



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

**ROMATİZMAL MİTRAL DARLIK HASTALARINDA
EKG'DE QRS FRAGMENTASYONU VARLIĞI**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Burcu ÖZBALA GÜNŞOY
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Vedat DAVUTOĞLU**

Eylül-2009

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

**ROMATİZMAL MİTRAL DARLIK HASTALARINDA
EKG'DE QRS FRAGMENTASYONU VARLIĞI**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Burcu ÖZBALA GÜNSOY
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Vedat DAVUTOĞLU**

Eylül-2009

I. ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgisi, azmi, deneyimi, meslek sevgisi ve sosyal yönleriyle bana örnek olan, eğitimimde büyük emeği geçen saygıdeğer hocam Prof. Dr. Mehmet AKSOY'a teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleriyle eğitimime katkıları ve tez çalışmamda büyük emeği geçen; çalışkanlığı ve idealistliği ile örnek kişi değerli hocam Doç. Dr. Vedat DAVUTOĞLU'na saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

İhtisasım süresince bana bilgi, deneyim ve becerilerini aktaran kıymetli hocalarım Yrd. Doç. Dr. Murat YÜCE, Doç. Dr. Serdar SOYDİNÇ, Doç. Dr. İbrahim SARI, Yrd. Doç. Dr. H. Orhan ÖZER, Yrd. Doç. Dr. Murat SUCU'ya teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca güzel bir uyum dahilinde birlikte çalıştığım biricik dostum Dr. Sema YAVUZ başta olmak üzere tüm araştırma görevlisi, hemşire ve klinik çalışanlarına teşekkür ederim.

Hayatımın her aşamasında olduğu gibi uzmanlık eğitimim süresince de desteklerini benden esirgemeyen ve her zaman yanımda olan aileme, sevgili eşime ve biricik kızıma teşekkür eder, sevgilerimi sunarım.

Dr. Burcu ÖZBALA GÜNSOY

Gaziantep, 2009

II. İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	I
İÇİNDEKİLER	II
ÖZET	III
ABSTRACT	IV
KISALTMALAR	V
TABLO LİSTESİ	VI
ŞEKİL VE RESİMLER	VII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Mitral Kapak Anatomisi	3
2.2. Romatizmal Mitral Darlık	4
2.2.1. Romatizmal Mitral Darlığın Patofizyolojisi	5
2.2.2. Romatizmal Mitral Darlığın Ekokardiyografisi	6
2.2.3. Romatizmal Mitral Darlığın Ciddiyetinin Belirlenmesi	7
3. GEREÇ VE YÖNTEM	14
3.1. Hasta Seçimi	14
3.2. Ekokardiyografik inceleme	14
3.3. Fragmente QRSölçümü	16
3.4. Fonksiyonel kapasitenin değerlendirilmesi	17
3.5. İstatiksel Analiz	18
4. BULGULAR	19
5. TARTIŞMA	21
6. SONUÇ	23
7.KAYNAKLAR	24

III. ÖZET

ROMATİZMAL MİTRAL DARLIK HASTALARINDA EKG DE QRS FRAGMENTASYONU VARLIĞI

Dr. Burcu ÖZBALA GÜNSOY
Uzmanlık Tezi
Kardiyoloji Anabilim Dalı
Tez Yöneticisi: Doç. Dr. Vedat DAVUTOĞLU
Eylül 2009, 30 sayfa

Romatizmal kapak hastalarında hastalığın ciddiyetini, subklinik miyokardiyal hasarı, tedavi yaklaşımında belirlenecek yolu ve komplikasyon açısından yüksek riskli hastaları tespitite kullanılacak yeni bir parametre klinik uygulamada çok faydalı olacaktır.

Son zamanlarda EKG'de fragmente QRS(f QRS) varlığı subklinik miyokardiyal fibrozisin bir belirteci olarak kabul edilmiştir. Ancak mitral darlık hastalarında elektrokardiyografik olarak fQRS'in gösterilmesi ve mitral darlığın ciddiyetinin tanımlanmasındaki rolü daha önce çalışılmamıştır. Bizim çalışmamızın amacı izole romatizmal mitral darlık hastalarındaki fQRS sıklığının kontrol grubuna oranının belirlenmesidir.

Ekokardiyografik olarak tanı konmuş 193 mitral darlık hastası ve aralarında cinsiyet/yaş farkı bulunmayan ekokardiyografisi normal olan 97 sağlıklı birey çalışmaya dahil edildi. Hastalar New York Heart Association (NYHA) fonksiyonel sınıfına göre kategorize edildi. Ekokardiyografi ile mitral darlığın ciddiyeti, ejeksiyon fraksiyonu ve pulmoner arter basıncı ölçüldü.

fQRS rutin 12 derivasyonlu EKG'de değişik morfolojilerdeki farklı RSR' paternleri olarak tanımlandı. İstatistiksel olarak belirgin fQRS ve ortalama mitral kapak gradienti arasında pozitif korelasyon bulundu ($R=0.1$, $p=0.04$). İstatistiksel olarak mitral kapak alanı ve belirgin fQRS arasında güçlü negatif korelasyon bulundu ($R=-0.1$, $p=0.009$). Düşük ejeksiyon fraksiyonu, pulmoner hipertansiyon ve kötü fonksiyonel kapasite ile belirgin fQRS insidansı arasında güçlü bir ilişkili bulundu ($R=0.1$, $p=0.02$; $R=0.1$, $p=0.001$; $R=0.1$, $p=0.01$). Atriyal fibrilasyon varlığını inceleyen subgrup analizinde belirgin fQRS ve atriyal fibrilasyon arasında yakın bir ilişki bulundu.

Yaptığımız bu çalışma belirgin fQRS ile 1) ekokardiyografik olarak ciddi mitral darlığı; 2) subklinik düşük ejeksiyon fraksiyonu; 3) Artmış pulmoner arter basıncı; 4) Kötü NYHA fonksiyonel sınıfı arasındaki ilişkiyi gösteren ilk klinik çalışmadır. Belirgin fQRS mitral darlığın ekokardiyografik ciddiyetini göstermede ve takipte gelişebilecek komplikasyonları belirlemede kullanılacak yeni bir gösterge olabilir.

Anahtar kelimeler: Fragmente QRS, Mitral Darlık, Ekokardiyografi.

IV. ABSTRACT

RELATIONSHIP BETWEEN FRAGMENTED QRS AND RHEUMATIC MITRAL STENOSIS

Dr. Burcu ÖZBALA GÜNSOY

Residency Thesis

Department of Cardiology

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Vedat DAVUTOĞLU

September 2009, 30 pages

Reliable new indice revealing subclinical myocardial injury that would establish the severity of rheumatic valve disease, guide therapeutic approach, and predict high risk of complication of rheumatic valve disease would be highly beneficial. Recently, the presence of fragmented QRS (fQRS) in ECG is accepted as a marker of subclinical myocardial fibrosis. The electrocardiographic demonstration of fQRS and its role as diagnostic indicator of the severity of mitral stenosis has not been described previously. The purpose of our study is to establish the frequency of fQRS in isolated rheumatic mitral stenosis compared with control group.

We prospectively studied 193 consecutive patients with echocardiography documented mitral stenosis and age/gender matched 97 healthy subject with normal echocardiography. Patients were categorized according to their NYHA functional class. Echocardiographic measurement of severity of mitral stenosis, ejection fraction, and pulmonary artery pressure were performed. The fQRS was defined on the routine 12-lead ECG and includes various morphologies of the QRS morphology with different RSR' patterns.

Statistically positive correlation were present between significant fQRS and mean mitral valve gradient ($R=0.1$, $p=0.04$). Statistically strong negative correlation were present between mitral valve area and presence of significant fQRS ($R=-0.1$, $p=0.009$). Presence of low ejection fraction, pulmonary hypertension and poor functional NYHA class were associated with high incidence of significant fQRS ($R=0.1$, $p=0.02$; $R=0.1$, $p=0.001$; $R=0.1$, $p=0.01$, respectively). Subgroup analysis in view of the presence atrial fibrillation in patient group revealed that there was relatively close relationship between significant fQRS and atrial fibrillation ($p=0.06$).

In conclusion, this is the first report showing that significant fQRS is related with 1) Echocardiographically severe mitral stenosis; 2) subclinical low ejection fraction; 3) Increased pulmonary artery pressure; 4) Poor functional NYHA class. In our view, significant fQRS might be considered as novel indicator of echocardiographic severity and associated complication during follow-up of mitral stenosis. These interrelation need to be clarified in further study.

Key Words: Fragmented QRS, Mitral stenosis, Echocardiography.

V. KISALTMALAR

AD	: Aort Darlığı
AF	: Atrial Fibrilasyon
ARA	: Akut Romatizmal Ateş
AY	: Aort Yetmezliği
CW	: Continue Wave Doppler (Sürekli Akım Doppler)
EKG	: Elektrokardiyografi
EF	: Ejeksiyon Fraksiyonu
fQRS	: fragmente QRS
IL	: İnterleukin
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
LA	: Sol Atriyum
LV	: Sol Ventrikül
LVOT	: Sol Ventrikül Çıkım Yolu
MBV	: Mitral Balon Valvuloplasti
MD	: Mitral Darlık
MG	: Ortalama Transmitral Basınç Gradyenti
MVA	: Mitral Kapak Alanı
MY	: Mitral Yetmezlik
NYHA	: New York Kalp Cemiyeti
PAB	: Pulmoner Arter Basıncı
PHT	: Basınç Yarılanma Zamanı
PİSA	: Proksimal İzovolümetrik Yüzey Alanı
PW	: Pulse Wave Doppler
RKH	: Romatizmal Kapak Hastalığı
SVY	: Subvalvüler Yapı
TEE	: Transözafagial Ekokardiyografi
TTE	: Transtorasik Ekokardiyografi
TY	: Trikuspit Yetmezliği
VTI	: Hız Zaman İntegrali

VI. TABLOLAR

Tablo 1. Wilkin's mitral kapak morfolojisi skoru

Tablo 2. NYHA kalp yetmezliği sınıflaması

Tablo 3. Grupların EKG/Ekokardiyografik, demografik karakteristikler ve fonksiyonel kapasiteleri

Tablo 4. fQRS ve Ekokardiyografik parametreler arasındaki ilişki

VII. ŞEKİL VE RESİMLER

Şekil 1. Fragmente QRS

Resim 1. Mitral kapak alanının PISA ile ölçümü

Resim 2. Mitral kapak alanının planimetrik ölçümü

Resim 3. Mitral kapak alanının PHT yöntemi ile ölçümü

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Akut romatizmal ateş (ARA) ve romatizmal kapak hastalığı (RKH) gelişmekte olan ülkelerde önemli bir halk sağlığı problemi olmaya devam etmektedir (1,2). Bölgemizde yaptığımız bir çalışmada RKH'nın halen endemik olduğunu gösterdik. Buna göre Haziran 2003-Ocak 2008 arasında ekokardiyografik olarak 1900 hastada romatizmal kalp hastalığı saptanmış ve bu tarihler arasında ekokardiyografi yapılan toplam 43.900 kişiye oranlandığında %4.3 sıklıkla görülmüş olup sorunun boyutlarını açıkça ortaya koymuştur (3,4). Valvüler kapak hastalığı olan genç erişkinleri değerlendirmede öncelik semptomlardır. Kapak anatomisinin değerlendirilmesinin yanısıra takipte hastanın tariflediği şikâyetlerin RKH'ya bağlı olup olmadığını belirlemek önemlidir.

Korunmuş sol ventrikül fonksiyonuna rağmen semptomların ortaya çıkması cerrahi için bir endikasyon olarak kabul edilmektedir. Ciddi RKH'sı olan asemptomatik hastaların ekokardiyografik olarak taranması risk sınıflandırmasının ve cerrahi endikasyonun belirlenmesinde halen en iyi araçtır. Ancak bazı hastalarda ekokardiyografi kapak anatomisinin değerlendirilmesinde semptomlarla olan korelasyonun saptanmasında yeteri kadar faydalı olmaz. Böyle bir durumda hangi hastanın ciddi RKH'sı olduğunu tespit etmek güçtür. Ve bir kez tanı konduktan sonra hangi hastanın RKH'nın komplikasyonları açısından yüksek riskli olduğunu saptamak zordur. Açıkça RKH'nın ciddiyetini gösterecek olan subklinik miyokardiyal hasarı ortaya çıkaracak, tedavi yaklaşımını belirleyecek, ve komplikasyonlar için yüksek riskli grubu saptamada kullanılacak yeni bir parametre klinikte çok faydalı olacaktır.

Daha önce kliniğimizde yapılan bir çalışmada RKH'nın kronik fazının süregelen inflamatuvar plazma mediatörlerinin aracı olduğu, kapak hastalığının ciddiyeti, kapaktaki skar oluşumu, eşlik eden kapak kalsifikasyonu ve azalmış NYHA sınıfı ile ilişkili olan bir süreç olduğunu gösterdik (4).

Ayrıca yükselmiş plazma N-terminal brain natriüretik peptid seviyelerinin RKH'da hastalığın ciddiyetini gösteren potansiyel bir belirteç olduğunu ve semptomlarla korele olduğunu yaptığımız başka bir çalışmada gösterdik (5). RKH'da miyokardın devam eden inflamasyon sürecinden ne kadar etkilendiğini bilmiyoruz. Ancak sitokin benzeri TNF-alfa'nın intramiyokardiyal inflamasyonda arttığı ve kardiyomiyopatiye yol açtığı gösterilmiştir (6). Dahası deneysel olarak bu sitokinin antagonize edilmesi ile kardiyomiyopatinin iyileştiği gösterilmiştir (7). Bu yüzden devam eden inflamasyonun; miyokardı etkileyeceği ve mitral darlıkta (MD) görülen subklinik miyokardiyal hasara yol açabileceğini düşünmekteyiz. Artık elektrokardiyografide (EKG) fQRS varlığı subklinik miyokardiyal hasarın bir belirteci olarak kabul edilmektedir (8). Koroner arter hastalığında miyokardiyal hasarın yol açtığı ileti gecikmesi ve fQRS arasındaki ilişki gösterilmiştir. Daha önce MD'nin ciddiyetinin belirlenmesinde elektrokardiyografik olarak fQRS varlığı araştırılmamıştır. Bizim bu çalışmada amacımız izole romatizmal mitral darlık hastalarında fQRS sıklığını saptamak ve kontrol grubuyla karşılaştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Mitral Kapak Anatomisi:

Anatomik olarak mitral kapak aparatı; mitral yaprakçıklar, korda tendinea, papiller kaslar, papiller kaslara bitişik ventriküler miyokard ve fibromusküler mitral annulustan oluşur. Yaprakçıkların fibröz dokusunun tabanı, mitral annulusun fibromusküler yapısıyla çepeçevre devamlılık gösterir. Yaprakçıkların serbest kenarları girintili çıkıntılıdır. İki büyük girinti anterolateral ve posteromedial komissürler, kapağı anterior ve posterior olarak ikiye ayırır. Anterior yaprakçık daha uzun olup semisirküler veya triangüler bir yapıdır. Her iki yaprakçığın da dış 1/3'ü daha kaba ve opaktır. Kaba ve pürüzlü olan kısım ventriküler yüzde kordaların yapışma yeridir. Bu kaba alanın üst kenarı koaptasyon hattını oluşturur. Anterior yaprakçık aortun sol koroner küspisinin tamamı ve non koroner küspisin yarısı ile komşuluk gösterecek şekilde kalbin fibröz iskeletine bağlanır. Orifisin en büyük çapı anterolateral komissürden posteromediale uzanır. Küspis uçları ve ring arasında 0.5-1 cm'lik bir komissural doku mevcuttur. Korda tendinea anterolateral ve posteromedial papiller kasların uçlarından çıkarak, her iki yaprakçığın serbest uçlarına ve pürüzlü olan kısmın süperior kenarına yapışır. Posteromedial kasın kordaları ön ve arka yaprakçıkların medial yarısına, anterolateral kas kordaları ise her iki yaprakçığın lateral kısmına yapışır.

Anatomik olarak anterolateral ve posteromedial olarak isimlendirilmelerine rağmen her iki papiller kas da ventrikülün posterior hemisferinde yer alır. Bu yüzden ekokardiografik bakış açısıyla medial ve lateral olarak tanımlanması yeterlidir. Papiller kaslar, sistolik kontarksiyon esnasında alttaki miyokard ile uyumlu çalışırlar. Anterolateral papiller adale genelde bir tanedir ve sol koroner sistemden çift taraflı beslenir. Aksine posteromedial adalenin birçok başı vardır ve sıklıkla sadece sağ koroner arterden beslenir. Bu yüzden papiller kas disfonksiyonu oturduğu miyokard segmentinin disfonksiyonu ile beraberdir.

2.2. Romatizmal mitral darlık

Mitral darlık (MD), tipik olarak çocukluk çağı döneminde geçirilen akut romatizmal ateş (ARA) sekeli olarak erişkinlerde görülür. Romatizmal mitral kapak hastalarının %60'ı geçirilmiş Akut Romatizmal Ateş (ARA) veya kore hikayesi vermezken, akut romatizmal kardit hikayesi olanların ise ancak %50'sinde klinik olarak valvüler kalp hastalığı oluşmaktadır. İlk epizod ile semptomatik MD prezantasyonu arasında, ortalama 10 ile 20 yıllık bir süre vardır. Mitral darlığın diğer nadir sebepleri arasında paraşüt mitral kapak veya supravavüler mitral ringe bağlı oluşan konjenital mitral stenoz, sistemik lupus eritematosus, romatoid artrit, Hurler-Hunter fenotipli mukopolisakkaridozlar, karsinoid sendrom gibi sistemik hastalıklar vardır. Sol atrial tümörler (özellikle miksoma), vejetasyonlu enfektif endokardit, sol atrial trombus sol atriyumda konjenital membran (kor triatrum) mitral stenozu taklit edebilir. Mitral anüler kalsifikasyon daha çok mitral yetmezliği (MY)yaparken kapakta stenoza da yol açabilir.

ARA, Grup A β hemolitik streptokok enfeksiyonundan 3 hafta sonra ortaya çıkar. Ateş, halsizlik, kilo kaybı gibi yapısal şikâyetlerle başlar. Deri, santral sinir sistemi, eklem ve kalp bağ dokusunu tutarak eksudatif ve proliferatif enflamasyona yol açar. Kalp dışındaki dokularda kalıcı bir hasar oluşmazken, özellikle mitral ve aort kapakta kalıcı hasara yol açabilmektedir. Genellikle streptokokal enfeksiyona cevap olarak, kalp ve grup A hemolitik streptokoklarının ortak M protein antijenleri arasında ki benzerlik nedeniyle oluşan otoimmün cevabın neden olduğu kapak hasarı sonucu romatizmal kapak hastalığının oluştuğu düşünülmektedir.

Kapak tutulumu ile akut fazda kapaklar kalınlaşır, şişer. Kapak uçlarında, koaptasyon bölgesinde verrü olarak adlandırılan 1 mm çaplarında inci tanesi gibi çıkıntılar oluşur. Uzun dönemde ise kapaklar kalınlaşır, komissürlerden birbirlerine yapışır, hareketleri kısıtlanır. Kordalar aynı şekilde kalınlaşır, kısalır, birbirlerine yapışırlar. Zamanla kapak yapılarında distrofik kalsifikasyon meydana gelerek kapak hareketleri iyice kısıtlanır. Bu değişiklikler akut dönemde kapaklarda yetersizlik yapabilir.

Akut hastalık sırasında kapak yetersizliği veya miyokardite bağlı akut kalp yetersizliği gelişebilmektedir. Eğer bu akut evre atlatılırsa uzun dönemde hem yetersizlik hem de darlık gelişebilmektedir. Klinik hastalığın oluşması genellikle yıllar sonra olmakta ve hastaların yarısından ARA öyküsü alınamamaktadır. Tonsillofarenjit'in erken ve etkin tedavisi ile ARA gelişiminin önlenilebileceği, antibiyotik profilaksisi ile de tekrar atak gelişiminden korunulabileceği gösterilmiş ve uygulanması önerilen yöntemlerdir. (9,10).

2.2.1. Romatizmal mitral darlığın patofizyolojisi

Sağlıklı erişkinde mitral kapak alanı (MVA) 4-6 cm² dir. Mitral kapaktaki daralmaya bağlı olarak kanın transmitral geçişi esnasında oluşan sürtünme ile enerji kaybedilir, bunun sonucunda kapakta bir basınç gradyenti oluşur (10). MD'nin hemodinamik etkilerinin klinik dört temel özelliği vardır: diyastolik transmitral gradyentte artış, sol atriyum (LA) basıncında artış, transmitral kan akım hızında artış, kardiyak debide azalmadır (11).

MVA 2 cm²'ye düşünceye kadar LA ve sol ventrikül (LV) arasındaki transmitral gradyent genellikle küçüktür ve klinik olarak önemli değildir. Orta derecede MD'de istirahatde kardiyak debi normal, pulmoner arter basıncı (PAB) normal veya hafif artmış iken, eforla kalp debisinde azalma ve PAB'da artış gözlenebilir.

MVA 1 cm²'nin altına düştüğünde normal kardiyak debi için istirahatde ortalama 20 mmHg transmitral gradyente ihtiyaç duyulur. Bu durum normal LV basıncında, LA basıncının istirahatde 25 mmHg, egzersizde 50 mmHg'ya kadar yükselmesi anlamına gelir. Artmış LA basıncı pulmoner vasküler yatağa yansiyarak PAB artışı ile dispnesinin oluşumuna neden olur. Mitral kapaktan kan akışı diyastol esnasında olduğundan, sabit atım hacminde akım hızı, akım periyodu ile ters orantılıdır. Egzersiz, gebelik, enfeksiyon, anemi, hızlı ventrikül geçişli atriyal fibrilasyon (AF) gibi kalp debi ihtiyacındaki artış, yüksek transmitral gradyente ve artmış LA basıncına neden olur (12-13).

Ciddi pulmoner hipertansiyon, sağ ventriküle yansiyarak hipertrofi-dilatasyonuna ve triküspit kapakta organik bozukluk olmasa bile triküspit yetmezliğine (TY) (fonksiyonel) neden olabilir. Ciddi MD kronik süreçte sistemik venöz konjesyona neden olur. Ciddi MD hastalarında pulmoner ve bronşiyal venler arasında şantlar oluşabilir. Bu venlerin rüptürüne bağlı hemoptizi görülebilir (14).

Ciddi MD'de akciğer kompliyansı azalır ve solunum işi artar. Pulmoner kan akımı akciğer bazalinden apeksine doğru yönelir. Mitral darlığın progresyonunun yavaş olması reaktif olarak pulmoner damarlarda fibrosiz ve kalınlaşmaya neden olur. Bu durum alveolar ödem, rüptür ve sonuçta hemoptizi riskini azaltır (14).

MD'de sık görülen ve objektif olarak da gösterilen efor kısıtlanması çok yönlüdür. Egzersiz veya istirahatteki LA basıncı veya istirahatteki MVA ile ilişkili olmayabilir. Eforun kısıtlanması, kalp debisini yeterince yükseltmemeye ve egzersiz esnasında PAB'da artma ile de ilişkili bulunmuştur (15).

Artmış LA basıncı, LA dilatasyonu ile sonuçlanır. Buna ilaveten romatizmal sürece bağlı olarak atriyum duvarında fibrosiz ve kas bantlarında disorganizasyon AF gelişmesini tetikler (16). AF, MD hastalarının sık morbidite nedenlerinden sistemik emboli için major risk faktörüdür. Yaş da AF sıklığı ile koreledir. Sinüs ritmindeki MD hastalarında LA dilatasyonu, ekokardiyografide spontan eko kontrast varlığı, MVA darlığının ciddiyeti ve aort yetmezliği (AY) derecesi, sistemik embolik olay sıklığı ile korole bulunmuştur (17,18).

2.2.2. Romatizmal mitral darlığın ekokardiyografisi

MD tanısının konulması ve ciddiyetinin belirlenmesinde iki boyutlu (2-D) ve doppler ekokardiyografi standart yöntemdir. MD'de ekokardiyografik inceleme temel olarak; kapak morfolojisi, ortalama transmitral basınç gradyenti (MG), 2-D / doppler ekokardiyografi ile MVA ölçümü, PAB ve eşlik eden mitral yetmezliği (MY) değerlendirmeyi içerir (19).

ARA mitral kapakta yaygın inflamasyon oluşturarak komissürlerde yapışmaya; kapakçıklarda kalınlaşma, fibrosiz ve kalsifikasyona neden olmaktadır.

İnflamatuvar süreç subvalvüler yapıda (SVY) devam ederek kordal yapışma, kısılma, fibrosiz ve kalsifikasyona yol açabilir (20).

MD'de 2-D ekokardiyografide, deforme olmuş kapakta artmış ekojenite komissural füzyon hattında en belirgindir. Kapak deformitesi ilerledikçe ekojenite artışı anulusa doğru ilerler. MD'de komissural füzyona bağlı diyastolde hızla açılan posterior yaprakçık LA'ya iç bükey hale gelip kısıtlanır. Yaprakçıkların bazal ve orta kısımları sol ventrikül (LV) apeksine doğru hareketlenirken, komüssüral füzyona bağlı yaprakçık uçlarının hareketinin kısıtlanması nedeniyle, anterior yaprakta doming hareketi izlenir. Bu MD için karakteristiktir. Ciddi kapak ve SVY deformitelerinde mitral orifis açılımı balık ağzı şeklinde parasternal kısa aks görüntülemeye değerlendirilebilir (21,22).

MD'nin M-mod incelemesinde, yaprakçıklarda kalınlaşma ve kalsifikasyona bağlı ekojenite artışı mevcuttur (23). M-mod görüntüde LA-LV arasında sürekli basınç gradyanı varlığı ve LV dolumunun yavaş olması nedeniyle erken diyastol esnasında mitral anterior yaprağın kapanma oranında (E-F eğiminde azalma) vardır. Başarılı komissurotomiden sonra E-F eğiminde iyileşme görülür (24). Atriyal kontraksiyonla kapak açılımı yararlı bir gösterge olabilir, bu durum kapak alanın 1.2 cm² nin üstünde olduğunu düşündürür (25).

2.2.3. Mitral darlık ciddiyetinin belirlenmesi

Basınç gradyenti: LA ve LV arasındaki diyastolik ortalama transmitral basınç gradyenti (MG), transmitral hız eğiminden sadeleştirilmiş Bernoulli denklemi kullanılarak hesaplanabilmektedir (26).

$$\Delta P = 4(V_1^2 + V_2^2 + \dots + V_n^2) / n.$$

Ölçülen gradyent mitral darlığa bağlı semptomatik ve fonksiyonel durumun belirlenmesinde tek önemli bulgu olabilir. MG apikal 4 boşluk incelemesinde sürekli akım (CW) doppler kullanılarak belirlenebilir. Pulse (PW) doppler kullanımında örnekleme orifis düzeyinden yapılmalıdır. Akım yönünün belirlenmesinde renkli doppler yardımcı olabilir (27). Ciddi darlıkta MG 20-30 mmHg kadar yüksek olabileceği gibi, 5-15 mmHg gibi düşük de olabilir. Bu farklılık kapak alanı yanında atım hacmi ve kalp hızına da bağlıdır.

Düşük atım hacminde (diüretik kullanımı gibi), LV diyastolik dolumu kısıtlanacağından göreceli olarak düşük MG ölçülürken; egzersiz gibi akım hızının arttığı durumlarda, taşikardide (özellikle hızlı AF) MG artış gösterir (28).

2-D ekokardiyografi ile kapak alanı ölçümü: Diyastolik mitral orifisin parasternal kısa aks incelemesiyle mitral kapağın planimetrik alanı hesaplanabilir. Bu incelemede LV apeksinden mitral kapak seviyesine gelindiğinde kesit kesit görüntülerde, klasik balık ağzı görünümü ortaya çıkarılmalıdır. Mitral orifis iç sınırının çizilmesi mitral kapak alanını (MVA) verir. Planimetrik ölçümle bulunan kapak alanının cerrahi ve kateterizasyon sırasında ölçülen kapak alanı ile uyumlu olduğu bulunmuştur. Planimetrik yöntem ile kapak alanı ölçümü deneyim gerektirir ve hataya açıktır (29).

Basınç yarılanma zamanı (PHT) ile kapak alanı ölçümü: PHT pik basınç gradyentin yarı değerine düşünceye kadar geçen süredir ve bu değer mitral darlığın derecesine bağlıdır. PHT, transmitral akım hız eğrisinden elde edilen deselerasyon zamanı (Δt) kullanılarak da elde edilebilir. Δt , pik velositenin (E), erken diyastolik akım deselerasyonunun taban çizgisiyle kesişme noktasına kadar geçen süredir. $P_{1/2}t = \Delta t \times 0.29$ dir.

$P_{1/2}t$ gradyentin yarıya düşmesi için geçen süredir. Doppler ekokardiyografi ile elde edilen $P_{1/2}t$ değerleri, kateterizasyon ile hesaplanan Gorlin formülü ile karşılaştırıldığında, $P_{1/2}t = 220$ ms'nin 1 cm^2 MVA'ya denk geldiği saptanmıştır. Hatle ve arkadaşlarının önerdiği formüle göre MVA; bu 220 sabit değerinin, yarılanma zamanına bölünmesiyle bulunur (30). $MVA = 220 / P_{1/2}t$.

Ortalama gradyent ve PHT ile MVA değerleri ekokardiyografi cihazlarının hesaplama program yazılımları sayesinde otomatik olarak hesaplanmaktadır. PHT ile kapak alanı ölçümü kalb debisinden, MY varlığından, kardiyak sikludan etkilenmemekte; LA kompliyansından (mitral valvuloplasti veya mitral kapak cerrahisi sonrası), LV kompliyansından (LV diyastol sonu basıncında artışa neden olan LV diyastolik disfonksiyonu, ciddi hipertansiyon ve ileri AY varlığı gibi) etkilenmektedir ve bu durumlarda sağlıklı ölçüm yapılamaz. Taşikardide mitral E ve A dalgalarının füzyonu geliştiğinde de sağlıklı bir ölçüm yapılamaz (31).

Süreklilik denklemi (continuity equation): Temel olarak kapalı bir sistemde bütün kapaklardan aynı anda eşit miktarda akımın geçmesi esasına dayanır. Bir kapaktan geçen kan akımı; kapak alanı ve orifisinden geçen akımın hız zaman integralinin (VTI) çarpımına eşittir. Bu yöntemle LV çıkım yolu akımı (LVOT), transmitral akıma eşittir (32).

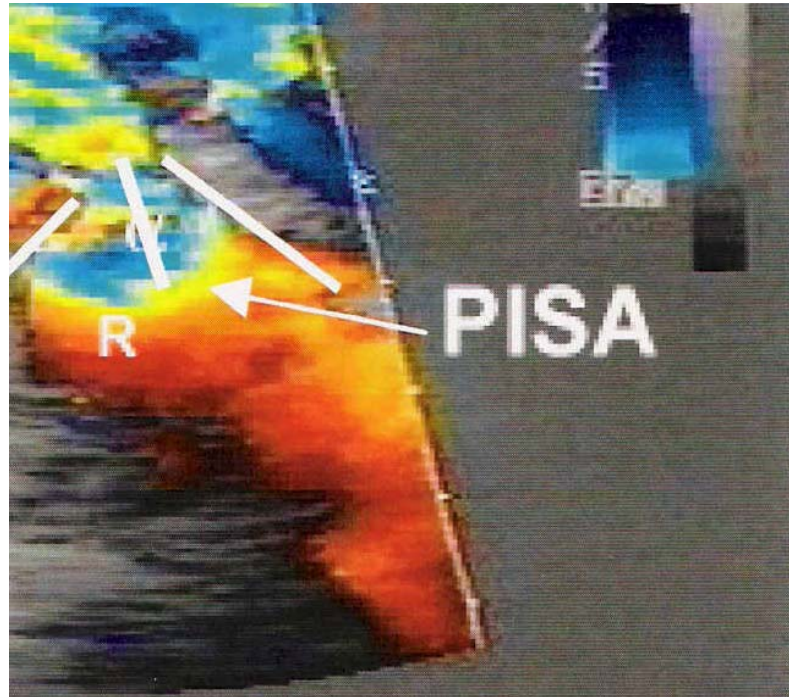
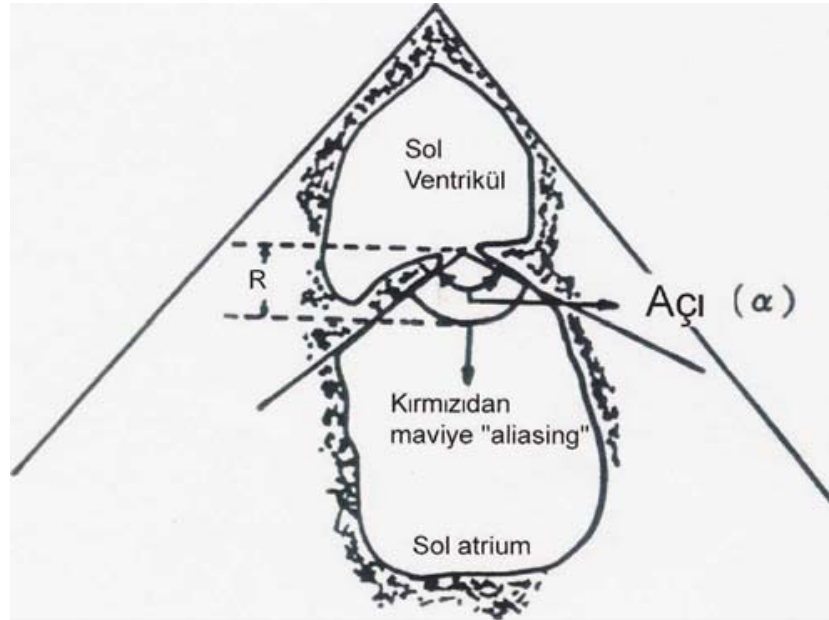
$$MVA = \text{Alan LVOT} \times VTI (\text{LVOT}) / VTI (\text{mitral darlık jeti}).$$

Her siklusda kapak akımları değişeceğinden bu yöntem AF varlığında kullanılamaz. Yine şant hastalarında, mitral ve aort yetmezliğinde formül yanlış sonuç verir. Aort kapak hastalığı varlığında, eşitlikte pulmoner kapak alınabilir (38).

Akım konverjans (Flow Convergence-FC) metodu (PISA yöntemi): Bu yöntem, daralan mitral kapaktan geçen akımın, kapak proksimalinde renkli akım görüntülerinde konverjans göstermesine dayanır. Renkli akım pulse dopplerinde düşük velositede, akımın hızı artar ve orifise yaklaştığında aliasing oluşur. Bu aliasing orifisten r cm yarıçapında yay şeklinde bir seri konsantrik renk değişikliği olarak izlenir. Akım, orifise her yönden ulaştığı için üç boyutlu düzlemde, her yönden r yarıçaplı bir yay gibi görülür. Merkeze aynı uzaklıkta olan her noktanın velositesi de aynı olmalıdır. Bu bölge, FC alanı veya Proksimal İzovolümetrik Yüzey Alanı (PISA) olarak adlandırılır ve alanı $2 \pi r^2$ formülüyle hesaplanabilir. Kütlenin korunması kanununa, dolayısıyla süreklilik denklemine göre her katmandan hesaplanan akım bunun aynısı orifisten de geçmek zorunda olduğundan orifis akımına eşittir. Kapağın huni şeklinde olması, kapakçıkların kapanırken aralarında açılış oluşması akımın tam hemisferik olmasını engellediğinden açılı düzeltilmesi yapılır ($\alpha / 180$) (33-35) (Resim 1).

$$MVA = (2 \pi r^2 \times \alpha / 180 \times V_{nyquist}) / V_{max} \text{ dir.}$$

Bazı çalışmalar bu metodun diğer non-invaziv ölçümlerle kıyaslanabilir doğrulukta olduğunu göstermiştir (36).



Resim 1. PISA ile mitral kapak alanın hesaplanması

Mitral darlığını değerlendirirken yardımcı parametrelerde dikkate alınmalıdır; LA dilatasyon ve trombus: Kronik basınç yüklenmesine bağlı olarak ciddi MD'de LA dilatasyonu görülür. Dilate atriyum sıklıkla AF ile birlikte ve düşük kan akım hızı özellikle LA apendiksinde staz ve trombus oluşumuna neden olmaktadır. Transtorasik ekokardiyografi (TTE) LA trombuslerinin tespitinde yüksek spesifiteye sahipken sensitivitesi %50 kadardır. Özellikle LA apendiks trombusünün değerlendirilmesinde spesifitesi ve sensitivitesi >%99 olan transözafagial ekokardiyografi (TEE) tercih edilmelidir.

Pulmoner Hipertansiyon: MD'de LA basıncındaki artışa bağlı olarak pulmoner venöz hipertansiyon ardından pulmoner arteriyel hipertansiyon gelişir. Başlangıçta pulmoner vasküler direnç normal olduğundan MD rahatlatılırsa PAB normal değerlerine geri dönebilir. Uzun süre devam eden pulmoner venöz hipertansiyon, pulmoner vasküler yatakta geri dönüşsüz değişikliklere neden olur. MD düzeltilse dahi pulmoner hipertansiyon devam eder. Pulmoner arter basınç değeri ekokardiyografi ile TY jetin velositesinden ölçülebilir. Modifiye Bernoulli eşitliği kullanılarak; sağ ventrikülden sağ atriya maksimum sistolik basınç farkı, CW doppler TY jetin kaydından hesaplanabilir. Hesaplanan bu basınç farkına tahmini (sağ atriyum genişliğine göre 5-15 mmHg arası) bir değer ilave edilir.

Diğer parametrelerin değerlendirimi: Eşlik eden MY sıktır ve MY şiddetinin belirlenmesi uygun tedavinin belirlenmesinde önemlidir. Artmış transmitral kan akım hızı nedeniyle transmitral basınç gradyenti de artacaktır. Aort kapakta romatizmal süreçten etkilenebilmektedir. Aort darlığı (AD) ve/veya Aort yetmezliği (AY) olabilir. MD ile birlikte olan AY'nin renkli doppler ile incelenmesi LV'de iki akım türbülansının da aynı yöne olması nedeniyle komplike olabilir. AY jetinin kısa aks görüntüde incelenmesi veya spektral doppler ile AY'nin değerlendirimi potansiyel problemi önleyebilir. Romatizmal triküspit darlığının belirlenmesinde özellikle doppler akım incelemesi yardımcı olabilir ve değerlendirmede MD'nin değerlendirmesinde kullanılan kantitatif yöntemler kullanılabilir.

Romatizmal triküspit tutulum olmasa da ciddi MD'de pulmoner hipertansiyon ve sağ ventriküler anüler dilatasyon nedeniyle TY sıktır. TY değerlendirimi özellikle cerrahiye gidecek mitral kapak hastalarında ihmal edilmemelidir (37).

Günümüzde MD'li hastaların çoğunun teşhisinde ve tedavisinin yönlendirilmesinde ekokardiografik inceleme yeterli bilgileri sağlamaktadır. MD hastalarından, özellikle mitral balon valvuloplastiye (MBV) aday olanların belirlenmesinde rol oynar. Kapak hareketliliği, kalınlığı, kalsifikasyonu ve SVY tutulumu MBV işleminden fayda görecektir hastaları belirlemede kritik öneme sahiptir. Bu parametreler Abascal, Wilkins ve arkadaşları tarafından 1'den 4'e kadar skorlandırılmıştır (Tablo 1) (38). Bu skora sahip hastaların MBV işleminden daha fazla fayda göreceği saptanmıştır. 10'un üzeri skora sahip hastalarda işlemin komplikasyon sıklığı artmıştır. AF varlığında, TTE ile mitral kapak anatomisinin ve/veya MY'nin net değerlendirilemediği durumlarda TEE yapılmalıdır.

Tablo 1. Wilkins mitral kapak morfolojisi skoru

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

Farmakolojik veya egzersiz stres ekokardiyografi ciddi MD olmayan semptomatik hastaların değerlendirilmesinde faydalı olabilir. İstirahatte ve egzersizden hemen sonra ölçülen MG ve PAB klinik kararda yardımcı olabilir. Semptomlarla birlikte MG’de 15 mmHg’lık artış ve PAB >60 mmHg geliştiğinde semptomların MD’ye bağlı olduğu kabul edilebilir. Şayet hasta semptomatik olur ancak MG ve PAB artışı bu seviyeye kadar olmazsa semptomlar için başka nedenin araştırılması önerilir (39).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı (Karar no:04-2009/88; 09.04.2009) alındıktan sonra, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda yapılmıştır.

3.1. Hasta Seçimi

Mart 2009-Ağustos 2009 tarihleri arasında kliniğimiz ekokardiyografi ünitesine sevk edilen ve romatizmal mitral darlık tanısı alan 193 hasta ile aralarında cinsiyet/yaş farkı bulunmayan ekokardiyografisi normal 97 sağlıklı birey çalışmaya alındı.

Çalışmaya dahil edilememe kriterleri: Orta-ciddi mitral yetmezlik/aort yetmezliği olması, aort darlığı olması, aynı zamanda organik triküspit darlığı olması, myokard enfarktüsü öyküsü olması, önceden kardiyak cerrahi girişim geçirmiş olması, kan basıncı>140/90 mmHg olması, plazma kreatinin seviyesinde anormallik, orta-ciddi akciğer hastalığı olması, malign ya da hematolojik bir hastalığı olması, sistemik enfeksiyon belirtilerinin olması idi.

Semptomların varlığı hastaların ekokardiyografik sonucunu bilmeyen iki farklı kardiyolog tarafından değerlendirilmiştir. Hastalar NYHA fonksiyonel sınıfına göre gruplandırılmıştır.

3.2. Ekokardiyografik inceleme

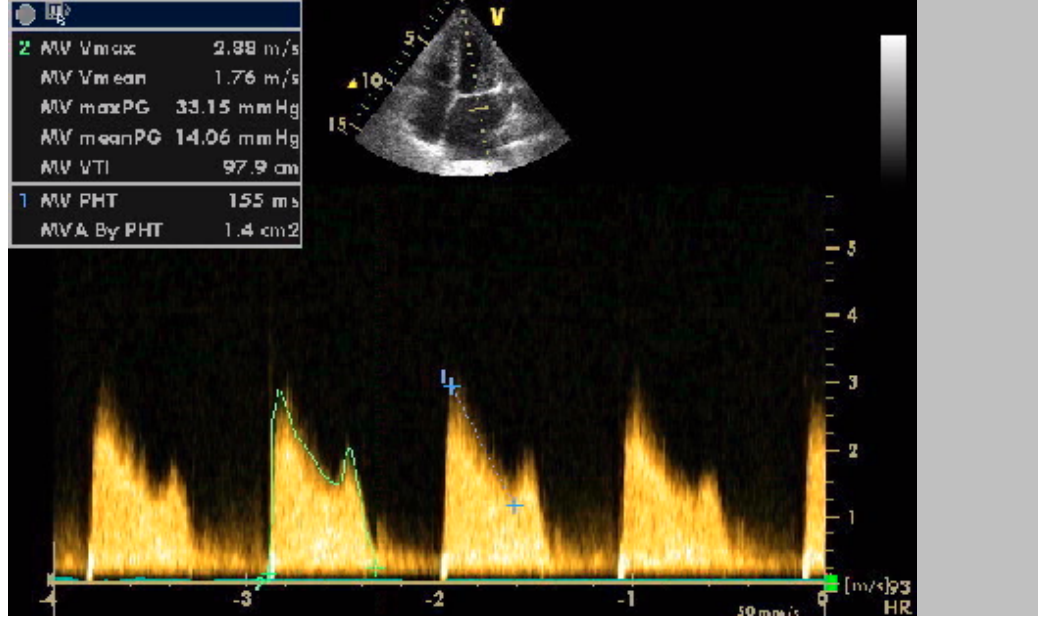
Ekokardiyografik değerlendirme kliniğimiz ekokardiyografi laboratuvarında bulunan Vingmed US System Vivid 7 marka cihaz ile yapıldı.

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

Apikal dört boşluk incelemede LV sistol sonu, LV diyastol sonu hacimler ve EF modifiye Simpson tek düzlem metodu kullanılarak ölçüldü. M-mod traselerden sol ventrikül çapları, interventriküler ve LV posterior duvar kalınlıkları ölçüldü. Planimetrik MVA hesaplamasında parasternal kısa aks incelemede mitral kapak ucundan geçen kesitler kullanıldı. Diyastolik maksimum kapak orifis alanı taranarak ölçüldü (Resim 2) (40). Mitral in-flow akımla aynı yönde CW doppler kayıtları yapıldı ve elde edilen traseden; ortalama transmitral basınç gradyenti, erken diyastolik akım dalgasının basınç yarılanma zamanı (PHT) ile mitral kapak alanı ölçüldü (Resim 3) (40).



Resim 2. Mitral kapak alanının planimetrik ölçümü



Resim 3. Mitral kapak alanının PHT yöntemi ile ölçümü

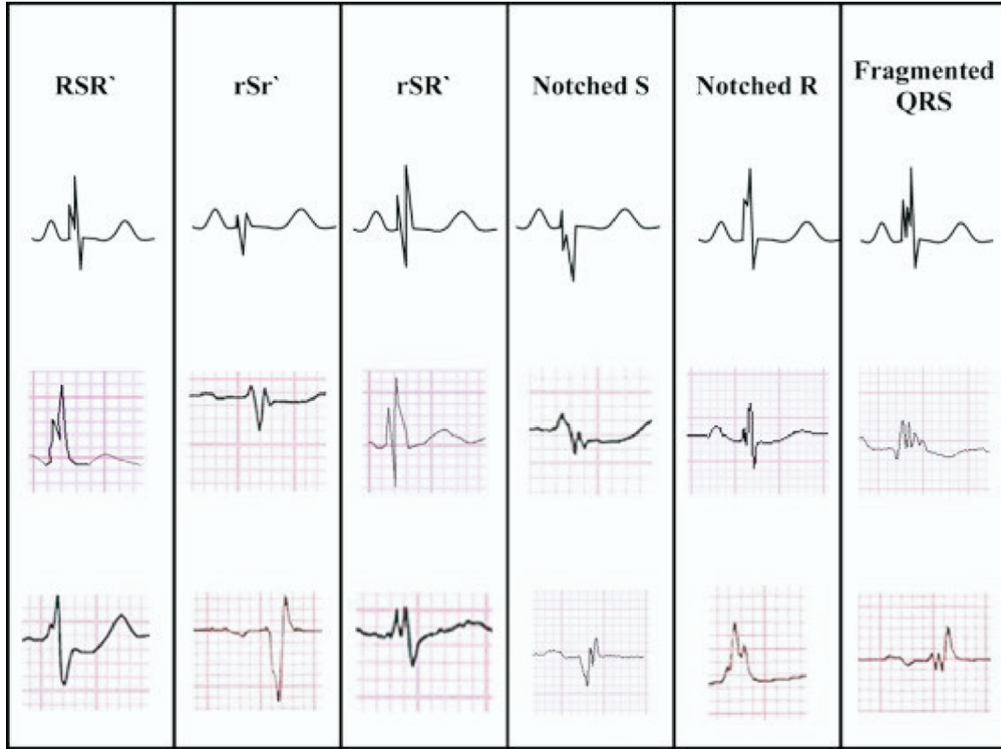
Ölçülen Mitral kapak alanı $1.6-2 \text{ cm}^2$ olan ve mitral ortalama gradienti $<5 \text{ mmHg}$ olan hastaların mitral darlığı hafif, kapak alanı $1-1,5 \text{ cm}^2$ ve mitral ortalama gradienti $5-10 \text{ mmHg}$ ise orta ve kapak alanı 1.0 cm^2 ve altında, mitral ortalama gradienti $>10 \text{ mmHg}$ olanlar ise ciddi mitral darlık hastası olarak sınıflandırıldı.

3.3 Fragmente QRS Ölçümü:

Elektrokardiyografi çekimi ise kliniğimizde bulunan GE, Marquette, marka Wis; model Mac 5000 cihazda filtre aralığı $0.16-100 \text{ Hz}$ 'de 25 mm/s hızda 10 mm/mV yüksekliğinde standart ekstremite ve göğüs derivasyonları kullanılarak yapıldı.

fQRS birbirini takip eden iki derivasyondaki QRS morfolojilerinin farklı RSR' paterni içermesi olarak tanımlandı. Bu farklı morfolojiler ek R dalgası(R') ya da R dalgasının sonunda ya da S dalgasının sonunda çentiklenme, ya da birden fazla R' dalgası bulunması olarak kabul edildi (Şekil 1)(42).

Tipik dal bloğu paterni olması (QRS>120msn) ve inkomplet sağ dal bloğu olması durumunda hasta çalışmadan çıkarıldı (Şekil). EKG ekokardiyografi sonucunu bilmeyen iki farklı kardiyolog tarafından yorumlandı. EKG'deki fQRS için %99.5'lik konkordans vardı. Birbirini takip eden ikiden fazla derivasyonda fQRS bulunması ise 'belirgin fQRS' olarak yorumlandı.



Şekil 1. fragmente QRS(fQRS) . RSR' paterni ve varyantları şekilde görülmektedir. Sağ prekordiyal derivasyonlarda görülen QRS>100 msn (inkomplet sağ dal bloğu) ya da QRS>120 msn (komplet sağ dal bloğu) RSR' paterni fQRS tanımlaması dışında bırakılmıştır.

3.4. Fonksiyonel kapasite değerlendirilmesi

Hastaların fonksiyonel kapasitesinin değerlendirilmesinde New York Kalp Cemiyeti'nin (NYHA) konjestif kalp yetersizliği sınıflaması kullanıldı. Bu sınıflama Tablo 2'de görülmektedir.

Tablo 2. NYHA kalp yetmezliği sınıflaması

Sınıf I	Günlük olağan fiziksel aktivitelerinde kısıtlanma olmayan kalp hastaları
Sınıf II	Fiziksel aktivitelerinde hafif kısıtlanma olan kalp hastaları (örn. yol yürümekle nefes darlığı olması)
Sınıf III	Fiziksel aktivitede belirgin kısıtlanma olması, ev içinde yürümek gibi çok hafif aktivitelerle bile semptomların ortaya çıkması
Sınıf IV	İstirahatte bile nefes darlığı olması

3.5. İstatistiksel analiz

Verilerin analizleri SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 10.0 versiyonu ile yapıldı. Sayısal değerler ortalama $\pm$ SD (standart sapma) veya oransal olarak değerlendirildi. Devamlı değişkenler için Student's t-test kullanıldı, Şayet değişkenler ikiden fazla ise ANOVA testi ile değerlendirildi. Devamsız değişkenler sayı veya yüzde olarak değerlendirildi ve χ^2 testi kullanıldı. İki değişken arasındaki korelasyon Pearson testi ile çalışıldı. Çok değişken analizinde ise lineer regresyon yöntemi kullanıldı. Yapılan bütün analizlerde $p < 0.05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Mitral darlığı olan 193 hasta ve kontrol grubu olarak 97 sağlıklı bireye EKO yapıldı. İki grup arasında cinsiyet ve yaş farkı yoktu. Grupların demografik özellikleri, EKG ve EKO bulguları ve fonksiyonel sınıfları Tablo 3'de gösterilmiştir. fQRS ve ekokardiyografik parametreler arasındaki ilişki Tablo 4'de gösterilmiştir.

Tablo 3. Grupların EKG/ekokardiyografik, demografik karakteristikler ve fonksiyonel kapasiteleri gösterilmiştir

	Hasta (n=193)	Kontrol (n=97)	p
Yaş	41±12	38 ±13	0.07
Kadın %si	71	73	NS
NYHA (klas 2, %)	64	0	
NYHA (klas 3, %)	29	0	
NYHA (klas 4, %)	5	0	
MVA (ortalama- cm ²)	1.9±1.1		
Orta MS (n, %)	48/25	0	
Ciddi MS (n, %)	55/29	0	
Mitral ortalama gradient (mmHg)	11±7		
EF (%)	65±6	68±8	<0.001
AF %si	22	0	
sPAP (mmHg)	45±16		
fQRS (2≤lead) (n, %)	38/20	5/5	<0.001
fQRS (bir lead) (n, %)	95/49	27/27	<0.001

NYHA: New York Heart Association; MD: mitral darlık; sPAP: sistolik Pulmoner arter basıncı; fQRS: fragmente QRS.

Tablo 4. fQRS ve ekokardiyografik parametreler arasındaki ilişki.

	fQRS var	fQRS yok	p
Mitral ortalama gradient (mmHg)	10±8	5 ±5	<0.001
Mitral kapak alanı (cm ²)	2.5±1.5	3.5±1.6	<0.001
EF (%)	65±6	67±4	0.02
sPAP (mmHg)	39±19	27±14	<0.001

fQRS: fragmente QRS; sPAP: sistolik Pulmoner arter basıncı.

İstatistiksel olarak belirgin fQRS ve ortalama mitral kapak gradienti arasında pozitif korelasyon saptandı ($R=0.1$, $p=0.04$). İstatistiksel olarak mitral kapak alanı ile belirgin fQRS arasında güçlü negatif korelasyon saptandı ($R=-0.1$, $p=0.009$) . Düşük ejeksiyon fraksiyonu, pulmoner hipertansiyon ve kötü fonksiyonel kapasite belirgin fQRS varlığı ile ilişkili bulundu ($R=0.1$, $p=0.02$; $R=0.1$, $p=0.001$; $R=0.1$, $p=0.01$). Atriyal fibrilasyon bulunan hastaların subgrup analizinde belirgin fQRS ve atriyal fibrilasyon arasında yakın ilişki saptandı ($p=0.06$).

5.TARTIŞMA

Bu çalışmada amacımız standart EKG'de görülen fQRS'in kronik romatizmal mitral darlık hastalarında hastalığın ciddiyetini belirlemede ek bir gösterge olarak kullanılıp kullanılamayacağını araştırmaktı. Bu çalışma ile ilk kez kronik mitral darlıkta yüksek sıklıkta saptanan fQRS'in sol ventriküler fonksiyonel bozulmasının ve subklinik miyokardiyal hasarın bir belirteci olduğu gösterildi. Dahası bu çalışmada ortaya kondu ki fQRS aynı zamanda kötü fonksiyonel kapasitenin ve pulmoner hipertansiyonun bir belirtecidir.

Gelişmekte olan ülkelerde akut romatizmal ateş ve RKH önemli bir halk sağlığı problemidir. Endemik bölgelerden biri olan Güneydoğu Anadolu Bölgesinde önemli sayıda erişkin halen RKH ve onun komplikasyonlarından şikâyetçidir (3,4).

RKH'nın ciddiyetini gösteren subklinik miyokardiyal hasarı saptamak, tedavi yaklaşımını yönlendirmek, RKH'nın komplikasyonu için yüksek risk sınıfını belirlemek için kullanılacak yeni ve güvenilir bir belirteç çok faydalı olacaktır. Daha önce yaptığımız çalışmalarda klinik pratikte kullanılabilecek birkaç serum markırını göstermiştik (4,5,41).

Koroner arter hastalarında miyokardiyal skarı ve depolarizasyon anomaliliğini göstermek için fQRS yeni bir belirteç olarak kabul edilmiştir (42,43). Ayrıca fQRS varlığı iskemik kardiyomiyopatili hastalarda (44-45), aritmojenik sağ ventrikül displazisi/kardiyomiyopatisinde (46) ve Brugada Sendromunda (47) artmış mortalitenin ve aritmik olayların bir belirtecidir. Daha önemlisi koroner arter hastalarında birbirini takip eden 2'den fazla derivasyonda fQRS bulunması miyokardiyal hasarın göstergesidir. EKG'de fQRS oluşumunun mekanizması miyokardiyal skar dokusu nedeniyle ventrikülün homojen olmayan aktivasyonu ile açıklanmaktadır (8).

Kliniğimizde yaptığımız bir çalışmada RKH'nın kronik fazının süregelen inflamatuvar plazma mediatörlerinin aracı olduğu ve kapak hastalığının ciddiyeti, kapaktaki skar oluşumu, eşlik eden kapak kalsifikasyonu ve azalmış NYHA sınıfı ile ilişkili olan bir süreç olduğunu gösterdik (4). Bu çalışmada IL-6, IL-2, TNF-alfa, fibrinojen ve yüksek sensitif-CRP'nin kronik romatizmal kapak hastalığının patofizyolojisinde ve hastalığın ciddiyetindeki rolünü gösterdik. IL-6, TNF-alfa ve ilişkili sitokinlerin kardiyak miyositler üzerindeki olumsuz etkileri gösterilmiştir (48,49). Ancak bu sitokinlerin miyositler üzerine olumsuz etkileri henüz romatizmal kapak hastalarında gösterilmemiştir. Bizim hipotezimiz MD'li hastalarda gözden kaçan miyokardiyal disfonksiyonu EKG'deki fQRS'in gösterebileceği yönündedir. Çalışma sonuçlarına göre belirgin fQRS'i olan hasta grubu kontrol grubuyla kıyaslandığında bu hastaların ejeksiyon fraksiyonlarının önemli ölçüde düşük olduğunu saptadık. Bu önemli bulgu MD'de zaten olduğunu düşündüğümüz subklinik miyokardiyal hasarın varlığını desteklemektedir.

Daha önce fQRS ve onun MD'de hastalığın ciddiyeti ile olan ilişkisini gösteren bir çalışma yapılmamıştır. Bu çalışmada biz ilk olarak MD'nin kronik fazında fQRS'in hastalığın ciddiyetini saptamada, sistolik pulmoner arter basıncının NYHA fonksiyonel sınıf ile olan ilişkisini değerlendirmede kullanılabilecek bir parametre olduğunu gösterdik. Çalışmanın subgrup analizinde saptanan atriyal fibrilasyon ve belirgin fQRS arasında kuvvetli ilişki mutlaka göz önünde bulundurulması gereken bir noktadır. Bu bulgu da subklinik miyokardiyal/atriyal fibrozis ile fQRS arasındaki olası ilişkiyi destekler.

6.SONUÇ

Özet olarak; fQRS'in kardiyovasküler hastalıklardaki rolü ortaya çıkmaktadır. Biz bu ilişkiyi kronik mitral darlıkta ilk kez gösterdik. Mitral darlık hastalarında Pulmoner arteriyel hipertansiyon, azalmış miyokardiyal fonksiyon, kapak hastalığının ciddiyeti ve kötü fonksiyonel kapasite belirgin fQRS varlığı ile öngörülebilir. Yaptığımız çalışmaya göre belirgin fQRS varlığı mitral darlıkta hastalığın ekokardiyografik olarak saptanan ciddiyetini ve takipte gelişebilecek komplikasyonları tahminde kullanılabilecek yeni bir belirteçtir. Bu ilişkinin ilerdeki çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Marcus RH, Sareli P, Pocock WA, Barlow JB. The Spectrum of Severe Rheumatic Mitral Valve Disease in a Developing Country: Correlations among Clinical Presentation, Surgical Pathologic Findings, and Hemodynamic Sequelae. *Ann Intern Med.* 1994;120:177-183.
2. Rizvi SF, Khan MA, Kundi A. Status of rheumatic heart disease in rural Pakistan. *Heart.* 2004;90:394-399.
3. Ozer O, Davutoglu V, Sari I, Akkoyun DC, Sucu M. The spectrum of rheumatic heart disease in the southeastern anatolia endemic region: results from 1900 patients. *J Heart Valve Dis.* 2009;18:68-72.
4. Davutoglu V, Celik A, Aksoy M. Contribution of Selected Serum Inflammatory Mediators to the Progression of Chronic Rheumatic Valve Disease, Subsequent Valve Calcification and NYHA Functional Class. *J Heart Valve Dis.* 2005;14:251-256.
5. Davutoglu V, Celik A, Aksoy M, Sezen Y, Soydinc S, Gunay N. Plasma NT-proBNP is a potential marker of disease severity and correlates with symptoms in patients with chronic rheumatic valve disease. *Eur J Heart Fail.* 2005;7:532-536.
6. Westermann D, Van Linthout S, Dhayat S, Dhayat N, Schmidt A. Tumor necrosis factor-alpha antagonism protects from myocardial inflammation and fibrosis in experimental diabetic cardiomyopathy. *Basic Res Cardiol.* 2007;102:500-507.

7. Suzuki J, Ogawa M, Futamatsu H, Kosuge H, Sagesaka YM. Tea catechins improve left ventricular dysfunction, suppress myocardial inflammation and fibrosis, and alter cytokine expression in rat autoimmune myocarditis. *Eur J Heart Fail.* 2007;9:152-159.

8. Das MK, Zipes DP. Fragmented QRS: A predictor of mortality and sudden cardiac death. *Heart Rhythm.* 2009;6:8-14.

9. Fligner CL, Reichenbach DD, Otto CM. Pathology and etiology of valvular heart disease .In Otto CM (ed): *Valvular Heart Disease*. Philadelphia, WB Saunders, 2000 Buchbinder NA, Roberts WC.

10. Kawanishi DT, Rahimtoola SH, *Valvular Heart Disease*. II. St. Louis: Mosby. 1996;8:1-8.

11. Bonow, RO, Carabello, BA, Chatterjee, K, et al. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing committee to revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease). *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:12-19.

12. Keren G, Etzion T, Sherez J, Zelcer AA. Atrial fibrillation and atrial enlargement in patients with mitral stenosis. *Am Heart J.* 1987;114:1146-55.

13. Abernathy WS, Willis PW. Thromboembolic complications of rheumatic heart disease. *Cardiovasc Clin.* 1973;5:131.

14. Kosuge H, Sagesaka YM. Cardiology Clinics; Valvuler Heart Disease. 1998;3:375-403
15. Nishikimi T, Nagata S, Sasaki T, Tomimoto S, Matsuoka H. Plasma concentrations of adrenomedullin correlate with the extent of pulmonary hypertension in patients with mitral stenosis. Heart. 1997;78(4):390-5.
16. Dalen JE Mitral Stenosis. In:Bennet JC, Plum F eds. Cecil Textbook of Medicine. 20 th ed. Philadelphia:WB Saunders, 1996;271-277.
17. Rahimtoola SH, Durairaj A, Mehra A, Nuno I.Current evaluation and management of patients with mitral stenosis. Circulation. 2002;106(10):1183-8.
18. Abbo KM, Carroll JD. Hemodynamics of mitral stenosis: a review. Cathet Cardiovasc Diagn. 1994;2:16-25.
19. Hurst's The Heart, 10 th edition, Mc Graw-Hill, Türkçe baskı, 2002;1657-1664.
20. Zipes PD, Libby P, Bonow RO, Braunwald E. Braunwald's Heart Disease (7th Edition) Philadelphia, Elsevier Saunders. 2005;1558-1564.
21. Murphy JG, Lloyd MA. Mayo Clinic Cardiology, Concise Textbook, third edition, Informa, 2007;529-539.
22. Sagie A, Freitas N, Padial LR, Leavitt M, Morris E. 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):472-9.
23. Otto CM. Mitral stenosis. In Otto CM(ed): Valvular Heart Disease. 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders. 2004;25:252-255.

24. Braverman AC, Thomas JD, Lee RT. Doppler echocardiographic estimation of mitral valve area during changing hemodynamic conditions. *Am J Cardiol.* 1991;68(15):1485-1490.
25. Oh JK, Seward JB, Tajik AJ, et al. *The Echo Manual*. Philadelphia, PA. Lippincott Williams-Wilkins. 1999;18:36-42.
26. Braunwald E: Valvular Heart Disease. In Braunwald E, Heart Disease. A textbook of cardiovascular medicine. 7th ed. pp 1553-1632.
27. Wann LS, Weyman AE, Feigenbaum H, Dillon JC, Johnston KW, Eggleton RC. Determination of mitral valve area by cross-sectional echocardiography. *Ann Intern Med.* 1978;88:337-41.
28. Feigenbaum H, Armstrong WF, Ryan T. *Feigenbaum's Echocardiography*. (6th Edition). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004:181-246.
29. Oh JK, Seward JB, Tajik AJ. *The Echo Manual*, Second edition, Lippincott Williams Wilkins. 1999;103-32.
30. Weyman AE. Principles and practice of echocardiography, second edition, Lea & Febiger, 1994;25:397-414.
31. Thomas JP, Wilkins GT, Choong CY, Abascal VM. Inaccuracy of mitral PHT immediately after Percutaneous Mitral Balloon Valvulotomy. Dependence on transmitral gradient and left atrial and left ventricular compliance. *Circulation.* 1988;78(4):980-93.

32. Quinones MA, Otto CM, Stoddard M, Waggoner A, Zoghbi WA. Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography. Recommendations for quantification of Doppler echocardiography: a report from the Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2002;15(2):167-84.
33. Otto CM, Davis KB, Reid CL, Slater JN. Relation between pulmonary artery pressure and mitral stenosis severity in patients undergoing balloon mitral commissurotomy. *Am J Cardiol.* 1993;71(10):874-8.
34. Schiller NB, Shah PM, Crawford M. 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;2:358-367.
35. Nichol PM, Gilbert BW, Kisslo JA. Two-dimensional echocardiographic assessment of mitral stenosis. *Circulation.* 1977;55:120-8.
36. Voelker W, Jaksch R, Dittman H, Schmitt A, Maiuser M, Karsch K. Validation of continuous-wave Doppler measurement of mitral valve gradients during exercise: a simultaneous Doppler-catheter study. *Eur Heart J.* 1989;10:737-46.
37. Shapiro ML. Echocardiography of the mitral valve. In: Wells PC, Shapiro LN, eds. *Mitral Valve Disease.* 1996;38:47-50.
38. Wilkins GT, Weyman AE, Abascal VM. Percutaneous Balloon Dilation of the mitral valve: An analysis of echocardiographic variables related to outcome and the mechanism of dilatation. *Br Heart J.* 1999;60(4):299-308.

39. Wu W, Aziz G, Sadaniantz A. The use of stress echocardiography in the assessment of mitral valvular disease. *Echocardiography*. 2004;21:451-8.
40. Weyman AE. Left ventricular inflow tract I: The mitral valve. In: Weyman AE. *Principles and practice of echocardiography*. 2nd ed. Pennsylvania: Lea & Febigier; 1994.p. 391.
41. Ozer O, Davutoglu V, Ercan S, Akcay M, Sari I, Sucu M, et al. Plasma urotensin II as a marker for severity of rheumatic valve disease. *Tohoku J Exp Med*. 2009;218:57-62.
42. Das MK, Khan B, Jacob S. Significance of a fragmented QRS complex versus a Q wave in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2006;113: 2495–2501.
43. Das MK, Saha C, El Masry H. Fragmented QRS on a 12-lead ECG: a predictor of mortality and cardiac events in patients with coronary artery disease. *Heart Rhythm*. 2007;4:1385–1392.
44. Maskoun W, Suradi H, Mahenthiran J. Fragmented QRS complexes on a 12-lead ECG predict arrhythmic events in patients with ischemic cardiomyopathy who receive an ICD for primary prophylaxis. *Heart Rhythm*. 2007;4:211–212.
45. Das M, Suradi H, Maskoun W. Fragmented wide QRS on a 12-lead ECG: A Sign of Myocardial Scar and Poor Prognosis. *Circ Arrhythmia Electrophysiol*. 2008;1:258–268.
46. Peters S, Trümmel M, Koehler B. QRS fragmentation in standard ECG as a diagnostic marker of arrhythmogenic right ventricular dysplasia-cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2008;5:1417–1421.

47. Morita H, Fukushima K, Miura D. Fragmented QRS as a marker of conduction abnormality and a predictor of prognosis of Brugada syndrome. *Circulation*. 2008;118:1697–1704.
48. Pennica D, King KL, Shaw KJ. Expression cloning of cardiotrophin 1, a cytokine that induces cardiac myocyte hypertrophy. *Proc Natl Acad Sci*. 1995;92:1142-1146.
49. Pan J, Fukuda K, Saito M. Mechanical stretch activates the JAK/STAT pathway in rat cardiomyocytes. *Circ Res*. 1999;84:1127-1136.