



**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE YÜKSEK İHTİSAS EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KARDİYOLOJİ KLİNİĞİ**

Eğitim Sorumlusu: Doç. Dr. Erdal DURU

**ORTA/CİDDİ ROMATİZMAL MİTRAL DARLIĞINDA SOL
ATRİAL APENDİKSTE TROMBÜS FORMASYONUNUN
DEMOGRAFİK FAKTÖRLER, KULLANILAN İLAÇLAR VE
HEMATOLOJİK PARAMETRELER İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Erdoğan Sökmen

KARDİYOLOJİ UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Doç.Dr.Asiye Ayça AYYILMAZ BOYACI**

ANKARA 2012



**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE YÜKSEK İHTİSAS EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KARDİYOLOJİ KLİNİĞİ**

Eğitim Sorumlusu: Doç. Dr. Erdal DURU

**ORTA/CİDDİ ROMATİZMAL MİTRAL DARLIĞINDA SOL
ATRİAL APENDİKSTE TROMBÜS FORMASYONUNUN
DEMOGRAFİK FAKTÖRLER, KULLANILAN İLAÇLAR VE
HEMATOLOJİK PARAMETRELER İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Erdoğan Sökmen

KARDİYOLOJİ UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Doç.Dr.Asiye Ayça AYYILMAZ BOYACI**

ANKARA 2012

TEŞEKKÜR

Tezimin başlangıcından sonuna kadar her aşamasında destek olan ve asistanlık eğitimim boyunca her konuda desteğini arkamda hissettiğim tez danışmanım Doç. Dr. Asiye Ayça Ayyılmaz Boyacı'ya ve tez yazımı sırasında maddi manevi desteğini esirgemeyen Uz. Dr. Fırat Özcan ve Uz. Dr. Osman Turak'a,

Hocadan çok bir ağabey/abla gibi tüm sorunlarım ile yakından ilgilenen ve eğitim sürecinde bana yol gösteren Doç.Dr. Erdal Duru, Doç. Dr Hatice Şaşmaz, Prof. Dr. Sinan Aydoğdu, Doç. Dr. Ahmet Temizhan, Doç. Dr. Omac Tüfekçioğlu, Doç. Dr. M. Timur Selçuk, Doç. Dr. Orhan Maden, Doç.Dr. Hatice Selçuk, Doç. Dr. Zehra Gölbaşı, Doç. Dr. Yücel Balbay, Prof. Dr. Dursun Aras, Doç. Dr. Serkan Topaloğlu, Doç. Dr. Halil Lütfi Kısacık,, Doç. Dr. Ümit Güray, Doç. Dr. Yeşim Güray, Doç. Dr. Kumral Çağlı, Doç.Dr. Fatma Nurcan Özdoğan Başar'a; çalışma hayatımda benden yardımlarını esirgemeyen Uzm. Dr. Funda Şenay Bıyıkoglu, Uzm. Dr. İbrahim Kocaoğlu, Uzm. Dr. Mustafa Mücahit Balcı, Uzm. Dr. Sadık Kadri Açıkgoz, Uzm. Dr. Okan Er, Uzm. Dr. Derya Tok, Uzm. Dr. Burcu Mecit Demirkan'a

Birlikte çalışmış olmaktan gurur duyduğum ve sohbetlerine doyum olamayan başta Dr. Fatih Şen ve Dr. Ahmet İşleyen olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma,

Çalışma hayatımda ayrı bir yeri olan Uzm.Dr. Ahmet Korkmaz'a,

Bugünlere gelmemde en büyük pay sahibi olan ve desteklerini her an yanımda hissettiğim sevgili annem ve babama, kardeşlerime ve sevgili eşim Nida'ya; son olarak da aramıza yeni katılan evimizin neşe kaynağı biricik oğlum Selim Eren'e;

Teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLO, ŞEKİL ve RESİM LİSTESİ.....	v
ÖZET.....	vi
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. MİTRAL KAPAĞIN YAPISI VE İŞLEVİ.....	3
2.2. MİTRAL DARLIĞI ETİYOLOJİK ETMENLER.....	5
2.3. MİTRAL DARLIĞININ PATOFİZYOLOJİSİ	7
2.4.1. Dispne	9
2.4.1. Hemoptizi.....	10
2.4.1. Göğüs Ağrısı	10
2.4.1. Çarpıntı (Palpitasyon).....	10
2.4.1. Diğer Semptomlar	10
2.5. MİTRAL DARLIĞI KOMPİLİKASYONLAR	11
2.5.1. Atrial Fibrilasyon (AF)	11
2.5.2. Tromboembolik Olaylar	11
2.5.3. Enfektif Endokardit.....	12
2.5.4. Pulmoner Hipertansiyon	12
2.6. MİTRAL DARLIĞINDA TANI.....	12
2.6.1. Mitral Darlığında Ekokardiyografi	13
2.6.2. Ekokardiyografi İle Mitral Darlık Derecesinin Tespit Edilmesi	14
2.6.3. Mitral Darlığında Transözefagial Ekokardiyografinin Yeri	17
2.6.4. Ortalama Trombosit Volümü (Mpv) ve Trombojenizdeki Rolü.....	18
3. GEREÇ VE YÖNTEM	19
3.1. HASTA POPÜLASYONUNUN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ	19
3.2. DIŞLANMA KRİTERLERİ.....	19
3.3. EKOKARDİYOĞRAFİ	20

3.4. KAN ÖRNEKLERİ.....	20
3.5. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM	21
4. BULGULAR.....	22
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	25
6. KAYNAKLAR	29



KISALTMALAR

ARA	: Akut romatizmal ateş
TTE	: Transtorasik ekokardiyografi
TÖE	: Transözefagial ekokardiyografi
MVA	: Mitral valf alanı
SPAP	: Sistolik pulmoner arter basıncı
PMBV	: Perkütan mitral balon valvüloplasti
AF	: Atrial fibrilasyon
SEK	: Spontan eko kontrastı
AS	: Açılma sesi
PISA	: Proksimal izovelocity yüzey alanı
VTI	: Velocity zaman integrali
LAA	: Sol atrial apendiks
PCT	: Platekrit

TABLÖLAR, ŐEKİLLER ve RESİM DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa No:</u>
Tablo 1. Mitral darlığın patofizyolojisi	9
Tablo 2. Wilkins'in mitral stenoz EKO skorlaması.....	16
Tablo 3. Mitral darlığı ağırlık derecesine göre sınıflandırılması	17
Tablo 4. Sol Atrial Apendiksinde Trombüs Bulunan ve Bulunmayan Hasta Gruplarının Genel Demografik Özellikleri	22
Tablo 5. Hasta Gruplarının Genel Hematolojik Parametrelerinin Karşılaştırılması.....	23
Tablo 6. Grupların Ekokardiyografik Verileri.....	23
Tablo 7. Grupların Demografik Özelliklerinin Sol Atrial Apendiks Trombüs Formasyonu Üzerindeki Etkilerinin Lojistik Regresyon Analizi ile Değerlendirilmesi	24
<u>Şekil</u>	
Şekil 1. Mitral Kapak.....	3
Şekil 2. Mitral Aparat	4
<u>Resim</u>	
Resim 1. Romatizmal Mitral Darlığı	6

ÖZET

Romatizmal mitral darlığı gelişmiş ülkelerde sıklığı azalmış bir hastalık olmasına rağmen dünya genelinde halen daha önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Yakın zamanda yapılan çalışmalarda özellikle romatizmal mitral darlığında ortalama trombosit volümü (MPV) gibi bazı hematolojik parametrelerde artış olduğu saptanmıştır. Biz yapmış olduğumuz bu tez çalışmasında orta/ciddi romatizmal mitral darlığı hastalarında sol atrial appendikste trombüs varlığının hematolojik parametrelerin yanı sıra hastalara ait demografik özellikler ve kullanılan ilaçlar ile olan ilişkisini incelemeyi amaçladık

Demografik özelliklere bakıldığında atrial fibrilasyon varlığı, yaş, warfarin, asetilsalisilik asit ve diüretik kullanımı bakımından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmektedir.

Yapılan laboratuvar analizinde gruplar arasında nötrofil sayısı dışında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi. Transtorasik ekokardiyografik verilere bakıldığında sol atrial apendikste trombüs izlenen grupta SEK oranları daha yüksek izlenirken diğer parametreler açısından anlamlı fark saptanmadı.

Sonuç olarak, eski çalışmalarda romatizmal mitral darlığında ve SEK (+) romatizmal mitral darlığında, sırasıyla kendi kontrol grupları ile karşılaştırıldığında hematolojik parametrelerden biri olan MPV'nin istatistiksel olarak anlamlı yükseldiği izlenirken, sol atrial apendikste trombüs formasyonu izlenen orta/ciddi romatizmal mitral darlığı hastalarında trombüs izlenmeyen mitral darlığı hastalarıyla kıyaslandığında hematolojik parametreler bazında nötrofil değerleri dışında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. Ayrıca diüretik ve asetilsalisilik asit kullanımının sol atrial trombüs oluşumunu önlemede istatistiksel olarak etkili olmadığı gösterildi. Mevcut literatür ile uyumlu olarak, lojistik regresyon analizlerine göre atrial fibrilasyonun romatizmal mitral darlığında sol atrial apendikste trombüs formasyonu için bir risk teşkil ettiği pekiştirilmişken, warfarin kullanımının trombüs oluşumunu azaltıcı etkisi gene istatistiksel olarak gösterilmiştir.

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Mitral darlığı, gelişmiş ülkelerde sıklığı azalan bir hastalık olmasına rağmen ülkemizde, diğer gelişmiş ülkelere nazaran daha sık gözlenmekte olan bir kalp kapak hastalığıdır. Nadiren farklı nedenlerle ortaya çıksa da mitral darlığında temel etiyoloji hemen daima akut romatizmal ateş ve buna bağlı gelişen komplikasyonlardır.¹ Akut romatizmal ateş (ARA) ve buna bağlı ortaya çıkan romatizmal kapak hastalıkları, tahmin edilebileceği üzere gelişmekte olan veya gelişmemiş ülkelerde daha sıklıkla karşımıza çıkmaktadır.² Kardiyak valvüler patolojiye sahip hastalarda klinik değerlendirme ve tedaviye karar vermede hastanın semptomatik durumu şüphesiz öncelikli yere sahiptir. Hastalarda kalp kapak patolojilerinin saptanmasında ve bu patolojinin neden olduğu kardiyak fonksiyon ve boyut değişikliklerini tespit etmede transtorasik ekokardiyografi (TTE) en önde gelen araçtır. Bazı özellikli durumlarda ise kardiyak kapak patolojisinin, buna bağlı yapısal ve fonksiyonel değişimlerin incelenmesinin yanı sıra medikal veya cerrahi tedaviye yön vermede transözefagial ekokardiyografi (TÖE) önem arz eder.

Mitral kapak darlığı ülkemiz kardiyoloji pratiğinde sık karşılaşılan bir hastalıktır. Mitral kapakta meydana gelen bir daralma sol atrium çap ve fonksiyonlarında önemli değişiklikler meydana getirebilmekte ve gerek cerrahi gerek medikal gerekse de perkütan girişim teknikleri ile bozulmuş sol atrium fonksiyonlarında klinik olarak anlamlı iyileşme elde edilebilmektedir.³ Klasik bir bilgi olarak mitral darlığında sol ventrikül çap ve fonksiyonlarında oldukça az etkilenme gözlenmektedir. Az sayıda hastada sol atrial appendiks TTE ile de görülebileceği gibi TÖE, sol atrial apendiksin anatomik yapısının, fonksiyonunun ve içeriğinin değerlendirilmesinde öncelikli kullanıma sahip olup; böyle bir değerlendirme ile gerek sol atrium ve sol atrial apendiksin değerlendirilmesi gerekse de mitral kapak yapısının değerlendirilip skorlanmasında daha objektif

veriler sağlaması nedeniyle mitral darlık hastalarında tedaviye yön vermede oldukça önemlidir.

Sol atrial appendiks, atrial fibrilasyonda olduğu gibi mitral darlıkta da sol atriumdaki hemodinamik yavaşlamaya bağlı spontan eko kontrastı (SEK) ve trombüs oluşumuna sahne olabilen bir sol atrium komponentidir.⁴⁻⁶

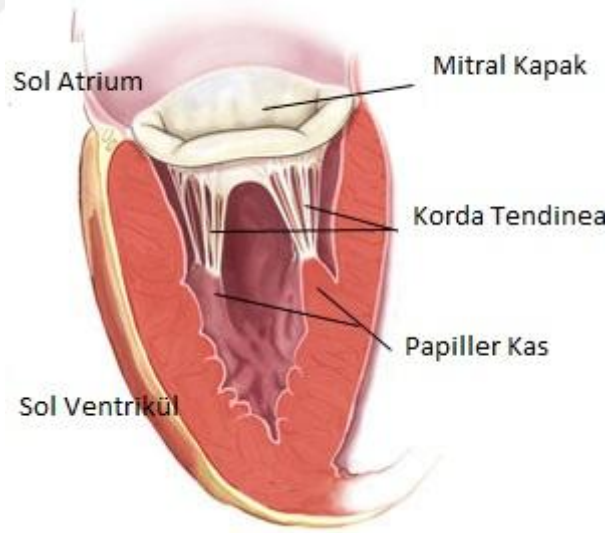
Trombositler koagölasyon ve hemostazda en temel kan elemanları görevini üstlenmektedirler. Kesin nedeni tam olarak açıklanamasa da artmış ortalama trombosit hacminin (MPV) kardiyovasküler hastalıkların gelişimini ve progresyonunu arttırabileceği, arterial ve venöz tromboz oluşumuna yol açabileceği ileriye sürölmektedir.⁷⁻¹⁰

Bu çalışmada ekokardiyografik (EKO) olarak orta ve ciddi mitral darlığa sahip olan hastalarda ortalama trombosit volümü (MPV) ile sol atrial appendikste trombus formasyonu arasında bir ilişki olup olmadığını incelemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. MİTRAL KAPAĞIN YAPISI VE İŞLEVİ

Mitral kapak, kalbin sol atriumu ile sol ventrikülünü birbirinden ayıran atrioventriküler bir kapaktır (Şekil 1). Genel itibari ile mitral kapak aparatını oluşturan yapılar anatomik olarak anterior ve posterior yerleşimli iki mitral yaprakçık, yaprakçıkların uçlarını sol ventrikül içinde yerleşik papiller kaslara bağlayan korda tendinealar, papiller kaslar ve yaprakçıkları atrioventriküler fibröz iskelete bağlayan mitral anülüstür (Şekil 2).^{11,12} Mitral anülüs ve yaprakçıklar dışında kalan yapılar subvalvüler yapılar olarak da adlandırılmaktadır. Bu sayede mitral kapak sadece yaprakçıkların hareketi ile değil, mitral aparat komponentlerinin (valvüler ve subvalvüler) bir bütün halinde hareketi ile işlevlik göstermektedir.

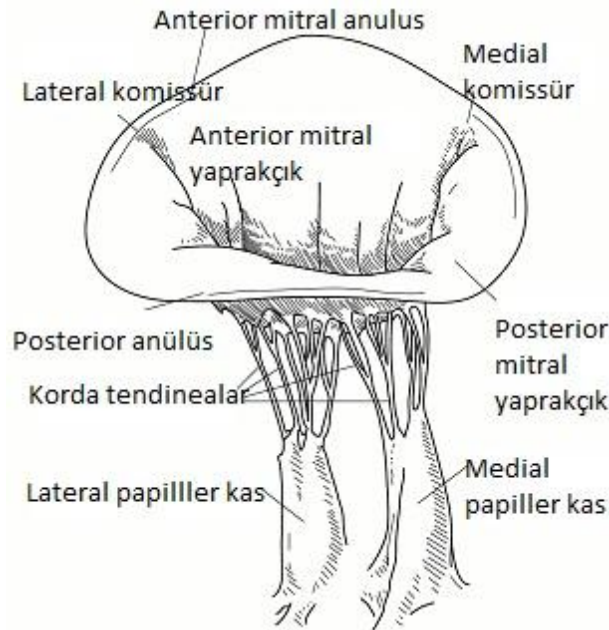


Şekil 1. Mitral Kapak

Mitral kapağın iki yaprakçığı birbirinden farklı boyutlara ve şekle sahiptir. Anterior yaprakçık üçgen ya da semisirküler yapıda olup posterior yaprakçığa

kıyasla daha büyüktür. Posterior yaprakçık ise daha dar bir yapıya sahiptir. Yaprakçıkların serbest olan uç kısımları girintili çıkıntılı bir yapı göstermekte olup anterolateral ve posteromedial komissürler aracılığıyla mitral kapak anterior ve posterior diye ikiye ayrılır. Her iki mitral yaprakçığın 1/3 dış kısımları, iç kısımlarına göre biraz daha opak bir yapıya sahiptir. Mitral açıklığın (orifis) en uzun çapı anteromedial komissürden posteromediale doğru uzanan çaptır. Sağlıklı erişkinlerde mitral kapak alanı 4-6 cm²'dir. Anatomik olarak sol ventrikülün anterolateral ve posteromedialinde yerleşmiş olan iki papiller kastan çıkan çok sayıda korda korda tendinea iki yaprakçığın serbest uçlarına bağlanarak ventrikül sistolü sırasında yaprakçıkların sol atriuma doğru göçmesini engeller. Posteromedial papiller kasının korda tendineları her iki yaprakçığın medial kısmına bağlanırken, anterolateral papiller kasın korda tendineaları ise her iki yaprakçığın lateral kısımlarına tutunmaktadır.

Papiller kaslar ekokardiyografik görüntülemeye göre medial ve lateral papiller kaslar olarak da tanımlanmaktadır. Ventrikül miyokardı ile koordineli olarak kasılma göstermekte olup anterolateral papiller kas sol koroner sistemden çift taraflı olarak beslenirken posteromedial papiller kas sadece sağ koroner sistemden beslenmektedir.



Şekil 2. Mitral Aparat

2.2. MİTRAL DARLIĞI ETİYOLOJİK ETMENLER

Mitral darlığının temel nedeni romatizmal ateştir.^{13,14} Tipik olarak çocukluk çağında geçirilmiş olan akut romatizmal ateşin uzun dönem sekeli şeklinde karşımıza çıkmakta olup mitral darlık nedeni ile yapılan cerrahi müdahalelerde vakaların yaklaşık %99'unda mitral kapakta romatizmal değişimler gözlenmektedir.^{13,15} Böyle olduğu halde hastaların tamamında romatizmal ateş öyküsü bulunmayabilir.^{16,17} Romatizmal ateşin ilk epizodu ile mitral darlığa dair klinik bulguların görülmesi arasında birkaç yıl ile 20 yıldan uzun bir zaman zarfı bulunabilir. Etkilenen hastaların üçte ikisi kadındır.^{13,18} Romatizmal kalp hastalığında izole mitral darlık görülebildiği gibi hastaların daha büyük bir yüzdesinde mitral darlık ile birlikte mitral yetmezlik göze çarpmaktadır. Romatizmal mitral kapak hastalarının yaklaşık %40'ında çoklu kapak tutulumu da gözlenebilmektedir. Aortik kapak, triküspit kapaktan daha sık tutulum göstermekle birlikte pulmoner kapağın romatizmal etkilenimi oldukça nadirdir. Mitral darlığına neden olabilen diğer nadir etiyolojik etkenler arasında karsinoid tümör, Fabry hastalığı, Whipple hastalığı, Metiserjit tedavisi, Sistemik Lupus Eritematozus, konjenital mitral stenoz, romatoid artrit ve mukopolisakkaridozlar sayılabilir. Sol atrial tümörler (miksoma vb.), enfektif endokardit, sol atrial trombüs, kor triatriatum gibi durumlar mitral stenozu taklit edebilir. Mitral anüler kalsifikasyon mitral yetmezliği ile daha fazla ilişkili olduğu halde mitral darlığının etiyolojisinde de yer alabilmektedir.

Akut romatizmal ateş A grubu β hemolitik streptokok enfeksiyondan yaklaşık 3 hafta kadar sonra ortaya çıkmaktadır. A grubu beta hemolitik streptokokların yüzeyinde bulunan M proteinine karşı gelişen otoimmün yanıt neticesinde deri, eklemler, kalbin bağ dokusu ve santral sinir sisteminin tutan eksudatif ve proliferatif bir enflamasyon ortaya çıkmaktadır. Kalp dışında doku bazında kalıcı hasar beklenmez. Etkilenen hastalarda artrit, kore, kardit, subkütan nodüller, eritema marjinalum gibi klinik belirtiler gözlenebilmektedir. Kalpte perikard, miyokard ve endokard tutulumuna yol açarak pankardit tablosu oluşturur. Ekokardiyografik olarak kardiyak tutulumun göstergelerinden olan kapak hasarlaşmaları gösterilebilmektedir.^{19,20} Romatizmal ateşin mitral kapakta oluşturduğu karakteristik değişimler arasında yaprakçıkların uç kesimlerinde kalınlaşma, komissürlerde füzyon

ve korda tendinealarda kalınlaşma ve kısalma bulunmaktadır (Resim 1).²¹ Akut dönemde kapaklarda şişme ve regurjidasyon izlenirken, yaprakçıkların birbirlerine yapışma (koaptasyon) bölgelerinde kum tanesi büyüklüğünde inciye benzer verrül adı verilen çıkıntı şeklinde yapılar oluşur. Zaman içerisinde yaprakçıklar kalınlaşır ve komissürel yapışıklıklar oluşur. Distrofik kalsifikasyonun da kapaklara yerleşmesiyle birlikte yaprakçıkların hareketi gitgide kısıtlanır.



Resim 1. Romatizmal Mitral Darlığı

Akut romatizmal ateşten muzdarip hastalarda erken dönemde miyokardite bağlı olarak kalp yetersizliği görülebilmektedir. Olay kronikleştikçe valvülite bağlı izole mitral darlık ya da değişik derecelerde kombine mitral darlık ve yetmezlik meydana gelebilmektedir.

A grubu beta hemolitik streptokoklara bağlı tonsilofarenjit şeklinde gelişen enfeksiyonun etkili ve zamanında tedavisi ile akut romatizmal ateş gelişimi önlenemediği gibi böylece bu hastalığın akut ve kronik dönemdeki kardiyak komplikasyonlarının da önüne geçilebilir. Antibiyotik ile uygulanan profilaksi tekrarlayan atakların önlenmesinde etkin olup günümüz pratiğinde özellikle de

gelişmekte olan bölgelerde sık başvuru alan ve oldukça maliyet etkili bir uygulamadır.^{20,22}

2.3. MİTRAL DARLIĞININ PATOFİZYOLOJİSİ

Normal sağlıklı erişkin bir kişinin mitral kapak orifis alanı 4-6 cm² 'dir. Mitral darlığın derecesinin en iyi göstergesi kalbin diyastol fazındaki mitral kapak açıklığının ölçüsüdür. Kapağın daralmaya başlaması ile birlikte mitral darlığın şiddetini belirleyen ve semptomatik durumun oluşumundan sorumlu hemodinamik değişkenler olan sol artium basıncında, kapak düzeyindeki kan akış hızında ve transmitral gradientte artış meydana gelir.²³ Mitral valf alanı (MVA) 2 cm²'ye gerileyinceye kadar anlamlı hemodinamik değişim izlenmeyeceği için genellikle klinik olarak önemli kabul edilmez ve takip edilmesi önerilir. MVA 2 cm²'nin altına düşmeye başladığında 1.5 cm²'ye kadar hafif mitral darlık olarak kabul edilmektedir. Bu dönemde sistolik pulmoner arter basıncı (SPAB), ek başka bir patoloji yoksa, 50 mmHg'altında olup ortalama transmitral basınç gradienti 5 mmHg'den düşüktür. Hastalar istirahatta semptomatik izlenmezken egzersiz ile nadiren semptomatik hale gelirler. MVA 1.5 cm² ve altına düşmeye başladığında transmitral gradient genellikle 5-10 mmHg düzeylerine yükselmeye başlar ve sol atriumdaki kanın sol ventriküle diyastolik dolumu ve end-diyastolik fazda yeterli sol ventriküler atım volümü oluşturmak için gereken sol atrium basıncı 12 mmHg'yi aşar. MVA 1 cm² ve altın düştüğünde transmitral basınç gradienti genellikle 10 mmHg'nin üzerine çıkmakta ve sol atrium ortalama basıncı 20-25 mmHg ya da daha yüksek seviyelere varmaktadır. Sol atriumdaki basınç artışı pulmoner damar yatağında retrograd etki ile basınç yükselmesine neden olarak SPAB'ın sıklıkla 50 mmHg ve üzerine çıkmasına yol açmaktadır. Sol atriumdaki ortalama basınç değerinin bu denli yükselmesi neticesinde hastada yeterli sistolik atım volümü (strok volüm) sağlanmış olur.

Yükselen sol atrium basıncı pulmoner venöz ve kapiller basınçta artışa yol açarak ilk planda taşikardik durumlarda dispneye neden olmaktadır.²⁴ Oluşan dispne ilk zamanlarda genellikle taşikardiye indükleyen efor, gebelik, hipertroidi, anemi, enfeksiyon ve atrial fibrilasyon gibi durumlarla presipite olmaktadır.²⁵ Taşikardi

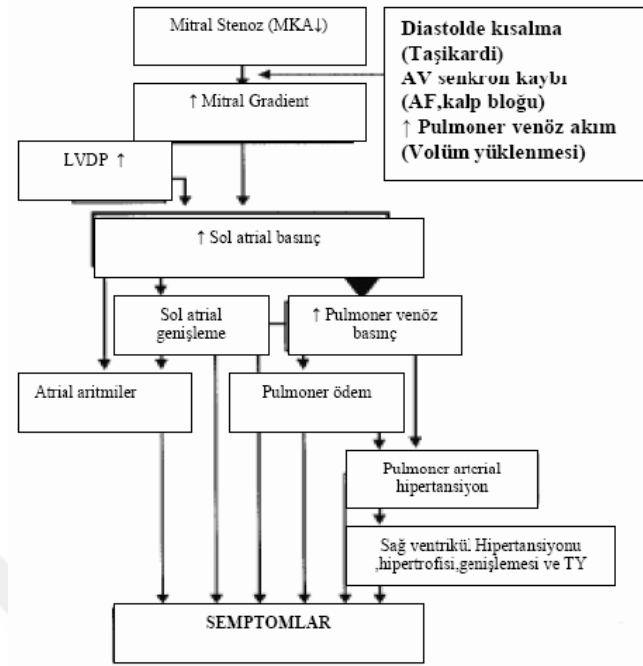
oluşturan bu gibi durumlarda kalbin diyastol fazında kalış süresi kısaldığı için sol atriumdan sol ventriküle pasif ve aktif dolum azalacağından sol atrial basınç artmakta, sol ventriküler diyastol sonu basıncı (end-diyastolik basınç) azalmakta ve strok volümde yaklaşık %20'lik bir azalma gözlenebilmektedir.¹³ Bahsedilen bu durum, asemptomatik bir mitral stenoz hastasının hızlı ventrikül yanıtı atrial fibrilasyona (AF) maruz kaldığında içine düştüğü ani dispne ve pulmoner ödem durumunu açıklamaktadır.

Pulmoner ven, kapiller ve arterlerdeki retrograd basınç artışı, gene retrograd şekilde pulmoner kapak, sağ ventrikül ve triküspit kapak fonksiyonlarını etkileyebilmektedir. Özellikle SPAB'ın 50 mmHg'den yüksek olduğu durumlarda pulmoner kapakta yetmezlik, sağ ventrikül hipertrofisi ve sistolik disfonksiyonu ile triküspit yetmezliği belirgin hale gelebilmektedir.

Sol atrium, şüphesiz mitral darlıktan etkilenen en temel kalp odacığdır. Mitral kapağın romatizmal tutulumu sonucu sol atriumda genişleme, atrial duvarda fibroz gelişimi ve gene atrial kas liflerinde dezorganizasyon ile karşılaşmaktadır [²⁴]. Hastalığın ilerleyen dönemlerinde sıkça ortaya çıkan atrial fibrilasyon ise sayılan bu organik değişimleri daha da hızlandırmaktadır. Mitral darlık (MD) ile AF gelişimi arasında darlığın ciddiyeti, atrial dilatasyonun boyutu ve sol atrial basıncın yüksekliğinden bağımsız bir korelasyon mevcuttur.²⁴ Perkütan mitral balon valvüloplasti (PMBV) işlemi uygulanan ciddi mitral darlıklı hastalar üzerinde yakın zamanda yapılan çalışmalarda AF gelişimi için en güçlü belirtecin yaş olduğu gösterilmiştir.^{26,27} Başlangıçta sıklıkla ataklar halinde görülen AF, kapak darlığının sol atriumda sebep olduğu yapısal ve fonksiyonel değişimlere bağlı olarak zamanla kalıcı hale gelmektedir.

Tablo 1'de mitral darlığın patofizyolojisi kısaca özetlenmektedir.

Tablo 1. Mitral darlığın patofizyolojisi



2.4. MİTRAL DARLIĞINDA SEMPTOMLAR

2.4.1. Dispne

Mitral darlığı hasalarında sıklıkla karşılaşılan başvuru semptomları çabuk yorulma ve efor kapasitesinde azalmadır.²⁸ Dispne gelişiminin patofizyolojisi yukarıda da belirtildiği üzere kardiyak debinin arttırılamaması veya pulmoner hipertansiyona bağlı pulmoner kompliyansın azalmasıdır. Pulmoner basınç arttıkça alveollere sıvı kaçığına ve kapiller çatlaklıklara bağlı olarak hemoptizi görülebilir. Wheezing ve öksürük de dispneye eşlik edebilen diğer yan bulgular arasındadır. Darlık ilerledikçe, anormal pulmoner rezistans, interstisyel ve alveolar ödem neticesinde hastalar ortopne tarzında nefes darlığından yakınabilirler. Dispne konusunda müphem anamnez varlığı durumunda efor testi ile objektif fonksiyonel kapasite ve dispnenin şiddeti değerlendirilebilmektedir. Kapak alanının 1.5 cm²'nin altında olduğu hastalarda ise diğer ek bir kardiyak ya da kalp dışı patoloji yokluğunda dispne pek beklenen bir belirti değildir.²⁹

2.4.1. Hemoptizi

Mitral darlık hastalarında hemoptizi, sol atrial basınçta ani yükselmeye bağlı duvarı iyice incelmış pulmoner kapillerlerin veya venüllerin yırtılması nedeni ile ani ve ciddi şekilde gelişebileceği gibi sadece kanlı balgam şeklinde daha hafif olarak da gözlenebilmektedir.

2.4.1. Göğüs Ağrısı

Göğüs ağrısı aslında tipik bir mitral darlık bulgusu olmayıp mitral darlığı ile ilişkili göğüs ağrısı ileri pulmoner hipertansiyon gelişen hastalarda sağ ventrikül yüklenmesi veya hipertrofisi neticesinde miyokardiyal oksijen talebi/arzu arasındaki dengesizlikten kaynaklandığı düşünülmektedir.

2.4.1. Çarpıntı (Palpitasyon)

Mitral darlığı hastalarında görülen çarpıntı semptomu genellikle, mitral darlık hastalarının yaklaşık %40-45 kadarında hastalığın seyri sırasında gözlenen AF kaynaklıdır.

2.4.1. Diğer Semptomlar

Ortner sendromu olarak da bilinen ve genişleyen sol atrium ve dilate olmuş pulmoner arterin sol reküren laringeal sinir üzerine bası yapması sonucu hastalarda ses kabalaşması gelişebilmektedir. İleri evrelerde hastalarda klinik sağ kalp yetmezliği gelişmesi durumunda hepatomegali, periferik ödem, batında asit izlenebilmektedir.²⁴

2.5. MİTRAL DARLIKTA KOMPLİKASYONLAR

2.5.1. Atrial Fibrilasyon (AF)

Klasik bilgi olarak mitral darlığında en sık gözlenen komplikasyon atrial fibrilasyondur. Ortalama %40-45 oranında gözlenen atrial fibrilasyon sıklığı mitral darlık derecesinden bağımsız olarak yaşın artışıyla birlikte %80'lere kadar ulaşabilmektedir. AF ile bozulan sol atrium kasılması ve kalbin diyastolde kaldığı sürenin kısalması hastaların gerek semptomatik durumlarında gerekse de hemodinamik parametrelerinde bozulmaya neden olmaktadır.³⁰

2.5.2. Tromboembolik Olaylar

Mitral darlığında gözlenen tromboembolik olaylar asıl olarak sol atrium ya da sol atrial apendiks yerleşimli trombus formasyonları ile ilişkilidir. Tromboembolik olaylar AF'li mitral darlık hastalarında daha sıklıkla karşılaşılsa da bu olaylara maruz kalan hastaların yaklaşık %20 kadarı normal sinüs ritmindedirler (NSR), dahası bu tip hastalarda paroksizmal AF ya da konkomitant bir enfektif endokardit varlığı da araştırılmalıdır. Profilaktik antikoagülasyon kullanımından önce %13-26 oranında görülebilen tromboembolik olaylar antikoagülasyon kullanımıyla birlikte çok daha düşük seviyelerde izlenmektedir.^{16,31} Trombus formasyonunun yanı sıra embolik riskin bir göstergesi olan spontan eko kontrastı (SEK) normal sinüs ritminde olan mitral darlık hastalarının %45 kadarında görülebilmektedir. NSR'li hastalarda sol atrial trthrombus sıklığı düşük olmasına karşın mitral darlığında sol atrial apendiksin kontraktil fonksiyonlarının azalması ya da kaybına sekonder apendiksin içerisindeki kanın stazına bağlı trombus oluşumu gözlenebilmektedir.²⁴ Sol atrial apendiksin TTE ile görüntülenmesi yetersiz kalmakta olup, TÖE tekniği ile apendiksin görüntülenmesi tedaviye yön vermesi açısından sıklıkla uygulanan ve güvenilir bir yöntemdir.

2.5.3. Enfektif Endokardit

Mitral darlık, klinik seyri sırasında nadiren enfektif endokardite yol açabilmekte olup, bu durumda hastalığın klinik seyri daha da kötüleşebilmektedir.

2.5.4. Pulmoner Hipertansiyon

Mitral darlığın patojizyolojisi kısmında da belirtildiği üzere sol atrial basıncın giderek artması retrograd şekilde pulmoner damar yapısını etkileyip pulmoner hipertansiyon ve yanı sıra pulmoner kapak yetersizliği, sağ ventrikül hipertrofisi ve disfonksiyonu ile triküspit yetmezliğine neden olabilmektedir.

2.6. MİTRAL DARLIĞINDA TANI

Mitral darlığının tanısında dikkatli alınmış bir anamnez, fizik muayene, elektrokardiyografi (EKG), telekardiyografi ve EKO önemli yer tutmaktadır. Hastalar asemptomatik olabileceği gibi farklı ölçülerde klinik semptomlarla da başvurabileceği için sadece fizik muayene ile bile asemptomatik bir hastada mitral darlığından şüphelenilebilmekte, hatta tanısı bile konabilmektedir.³²

Fizik muayenede düzensiz bir nabız AF'ye delalet edebilir. Mitral darlığında tipik dinleme bulguları arasında S1'de şiddetlenme, mitral açılma sesi, frekansı düşük diyastolik rulman ve presistolik şiddetlenme bulunmaktadır. Üfürüm en iyi sol deküpitus pozisyonunda apekte ve ekspirasyon sonunda duyulmaktadır. Daralmış ve hareketleri kısıtlanmış yaprakçıkların açılması sırasında oluşan gerilme kuvvetinin etkisiyle mitral yaprakçıkların sol atriumda kubbe şeklini alması esnasında açılma sesi oskulte edilmektedir.³³ Açılma sesine müteakip diyastolik rulman duyulmaktadır. Presistolik şiddetlenme, yaprakçıkların esnek kalabildiği dönemlerde daha ziyade belirgin olup mitral kapanmaya doğru sol atriumda ani basınç yükselmesine bağlı olarak gelişmektedir. Kapakların kalsifikasyonu ve dolayısı ile elastikiyeti azaldıkça S1'in ve presistolik şiddetlenmesinin duyulabilirliği

azalmaktadır. Açılma sesi A2'den sonra duyulmakta olup sol atrium basıncının ani artıp azalması açılma sesi (AS) ile A2 arasındaki süreyi uzatıp kısaltabilmektedir. Sol atrium basıncının artması, AS-A2 arasındaki sürenin kısılmasına ve dolayısı ile mitral darlığının şiddetine bir gösterge olabilir.³⁴ Darlığın ilerleyen dönemlerinde kalp yetmezliği gelişmesi durumunda S3, pulmoner arter basıncının artmasıyla birlikte pulmoner kapak yetersizliğine dair sol parasternal bölgede yüksek tınlı diyastolik üfürüm (Graham-Steel üfürümü), triküspit yetmezliğine bağlı pansistolik üfürüm duyulabilir.

Telekardiyografide ve EKG'de sol artial genişleme, pulmoner hipertansiyon, sağ ventrikül yetmezliği gibi sonuçların indirekt bulguları izlenebilmektedir.

2.6.1. Mitral Darlığında Ekokardiyografi

Mitral darlığı tanısında ve ciddiyetinin belirlenmesinde en sık kullanılan yöntem iki boyutlu (2-D) ve doppler ekokardiyografi olup mitral darlığı ile prezentasyonda, semptomatik değişikliklerin varlığında ve düzenli kontroller sırasında tüm hastalara önerilmektedir.^{13,35} 2-D görüntülemeye inceleme sırasında mitral yaprakçıklarda kalınlaşma, hareketlerde kısıtlanma, anterior yaprakçıkta diyastolik kubbeleşme, komissürlerde füzyon romatizmal mitral darlığı için karakteristiktir. Hastalığın şiddeti arttıkça kalsifikasyon ve kalınlaşma yaprakçık uçlarından bazallere doğru kaymakta, kapak hareketleri daha da kısıtlanmakta ve diyastolik kubbeleşme görünümü azalmaktadır. Korda tendinealarda değişen derecelerde kalsifikasyon ve buna bağlı olarak kısılma izlenebilir. Özellikle anterior yaprakçığın diyastolik kubbeleşme hareketi romatizmal mitral darlığı için oldukça tipik bir bulgudur. Mitral anüler kalsifikasyondan farklı olarak romatizmal mitral darlığında kalsifikasyon yaprakçık uçlarından başlayıp bazale doğru ilerler. Parasternal kısa aks görüntülerde ciddi mitral darlık vakalarında tipik başka bir bulgu da komissürel yapışıklıklara ve şiddetli kalsifikasyona sekonder ortaya çıkan balık ağzına benzer mitral orifis görüntüsüdür.^{36,37} M- mod inceleme, etkilenmiş kapakta komissürlerin füzyon hattındaki artmış ekojeniteyi gösterebilir.³⁸

2.6.2. Ekokardiyografi İle Mitral Darlık Derecesinin Tespit Edilmesi

Mitral darlıkta MVA'nın belirlenmesine yönelik farklı ekokardiyografik yöntemler mevcuttur. MVA'nın belirlenmesinde kullanılabilecek yöntemler arasında 2-D kısa aks görüntüler yoluyla direkt planimetri, devamlılık denklemi, basınç yarılanma zamanı ile MVA ölçümü ve PISA metodu sayılabilir. Ayrıca gene doppler metodu ile transmitral maksimum ve ortalama basınç gradyentleri hesaplanabilmektedir (Tablo 3).

2-D ekokardiyografi ile parasternal kısa aks görüntüleme üzerinden planimetrik olarak MVA direkt olarak hesaplanabilmektedir. Bu amaçla yapılması gereken öncelikle net bir parasternal uzun aks görüntüsü elde edilmesini takiben saat yönünün aksine yaklaşık 90 derecelik bir dönme hareketi ile mitral kapak düzeyinde kısa eksen kesim görüntüsünün elde edilmesidir. Ciddi darlıklarda tipik balık ağzı görünümü net bir şekilde izlenebilir. Net görüntünün elde edilmesinin ardından mitral ofisin diyastolde iç sınırı çizilerek MVA elde edilir. Direkt ölçüme müsaade etmesi nedeniyle planimetrik ölçüm, kateterizasyon ve cerrahi ölçüme oldukça yakın bir sonuç vermekte olup deneyim gerektirmesi nedeni ile de orifis iç sınırları çiziminde hata yapılabilir.

Basınç yarılanma zamanı (PHT) kullanılarak yapılan MVA hesaplama işleminde mitral kapak boyunca elde edilen maksimum basınç gradyeninin yarı değerine düşmesine kadar geçen süre dikkate alınmakta olup bahsi geçen süre mitral darlığın şiddeti ile korelasyon göstermektedir. PHT, transmitral akım hız eğrisinden elde edilen deselerasyon zamanı (Δt) kullanılarak da hesaplanabilmektedir. Δt , pik velositenin (E), erken diyastolik akım deselerasyonunun taban çizgisiyle kesişme noktasına kadar geçen süre olup $P_{1/2} = \Delta t \times 0.29$ 'dir. Gorlin formülü kullanılarak yapılan kardiyak kateterizasyon çalışmalarında 220 ms'lik basınç yarılanma zamanının ($P_{1/2}$) 1 cm²'lik MVA ya denk geldiğinden hareketle Hatle ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada önerdikleri formüle göre EKO ile tespit edilen basınç yarılanma zamanının 220 sabit sayısına bölünmesi MVA değerini vermektedir.³⁹ PHT metodunun kullanımının kolay olmasına rağmen bu yöntem balon valvüloplastinin ardından, ciddi aortik yetmezliği olan kişilerde veya yüksek

dolum basınçları varlığında daha düşük değerler verebileceği için kısıtlı güvenilirliğe sahiptir.

Devamlılık denklemi temelde kapalı sistemlerde mevcut tüm kapaklardan birim zamanda eşit miktarda akım geçmesi esasına dayanmaktadır. Akım miktarı, kapak alanı ile kapak açıklığından geçen akımın hız-zaman integralinin (VTI) çarpımına eşittir. Buna göre sol ventrikül çıkım yolu (LVOT) alanı ve VTI'si çarpılarak hesaplanarak elde edilen akım miktarı ile mitral kapak alanı ile mitral akım VTI'si çarpılarak elde edilen akım miktarı eşik olmalıdır. Buradan hareketle;

$$MVA = \text{Alan LVOT} \times VTI (\text{LVOT}) / VTI (\text{mitral akım}) \text{ elde edilir.}$$

Bu yöntemin uygulanabilmesi akımın sabit olması gerektiğinden AF gibi ritim bozukluklarında atımdan atıma farklı akımlar elde edileceğinden formülün güvenilirliği azalmaktadır. Aortik valf hastalıklarında formülde LVOT yerine RVOT kullanılabilmektedir.⁴⁰

MVA hesaplamada kullanılan diğer bir yöntem de akım konverjans metodu, diğer adıyla proksimal izovelosite yüzey alanı (PISA) yöntemi olup kan akımının daralmış mitral kapaktan geçişi sırasında kapağın proksimalinde oluşan renkli akım konverjans görüntülemesine dayanmaktadır. Renkli akım pulse dopplerinde düşük velositede, akımın hızı artar ve orifise yaklaştığında aliasing oluşur. Bu aliasing orifisten r yarıçapında yay şeklinde birkaç merkeze yönelimli renk değişikliği yayları olarak izlenir. Akım, kapak açıklığına her yönden ulaştığı için üç boyutlu düzlemde, her yönden r yarıçaplı bir yay şeklinde görüntü oluşmaktadır. Merkeze aynı uzaklıkta olan noktaların hızları da aynı olmak zorundadır. Bu bölgeye Proksimal İzovolümetrik Yüzey Alanı (PISA) adı verilmektedir ve alanı $2\pi r^2$ formülüyle hesaplanmaktadır. Kütle korunum kanununa, buna bağlı olarak da süreklilik denklemine göre her bir yaydan hesaplanan akım bunun aynısı orifisten de geçmek zorunda kalacağından orifis akımına eşit olmalıdır.

Kapak açıklığının huniye benzer bir şekilde olması, kapakçıkların kapanırken aralarında açılı oluşması akımın tam bir yarıküre olmasını engellediği için açıda düzeltilme yapılmalıdır ($\alpha / 180$).^{35,41} Bazı çalışmalarda PISA metodunun

doğruluğunun diğer non-invaziv ölçümlerle kıyaslanabilecek derecede olduğu gösterilmiştir.⁴² Sonuçta MVA, aşağıda ifade edilen formüle göre hesaplanabilmektedir:

$$MVA = (2 \pi r^2 \times \dot{a} / 180 \times V_{nyquist}) / V_{max}$$

Ekokardiyografik olarak mitral kapaktaki yaprakçık hareketlerine, kalınlaşmaya, kalsifikasyonun derecesine ve subvalvüler yapıların durumuna, ayrıca sol atrium veya sol atrial apendikste trombus bulunup bulunmaması durumuna göre hastalarda yapılabilecek bir girişimsel tedaviye uygunluk ve tedavinin zamanlaması hakkında bilgi edinilebilmektedir. *Wilkins* tarafından 1988 yılında 2-D ekokardiyografiye dayanarak önerdikleri bir skorlama sistemi ile orta-ciddi mitral darlık hastalarında mitral kapağın ne derece hasarlı olduğu ve morfolojik açıdan perkütan bir girişime uygun olup olmadığı değerlendirilebilmektedir (Tablo 2).⁴⁰ *Wilkins* skoruna göre kapak skorlaması yapıldığında skor 8 ve altı ise PMBV yapılması morfolojik açıdan çok uygunken 10 ve üstü skorlarda perkütan kapak girişiminde daha yüksek komplikasyon oranları karşımıza çıkmaktadır.⁴³

Tablo 2. Wilkins'in mitral stenoz EKO skorlaması

Derece	Mobilite	Subvalvüler Yapı	Kalınlaşma	Kalsifikasyon
1	Sadece yaprakçık ucunda hareket kısıtlılığı mevcut	Minimal subvalvüler kalınlaşma var veya yok	Yaprakçık uçlarında minimal kalınlaşma var veya yok (kalınlık < 5 mm)	Kalsifikasyon en fazla bir alanda (parlak eko)
2	Yaprakçığın orta ve bazal kısmı mobil	Kordaların 1/3 proksimalinden daha az bir kesiminde kalınlaşma	Yaprakçıkların kenar kesimlerinde, 5-8 mm arasında kalınlaşma	Yaprakçık kenarlarında yer yer kalsifikasyonlar
3	Kapak diyastolde öne hareket ediyor	Subvalvüler kalınlaşma 1/3 distal kordalara kadar yaygın	Kapakçık kalınlaşması (5-8 mm)	Yaprakçıkların ortasına dek yayılan birden fazla kalsifikasyonlar
4	Hareketsiz veya çok az hareketli mitral kapak	Papiller kaslara dek kordaların tamamı kalın	Tüm kapakçık dokusu kalınlaşmış(> 8-10 mm)	Kapak dokusu yaygın olarak kalsifik

Transmitral ortalama basınç gradyeni, mitral darlık derecesinin dolaylı bir göstergesi olarak kullanılabilmektedir. Kapak darlığının artmasıyla birlikte

transmitral gradyenin artışı tipik bir bulgu olup continuous wave (CW) doppler ile ölçülmektedir. Bahsi geçen basınç gradienti modifiye Bernoulli eşitliği baz alınarak hesaplanır. Bu eşitliğe göre; $\Delta P = 4 \times V^2$ 'dir. Elde edilen değer sol atrium ile sol ventrikül arasındaki maksimum basınç gradientini vermektedir. Ortalama basınç gradienti ise mitral kapak açıklığından geçen akımın CW VTI değeri temel alınarak hesaplanır.

Tablo 3. Mitral darlığı ağırlık derecesine göre sınıflandırılması

Mitral Darlık Derecesi	Kapak Alanı	Ortalama Gradyan	sPAP
Hafif MD	> 1,5 cm ²	< 5 mmHg	< 30 mmHg
Orta MD	1 - 1,5 cm ²	5-10 mmHg	30-50 mmHg
Ciddi MD	< 1 cm ²	> 10 mmHg	> 50 mmHg

MD: Mitral darlığı

sPAP: Sistolik pulmoner arter basıncı

2.6.3. Mitral Darlığında Transözefagial Ekokardiyografinin Yeri

Mitral darlığı hastalarında transtorasik görüntülerin yetersiz veya suboptimal olması durumunda transözefagial ekokardiyografiye (TÖE) başvurmak uygun bir tercih olur.¹³ TÖE ayrıca perkütan mitral balon valvüloplasti (PMBV) düşünülen durumlarda gerek sol atrial gerekse de sol atrial appendiks içerisinde trombus varlığının ekarte edilmesinin yanı sıra mitral yetmezliğinin ciddiyetinin daha net değerlendirilmesi amacıyla da gereklidir.¹³ Bunun yanında subvalvüler yapıların gölgede kalmaları nedeni ile tam değerlendirilememesi ve mitral kapağın kısa aks görüntülerinin alınamaması TÖE için bir kısıtlama oluşturmaktadır. Mitral kapak morfolojisi net izlenebilen vakalarda TTE ile daha net değerlendirilebilmektedir.

TÖE yöntemi ile M-mod ve 2-D ekokardiyografi kullanılarak mid-özefagial iki ve dört boşluk görüntüleme ile mitral yaprakların kantitatif değerlendirmesi yapılabilmektedir.⁴⁴

2.6.4. Ortalama Trombosit Volümü (Mpv) ve Trombojenezdeki Rolü

Son yıllarda yapılan çalışmalar ışığında ortalama trombosit volümü (MPV) trombositlerin fonksiyonun ve aktivitelerinin bir göstergesi olarak kabul edilmektedir.⁴⁵ Ayrıca tromboz patofizyolojisinde önemli bir rol de üstlenmektedir. Daha büyük trombositlerin daha küçük trombositler ile kıyaslandığında özellikle enzimatik ve metabolik yönden daha aktif olduğu gösterilmiş olup, bu durum büyük trombositlerin daha yüksek tromboz potansiyeli oluşturmalarına neden olmaktadır. Trombosit volümünün artması, içerilerinde tromboksan A2 (TX A2), serotonin, b-tromboglobulin ile P-selektin ve glikoprotein IIIa gibi protrombotik etkili maddelerin daha yüksek oranda sekrete edilmesi ile ilişkilidir.⁴⁶ Farklı çalışmalarda artmış MPV düzeyinin akut koroner sendromlar, inme, hipertansiyon, gebeliğe bağlı diyabet ve hipertansiyon, kalp yetmezliği, hipertansiyon, sigara içiciliği gibi faktörler ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.⁴⁷⁻⁴⁹ Böylelikle çeşitli predispozan faktörlerin de katkısı ile artan trombosit hacmi trombositleri daha yapışkan ve agregasyona daha yatkın kılmaktadır.⁵⁰

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. HASTA POPÜLASYONUNUN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ

Yapmış olduğumuz çalışmaya Ocak-Haziran 2009 tarihleri arasında Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesine başvuran, yapılan TTE’de orta veya ciddi romatizmal mitral darlığı tespit edilip mitral kapağın ileri incelenmesi amacıyla TÖE yapılmış olan hastalar dâhil edilmiştir. Retrospektif olarak incelenen bu çalışmada sol atrial apendiksinde trombüs saptanan 37 kişi trombüs grubunu, sol atrial apendikte trombüs saptanmayan 50 kişi ise trombüs bulunmayan grubu oluşturmuştur.

3.2. DIŞLANMA KRİTERLERİ

- Kalp kapak operasyonu öyküsü olanlar,
- Ciddi kapak hastalığı varlığı,
- Sigara kullanımı,
- Hematolojik hastalıklar,
- Konjenital nedenlere bağlı mitral darlığı olanlar,
- Aktif enfeksiyonu bulunanlar,
- Bilinen sistemik hastalığı olanlar,
- Vitamin B12, folat ve demir eksikliği olanlar veya bu durumlar açısından medikal tedavi görenler
- Konjestif kalp yetmezliği akut dekompanzasyonu ile hospitalize edilenler.

3.3. EKOKARDİYOĞRAFI

Hastaların transtorasik ekokardiyografileri farklı operatörler tarafından Vivid 7 (3.5 MHz transducer, GE Vingmed Ultrasound AS, Horten, Norway) ekokardiyografi cihazı kullanılarak yapıldı. Sol lateral pozisyonda yatırılan hastaların ekokardiyografik olarak incelenmesi amacı ile standart parasternal uzun ve kısa eksenler ile apikal 2,4 ve 5 boşluk görüntüleri elde edilmiştir. Bahsedilen görüntü pencereleri kullanılarak standart ekokardiyografik ölçümler belirlenmiş, M-mod, 2-D ekokardiyografi ve doppler ekokardiyografi yöntemleri ile hassas ölçümler elde edilmiştir.

Parasternal uzun eksen sol ventrikül (LV) end-sistolik ve end-diastolik çaplar belirlenmiştir. LV ejeksiyon fraksiyonu (EF) modifiye Simpson yöntemi kullanılarak belirlenmiştir. M-mod görüntüleme ile interventriküler septum ve LV posterior duvar kalınlıkları belirlenmiştir.

Parasternal kısa eksen görüntüsü üzerinden planimetrik metod kullanılarak diyastol fazında en geniş kapak açıklığı taranarak MVA hesaplanmıştır.

TÖE ile yapılan değerlendirmede (5 MHz TRANSDUCER, Vivid 7, GE Vingmed Ultrasound AS, Horten, Norway) mid-özefagial bölgeden 4 ve 2 boşluk görüntüler aracılığıyla 60⁰ ve 80⁰ prob dereceleri arasında görüntüleme yapılarak hem mitral aparat, subvalvüler yapılar hem de sol atrial apendiks değerlendirildi. En az 10 atım içeren görüntüler off-line analizle incelenmek üzere kaydedildi.

Hastaların kaydedilen ekokardiyografi görüntüleri, hastalara ilişkin verilerden habersiz olan kardiyoloji hekimi tarafından incelendi.

3.4. KAN ÖRNEKLERİ

TÖE öncesi en az 8 saat açlığa takiben hastalardan alınan venöz kan örneklerinde tüm biyokimyasal parametreler, hepatit belirteçleri, tiroid fonksiyon testleri, hemogram, hemostaz, sedimentasyon hızı, CRP parametreleri çalışıldı.

3.5. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

Sayısal veriler ortalama±standart sapma olarak, sayısal olmayan veriler ise %olarak ifade edildi. Veriler SPSS sürüm 17.0 istatistik programına kayıt edildi. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenler “Student t testi”ile, normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenler ise “Mann Whitney-U”testi ile karşılaştırıldı. İncelenen popülasyonlardaki bağımsız değişkenlerin birbirleri ile olan korelasyon analizi, Pearson yöntemi kullanılarak gerçekleştirildi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında “Ki kare”testi kullanıldı. Tek değişkenli analizde anlamlı bulunan değişkenler için ek olarak univariate ve stepwise multivariate lojistik regresyon analizi yapıldı. $P<0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Ocak-Haziran 2009 tarihleri arasında Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesine başvuran ve yapılan TTE değerlendirmesi sonucunda orta-ciddi mitral darlığı tespit edilip mitral kapağın ileri incelenmesi amaçlı TÖE yapılan ve LAA'da (sol atrial apendiks) trombüs saptanan 37 hasta ile trombüs saptanmayan 50 hasta seçilerek çalışma popülasyonu oluşturuldu. Gruplar demografik özellikleri yönünden karşılaştırıldığında; cinsiyet, atrial fibrilasyon varlığı, aspirin, warfarin ve diüretik kullanımı bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (Tablo 4).

Tablo 4. Sol Atrial Apendiksinde Trombüs Bulunan ve Bulunmayan Hasta Gruplarının Genel Demografik Özellikleri

	Trombüs Grubu (n=37)	Trombüs Bulunmayan Grup (n=50)	p değeri
Yaş (yıl)	54±11	47±13	0.01
Erkek / Kadın	17/20	20/30	0.57
Atrial Fibrilasyon	32 (%86,4)	17 (%34)	<0.001
Aspirin	12 (%35,2)	33 (%66)	0.002
Warfarin	33 (%89,1)	21 (%42)	<0.001
Beta Bloker	34 (%91,8)	41 (%82)	0.20
Diüretik	35 (%94,5)	39 (%78)	0.03

Hematolojik parametrelerin değerlendirilmesi amacıyla yapılan laboratuvar analizinde, gruplar arasında nötrofil sayısı haricindeki diğer hematolojik parametreler açısından fark saptanmadı (Tablo 5).

Tablo 5. Hasta Gruplarının Genel Hematolojik Parametrelerinin Karşılaştırılması

	Trombüs Grubu (n=37)	Trombüs Bulunmayan Grup (n=50)	p değeri
Hemoglobin (g/dL)	12,7±1,8	13,1±1,8	0.32
RDW (%)	15,4±3	14,7±1,8	0.22
Trombosit Sayısı (10³ μL)	260±92	236±73	0.18
MPV(Ortalama Trombosit Hacmi) (fL)	8,8±0,89	8,8±1,2	0.88
Nötrofil Sayısı (10³ μL)	6,4±3,1	5,2±1,9	0.04
Lökosit Sayısı (10³ μL)	8,9±3,3	8,1±2,3	0.20
Lenfosit Sayısı (10³ μL)	1,66(1,14-2,01)	1,9 (1,35-2,5)	0.27

TTE ve TÖE kullanılarak yapılan değerlendirmede trombüs (+) grupta beklenileceği üzere SEK (Spontan eko kontrastı) oranları istatistiksel olarak trombüs bulunmayan gruba göre anlamlı derecede yüksek saptandı. Mitral kapak ve pulmoner arter basıncı yönünden yapılan diğer değerlendirmeler açısından iki grup arasında fark saptanmadı (Tablo 6).

Tablo 6. Grupların Ekokardiyografik Verileri

	Trombüs Grubu (n=37)	Trombüs Bulunmayan Grup (n=50)	p değeri
Maksimum Kapak Gradyanı (mmHg)	20,5±8,5	17,8±6,2	0.15
Ortalama Kapak Gradyanı (mmHg)	10,6±4	9,1±3,9	0.14
Mitral Kapak Skoru	8(8-9)	8(7-8)	0.07
MVA (Mitral Kapak Alanı) (cm²)	1,2 (1-1,25)	1,2 (1,1-1,4)	0.13
sPAB (mmHg)	50(45-60)	45(40-55)	0.55
SEK (Spontan Eko Kontrastı)	36 (%97,2)	38 (%76)	0.008

İki grup arasında demografik özellikler yönünden farklılıklar olması nedeni ile Univariate ve Stepwise Multivariate lojistik regresyon analizi yapıldığında yaş, ASA kullanımı ve diüretik kullanımının sol atrial apendikte trombüs formasyonu üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etkiye sahip olmadığı görülürken, atrial fibrilasyon varlığının trombüs oluşumunda istatistiksel olarak anlamlı etkiye sahip olduğu gösterilmiştir.

Tablo 7. Grupların demografik özelliklerinin sol atrial apendikte trombus formasyonu üzerindeki etkilerini inceleyen lojistik regresyon analizleri

Değişkenler	Univariate	P değeri	Stepwise Multivariate	P değeri
	OR (95 % CI)		OR (95 % CI)	
Yaş	1.04 (1.00-1.08)	<0.001	1.02 (0.97-1.06)	0.329
Atrial Fibrilasyon	4.08 (2.18-7.12)	<0.001	8.40 (2.24-31.49)	0.002
ASA Kullanımı	0.24 (0.96-1.59)	0.002	0.70 (0.21-2.26)	0.553
Diüretik Kullanımı	4.7 (0.96-23.12)	0.055	-	-
Warfarin Kullanımı	8.12(6.13-12.44)	<0.001	6.71 (4.33-10.91)	<0.001

OR, odds ratio; CI, Güven aralığı

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Mitral stenoz, büyük oranda akut romatizmal ateşe sekonder gelişen, yakın zamanda gelişmiş ülkelerde sıklığı azalmakla birlikte genel itibariyle değerlendirildiğinde dünya çapında halen daha önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir.^{51,52} Oral antikoagülan tedavi kullanıyor olsalar dahi özellikle romatizmal mitral stenoz hastalarında tromboembolik olaylar gözlenebilmektedir. Tromboembolik olayların meydana gelmesinde şüphesiz en önemli etmen kanın sol atriumdaki stazıdır. Bununla birlikte gerek atrial fibrilasyonda gerekse de normal sinüs ritminde olsun mitral stenoz hastalarında hiperkoagülasyon söz konusudur.⁵³

Trombositler, koagülasyon sisteminin önemli bir elemanıdır. Ortalama trombosit hacmi (MPV), trombosit fonksiyonlarını gösteren kolay ölçülebilir bir kan parametresidir.⁵⁴ MPV artışıyla birlikte trombosit aktivasyonunun arttığı gösterilmiştir.⁵⁵ Daha geniş çapa sahip trombositlerin daha fazla protrombotik madde depo etmeleri bu durumdan sorumlu tutulmaktadır. Jakubowski ve arkadaşlarının⁵⁶ 1985 yılında yapmış oldukları çalışmada daha geniş çaplı trombositlerin protrombotik fonksiyonlarının PGI₂ ile daha az oranda inhibe edilebildiği gösterilmiştir.

Spontan eko kontrastı (SEK), ekokardiyografide kanın savrulmasına bağlı olarak gözlenen duman benzeri eko görüntüleri olup kanın akım hızının yavaşladığı bölgelerde içerdiği hücresel elemanların agregasyonu sonucu meydana gelmektedir.⁵⁷ Sıklıkla mitral stenoz ve non-valvüler AF nedeni ile sol atriumda görüntülenmektedir.^{58,59} Bu açıdan bakıldığında SEK, sol atrium ve sol atrial appendikste trombüs oluşumunun yanı sıra potansiyel bir sistemik emboli kaynağı haline gelmektedir.^{57,60} Erbel ve arkadaşlarının⁶¹ yapmış oldukları çalışmada SEK (+) hastalarda yüksek trombosit agregasyon kapasitesinin antiplatelet tedavi ile azaldığını gösterilmiştir. Bununla ilişkili olarak temelde eritrosit agregasyonun hâkim olduğu SEK alanlarında trombosit agregasyonunun da etkisinin olduğunu görülmektedir.

Akpek ve arkadaşları⁶² mitral balon valvüloplasti planlanan mitral stenoz hastalarında yapmış oldukları çalışmada ekokardiyografik inceleme ile SEK gözlenen hastalarda SEK izlenmeyen hastalara nazaran MPV ve PCT (platekit) değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha yüksek olduğunu göstermişler ve bu değerlerin SEK oluşumu için bağımsız risk faktörü olduğunu belirtmişlerdir. Erdoğan ve arkadaşlarının⁶³ yapmış oldukları yakın zamanlı çalışmada romatizmal mitral darlığı nedeni ile perkütan mitral balon valvüloplasti yapılan 20 hastanın 1 aylık takibi sonucunda MPV değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede gerileme olduğu gösterilmiştir.

Biz de yapmış olduğumuz bu çalışmada orta/ciddi romatizmal mitral darlığı olan hastalarda demografik özelliklerin, kullanılan ilaçların ve basitçe ölçülebilen hematolojik parametrelerin (özellikle MPV) TÖE ile sol atrial apendikte trombüs formasyonu üzerinde etkisi bulunup bulunmadığını amaçladık. Daha önceden de mitral darlık hastalarında SEK oluşumunun sol atrial apendikte trombüs formasyonu için bağımsız bir risk faktörü olduğu belirtilmişti. Çalışmamızda, SEK (+) hastalarda Akpek ve arkadaşlarının⁶² göstermiş oldukları istatistiksel olarak anlamlı MPV yüksekliğinin sol atrial apendiksinde trombüs bulunan hastalarda da geçerli olup olmadığını inceledik.

Orta/ciddi mitral darlığı mevcut olan ve TÖE ile sol atrial apendiks içerisinde trombüs saptanan 37 hasta ve trombüs saptanmayan 50 hasta ile yapmış olduğumuz çalışmamızda iki grup arasında MPV değerleri baz alındığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edemedik ($p=0.88$). Çalışmamıza dahil edilen hastaların demografik özellikler açısından birbirlerinden farklı olması MPV değerlerinin istatistiksel açıdan farksız çıkmasında etkisi olabilir. Sol atrial apendiks trombüsü izlenen 37 hastada SEK görülme insidansı (%97.2) diğer grupla kıyaslandığında (%76) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0.008$). Elde ettiğimiz bu sonuç daha önce de ifade ettiğimiz literatür ile uyumludur.

Çalışmamızın nispeten düşük hasta popülasyonu iki grup arasında MPV, diüretik kullanımı, asetilsalisilik asit kullanımı ve daha ileri yaş gibi değerlerin sol atrial SEK ve trombüs oluşumunda risk faktörü teşkil etmemesinde etkili olabilir.

Bunun yanı sıra trombüs izlenen grupta atrial fibrilasyon oranları daha yüksek idi ($p<0.001$). Yapmış olduğumuz univariate ve stepwise multivariate lojistik regresyon analizinde atrial fibrilasyon varlığı, sol atrial apendikte trombüs formasyonu için risk faktörü olarak karşımıza çıkmaktadır. Mitral stenoz hastalarında atrial fibrilasyonun varlığının sol atrial trombüs gelişimine ilave katkı sağlaması kaçınılmazdır,^{58,59} fakat trombüs grubunda warfarin kullanım oranı da trombüs bulunmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı oranda daha yüksekti ($p>0.001$). Bu durum, mitral darlığında sol atrial apendiks trombüs formasyonunun atrial fibrilasyonun yanı sıra daha kompleks hematolojik mekanizmaları da içerebileceğini düşündürmektedir. Nitekim Yüce ve arkadaşlarının⁶⁴ 2010 yılında yapmış oldukları toplamda 205 atrial fibrilasyon hastasının dâhil edildiği çalışmada hastalar sol atrial trombüs içeren ve içermeyen şeklinde iki gruba ayrılmışlardır. Bu iki grup arasında MPV değeri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamış olup çalışmalarının sonucunda atrial fibrilasyon hastalarında MPV'nin, sol atrial trombüs oluşumuna işaret eden bir indeks olarak kullanılamayacağını belirtmişlerdir.

Daha önce de ifade edildiği üzere romatizmal mitral darlığında sol atrial trombüs varlığı warfarin kullanımı için bir endikasyon teşkil etmektedir. Bu bağlamda çalışmamızda apendikte trombüs izlenmiş olan hastaların çoğunun warfarin tedavisi alması mevcut literatür ile uyumludur. Ayrıca yapmış olduğumuz lojistik regresyon analizinde elde ettiğimiz verilerde warfarin kullanımının trombüs formasyonunu istatistiksel olarak anlamlı derecede azalttığı gösterilmiş olup, bu bulgu da mevcut literatür ile uyumludur.

Çalışmamıza dâhil edilen trombüs (+) hastalarda diüretik kullanımı trombüs (-) hastalarla kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti. Fakat yapmış olduğumuz lojistik regresyon analizinde diüretik kullanımının daha fazla olması ile trombüs formasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı. Romatizmal mitral darlığı gibi sol atrial basınç ve volüm yükünün oldukça arttığı bir durumda atrial volüm yükünün diüretik kullanımı ile hafifletilmesinin trombüs oluşumunu önlemede etkili olabileceğini düşünmek akla uygundur. Fakat yapmış olduğumuz çalışmada mitral darlığına dair ekokardiyografik

parametrelerde birbirlerine nazaran istatistiksel fark bulunmayan iki grupta daha az diüretik kullanımının sol atrial trombüs oluşumunu arttırdığı gösterilememiştir.

Çalışmamıza hasta dâhil etmede kullanmış olduğumuz dışlama kriterlerinin iki grup arasında MPV, RDW gibi hematolojik parametrelerin istatistiksel olarak farksız bulunmasında etkisi olabilir. Turgut ve arkadaşlarının⁶⁵ yakın zamanlı yapmış oldukları çalışmada tip 2 diyabetli hastalarda atrial fibrilasyon artmış MPV ile ilişkili bulunmuştur. Çalışmamızda sistemik hastalığı bulunan vakalar dâhil edilmemiştir. Ayrıca trombüs grubunda asetilsalisilik asit kullanımının istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olmasının ($p=0.002$) iki grup arasında MPV değerleri açısından fark gözlenmemesinde etkili olabileceği düşünülmektedir.

Sonuç olarak, romatizmal mitral darlığında atrial fibrilasyon varlığının sol atrial trombüs oluşumunda bir risk faktörü olduğu eski çalışmalar ile uyumlu olarak doğrulanmışken, daha ileri yaşlı olmak, asetilsalisilik asit kullanımı, diüretik kullanımı ve eski çalışmalara konu teşkil eden MPV gibi bazı hematolojik parametrelerin sol atrial trombüs oluşumunda birer risk faktörü teşkil etmediği ortaya konmuştur. Romatizmal mitral darlığında atrial trombüs oluşumu gibi oldukça karmaşık ve çok etmenli bir mekanizmaya katkı sağlayan diğer olası faktörlerin belirlenmesinde daha geniş hasta katılımlı ileri çalışmalara gereksinim vardır.

6. KAYNAKLAR

1. Horstkotte, D., R. Niehues, and B.E. Strauer, *Pathomorphological aspects, aetiology and natural history of acquired mitral valve stenosis*. Eur Heart J, 1991. **12 Suppl B**: p. 55-60.
2. Marcus, R.H., et al., *The spectrum of severe rheumatic mitral valve disease in a developing country. Correlations among clinical presentation, surgical pathologic findings, and hemodynamic sequelae*. Ann Intern Med, 1994. **120**(3): p. 177-83.
3. Vieira, M.L., et al., *Left Atrium Reverse Remodeling in Patients With Mitral Valve Stenosis After Percutaneous Valvuloplasty: A 2- and 3-Dimensional Echocardiographic Study*. Rev Esp Cardiol, 2012.
4. Murillo, H., et al., *[Percutaneous mitral commissurotomy in patients with mitral valve stenosis and thrombosis of the left atrium]*. Arch Inst Cardiol Mex, 1999. **69**(2): p. 134-8.
5. Somerville, W. and R.J. Chambers, *Systemic Embolism in Mitral Stenosis: Relation to the Size of the Left Atrial Appendix*. Br Med J, 1964. **2**(5418): p. 1167-9.
6. Krishnamoorthy, K.M., *Incidence and predictors of left atrial thrombus in patients with rheumatic mitral stenosis and sinus rhythm: a transesophageal echocardiographic study*. Echocardiography, 2012. **29**(7): p. 876-7.
7. Chu, S.G., et al., *Mean platelet volume as a predictor of cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis*. J Thromb Haemost, 2010. **8**(1): p. 148-56.
8. Kamisli, O., et al., *The Prognostic Value of an Increased Mean Platelet Volume and Platelet Distribution Width in the Early Phase of Cerebral Venous Sinus Thrombosis*. Clin Appl Thromb Hemost, 2012.
9. Canan, A., S.S. Halicioglu, and S. Gurel, *Mean platelet volume and D-dimer in patients with suspected deep venous thrombosis*. J Thromb Thrombolysis, 2012. **34**(2): p. 283-7.

10. Leader, A., D. Pereg, and M. Lishner, *Are platelet volume indices of clinical use? A multidisciplinary review*. Ann Med, 2012.
11. Perloff, J.K. and W.C. Roberts, *The mitral apparatus. Functional anatomy of mitral regurgitation*. Circulation, 1972. **46**(2): p. 227-39.
12. Debonnaire, P., et al., *Contemporary imaging of normal mitral valve anatomy and function*. Curr Opin Cardiol, 2012. **27**(5): p. 455-64.
13. Vahanian, A., et al., *Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)*. Eur J Cardiothorac Surg, 2012.
14. Olson, L.J., et al., *Surgical pathology of the mitral valve: a study of 712 cases spanning 21 years*. Mayo Clin Proc, 1987. **62**(1): p. 22-34.
15. Rahimtoola, S.H., et al., *Current evaluation and management of patients with mitral stenosis*. Circulation, 2002. **106**(10): p. 1183-8.
16. Wood, P., *An appreciation of mitral stenosis. I. Clinical features*. Br Med J, 1954. **1**(4870): p. 1051-63; contd.
17. Selzer, A. and K.E. Cohn, *Natural history of mitral stenosis: a review*. Circulation, 1972. **45**(4): p. 878-90.
18. Rowe, J.C., et al., *The course of mitral stenosis without surgery: ten- and twenty-year perspectives*. Ann Intern Med, 1960. **52**: p. 741-9.
19. Ferrieri, P., *Proceedings of the Jones Criteria workshop*. Circulation, 2002. **106**(19): p. 2521-3.
20. *Guidelines for the diagnosis of rheumatic fever. Jones Criteria, 1992 update. Special Writing Group of the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease of the Council on Cardiovascular Disease in the Young of the American Heart Association*. JAMA, 1992. **268**(15): p. 2069-73.
21. Rajamannan, N.M., et al., *Calcified rheumatic valve neoangiogenesis is associated with vascular endothelial growth factor expression and osteoblast-like bone formation*. Circulation, 2005. **111**(24): p. 3296-301.

22. Shah, B., et al., *Rheumatic Heart Disease: Progress and Challenges in India*. Indian J Pediatr, 2012.
23. Grossman, ed. *Cardiac catheterization, angiography and interventions*. 6th ed. 2000, Lippincott, Wilkins.
24. Disease, B.s.H., ed. *A textbook of cardiovascular medicine* international edition ed. 2008, Saunders Elsevier. p.1652.
25. Abernathy, W.S. and P.W. Willis, 3rd, *Thromboembolic complications of rheumatic heart disease*. Cardiovasc Clin, 1973. 5(2): p. 131-75.
26. Hernandez, R., et al., *Long-term clinical and echocardiographic follow-up after percutaneous mitral valvuloplasty with the Inoue balloon*. Circulation, 1999. 99(12): p. 1580-6.
27. Iung, B., et al., *Late results of percutaneous mitral commissurotomy in a series of 1024 patients. Analysis of late clinical deterioration: frequency, anatomic findings, and predictive factors*. Circulation, 1999. 99(25): p. 3272-8.
28. Shaw, T.R., N. Sutaria, and B. Prendergast, *Clinical and haemodynamic profiles of young, middle aged, and elderly patients with mitral stenosis undergoing mitral balloon valvotomy*. Heart, 2003. 89(12): p. 1430-6.
29. Hugenholtz, P.G., et al., *The spectrum of pure mitral stenosis. Hemodynamic studies in relation to clinical disability*. Am J Cardiol, 1962. 10: p. 773-84.
30. Nicod, P., et al., *Importance of the "atrial kick" in determining the effective mitral valve orifice area in mitral stenosis*. Am J Cardiol, 1986. 57(6): p. 403-7.
31. Casella, L., W.H. Abelmann, and L.B. Ellis, *Patients with Mitral Stenosis and Systemic Emboli; Hemodynamic and Clinical Observations*. Arch Intern Med, 1964. 114: p. 773-81.
32. Carroll, J.D. and T. Feldman, *Percutaneous mitral balloon valvotomy and the new demographics of mitral stenosis*. JAMA, 1993. 270(14): p. 1731-6.
33. Gaasch, W.H. and E.D. Folland, *Left ventricular function in rheumatic mitral stenosis*. Eur Heart J, 1991. 12 Suppl B: p. 66-9.

34. Daubert, J.P., et al., *Role of implantable cardioverter defibrillator therapy in patients with long QT syndrome*. Am Heart J, 2007. **153**(4 Suppl): p. 53-8.
35. Nichol, P.M., B.W. Gilbert, and J.A. Kisslo, *Two-dimensional echocardiographic assessment of mitral stenosis*. Circulation, 1977. **55**(1): p. 120-8.
36. Sagie, A., et al., *Doppler echocardiographic assessment of long-term progression of mitral stenosis in 103 patients: valve area and right heart disease*. J Am Coll Cardiol, 1996. **28**(2): p. 472-9.
37. Murphy JG, L.M., ed. *Mayo Clinic Cardiology*. third edition ed. Concise textbook. 2007, Infarma. 529-539.
38. Otto, C.M., ed. *Valvular Heart Disease*. second edition ed. 2004, WB Saunders. 25:252-255.
39. AE, W., ed. *Principles and practice of echocardiography*. second ed. 1994. 25:397-414.
40. Wilkins, G.T., et al., *Percutaneous balloon dilatation of the mitral valve: an analysis of echocardiographic variables related to outcome and the mechanism of dilatation*. Br Heart J, 1988. **60**(4): p. 299-308.
41. Schiller, N.B., et al., *Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms*. J Am Soc Echocardiogr, 1989. **2**(5): p. 358-67.
42. Voelker, W., et al., *Validation of continuous-wave Doppler measurements of mitral valve gradients during exercise--a simultaneous Doppler-catheter study*. Eur Heart J, 1989. **10**(8): p. 737-46.
43. Iung, B., et al., *Functional results 5 years after successful percutaneous mitral commissurotomy in a series of 528 patients and analysis of predictive factors*. J Am Coll Cardiol, 1996. **27**(2): p. 407-14.
44. Crawford, M.H. and C.A. Roldan, *Quantitative assessment of valve thickness in normal subjects by transesophageal echocardiography*. Am J Cardiol, 2001. **87**(12): p. 1419-23.

45. Hekimsoy, Z., et al., *Mean platelet volume in Type 2 diabetic patients*. J Diabetes Complications, 2004. **18**(3): p. 173-6.
46. Giles, H., R.E. Smith, and J.F. Martin, *Platelet glycoprotein IIb-IIIa and size are increased in acute myocardial infarction*. Eur J Clin Invest, 1994. **24**(1): p. 69-72.
47. Chung, I., A. Choudhury, and G.Y. Lip, *Platelet activation in acute, decompensated congestive heart failure*. Thromb Res, 2007. **120**(5): p. 709-13.
48. Coban, E., et al., *The mean platelet volume in patients with essential and white coat hypertension*. Platelets, 2005. **16**(7): p. 435-8.
49. Kario, K., T. Matsuo, and K. Nakao, *Cigarette smoking increases the mean platelet volume in elderly patients with risk factors for atherosclerosis*. Clin Lab Haematol, 1992. **14**(4): p. 281-7.
50. Park, Y., N. Schoene, and W. Harris, *Mean platelet volume as an indicator of platelet activation: methodological issues*. Platelets, 2002. **13**(5-6): p. 301-6.
51. Iung, B., et al., *A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease*. Eur Heart J, 2003. **24**(13): p. 1231-43.
52. Carapetis, J.R., et al., *The global burden of group A streptococcal diseases*. Lancet Infect Dis, 2005. **5**(11): p. 685-94.
53. Atak, R., et al., *Increased systemic and regional coagulation activity in patients with mitral stenosis and sinus rhythm*. Angiology, 2003. **54**(5): p. 593-7.
54. Kaya, M.G., et al., *Platelet activation and inflammatory response in patients with non-dipper hypertension*. Atherosclerosis, 2010. **209**(1): p. 278-82.
55. Akpek, M., et al., *The association of serum uric acid levels on coronary flow in patients with STEMI undergoing primary PCI*. Atherosclerosis, 2011. **219**(1): p. 334-41.
56. Jakubowski, J.A., et al., *Influence of platelet volume on the ability of prostacyclin to inhibit platelet aggregation and the release reaction*. J Lab Clin Med, 1985. **105**(2): p. 271-6.

57. Black, I.W., et al., *Left atrial spontaneous echo contrast: a clinical and echocardiographic analysis*. J Am Coll Cardiol, 1991. **18**(2): p. 398-404.
58. Castello, R., A.C. Pearson, and A.J. Labovitz, *Prevalence and clinical implications of atrial spontaneous contrast in patients undergoing transesophageal echocardiography*. Am J Cardiol, 1990. **65**(16): p. 1149-53.
59. Rittoo, D., et al., *A prospective study of left atrial spontaneous echo contrast and thrombus in 100 consecutive patients referred for balloon dilation of the mitral valve*. J Am Soc Echocardiogr, 1994. **7**(5): p. 516-27.
60. Leung, D.Y., et al., *Prognostic implications of left atrial spontaneous echo contrast in nonvalvular atrial fibrillation*. J Am Coll Cardiol, 1994. **24**(3): p. 755-62.
61. Erbel, R., et al., *Detection of spontaneous echocardiographic contrast within the left atrium by transesophageal echocardiography: spontaneous echocardiographic contrast*. Clin Cardiol, 1986. **9**(6): p. 245-52.
62. Akpek, M., et al., *Relationship between platelet indices and spontaneous echo contrast in patients with mitral stenosis*. Eur J Echocardiogr, 2011. **12**(11): p. 865-70.
63. Erdogan, D., et al., *Percutaneous mitral balloon valvuloplasty reduces mean platelet volume in patients with rheumatic mitral stenosis*. Scand J Clin Lab Invest, 2012. **72**(6): p. 452-8.
64. Yuce, M., et al., *Relationship between mean platelet volume and atrial thrombus in patients with atrial fibrillation*. Blood Coagul Fibrinolysis, 2010. **21**(8): p. 722-5.
65. Turgut, O., et al., *Atrial fibrillation is associated with increased mean platelet volume in patients with type 2 diabetes mellitus*. Platelets, 2012.