle EF normal olan hastalarda sensivitesi %96, EF düşük olan hastalarda ise sensivitesi %78 olarak bulunmuştur.

Bizim çalışmamızda öncelikle bir median BNP düzeyi belirlendi ve 140 pg/ml olarak belirlenen median BNP değerine göre hastalar 2 gruba ayrıldı. BNP, önceden sol ventrikül fonksiyonu, hastanın fonksiyonel durumu ve mortalite ile olan kanıtlanmış ilişkisine dayanarak referans değer olarak kabul edildi.  $BNP \geq 140$  pg/ml olan grupta E dalga velositesi ve A dalga velositesi  $BNP < 140$  pg/ml olan gruba göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu (sırasıyla  $p:0,025$  ve  $p:0,034$ ). E dalgası deselerasyon zamanı ve izovolümik relaksasyon zamanı açısından iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı.

Mitral yetersizliği olan hastalarda standart Doppler ekokardiyografi verileri kişiden kişiye farklılık gösteren fizyolojik değişkenlerden sıklıkla etkilenmektedir.

Ayrıca bu yöntemler mitral yetersizliğinin ileri zamanlarına kadar global sistolik fonksiyonu normal tespit etmektedirler. Çünkü dejeneratif MY de olumlu dolum koşulları LV disfonksiyonunu maskeleyebilmektedir. Sol ventrikül longitudinal kinetiklerindeki değişiklik subendokardiyal liflerin yaralanabilirlikleri ile ilişkilidir ve dilatasyon meydana gelmeden ve sol ventrikülün değerlendirilmesinde kullanılan geleneksel ölçüm yöntemlerinde (LVEF, LVESD gibi) bir anormallik görülmeden meydana gelir. Bu durum hem erken dönemde subklinik bozulmayı gösterecek, hem de fizyolojik değişkenlerden etkilenmeyecek bir yöntem arayışını getirmiştir. Son zamanlarda geliştirilen doku Doppler ekokardiyografi (DDE) ise bu ihtiyaçlara kısmen cevap veren bir teknik olmuştur (99,100).

Doku Doppler ekokardiyografi'nin normal Doppler ekokardiyografiden farkı, eritrositlerden yansıyan yüksek frekans ve düşük amplitüdlü sinyalleri dışlayarak miyokarddan yansıyan büyük Doppler sinyallerini seçmesidir. Bu sayede miyokard hareket velositeleri sayısal olarak ölçülebilmektedir (99).

Mitral yetersizliği olan hastalarda kontraktilitedeki erken değişikliklerin belirlenmesi amacıyla DDE ile birçok çalışma yapılmıştır (100,101). Bu çalışmalarda miyokard velositesindeki değişikliklerin miyokard kontraktilitesindeki değişikliklerden ziyade volüm artışı sonucu gelişen hiperdinamik kalbe bağlı olduğu görülmektedir. Ancak, sadece artmış atım volümü ile birlikte olan azalmış sistolik miyokardiyal velositenin, azalmış sol ventrikül kontraktil rezervini ve postoperatif ejeksiyon fraksiyonunda anormal düşüşü öngörebildiği gösterilmiştir. Elbey ve ark'larının (90) yaptığı çalışmada gruplar arasında sistolik miyokardiyal velositeler açısından bir fark saptanmamış. Diğer taraftan erken ve geç diyastolik velositeleri temsil eden Em ve Am dalga velositeleri orta MY'li grupta kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde azalmış iken ileri MY'li grupta anlamlı fark saptanmamıştır. Arslan ve ark. (90) çalışmasında ciddi MY'lilerde orta MY'liler ve kontrol grubuna göre E ve A dalga velositelerinin arttığı, Sm velositelerinin ise benzer olduğu görülmüştür.

Bizim çalışmamızda ise yüksek ve düşük BNP grupları arasında sistolik miyokard velositeleri, erken ve geç diyastolik velositeler açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Belki kontrol grubumuz olsaydı, hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark tespit edebilirdik. MY'li, BNP değeri yüksek olan grupla düşük olan grup arasında anlamlı bir fark izlenmemesi, ileri MY'li hasta grubunda gözlenen hiperdinamik durumundan kaynaklanıyor olabilir. E/Em oranı sol ventrikül end diyastolik basıncını yansıttığı

bilinmektedir (102). Elbey ve ark'larının (90) yaptığı çalışmada mitral yetersizliği olan hastalarda kontrol grubuna göre E/Em oranı anlamlı derecede artmış olarak bulundu. Ancak orta ve ileri MY'si olan hastalarda E/Em oranı benzerdi.

MY'li hastalarda E/Em oranının artmış olması bu hastalarda diyastol sonu basıncındaki artışı gösterebilir. Bizim çalışmamızda ise yüksek ve düşük BNP grupları arasında E/Em oranında anlamlı bir fark izlenmedi.

Daha önce yapılan çalışmalarda, semptomatik izole MY'li veya sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu azalmış hastalarda sol ventrikül fonksiyonlarındaki bozulmanın zamanla progresif olarak arttığı gösterilmiştir. Yine bu hastalarda kapak tamiri veya kapak replasmanı yapılsa dahi geç mortalitelerinin yüksek olduğu gösterilmiştir (103,104). Bununla beraber asemptomatik hastalarda klinik sonuçlar ile ilgili veriler yeterli olmayıp yüksek riskli alt grupları belirleyen kriterler netleşmemiştir (93).

Sol ventrikül duvarı uzunlamasına ve enine liflerden oluşmuştur. DDE her iki yöndeki miyokardiyal fonksiyon hakkında da bilgi vermektedir. Ancak kalbin bir miktar kendi etrafında dönme hareketi de olduğu için radyal fonksiyonun değerlendirilmesi sınırlıdır. Ejeksiyon fraksiyonu normal olsa bile sol ventrikül sistolik fonksiyonundaki çok erken anormallikler longitudinal aktivitenin değerlendirilmesi ile tespit edilebilmektedir (100). Bu kısıtlılıkları aşmak için, sol ventrikül sistolik fonksiyonlarını doku Doppler'den daha hassas değerlendirdiği tespit edilen bir yöntem olan strain/strain rate ekokardiyografi geliştirilmiştir (105,106). Birçok deneysel ve klinik çalışmada lokal miyokardiyal sistolik fonksiyonlarının belirlenmesinde Strain ve Strain Rate verilerinin başarılı bir şekilde kullanılabileceği ve bu verilerin doku doppler velositelerinden daha üstün olduğu gösterilmiştir (107,108). Fakat literatürlerde mitral yetersizlikli hastalarda S/SR ekokardiyografi ile yapılan sınırlı sayıda çalışma mevcuttur.

Kalbin kasılma hareketi bazalden apekse doğru longitudinal ekseninde meydana gelmekte olup, sağlıklı kişilerde kontraksiyon ile ortalama 0.5-1.5 cm'lik bir yer değişimi oluşmaktadır. Bazı kalp hastalıklarında bu miktarın değiştiği veya azaldığı belirlenmiştir. Kalp kasının bu uzama-incelme kısılma-kalınlaşma hareketinin kantitatif olarak tespit edilmesi kalp hastalıklarının teşhisinde ve takibinde önemlidir (100,109).

Literatürde kapak hastalığı olan hastalarda S/SR ile ilgili az sayıda çalışma olup, bunlardan bir tanesi mitral darlıklı hastalarda Doğan ve ark'larının (110) yaptığı SR çalışmasıdır. Bu çalışmada orta ileri mitral darlığı olan 30 hasta ile 28 kontrol hastası

S/SR ile karşılaştırılmıştır. Çalışmanın sonucunda mitral darlığı olan grupta S/SR değerlerinde anlamlı düzeyde azalma olduğu gösterilmiştir.

Marciniak ve ark'nın (94) yaptıkları çalışmada; 54 asemptomatik MY'li hasta (10'u hafif MY, 14'ü orta MY ve 30'u ileri MY) 23 kişilik kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır. Hastaların hem radyal hem de longitudinal S/SR ölçümleri yapılmış ve longitudinal S/SR değerlerinin ileri MY'li grupta belirgin olarak azaldığı gösterilmiştir, ileri MY'li ve sol ventrikül EF > %60 Strain değeri azalmış hastaların değerlendirilmesinde sol ventrikül EF ölçümünün çok sensitif bir parametre olmadığı gösterilmiştir.

Elbey ve ark. (97) yaptıkları çalışmada farklı olarak hafif MY'li hastalar çalışmaya alınmamıştır. Çalışmanın sonucunda sol ventrikülün tüm duvarlarında (septum, lateral, anterior ve inferiyor duvar) S ve SR değerlerinde her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Buna göre ileri MY'li hastalarda daha belirgin olmak üzere kontrol grubu ile karşılaştırıldığında S ve SR değerlerinde anlamlı düşme saptanmış ve alt grup analizi yapıldığında, orta MY'li grup ile ileri MY'li grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur.

Arslan ve ark. (90) ciddi MY lilerde longitudinal peak sistolik strain ve strain rate'i ve sol ventrikülün tüm segmentlerinde S/SR oranını anlamlı olarak daha düşük bulmuştur.

Magne ve ark. (91) asemptomatik dejeneratif MY'li hastalarda BNP düzeylerine ve global longitudinal straine bakmışlar. LV dilatasyonu ve düşük LV EF meydana gelmeden önce, GLS'nin belirgin ve anlamlı olarak düşük olduğunu ve bunun BNP ile ilişkili olduğunu göstermişler. BNP > 40 pg/ml bağımsız belirleyicisi olarak GLS, LA volüm ve DT'yi tespit etmişler ve bunlar arasındaki en güçlü bağımsız belirleyici olarak GLS'yi bulmuşlar.

Bizim çalışmamızda BNP değeri  $\geq 140$  pg/ml ve  $< 140$  pg/ml olan hasta grupları karşılaştırıldığında BNP değeri yüksek olan grupta longitudinal strain değerinin daha düşük olduğu ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ( $p < 0,001$ ). Radial ve sirküferensiyal strain değerleri açısından ise iki grup arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmedi. MY ciddiyetini belirlemede kullandığımız parametreler arasında yaptığımız korelasyon testi sonucunda ise BNP'nin en güçlü bağımsız belirleyicisi olarak LTGS7yi tespit ettik. Volümetrik yöntem ile hesapladığımız yetmezliğe ait kantitatif parametrelerden (EROA, RV, RF) BNP ile en güçlü ilişkinin RV'ye ait olduğunu gördük.

Sol ventrikül çapının artmasıyla S ve SR değerlerinin azalması sol ventrikül fonksiyon bozukluğu olmadan sol ventrikül geometrisindeki artışı ile ilgili olabilir. S ve SR değerlerinin değişimi sol ventrikül sistolik fonksiyonlarının takibinde kullanılabilir.

Elbey ve ark.(97) yaptığı çalışmada diğer çalışmadan farklı olarak sağ ventrikül S ve SR değerleri de incelenmiş. Sağ ventrikül S ve SR değerleri mitral yetersizliği olan grupta kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük bulundu. Alt grup analizi yapıldığında ileri MY'li grupta S ve SR değerleri daha düşük bulunmuş. Ancak bu düşüş istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmamış.

Çalışmamızın bir diğer özelliği, DDE'nin kullanılmış olmasıdır. DDE'de miyokardiyal sistolik velositelerin gruplar arasında farklılık göstermemesine rağmen S ve SR değerlerinde düşme saptanması bu tekniğin hassasiyetini göstermesi açısından önemlidir.

Kronik MY dilatasyona bağlı artmış duvar stresi, azalmış preload, artmış afterload, sol ventrikül geometrisindeki değişiklikler sonucu progresif LV remodellingi aracılığı ile miyokarda irreversible değişikliklere sebep olur. Plazma BNP düzeyinin ölçümü, Strain değerleri asemptomatik hastaların takibinde kullanılabilir. Teknik olarak ekokardiyografik değerlendirmenin mümkün olmadığı durumlarda düşük BNP düzeyi MY'nin ciddi olmadığını gösterir. İzole organik MY'li hastalarda S/SR plazma BNP düzeyi ile ilişkilidir. Hastaların takibinde global ventrikül fonksiyonunun değerlendirilmesinde yeni bir ekokardiyografik parametre olabilir.

Sonuç olarak, konvansiyonel ekokardiyografiyle global sol ventrikül fonksiyonları normal olan MY'li hastalardan özellikle ileri MY'li olgularda daha belirgin olmak üzere sol ventrikül fonksiyonlarında subklinik bozulma oluşmaktadır. Bu nedenle MY'li hastalarda sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonlarındaki subklinik bozulmanın tesbitinde S/SR ölçümlerinin ve BNP düzeyinin tespitinin yararlı olabileceğini, bu parametreler aracılığı ile erken cerrahiden fayda görecektir yüksek riskli bir hasta alt grubu oluşturulabileceğini düşünmekteyiz.

Hasta sayısının az olması bir kısıtlılık sayılabilir. Fakat az sayıda hastayla bile anlamlı, literatür ile uyumlu veriler elde etmiş olmamız çalışmamızı daha değerli kılmaktadır. Elde ettiğimiz bulguların klinik sonuçlara yansıtacağını düşünmekle birlikte; bu verilerin, daha geniş hasta popülasyonlu prospektif çalışmalar ile desteklenmesi gerektiği kanısındayız.

## 6. ÖZET

### **Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu Korunmuş Asemptomatik Organik Mitral Yetmezlikli Hastalarda Kantitatif Yöntemlerle Hesaplanan Mitral Yetmezliği Ciddiyeti ile Sol Ventrikül Mekanik Fonksiyonları ve Serum PRO-BNP Düzeyi Arasındaki İlişkinin Tespiti**

Mitral yetersizliği, mitral kapağın tam kapanmayıp sistolde bir miktar kanın sol ventrikülden sol atriya geri kaçması olarak tanımlanır. Mitral yetersizliği sol ventrikülün genişlemesine yol açar. Sol ventrikül diyastol sonu hacmi-duvar gerilimi artar ve sol ventrikül küreselleşir. Sol ventrikül diyastol sonu hacminin ve mitral anulus çapının artması mitral yetersizliğini arttıran kısır bir döngü meydana getirir.

Orta-ileri ve ileri MY’de sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu gelişmeden önceki dönem sol ventriküler volüm yüklenmesi paterninin izlendiği dönemdir. Bu dönemde ventrikül dilate; ancak hiperkinetiktir. Sol ventrikül diyastol sonu çapı artmışken, sistol sonu çapı normaldir. Volüm yüklenme paterni uzun süre devam ederse sistol sonu çapı da artar ve sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu gelişir. MY de sistolde sol atriya geri kaçan volüm sebebiyle sistolik duvar gerilimi azalır ve EF yüksek ölçülür. Bu da sol ventrikül sistolik fonksiyonunun hatalı olarak daha iyi yorumlanmasına yol açar. Cerrahi zamanlamada EF’nin düşmesini beklemek doğru değildir. Postoperatif dönemde mitral kapak değişimi nedeni ile düşük rezistan yolunun kapanması ve ard-yükün artması EF’nin düşmesine neden olur.

Bu çalışmada orta ve ileri mitral yetersizliği olan hastaların iki boyutlu benek izlem ekokardiyografisi kullanılarak subklinik sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu incelenmiş ve olası sistolik fonksiyon bozukluğunun kantitatif yöntemlerle hesaplanan mitral yetersizlik ciddiyeti ve hastaların prognozunu belirlemede kullanılabileceği deneysel ve klinik verilerle gösterilmiş olan BNP ile ilişkisi değerlendirilmiştir.

Çalışmaya, 18-65 yaş arasında, önceden TTE ile orta-ileri derecede organik MY tespit edilmiş, asemptomatik,  $EF \geq \%60$  olan 24 hasta alındı. Semptomatik,  $EF < \%60$ , LVESÇ  $>45$  mm, koroner ve/veya periferik arter hastalığı, HT, atriyal flutter/fibrilasyon, KBY, orta ve ciddi derecede diğer kapak hastalıklarının varlığı ve KOAH

olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hesaplanan median BNP değerine göre hastalar  $\geq 140$  pg/ml ve  $< 140$  pg/ml olmak üzere ikiye ayrıldı. Her iki grubun BNP ölçümü, iki boyutlu, M-mod, Doppler ve doku doppler ekokardiyografileri yapıldı. İki boyutlu benek izlemeli ekokardiyografi ile sol ventrikül total global longitudinal (LTGS), sirkumferansiyal (SGS) ve radyal strain (RGS) parametreleri hesaplandı. Her iki grup, BNP değeri ve sol ventrikül iki boyutlu, M-mod, Doppler ve doku doppler, total global longitudinal (LTGS), sirkumferansiyal (SGS) ve radyal strain (RGS) parametreleri ile sistolik ve diyastolik fonksiyonlar açısından karşılaştırıldı.

Çalışmamızda her iki grubun demografik verileri benzerdi. BNP  $<140$  pg/ml ve BNP  $\geq 140$  pg/ml gruplarının mitral E ve A dalga velositeleri arasında anlamlı fark saptandı. BNP'nin yüksek olduğu grupta E ve A dalga velositelerinin de yüksek olduğu görüldü (E dalga velositesi için  $p=0,023$ , A dalga velositesi için  $p=0,035$ ). Sol ventrikül diyastol sonu çap (LVEDD) ve sistol sonu çap (LVESD), ejeksiyon fraksiyonu (EF), biplan simpson ejeksiyon fraksiyon ve fraksiyonel kısalma (FS) değerlerinde BNP  $<140$  pg/ml ve BNP  $\geq 140$  grupları arasında anlamlı fark tespit edilmedi. BNP  $<140$  pg/ml ve BNP  $>140$  pg/ml grupları arasında sol ventrikül Longitudinal Total Global Strain (L TGS) değerleri ortalaması açısından anlamlı farklılık tespit edildi (sırasıyla ort:  $-20,159 \pm 0,386$  ve ort:  $15,35 \pm 0,912$ ;  $p<0,001$ ). Ortalama Sirkumferansiyal Global Strain (SGS) değerlerinde anlamlı fark izlenmedi (sırasıyla ort:  $-9,29 \pm 7,614$  ve ort:  $-19,74 \pm 1,249$ ;  $p=0,119$ ). Ortalama Radyal Global Strain (RGS) değerlerinde hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (sırasıyla ort:  $42,708 \pm 7,044$  ve ort:  $41,154 \pm 4,65$ ;  $p=0,813$ ).

Sol ventrikül sublinik sistolik fonksiyon bozukluğu ve mitral yetmezliği ciddiyetini gösteren parametrelerin alındığı korelasyon analizinde LTGS ve BNP arasında kuvvetli ( $\rho=0,814$ ;  $p<0,001$ ), BNP-RV ve BNP-EROA arasında orta düzeyde bir ilişki saptanmıştır (sırasıyla  $\rho=0,681$ ;  $p<0,001$  ve  $\rho=0,644$ ;  $p=0,001$ ).

Son olarak, LTGS'nin MY'li hastalarda erken cerrahiden fayda görecektir yüksek riskli hasta alt grubunu belirlemede uygun bir ölçüt olup olmadığını test etmek için ROC analizi yapıldı ve görüldü ki; LTGS nin belirlediğimiz cut off değeri  $-18,07$ 'nin üstünde olması MY'li hastalar arasındaki yüksek riskli grubun belirlenmesinde iyi bir ölçüttür.

Elde ettiğimiz bulguların klinik sonuçlara yansıtacağını düşünmekle birlikte; bu verilerin, daha geniş hasta popülasyonlu prospektif çalışmalar ile desteklenmesi gerektiği kanısındayız.

**Anahtar kelimeler:** Mitral yetersizlik, BNP, sol ventrikül sistolik strain.

## **7. ABSTRACT**

### **Determination of Relationship between Serum Levels of PRO-BNP and Left Ventricle Mechanic Functions with Severity of Mitral Regurgitation Calculated with Quantitative Methods in Asymptomatic Patients with Organic Mitral Regurgitation and Preserved Left Ventricular Function**

Mitral regurgitation is defined as escaping an amount of blood back from left ventricle to left atria in systole in the absence of complete closure of mitral leaflets. Mitral regurgitation causes left ventricular dilatation. Left ventricle end diastolic volume increases and left ventricle becomes spheric. The increase of mitral annulus diameter and end diastolic volume of left ventricle takes mitral regurgitation severity higher.

In mild-severe and severe mitral regurgitation before the term of systolic dysfunction develops, left ventricular volume overloading term appears. In this period, left ventricle is dilated but hyperkinetic. Left ventricular end-diastolic diameter is increased but end-systolic diameter is normal. If volume overload pattern persists for a long time end-systolic diameter also increases and left ventricular systolic dysfunction develops. In mitral regurgitation due to the volume fleeing back to the left atrium during systole, systolic wall stress decreases and EF measured high. This incorrectly, leads to a better interpretation of the left ventricular systolic function. It is not right to expect falling of EF for surgical timing. In the postoperative period after mitral valve replacement low resistant road closes and after load increases and as a result EF decreases.

In this study, subclinical left ventricular systolic dysfunction was measured by using two-dimensional speckle tracking echocardiography in patients with mild-severe MY. and the relationship of systolic dysfunction possibility were evaluated with the potential severity of MY which was detected with quantitative methods and BNP which is considered as a predictor of mitral regurgitation severity and prognosis of the patients with MY.

Twenty four patients between the age of 18-65, whom have diagnosed organic mild-severe MY, EF  $\geq$  60% and have no symptoms were included into this study. The

patients who are symptomatic, diagnosed atherosclerosis, hypertension, chronic kidney disease, KOAH, atrial fibrillation/flutter were excluded from this study. Two-dimensional, M-mode, Doppler and tissue Doppler echocardiography and BNP measurement was performed in patients. The left ventricular global longitudinal strain (LTGS), circumferential strain (SGS) and radial strain (RGS) parameters were calculated via two-dimensional speckle tracking echocardiography. A median BNP value (140 pg/ml) was calculated. And patients were divided into two groups according to their BNP value. ( $\geq 140$  pg/ml and  $< 140$  pg/ml). Both groups were compared in terms of systolic and diastolic functions by left ventricular two-dimensional, M-mode, Doppler and tissue Doppler, global longitudinal (LTGS), circumferential (SGS) and radial strain (RGS) parameters and BNP.

In our study, demographic data was similar in both groups. A significant difference was observed in the mean values of mitral E and A wave velocities. BNP value  $\geq 140$  pg/ml group has higher E and A valve velocities (For E wave velocity  $p=0,023$  and A wave velocity  $p=0,035$ ) between psoriasis and the control group (mean:  $8.2\pm 2.0$ , and mean:  $4.9\pm 1.4$ , respectively,  $p < 0.0001$ ). No significant difference was observed in the left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD) and end-systolic diameter (LVESD), ejection fraction (EF), biplane Simpson's ejection fraction and fractional shortening (FS) values between BNP value  $\geq 140$  pg/ml and BNP  $< 140$  pg/ml group. There was a significant difference in left ventricular longitudinal total global strain (LTGS) mean values between BNP value  $\geq 140$  pg/ml and BNP  $< 140$  pg/ml group (mean:  $-20,159\pm 0,386$ , and mean:  $-15,35\pm 0,912$ , respectively,  $p < 0,001$ ). No significant difference was observed in both circumferential global strain (SGS) values (mean:  $-9,29\pm 7,614$ , and mean:  $-19,74\pm 1,249$ , respectively,  $p=0.119$ ) and Radial Global Strain (RGS) values (mean:  $42,708\pm 7,044$ , and mean:  $41,154\pm 4,65$ ; respectively,  $p=0,813$ ).

With correlation analysis, which contains parameters of subclinical left ventricular systolic dysfunction and MY severity, a strong correlation was found between LTGS and BNP ( $\rho=0.814$ ,  $p < 0,001$ ). Between BNP-RV and BNP-ERO a moderate correlation is found (Respectively  $\rho = 0.681$ ;  $p < 0.001$  and  $\rho = 0.644$ ,  $p = 0.001$ ).

Finally, to see if LTGS is an appropriate benchmark to detect patients with MY who will benefit from early surgery ROC analysis was performed and showed that; if

LTGS is higher than determined cut-off value of -18.07, this is an important criteria to determine patients with high-risk subgroup who will benefit from early surgery. The clinical implications of our findings, although thought to be reflected; these data, prospective studies with larger patient populations believe that should be supported.

We think that our findings will reflect to clinical outcomes as well as we believe that these data should be supported by prospective studies with a larger patient populations.

**Key words:** Mitral regurgitation, BNP, left ventricular systolic strain.

## 8. KAYNAKLAR

- 1- Waller BF, Howard J, Fess S. Pathology of mitral valve stenosis and pure mitral regurgitation. Part I, Clin Cardiol 1994; 17: 395.
- 2- Sutton TM, Stewart RA, Gerber IL. Plasma natriuretic peptide levels increase with symptoms and severity of mitral regurgitation. Am Coli Cardiol 2003; 41(12): 2280-7.
- 3- Thomas L, Foster E, Hoffman JI. Prospective validation of an echocardiographic index for determining the severity of chronic mitral regurgitation. Am J Cardiol 2002; 90(6): 607-12.
- 4- Weidemann F, Jamal F, Sutherland GR. Myocardial function defined by strain rate and strain during alterations in inotropic states and heart rate. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2002; 283: 792-9.
- 5- Pelerin D, Cohen L, Larrazet F. New insights into septal anterior wall motion velocities at end-systole in normal and hypertrophied left ventricles. Eur J Echocardiogr 2003; 4: 108-18.
- 6- Detaint D, Messika Zeitoun D, Avierinos JF, Scott C, Horng C, Burnett JC Jr, Enriquez Sarano M. B-Type Natriuretic Peptide in Organic Mitral Regurgitation: Determinants and Impact on Outcoma. Circulation 2005; 111: 2391-7. doi: 10.1161/01.CIR.0000164269.80908.9D.
- 7- Pizarro R, Bazzino OO, Oberti PF, Falconi M, Achilli F, Arias A, Krauss JG, Cagide AM. Prospective Validation of the Prognostic Usefulness of Brain Natriuretic Peptide in Asymptomatic Patients With Chronic Severe Mitral Regurgitation. J of Am Col Cardiology 2009; 54(12): 1099-106.
- 8- Jones EC, Devereux RB, Roman MJ. Prevalence and correlates of mitral regurgitation in a population -based sample (The Strong Heart Study). Am J Cardiol 2001; 87: 298-304.
- 9- Thomas JD. How leaky is mitral valve? Simplfied doppler methods to measure regurgitant orifice area. Circulation 1997; 95: 548-50.
- 10- Mulieri RA, Leavit BJ, Martin BJ. Myocardial force-frequency defect in mitral regurgitation heart failure is reversed by forskolin. Circulation 1993; 88: 2700-4.
- 11- Enriquez-Sarano M, Tajik AJ, Schaff HV. Echocardiographic prediction of survival after surgical correction of organic mitral regurgitation. Circulation 1994; 90: 830-7.
- 12- Braunwald E. Valvular heart disease. In: Braunwald E, Zipes DP, Libby P eds. Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine. 7<sup>th</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders 2005; 1564.
- 13- Ho SY. Anatomy of the mitral valve. Heart 2002; 88(Suppl 4): IV5-IV10.
- 14- Hutchins GM, Moore GW, Skoog DK. The association of floppy mitral valve with disjunction of the mitral annulus fibrosus. N Eng J Med 1986; 314: 535-40.

- 15- Blasé AC. Mitral Regurgitation. Crawford MH, Dimarco JP, Paolus WJ. Cardiology.
- 16- Blasé AC. Mitral Regurgitation. Crawford MH, Dimarco JP, Paolus WJ. Cardiology.
- 17- Carabello BA. Mitral regurgitation: basic pathophysiologic principles, part 1. Mod Concepts Cardiovasc Dis 1988; 57: 53-8.
- 18- Roberts WC. Morphologic features of the normal and abnormal mitral valve. Am J Cardiol 1983; 51: 1005.
- 19- Rahimtoola SH, Enriquez-Sarano M, Schaff HV. Mitral valve disease. In: Alexander RW, Fuster V, Schlant RA, eds. Hurst's The Heart. 9<sup>th</sup> ed. New York, NY: McGraw-Hill Publishing Co 1998; 1789-819.
- 20- Enriquez-Sarano M, Basmadjian AJ, Rossi A. Progression of mitral regurgitation: a prospective Doppler echocardiographic study. J Am Coll Cardiol 1999; 34: 1137-44.
- 21- Enriquez-Sarano M, Schaff HV, Tajik AJ. Chronic mitral regurgitation. In Alpert JS, Dalen JE, Rahimtoola SH (eds): Valvular Heart Disease. 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins 2000; 113-42.
- 22- Aytekin S, Ozyedek Z. Mitral Yetersizliği Ciddiyetinin Ekokardiyografik Değerlendirilmesi. Tımaralp B. Türkiye Klinikleri Kardioloji 2003; 16(6): 455-63.
- 23- Reynolds T. Valvular heart disease. The echocardiographer's pocket reference. Second edition. Arizona Heart Institute 2000; 2-71.
- 24- Baaran Y. Mitral Yetersizliği. Çetin E, Ozkan M. Klinik Ekokardiyografi. MN Medikal Nobel 2007; 237-47.
- 25- Irvine T, Li XK, Sahn DJ. Assessment of mitral regurgitation. Heart 2002; 88(supl.4): 4-11-IV19.
- 26- Miyatake K, Izumi S, Okamoto M. Semiquantitative grading of severity of mitral regurgitation by real-time two-dimensional Doppler flow imaging technique. Am J Cardiol 1986; 7: 82-8.
- 27- James D. Thomas/Doppler echocardiographic assessment of valvular regurgitation /Heart 2003; 88: 651-7.
- 28- Castello R, Lenzen P, Aguirre F. Quantitation of mitral regurgitation by transesophageal echocardiography with Doppler color flow mapping: correlation with cardiac catheterization. Am Coll Cardiol 1992; 19(7): 1516-21.
- 29- Zhou X, Jones M, Shiota T. Vena contracta imaged by Doppler color flow mapping predicts the severity of eccentric mitral regurgitation better than color jet area: a chronic animal study. J Am Coll Cardiol 1997; 30(5): 1393-8.
- 30- Hall SA, Brickner ME, Willett DL. Assessment of mitral regurgitation severity by Doppler color flow mapping of the vena contracta. Circulation. 1997; 95(3): 636- 42.
- 31- Otto CM. Valvular regurgitation. Textbook of clinical echocardiography. 3<sup>rd</sup> edition.

Elsevier 2004; 315-54.

- 32- Hung J, Otsuji Y, Handschumacher MD. Mechanism of dynamic regurgitant orifice area variation in functional mitral regurgitation: physiologic insights from the proximal flow convergence technique. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33(2): 538.
- 33- Croft CH, Lipscomb K, Mathis K. Limitations of qualitative angiographic rating in aortic or mitral regurgitation. *Am J Cardiol* 1984; 53: 1593-8.
- 34- Ilercil A, O'Grady MJ, Roman MJ, Paranicas M, Lee ET, Welty TK, et al. Reference values for echocardiographic measurements in urban and rural populations of differing ethnicity: the strong heart study. *J Am Soc Echocardiogr* 2001; 14: 601-11.
- 35- Devereux RB, de Simone G, Pickering TG, Schwartz JE, Roman MJ. Relation of left ventricular midwall function to cardiovascular risk factors and arterial structure and function. *Hypertension* 1998; 31: 929-36.
- 36- Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005; 18(12): 1440-63.
- 37- Levi D, Savage DD, Garrison RJ, Anderson KM, Kannel WB, Castelli WP. Echocardiographic criteria for left ventricular hypertrophy: the Framingham study. *Am J Cardiol* 1987; 59: 956-60.
- 38- Jae K. OH, James B. Seward, A. Jamil Tajik. *The Echo Manual*. Lippincott Williams & Wilkins - a Wolters Kluwer business 2006.
- 39- Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2009; 22(2): 107-33.
- 40- Nagueh S, Sun H, Kopelen H. Hemodynamic determinants of the mitral annulus diastolic velocities by tissue Doppler. *Journal of the American College of Cardiology* 2001; 37: 278-85.
- 41- Sohn DW, Chai IH, Lee DJ. Assessment of mitral annulus velocity by Doppler tissue imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function. *Journal of the American College of Cardiology* 1997; 30: 474-80.
- 42- Khankirawatana B, Khankirawatana S, Peterson B. Peak atrial systolic mitral annular velocity by Doppler tissue reliably predicts left atrial systolic function. *Journal of the American Society of Echocardiography* 2004; 17: 353-60.
- 43- Hasegawa H, Little WC, Ohno M, Brucks S, Morimoto A, Cheng HJ, et al. Diastolic mitral annular velocity during the development of heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1590-7.
- 44- Oki T, Tabata T, Yamada H, Wakatsuki T, Shinohara H, Nishikado A, et al. Clinical application of pulsed tissue Doppler imaging for assessing abnormal left ventricular relaxation. *Am J Cardiol* 1997; 79: 921-8.
- 45- Firstenberg MS, Levine BD, Garcia MJ. Relationship of echocardiographic indices to

- pulmonary capillary wedge pressures in healthy volunteers. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1664-9.
- 46- Rivas-Gotz C, Manolios M, Thohan V. Impact of left ventricular ejection fraction on estimation of left ventricular filling pressures using tissue Doppler and flow propagation velocity. *Am J Cardiol* 2003; 91: 780-4.
  - 47- Ashikaga H, van der Spoel TI, Coppola BA, Omens JH. Transmural myocardial mechanics during isovolumic contraction. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009; 2: 202–11.
  - 48- Sengupta PP, Korinek J, Belohlavek M, Narula J, Vannan MA, Jahangir A et al. Left ventricular structure and function: basic science for cardiac imaging. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 1988–2001.
  - 49- Smiseth OA, Remme EW. Regional left ventricular electric and mechanical activation and relaxation. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 173–4.
  - 50- Crosby J, Hergum T, Remme EW, Torp H. The effect of including myocardial anisotropy in simulated ultrasound images of the heart. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* 2009; 56: 326–33.
  - 51- Ramanathan C, Jia P, Ghanem R, Ryu K, Rudy Y. Activation and repolarization of the normal human heart under complete physiological conditions. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 6309-14.
  - 52- Sengupta PP, Khandheria BK, Korinek J. Apex to base dispersion in regional timing of left ventricular shortening and lengthening. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 163-72.
  - 53- Sengupta PP, Khandheria BK, Korinek J, Wang J, Belohlavek M. Biphasic tissue Doppler waveforms during isovolumic phases are associated with asynchronous deformation of subendocardial and subepicardial layers. *J Appl Physiol* 2005; 99: 1104-11.
  - 54- Mor-Avi V. Current and Evolving Echocardiographic Techniques for the Quantitative Evaluation of Cardiac Mechanics: ASE/EAE Consensus Statement on Methodology and Indications Endorsed by the Japanese Society of Echocardiography European Journal of Echocardiography 2011; 12: 167–205.
  - 55- Cheung YF. The role of 3D wall motion tracking in heart failure. *Nat Rev Cardiol* 2012; 9(11): 644-57.
  - 56- Marcucci C, Lauer R, Mahajan A. New Echocardiographic Techniques for Evaluating Left Ventricular Myocardial Function Seminars in Cardiothoracic and Vascular Anesthesia 2008; 12(4): 228-47.
  - 57- Reisner SA, Lysyansky P, Agmon Y, Mutlak D, Lessick J, Friedman Z. Global longitudinal strain: a novel index of left ventricular systolic function. *J Am Soc Echocardiogr* 2004; 17: 630-3.
  - 58- Amundsen BH, Helle-Valle T, Edvardsen T. Noninvasive myocardial strain measurement by speckle tracking echocardiography: validation against sonomicrometry and tagged magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 789-93.
  - 59- Geyer H, Caracciolo G, Abe H, Wilansky S, Carerj S, Gentile F et al. Assessment of myocardial mechanics using speckle tracking echocardiography: fundamentals and

- clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr* 2010; 23: 351–69.
- 60- Jasaityte R, Dandel M, Lehmkuhl H, Hetzer R. Prediction of short-term outcomes in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy referred for transplantation using standard echocardiography and strain imaging. *Transplant Proc* 2009; 41: 277–809.
  - 61- Ozdemir K, Altunkeser BB, Gok H, İcli A, Temizhan A. Analysis of the myocardial velocities in patients with mitral stenosis. *J Am Soc Echocardiogr* 2002; 15: 1472-8.
  - 62- Meluzin J, Spinarova L, Bakala J, Toman J, Krejci J, Hude P, et al. Pulsed Doppler tissue imaging velocity of tricuspid annular systolic motion; a new rapid and non-invasive method of evaluating right ventricular systolic function. *Eur Heart J* 2001; 22: 340-8.
  - 63- Kukulski T, Hubbert L, Arnold M, Wranne B, Hatle L, Sutherland GR. Normal regional right ventricular function and its change with age: a Doppler myocardial imaging study. *J Am Soc Echocardiogr* 2000; 13: 194-204.
  - 64- Hooge J, Heimdal A, Jamal F, Kukulski T, Bijnsens B, Rademakers F, et al. Regional strain and strain rate measurements by cardiac ultrasound: principles, implementation and limitations. *Eur J Echocardiogr* 2000; 1: 154-70.
  - 65- Buckberg GD, Weisfeldt ML, Ballester M, Beyar R, Burkhoff D, Coghlan HC, et al. Left ventricular form and function: scientific priorities and strategic planning for development of new views of disease. *Circulation* 2004; 110: 330-6.
  - 66- Daniels LB, Maisel AS. Natriuretic peptides. *J Am Coll of Cardiol* 2007; 50: 2357-68.
  - 67- Yoshimura M, Yasue H, Okumura K, Ogawa H, Jougasaki M, Mukoyama M et al. Different secretion patterns of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1993; 87: 464–9.
  - 68- Soeki T, Kishimoto I, Okumura H, Tokudome T, Horio T, Mori K, et al. C-type natriuretic peptid, a novel antifibrotic and antihypertrophic agent, prevents cardiac remodeling after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 608–16.
  - 69- Schweitz H, Vigne P, Moinier D, Frelin C, Lazdunski M. A new member of the natriuretic peptide family is present in the venom of the green mamba (*Dendroaspis angusticeps*). *J Biol Chem* 1992; 267: 13928-32.
  - 70- Scardovi AB. Clinical applications of brain natriuretic peptide testing. *Ital Heart J* 2004; 5(5): 343-56.
  - 71- Beck-da-Silva L, de Bold A, Fraser M, Williams K, Haddad H. Brain natriuretic peptide predicts successful cardioversion in patients with atrial fibrillation and maintenance of sinus rhythm. *Can J Cardiol* 2004; 20: 1245-8.
  - 72- Schwam E. B-type natriuretic peptide for diagnosis of heart failure in emergency department patients: a critical appraisal. *Acad Emerg Med* 2004; 11: 686-91.
  - 73- Bertinchant JP. Brain natriuretic peptide (BNP) and N-terminal-pro BNP in chronic haemodialysed renal failure. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2004; 97: 881-8.

- 74- Osca J, Quesada A, Arnau MA, Osa A, Hervás I, Almenar L et al. Brain natriuretic peptide. Diagnostic value in heart failure. *Rev Esp Cardiol* 2002; 55: 7-15.
- 75- Choi EY, Kwon HM, Yoon YW, Kim D, Kim HS. Assessment of extent of myocardial ischemia in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome using serum B-type natriuretic peptide level. *Yonsei Med J* 2004; 45: 255-62.
- 76- Watanabe M, Murakami M, Furukawa H, Nakahara H, Tanaka H, Sunamori M. Decreased plasma brain natriuretic peptide levels after a successful maze procedure. *J Heart Valve Dis* 2003; 12: 287-91.
- 77- Baughman KL. B-Type natriuretic peptide- a window to the heart. *N Engl J Med* 2002; 347: 158-9.
- 78- Schultz HD, Gardner DG, Deschepper CF, Coleridge HM, Coleridge JC. Vagal C-fiber blockade abolishes sympathetic inhibition by atrial natriuretic factor. *Am J Physiol* 1988; 155: 6-13.
- 79- Schnabel R, Lubos E, Rupprecht HJ, Espinola-Klein C, Bickel C, Lackner KJ. B-type natriuretic peptide and the risk of cardiovascular events and death in patients with stable angina: results from the Athero Gene Study. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 552–8.
- 80- Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347: 161–7.
- 81- De Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, Omland T, Sabatine MS, McCabe CH et al. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2001; 345: 1014–21.
- 82- Lindahl B, Lindback J, Jernberg T, Johnston N, Stridsberg M, Venge P et al. Serial analyses of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: a Fragmin and fast Revascularisation during In Stability in Coronary artery disease (FRISC)-II substudy. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 533–41.
- 83- Kwan G, Isakson SR, Beede J, Clopton P, Maisel AS, Fitzgerald RL. Short-term serial sampling of natriuretic peptides in patients presenting with chest pain. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1186–92.
- 84- James SK, Lindback J, Tilly J, Siegbahn A, Venge P, Armstrong P et al. Troponin-T and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide predict mortality benefit from coronary revascularization in acute coronary syndromes: a GUSTO-IV substudy. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 1146–54.
- 85- Tapanainen JM, Lindgren KS, Makikallio TH, Vuolteenaho O, Leppaluoto J, Huikuri HV. Natriuretic peptides as predictors of non-sudden and sudden cardiac death after acute myocardial infarction in the beta-blocking era. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 757–63.

- 86- Palazzuoli A, Gennari L, Calabria P, Quatrini I, Vecchiato L, De Paola V et al. Relation of Plasma Brain Natriuretic Peptide Levels in Non-ST-Elevation Coronary Disease and Preserved Systolic Function to Number of Narrowed Coronary Arteries *Am J Cardiol* 2005; 96: 1705-10.
- 87- Kucher N, Printzen G, Goldhaber SZ. Prognostic role of brain natriuretic peptide in acute pulmonary embolism. *Circulation* 2003; 107: 2545-7.
- 88- Mariano-Goulart D, Eberle MC, Boudousq V, Hejazi-Moughari A, Piot C, Caderas de Kerleau C et al. Major increase in brain natriuretic peptide indicates right ventricular systolic dysfunction in patients with heart failure. *The European Journal of Heart Failure* 2003; 5: 481-8.
- 89- Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2010; 23(7): 685-713; quiz 786-8.
- 90- Elbey MA, Arslan Ş, Aksakal E, Şenocak H, Karakelleoğlu Ş, Arıtürk Z, Öntürk Tekbaş E, Çil H. Relationship between the severity of mitral regurgitation, left ventricular dysfunction and plasma brain natriuretic peptide level: An observational strain imaging study. *J of Clin Experim Invest* 2012; 3(4): 451-6.
- 91- Magne J, Mahjoub H, Pierard LA, O'Connor K, Pirlet C, Pibarot P, Lancelotti P. Prognostic importance of brain natriuretic peptide and left ventricular longitudinal function in asymptomatic degenerative mitral regurgitation. *Heart* 2012; 98:584-91. doi: 10.1136/heartjnl-2011-301128.
- 92- Thomas L, Foster E, Schiller NB. Peak Mitral inflow velocity predicts mitral regurgitation severity. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31:174-9.
- 93- Bonow BO, Carabello B, Chatterjee K, Antonio C, David P, Michael D, et al, Shanewise JSACC/AHA 2006 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease) *Circulation*.
- 94- Marciniak A, Claus P, Sutherland GR. Changes in systolic left ventricular function in isolated mitral regurgitation. A strain rate imaging study. *Eur Heart J* 2007; 28(21): 2627-36. Epub 2007 May 25
- 95- Enriquez-Sarano M, Schaff HV, Orszulak TA. Congestive heart failure after surgical correction of mitral regurgitation. A long term study. *Circulation* 1995; 92: 2496-503.
- 96- Bruch C, Stypmann J, Gradaus R. Impact of stroke volume on mitral annular velocities derived from tissue Doppler imaging. *Heart* 2005; 91: 243-4.
- 97- Elbey MA. Mitral Yetersizliği Olan Hastalarda Sol Ventrikül Fonksiyonlarının

- Longitudinal Strain ve Strain Rate Ekokardiyografi ile Değerlendirilmesi. Atatürk Üni Tıp F Kardiyoloji Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Erzurum 2008.
- 98- Ozdemir K, Altunkeser BB, Sokmen G. Usefulness of peak mitral inflow velocity to predict severe mitral regurgitation in patients with normal or impaired left ventricular systolic function. *Am Heart J* 2001; 142: 1065-71.
- 99- Nikitin NP, Witte K. Application of Tissue Doppler imaging in Cardiology. *Cardiology* 2004; 101: 170-84.
- 100- Waggoner AD. Tissue Doppler imaging: A useful Echocardiographic Method for the Cardiac Sonographer to Ases Sistolic and Diastolic Ventricular Function. *J Am Echocardiogr* 2001; 14: 1143-52.
- 101- Agricola E, Galderisi M, Oppizzi M. Pulsed tissue Doppler imaging detects early myocardial dysfunction in asymptomatic patients with severe mitral regurgitation. *Heart* 2004; 90: 406-10.
- 102- Feigenbaum H, Armstrong WF, Ryan T. Feigenbaum's echocardiography. sixth ed. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins 2005; 169-80.
- 103- Ling LH, Enriquez-Sarano M, Seward J. Clinical outcome of mitral regurgitation due to flail leaflet. *N Engl J Med* 1996; 335(19): 1417-23.
- 104- Avierinos JF, Gersh BJ, Melton LJ. Natural history of asymptomatic mitral valve prolapse in the community. *Circulation* 2002; 106: 1355-61.
- 105- D'hooge J, Heimdal A, Jamal F. Regional strain and strain rate measurements by cardiac ultrasound: principles, implementation and limitations. *Eur J Echocardiogr* 2000; 1: 154-70.
- 106- Weidemann F, Kowalski M, D'hooge J. Doppler myocardial imaging. A new tool to assess regional inhomogeneity in cardiac function. *Basic Res Cardiol* 2001; 96: 595-605.
- 107- Fristenberg MS, Greenberg NL, Smedira NG. The effects of acute coronary occlusion on noninvasive echocardiographically derived systolic and diastolic myocardial strain rates. *Curr Surg* 2000; 57: 466-72.
- 108- Pislaru C, Abraham TP, Belohlavek M. Strain and strain rate echocardiography. *Current Opinion in Cardiology* 2002; 17: 443-54.
- 109- Stoylen A, Heimdal A, Bjornstad K. Strain rate imaging by ultrasonography in the diagnosis of coronary artery disease. *J Am Soc Echocardiogr* 2000; 13(12): 1053-64.
- 110- Dogan S, Aydın M, Gursurer M. Prediction of subclinical left ventricular dysfunction with strain rate imaging in patients with mild to moderate rheumatic mitral stenosis. *J Am Soc Echocardiogr* 2006; 19(3): 243-8.