

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
DR. SIYAMI ERSEK GÖĞÜS KALP VE DAMAR
CERRAHİSİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ



ASEMPTOMATİK İLERİ MİTRAL YETERSİZLİĞİ
HASTALARINDA SOL VENTRİKÜLÜN
MEKANOENERJETİK VERİMİNİN
EKOKARDİYOĞRAFİK OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ

Kardiyoloji Uzmanlık Tezi

TEZ DANIŞMANI: Doç. Dr. Neşe Çam

Dr. Rengin Çetin

İSTANBUL – 2012

TEŞEKKÜR

Türkiye' de Göğüs Kalp ve Damar cerrahisi' nin kurulması ve gelişmesinde büyük emeği olan, hastanemizin kurucusu, merhum Prof. Dr. Siyami Ersek hocamızı saygıyla anıyorum.

Sayın Başhekimimiz Prof. Dr. İbrahim Yekeler' e,

Klinik şefim Doç.Dr. Neşe Çam başta olmak üzere, ihtisas sürem boyunca birlikte çalıştığım Kardiyoloji Klinik Şefleri; Doç.Dr Kadir Gürkan, Doç. Dr. Ahmet Narin, Dr. Tuna Tezel, Doç. Dr Kemal Yeşilçimen, Doç. Dr. Gülşah Tayyareci, Doç. Dr. Osman Bolca, Doç. Dr. Nevzat uslu, Doç. Dr. Abdulrahman Eksik' e,

Kardiyoloji Klinik Şef Yardımcılarımız; Dr.Hasan Sunay, Doç. Dr İzzet Erdinler, Doç. Dr. Ahmet Akyol, Doç. Dr. Seden Çelik, Doç. Dr Şennur Ünal, Doç. Dr. Nurten Sayar, Doç. Dr. Hülya Kaşıkçıoğlu, Doç. Dr. Ayşe Emre, Dr. Öner Engin, Dr. Recep öztürk' e

Başta Doç. Dr. Hülya Kaşıkçıoğlu olmak üzere, Doç. Dr. Nihat Özer, Uz. Dr. Betül Erer, Doç. Dr. Ufuk Gürkan, Doç. Dr. Sait Terzi, Uz. Dr. Turgut Siber ve eğitimimde emeği geçen diğer tüm kardiyoloji başasistan ve uzmanlarına,

Asistanlık dönemini paylaştığım, başta tez çalışmam boyunca bana yardımcı olan Dr.Metin Çağdaş, Dr. Fatma Karadeniz olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma,

Ve arkadaşım, sevgili dostum Nazan Özdemir'e

Kalp Damar Cerrahisi, Göğüs Cerrahisi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon şef, şef mauvinleri, başasistan, uzman ve asistan arkadaşlarıma,

Bugünlere gelmemde en büyük paya sahip aileme ve eseri olduğum anneme,
ve yaşam veren, rüyamın doğal rengi, yolumun ışığı, fikirlerinden feyzaldığım yol arkadaşım..

teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

Sayfa Numarası

Önsöz.....	ii
Özet.....	
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini.....	
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	
2.GENEL BİLGİLER.....	
2.1 Mitral kapak anatomisi	
2.2 Mitral yetersizliği etiyolojisi	
2.3 Mitral yetersizliğinin patofizyolojisi	
2.4 Asemptomatik ileri MY de takip ve cerrahi tedavinin zamanlaması	
2.5 Mitral yetersizlikte ekokardiyografi	
3.MİYOKARDİYAL VERİM.....	
3.1 Miyokardın O2 tüketim belirleyicileri	
3.2 Miyokardiyal verimin invaziv ve noninvazive değerlendirilmesi	
4.GEREÇ VE YÖNTEM.....	
4.1 Hasta popülasyonu	
4.2 Ekokardiyografik inceleme	
4.3 İstatiksel incelemeler	
5.BULGULAR.....	
6.TARTIŞMA.....	
6.1 Tartışma	
6.2 Çalışmanın kısıtlılıkları	
7.SONUÇLAR.....	
8.KAYNAKLAR.....	

SİMGELER VE KISALTMALAR

LA : Sol atriyum

LV : Sol ventrikül

RF : Regürjitan fraksiyonu

MR : Mitral regürjitasyon

EF : Ejeksiyon fraksiyonu

MV : Mitral kapak

ME : Miyokardiyal verim

A-V : Arterio-venöz

mVO₂: Miyokardiyal O₂ tüketimi

Hb : Hemoglobin

EW : External iş

ESPVR : Sistol sonu basınç volüm ilişkisi

EDPVR: Diyastol sonu basınç volüm ilişkisi

PE : Potansiyel enerji

PVA : Basınç volüm alanı

TCA : Trikarboksilik asit siklusu

RV: Regürjitan volüm

PET : Pozitron emisyon tomografi

LVEDV:Sol ventrikül diyastol sonu basıncı

LVESV: Sol ventrikül sistol sonu basıncı

SV: Strok volüm

MRI : Manyetik rezonans görüntüleme

MAP : Ortalama arteriyal basınç

LMV: Sol ventrikül kitlesi

WMI: Work metabolik indeks

SBP =BPs : Sistolik kan basıncı

DP : Double product

CC: Kardiyak siklus

TTE: Transtorasik ekokardiyografi

TEE: Transesophageal ekokardiyografi

CW: Continuous wave

PW: Pulse wave

EROA: Efektif regürjitan orifis alanı

PISA : Proksimal izovelocity yüzey alanı

TVI : Hız-zaman integrali

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Orta ya da ileri MY avrupada cerahi gerektiren ikinci en sık görülen kapak hastalığıdır. MY etiyojisi açısından, özellikle gelişmiş toplumlarda romatizmal kapak hastalığı sıklığı azalarak, dejeneratif kapak hastalıkları ilk sırayı alsada, MY prevelansı hızla artmaya devam etmektedir [1].

Aseptomatik MY, LA ve LV üzerinde volüm yükünü indükleyerek sonuçta sol ventrikül boyutları ve EF üzerine bozucu etki meydana getirmektedir. Ek olarak ileri MY seyri esnasında preloaddaki azalma ve afterload daki artışlar miyokardın metabolik ihtiyacını artırarak ventriküler pompa fonksiyonunu ve verimini bozmaktadır. Bu aşamalı süreçte hasta izlemi, tedavinin belirlenmesi, prognoz ve cerrahi zamanlama açısından büyük önem taşımaktadır. Miyokardın metabolik ihtiyacındaki artışın verim üzerindeki etkisi, sağ kalp kateterizasyonu vasıtasıyla koroner sinüs kan akım ölçümleri yapılarak Fick prensibine dayanan mVO_2 ölçümleri ve [^{11}C] asetat kinetiklerine dayanan PET yöntemiyle araştırılmış olmasına rağmen, bu yöntemlerin ya invaziv olması nedeniyle araştırma laboratuvarlarına sınırlı kullanımı yada [^{11}C] asetat gibi ek maddelere ihtiyaç duyan maliyeti yüksek yöntemler olması, tanı ve değerlendirilmenin büyük bölümünün yaygın, basit ve az maliyetli bir yöntem olan 2 boyutlu ekokardiyografi ile yapılmasını gerekli kılmaktadır.

Aseptomatik mitral yetersizliğin cerrahi zamanlamasında tartışmalar sürerken ekokardiyografinin yararları, tanının ötesinde yetmezliğin hemodinamik önemini ve miyokardiyal verim ölçümüne yönelik strok volüm üzerinden, strok iş hesabına olanak tanınmasıdır. Ayrıca aseptomatik ileri MY hastalarında EF' deki düşüş ve sol ventrikül boyut artışından önce kontraktıl fonksiyonda meydana gelen gizli bozulmanın varlığının belirlenmesi açısından yeni yöntem arayışları devam etmekteyken miyokardiyal kontraktilite miyokardın oksijen tüketiminin temel belirleyicilerinden biri olduğundan, ekokardiyografik olarak hesaplanacak ME değeri latent kontraktıl disfonksiyon hakkında bilgi verici olacaktır. Ayrıca LV EF deki bozulma ve sistol sonu sol ventrikül boyut ve hacimlerdeki değişiklikler, bozuk sağ kalım ve LV disfonksiyonu olasılığındaki artışın belirleyicisi olsada postoperatif dönemde LV işlev bozukluğunun ortaya çıkmayacağı bir değer gösterilmemiş olması, hastalarda postoperatif işlev bozukluğu konusunda tahmin yapılmasını güçleştirmektedir.

Bu açıdan, sol ventrikül miyokardiyal pompa verimi, sol ventrikülün yaptığı işi ve

yapılan iş başına tükettiği enerjiyi ölçen bir parametredir. Yalnızca kontraktileteyi yansıtmadığı için, ileri mitral yetersizliği olan hastalarda sol ventrikülde olan değişimleri ejeksiyon fraksiyonuna göre daha erken yansıtabilir. Miyokardiyal verimin net ölçümü için kateterizasyona gerek duyulması, yöntemin günlük pratikte kullanılabilirliğini önemli ölçüde kısıtlamaktadır. Öte yandan, sol ventriküle ait ekokardiyografik parametreler, kan basıncı ve kalp hızı ölçümleri kullanılarak, miyokard verimini günlük pratikte kullanıma uygun bir biçimde tahmin etmek olasıdır.

Miyokard veriminin ekokardiyografik ölçümü, kontraktil fonksiyonları bozulmamış ileri MY hastalarında ventriküler fonksiyonlardaki bozulmayı erken dönemde yansıtacağı için, tedaviyi yönlendirmede önemli bir parametre olarak klinik kullanıma girebilir. Ancak, böyle bir kullanımın düşünülebilmesi için, öncelikle bu parametrenin ileri MY hastalarında normal bireylere göre farklı olduğunun ispatlanması gereklidir. Bu çalışmada amaçlanan, ekokardiyografik olarak hesaplanan sol ventrikül miyokardiyal pompa verimini, ejeksiyon fraksiyonu normal sınırlar dahilinde olan ileri MY hastaları ve sağlıklı gönüllülerde ölçmek ve iki grup arasındaki farkları araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Mitral Kapak Anatomisi

Mitral kapak: yaprakçıklar (ön ve arka), subvalvüler aparat (korda tendinea ve papiller kaslar), fibromusküler mitral anülüsten oluşan karmaşık bir yapıya sahiptir. Kalbin içinde oblik pozisyonda, aort kapağı ile yakın komşuluktadır ve aort kapağı ile fibröz bir devamlılık gösterir [2-3-4]. Fibröz dokudan bir örtü ile kaplı yaprakçıklar, subvalvüler aparatın serbest kenarı ve fibromusküler mitral anulusun tabanına yapışırlar. Posterior yaprakçık quadrangüler bir yapıya sahiptir ve anüler halkanın yaklaşık olarak 2/3 ne yapışmıştır [5]. Posterior yaprakçıkta daha belirgin olmak üzere yaprakçıkların serbest kenarlarında üç veya daha fazla, birbirlerinden küçük girintilere ayrılmış bölümler (skallop) vardır. Bu bölümler anterolateral, mid ve posteromediyal ya da P1, P2, P3 olarak adlandırılırlar. Bu bölümlere karşı olan anterior yaprakçık bölümleri A1, A2, A3 olarak adlandırılır [4,6]. Yaprakçıklardaki bu bölümler arasındaki yarıklara kordalar yapışır. Mitral kapağın açılması anterior yaprakçığın posteriordan ayrılması ve ilave olarak fleksiyon yapmasıyla gerçekleşir. Sistolde anterior yaprakçık düzleşerek posterior kapakçığa yaklaşır. Posterior yaprakçık anterior yaprakçığa göre daha ince kordal bağlantılara sahip olduğundan hareketi hem sistolde hem diyastolde daha kısıtlıdır [4,7]. Mitral anulus LA ve LV arasındaki anatomik bileşkeyi ve lefletler için insersiyon bölgesi oluşturan fibröz bir banttır. Mitral anulusun anterior bölgesi fibröz trigonlara yapışmıştır ve genellikle posterior bölgesinden daha fazla gelişmiştir. Anülusun her iki parçası da patolojik durumlarda dilate olabilir. Korda tendinealar, yaprakçıkların tabanı ve serbest uçları arasındaki başlangıç noktalarına göre sınıflandırılmışlardır. Marginal korda (primer korda), yaprakçıkların serbest uçlarından başlar ve fonksiyonu yaprakçık prolapsusunu önlemektir. İntermediate korda (sekonder korda) yaprakçıkların ventrikler yüzünden başlar ve valvüler dokunun aşırı gerilimini önler. Sıklıkla iki büyük sekonder korda izlenebilir. Bazal korda (tersiyer korda), posterior yaprakçıkla sınırlıdır ve mitral anulus ile yaprakçık tabanını papiller kasa bağlar [5]. Papiller kaslar, mitral kapağın muskuler bileşenleridir. LV den kaynaklanan anterolateral ve posteromedial olarak isimlendirilen iki adet papiller kas vardır . Papiller kaslar diyastol sırasında ventriküle giriş, sistol sırasında ventrikler çıkış yolunu oluştururlar [4,8].

2.2 Mitral Yetmezlik Etiyolojileri

Mitral kapak ve sol ventrikül arasındaki karmaşık bağlantıların fonksiyonunda meydana gelen herhangi bir bozukluk kapak yetmezliğine sebep olabilir. Fonksiyonel bozulma, bu yapıların primer patolojilerine bağlı olabileceği gibi, dilate kardiyomyopatiye olduğu gibi mitral anulusun sol ventrikülün genişmesine sekonder dilatasyonunda bağlı olabilir [9]. Başlıca mitral yetmezlik sebepleri ve mekanizmaları tablo 1 de gösterilmiştir.

Tablo 1 : Mitral regürjitasyonun sebepleri ve mekanizmaları [1]

	Organik			Fonksiyonel
	tip1*	tip2 †	tip 3a ‡	tip1*/tip3b‡
Non-iskemik	endokardit (perforasyon); dejeneratif (anüler kalsifikasyon); konjenital (kleft leaflet);	dejeneratif leaflet); endokardit (korda rüptürü); travmatik (pm/korda rüptürü); romatizmal (akut RF);	Romatizmal (kronik RF); iatrojenik (radyasyon/ilaç) inflamatuvar (lupus/antikardik ardiyolipin, eo- zinofilik endokardiyal hastalık, endomiy okardiyal fibrozis)	Kardiyomiyo- pati; miyokarditis; sol ventrikül disfonksiyonu; (herhangi bir sebeple)
İskemik	PM rüptürü	Fonksiyonel iskemik

PM:papiller kas, RF:romatizmal ateş,* leaflet hareketleri normaldir.† leaflet hareketleri artmıştır.‡ restriktif leaflet hareketi mevcuttur(3a diastolde,3b sistolde)

2.3 Mitral Yetersizliğinin Patofizyolojisi

Mitral yetersizliği, mitral kapakla ilgili farklı b3lumlere ait patolojilere bağlı olarak, mitral kapağın tam olarak kapanamaması veya sistol esnasında kapalılığını koruyamaması nedeniyle sistolde sol ventrik3lden sol atriyuma değişik oranlarda kan geçişi ile karakterizedir [10]. Sistol s3resi içerisinde aort kapağı hen3z açılmadan reg3rjitan kan hacminin %50' si sol atrium içerisine geri kaar. Reg3rjite olan akım vol3m3, anlık reg3rjitan orifis alanı ile sol atrioventrik3ler basınç gradientine bağlıdır. Sol ventrik3l ve bununla birlikte sol ventrik3l ve sol atrium arasındaki basınç gradienti, sistemik vask3ler rezistansa bağlıdır. Normal flexibiliteye sahip mitral anulusu olan hastalarda anulusun kesit alanı ,bir çok 3l3mde değişebilir. Reg3rjitan mitral orifis işelevsel olarak ,aort kapağa paralel olduğu için, mitral reg3ritasyonda ventrik3ler boşalmaya direnç azalmıştır ve sol ventrik3ler boşalma artmıştır. Zamanla ,3n y3k ve ard y3kteki artış ,kontraktilitede azalma, LV boyutlarını artırır ve mitral anulusu dolayısıyla da reg3rjitan orifisi artırır. Sol ventrik3l boyutları, pozitif inotropik ajanlar, di3retikler ve 3zellikle vazodilat3r tedavi ile azaldığı zaman, reg3rjitan orifis alanı, reg3rjitan akım vol3m3, sol atrial basıncı yansıtan v dalga y3ksekliliği, sistolik murmurun s3re ve yoğunluğunda azalma meydana gelir [11].

Hafif ve orta şiddetli mitral yetmezlikli hastalar uzun yıllar hemodinamik bir bozukluk olmadığı s3rece asemptomatik kalabilirler. Mitral yetersizliğin progresyonu değişkendir ve mitral an3l3sun ve lezyonun boyutları, ilerlemeyi belirlemiştir. Primer mitral kapak anomalilerine bağlı mitral yetersizlik, efektif orifis alanında artışdan dolayı volum ařırđ y3k3nde artışla yıllar içinde ilerlemeye y3nelir. Bir kez MR şiddetlenmeye başlayınca, miyofirillerin boylarında artış ve uc uca yeni sarkomer eklenmesine yol açarak zaman içinde eksantrik kardiyak hipertrofiyi oluşturur. Kompansatuar end diastolik volum artıřđ, forward karyak outputun yeniden d3zenlenmesiyle ve total strok vol3mde artışla sonuçlanır. Aynı zamanda, sol ventrik3l ve sol atrial boyutlarda artış, d3ř3k dolum basınçları altında reg3rjitan vol3m3n uyumuna izin vererek pulmoner konjesyonu azaltır. MR nin kompensasyonunun bu fazında, hasta şiddetli egzersiz halinde bile asemptomatiktir. Kompansatuar fazda preload artar, afterload normaldir veya azalır, LV EF' si artar, normal forward strok vol3m ve b3y3k total strok vol3mle sonuçlanır. MR'nin kompensatuar fazđ oldukça değişkendir. LV uzamış ařırđ y3klenmesi, en nihayetinde LV disfonksiyonuyla

sonuçlanır. Bu fazda kontraktıl disfonksiyonla, ejeksiyon bozulur ve en sistolik volüm artar. LV doluş basınçları artar ve LV dilatasyonu daha hızlı gelişir. Hemodinamik olaylar, pulmoner konjesyon ve forward output azalmasıyla sonuçlanır. Bununla birlikte, yüklenme durumlarında mümkün olduğu kadar, önemli kas disfonksiyonu olmasına rağmen EF sıklıkla düşük-normal aralığında sürdürülür. MR düzeltilmesi LV dekompanseasyon fazına erişmeden önce yapılmalıdır. Bir çok çalışmada, kronik şiddetli MR' li hastalarda 6-10 yıl içinde LV disfonksiyonu ve semptomların gelişmesi yüksek olasıdır. Normal LV fonksiyonlu asemptomatik hastalarda ani kardiyak ölüm insidansı çok geniş bir aralıktadır. 10 yılda hastaların yüzde 90' ı tekrar MV operasyonu ile ya da ölümle sonuçlanmıştır [12].

2.4 Asemptomatik ileri MY de takip ve cerrahi tedavinin zamanlaması

ACC/AHA 2006 ve ESC 2007 kapak hastalıklarında tedavi klavuzu doğrultusunda, kronik, orta-ciddi ile ciddi MY' si ve semptomları olan hastaların çoğu elektif cerrahi tedavi için değerlendirilir. Hastanın yaşı, komorbidit durumları, kapağın onarım şansı, LV fonksiyonu ve cerrahi girişimin semptom ve sağ kalımı iyileştirme şansına göre karar bireyselleştirilmelidir. Fakat, hafif semptomları olan veya asemptomatik hastaların tedavisi karmaşıktır [48]. 2007 ESC kapak hastalıkları tedavi klavuzu [53], ileri MR' de önemli semptomların varlığında, LV disfonksiyon göstergeleri olan EF' nin %60 ın altına inmesi, sistol sunu çapının 4,5 mm (ACC/AHA 2006 kapak hastalıkları tedavi klavuzunda [12] 4 mm) üzerine çıkması durumunda veya semptomların ve LV disfonksiyonunun yokluğunda, yeni gelişen AF ve pulmoner arter basıncının istirahatte 50 mmhg, egzersizde 60 mmhg' nın üzerine çıkması durumunda cerrahi sınıf 1 endikasyon olarak önerir. Fakat LV fonksiyonları korunmuş, dayanıklı bir onarım yapabilme olasılığı yüksek ve cerrahi girişim riski düşük olan asemptomatik hastalarda cerrahi sınıf 2b ve kanıt düzeyi b (ACC/AHA 2006 kapak hastalıkları tedavi klavuzunda 2a kanıt düzeyi b) olarak tavsiye eder. Bu açıdan asemptomatik hastaların optimal cerrahi tedavi zamanlamasının tartışmalıdır ve klinik belirti ve bulgular, ekokardiyografik bulgular, kateterizasyon verileri, hemodinamik veriler, operatif risk ve mitral kapak onarılabilirliği gibi bir çok değişkene bağlıdır. Özellikle gözönünde bulundurulması gereken değişkenlerin başında LV boyut ve işlevi, efor kapasitesi ve zirve efor sırasında LV boyut ve fonksiyonu, kapağın onarılabilirliği, pulmoner arter basınçları, atrial fibrilasyon varlığı gelir . LV işlevi ve boyutları

konvansiyonel LV fonksiyon indeksleri kullanılarak saptanabilir. LV EF' nin %60 in altına inmesi ve LV sistol sonu boyutu ve hacmi (diyastol sonundan daha fazla yükten bağımsızdır) postoperatif dönemde bozuk sağkalım ve LV disfonksiyonu olasılığındaki artışın belirleyicileridir. Fakat daha da önemlisi ciddi MY seyrinde meydana gelebilecek, kötü prognoz ve LV disfonksiyonuyla ilişkili gizli kontraktıl disfonksiyonun ortaya konabilmesidir. Konvansiyonel fonksiyon indeksleriyle gizli kontraktıl disfonksiyonu belirlenemez. Kardiyak kateterizasyon sırasında ölçülen elastikiyet, ciddi MY de gerçek kontraktıl disfonksiyonun en iyi yükten bağımsız ölçütüdür. Ancak hesaplanabilmesi için bir seri basınç hacim eğrileri gerektirdiğinden, araştırma laboratuvarları dışında nadiren kullanılır. Ayrıca sol ventrikülün efor ile başa çıkma kabiliyeti kontraktıl rezervin bir göstergesi olduğundan, eforlu ekokardiyografi latent LV kontraktıl disfonksiyonunu belirleme açısından yararlıdır [48]. Lee ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada asemptomatik orta-şiddetli ve şiddetli MR' li hastalarda istirahat halinde EF normal olsa bile stres ekokardiyografi ile kontraktıl rezervin bozulabildiği ve kontraktıl rezervi bozulmuş hastaların medikal takip altında izleminde zaman içinde EF değerlerinde düşme meydana geldiği gösterilmiştir. Kontraktıl rezervin bozulduğu hastalardan mitral kapak cerrahisi uygulananların bir kısmında da cerrahisi sonrası takiplerde EF değerlerinde ki bozulmanın devam ettiği gözlenmiştir [49]. Bu açıdan stres ekokardiyografi sırasında, LV EF artış yetersizliği veya sistol sonu haciminde azalma postoperatif LV fonksiyonu için istirahatteki LV EF den daha üstün bir belirleyici olarak bulunmuştur [48]. Ayrıca, olası bir gizli kontraktıl disfonksiyonun, B tipi natriüretik peptit ve TNF-alfa gibi sitokinlerdeki artışla belirlenmeye çalışıldığı çalışmalar mevcuttur. Bu yüzden, ciddi asemptomatik MY' si olan hastalarda 6 aylık aralıklarla stres ekokardiyografi uygulanabilir ve diyastol sonu hacim zirve egzersiz ile ciddi azalmıyor ve EF artmıyorsa cerrahi önerilebilir [48]. Tüm bu bilgiler doğrultusunda LV EF deki bozulma ve sistol sonu sol ventrikül boyut ve hacimlerdeki değişiklikler postoperatif dönemde bozuk sağ kalım ve LV disfonksiyonu olasılığındaki artışın belirleyicisi olsada postoperatif dönemde LV işlev bozukluğunun ortaya çıkmayacağı bir değer gösterilmemiş olması, hastalarda postopertaif işlev bozukluğu konusunda tahmin yapılmasını güçleştirmektedir [53]. Kontraktıl disfonksiyonun geri dönüşümlü yada geçici olduğu noktayı belirleme konusu ise hala belirsizdir. Cerrahi ile ilgili kararlar alınırken başlangıç ölçümlerine ek olarak sol ventrikül işlevinde zaman içinde meydana gelen değişikliklerin dikkate alınmasına [53] ve gizli kontraktıl disfonksiyonun geri dönüşümsüz düzeye geçtiği sınır değer

belirlenmesine yönelik çalışmalar yapılmasına ihtiyaç vardır.

Asemptomatik MY' li hastaların izlem konusuna gelince, bu konuda da klavuzlar arası farklılıklar söz konusudur. ACC/AHA 2006 kapak hastalıklarında tedavi klavuzu asemptomatik ciddi MY' de yılda iki kez ekokardiyografi ve klinik değerlendirme önerirken, ESC 2007 klavuzu 6 ayda bir klinik kontrol yılda 1 kez ekokardiyografik kontrolü önermiştir. Tedavide ise semptomatik hastalarda, afterloadu azaltarak strok volümü artırmaya ve regürjitan volümü düşürmeye yönelik ACE inhibitörleri, atrial fibrilasyon gelişmesi durumunda β -blokörler ve dijitaler, ayrıca sol ventrikül disfonksiyonu gelişmiş hastalarda kalp yetmezliği tedavisinde kullanılan ilaçlarla tedavi mümkünken, asemptomatik, primer hastalıktan kaynaklanan kronik MY' de tıbbi tedavinin yeri belli değildir. Farmakolojik ajanların hastalığın ilerleyişini geçiktirdiğine yahut ventrikül disfonksiyonunu önlediğine ilişkin kanıt yoktur [48].

2.5 Mitral Yetersizliğinde Ekokardiyografi

MY' nin değerlendirilmesinde ekokardiyografi temel rolü oynar. Ekokardiyografik tetkik; MY tanısı, etiyolojisi, kapak anatomisi, MY ciddiyeti ile kalp odacık boyutları, sol ventrikül fonksiyonu ve hemodinamik değerlendirilmeye olanak verir. Bu amaçla günlük pratikte kullanılan TTE ile MY derecelendirilmesi; M mod, iki boyutlu görüntüleme, pulse wave (PW) doppler, continue wave (CW) doppler, renkli akım doppler yardımıyla kalitatif, semikantitatif ve kantitatif olmak üzere üç şekilde yapılabilir.

2.5.1 Kalitatif yöntemler

A. CW Doppler sinyal yoğunluğu

Mitral yetersizliği derecesinin tayininde CW Doppler sinyal yoğunluğu, şekli ve velositesi kriter olarak kullanılmaktadır [13]. Sinyalin yoğunluğu akım içerisindeki eritrositlerin yoğunluğuna bağlıdır. Eritrosit yoğunluğu arttıkça sinyal parlaklaşır ve yoğunlaşır. Mitral kapak üzerinden elde edilen regürjitan akıma ait spektral dansite, antegrad akımla karşılaştırılır. Spektral dansite, ancak görünebilecek kadar boyanıp sınırları belirsizse, hafif MY; tam spektral boyanma olup sınırları belirgin ancak rengi açık olursa, orta MY; tam ve yoğun spektral boyanma olup antegrad akımdan açık olursa, orta-ileri MY; tam spektral boyanma olup rengi en az antegrad akıma eşit olursa

ileri MY şeklinde yorumlanır [14]. Ayrıca erken zirve yapan üçgen jet, yüksek sol atrial basıncı işaret eder ve MY' nin ileri olması şeklinde yorumlanabilir. Mitral yetmezliği akımının velositesi, sol ventrikül ve sol atriyum arasındaki basınç gradiyentine bağlıdır. MY nedeniyle sol atriyal basınç yükselmiş olan hastalarda MY jetinin velositesi transmitral gradiyenteki azalmaya bağlı olarak azalmaktadır [15].

B. Pulmoner venöz akımın değerlendirilmesi

Pulmoner venlerin PW doppler yardımı ile akım traselerinin incelenmesi MY' nin ciddiyeti hakkında bilgi verebilir. Normal pulmoner venöz akım trasesi iki adet sistolik antegrad (PVs1 ve PVs2), diyastolik antegrad (PVD) ve revers (PVa) akımlardan oluşur.

MY ciddiyeti arttığında, sol atriyumdaki volüm ve basınç artışına bağlı olarak sistolik antegrad pulmoner venöz akımlarda azalma olur. Sistolik antegrad dalganın velositesi 0,3 m/sn 'nin altına ise önemli miktarda MY lehinedir. Hatta ileri MY' de tamamen revers akım elde edilebilir [16]. Ancak, MY jetinin selektif olarak tek bir pulmoner vene yönelebilmesi, transtorasik ekokardiyografide tüm pulmoner venlerin görüntülenemediği durumlarda, atrial fibrilasyonda, sol atriyum basıncının arttığı veya kompliyansının azaldığı durumlarda sistolik pulmoner antegrad akımın zaten azalma göstermesi, bu yöntemin önemli kısıtlılıklarıdır.

C. Mitral E dalgası amplitütündeki artmanın değerlendirilmesi

Özellikle ileri MY durumunda, sol atriyuma geçen ve dolayısıyla diyastolün erken dönemlerinde sol ventriküle dolacak olan kan miktarı belirgin aratacağından, E dalga amplitütünde artma olacaktır. Regürjitan volüm miktarı arttıkça , E dalgasının amplitütündeki artma o kadar fazla olacaktır. Sol ventrikül doluş paternini etkileyecek önemli sistolik, diyastolik veya valvüler patoloji yokluğunda E velositesinin 1,2 m/sn 'nin üzerinde olması önemli MY lehinedir [16].

D. Kalbin sol boşluk çaplarının ve sol ventrikülün sistolik fonksiyonunun değerlendirilmesi

Sol atrium ve sol ventrikül, kronik MY' nin getirdiği volüm yükü nedeniyle genişlemeye uğrarlar. Sol ventrikül çapları ve sistolik fonksiyonun değerlendirilmesi, MY' nin derecesinin yanı sıra operasyonun zamanlaması açısından oldukça önemli bilgiler verir. Özellikle sistol sonu sol ventrikül çapı, sistolik fonksiyonun bozulmaya başladığı dönemi tesbit etmede diyastol sonu çapından daha duyarlı ve değerlidir.

Amerikan kardiyoloji derneğinin 2006 yılında yayınladığı kapak hastalıkları klavuzunda, asemptomatik ileri MY' si olan hastalarda, sistolik sol ventrikül çapının 4 cm 'in üzerine çıkması operasyon kriteri olarak kabul edilmiştir.

2.5.2 Semikantitatif yöntemler

A. Akım haritalama yöntemi

Jet boyutunun PW Doppler ile belirlenmesi, değişik tomografik kesitlerde sol atriyumun tamamının taranması ile mümkündür. Sol atriyum, nokta nokta taranarak yetersizlik akımının nerede görüldüğü tesbit edilir ve regürjitan jetin üç boyutlu görüntüsü tahmin edilir. Bu yöntem, pratik kullanım için zor olup, düşük bir duyarlılığa sahiptir ve günlük kullanımda çok tercih edilmemektedir. [17].

B. Renkli doppler ile haritalama

Bu yöntemde en önemli ve ciddi mitral jet öngördürücüsü, regürjitan akımın pulmoner venlerin içine kadar girdiğinin izlenmesidir. Bu durumda, ileri MY' den, bahsedilebilir. Santral jetlerde değerlendirmeden farklı olarak ekzantrik jetlerde " coanda " etkisi söz konusu olduğundan genel olarak kabul edilen , eksantrik jetlerin görüldüklerinden bir derece fazla olarak rapor edilmesidir. Bu yöntem, jetin, santral veya eksantrik olması, hemodinamik faktörler ve cihaz ile ilgili teknik ayarlardan ötürü çeşitli zorluklara sahiptir [14].

C. Regürjitan jet uzunluğu

MY jet uzunluğunun renkli doppler ile ölçümüne dayanan bir yöntemdir. Bir çalışmaya göre jet uzunluğu 1,5 cm veya altı ise 1.derece; 1,5 cm ile 2,9 cm arası ise, 2.derece; 3 cm ile 4.4 cm arasında ise 3.derece; 4,5 cm veya üzerinde ise 4.derece MY tanısı konur. Jetin santral veya eksantrik oluşu, kalp hızı, sistemik basınç, transduser pozisyonu, cihaz ayaraları gibi birçok faktörden etkilenmesine rağmen kolay uygulanabilir olması ve anjiyografik değerlendirilme ile iyi korelasyon göstermesi avantajlarıdır [15,18].

D. Mitral yetersizliği jet alanı

Regürgitan jetin planimetrik ölçümüne dayalı bir yöntemdir. Renkli doppler ile belirlenen jet alanı tayini özellikle stabil hemodinamiye sahip hastalarda MY' nin

anjiyografik derecelendirilmesi ile iyi korelasyon gösterir [19]. Castello ve ark. tarafından yapılan bir araştırmaya göre , TEE' de jet alanı 3 cm² den küçük ise MY' nin hafif olduğu, %96 duyarlılık, %100 özgüllükle; jet alanı 6 cm² den büyük ise MY' nin ileri olduğu, %91 duyarlılık, %100 özgüllükle saptanmıştır [20]. Fakat, bu korelasyon " coanda " etkisi olarak da adlandırılan, jetin atrial duvara dayanarak ilerlemesi sonucu yeteri kadar genişleyememesi nedeniyle, santral olanlara göre eksantrik jetlerde daha zayıftır. Bu yüzden bu yöntem eksantrik jetleri derecelendirmede tek başına kullanılmamalıdır.

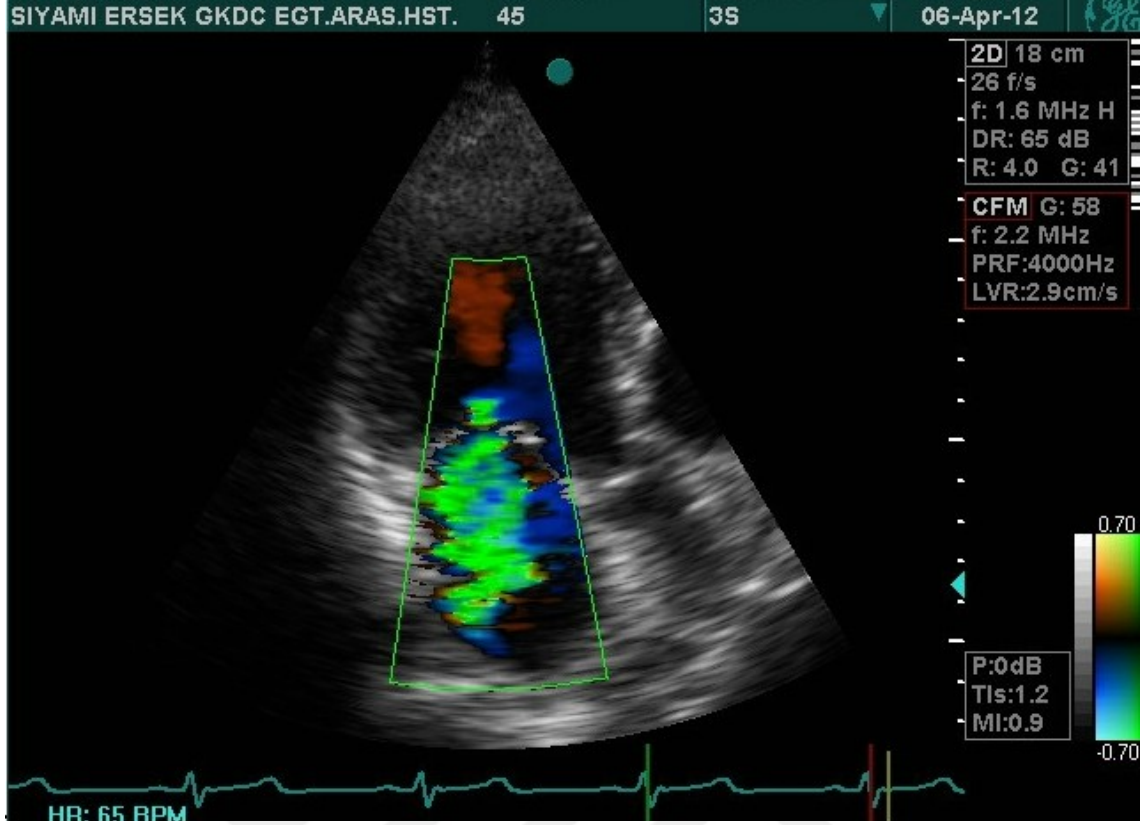
Sol atrial basınç ve kompliyansı, sol ventrikül basınç ve kompliyansı, sol ventrikül basıncı gibi faktörlerden etkilenmesi ve cihaz ayarları ile my jet alanındaki değişimler bu yöntemin kısıtlılıklarıdır ve yanlış değerlendirilmeye neden olabilir [14].

E. Mitral yetersizlik jet alanının sol atrial alana oranı

Jet alanının, iki boyutlu ekokardiyografide, planimetrik olarak hesaplanan sol atrium alanına oranıdır. Gerçeğe en yakın değerler, en yüksek değerlerin ortalamasının alınması için , jet alanının ve sol atrial alanın birden fazla planda hesaplanması ile elde edilebilir. Bu yöntem anjiyografik MY tanısı ile iyi korelasyon gösterir. TTE ile yapılan değerlendirmede, oranın < %20 olması hafif , %20 ile %40 arasında olması orta ; > %40 olması ileri MY olarak değerlendirilir [15] .

F. Vena kontrakta

VK, akımın laminar ve yüksek velositeli olduğu, MY jetinin en dar bölgesinin veya boynunun genişliğidir (şekil 1) [15]. En doğru sonuç elde etmek için, özellikle apikal dört boşluk görüntülerde, mümkün olan en küçük derinlik kullanılarak, jet genişliğine dik olarak girilerek ,büyütme modunda ve dar sektör açısıyla ölçüm yapılmalıdır. Avrupa kardiyoloji derneğinin 2010 yılında yayınladığı kapak hastalıkları klavuzunda 0,7 cm ve üzeri değerler, ileri MY olarak kabul edilir. Yapılan çalışmalarda VK' nın eksantrik jet varlığında bile, efektif regürjitan orifis alanı (EROA) ile oldukça korele olduğu ve teorik olarak EROA' ya eşdeğer olduğu gösterilmiştir [21]. Hemodinamik faktörlerden, fizyolojik yüklenme koşullarından ve cihaz ayarlarından oldukça az etkilenmektedir. [22,23].



Şekil 1: Vena kontrakta ölçümü.

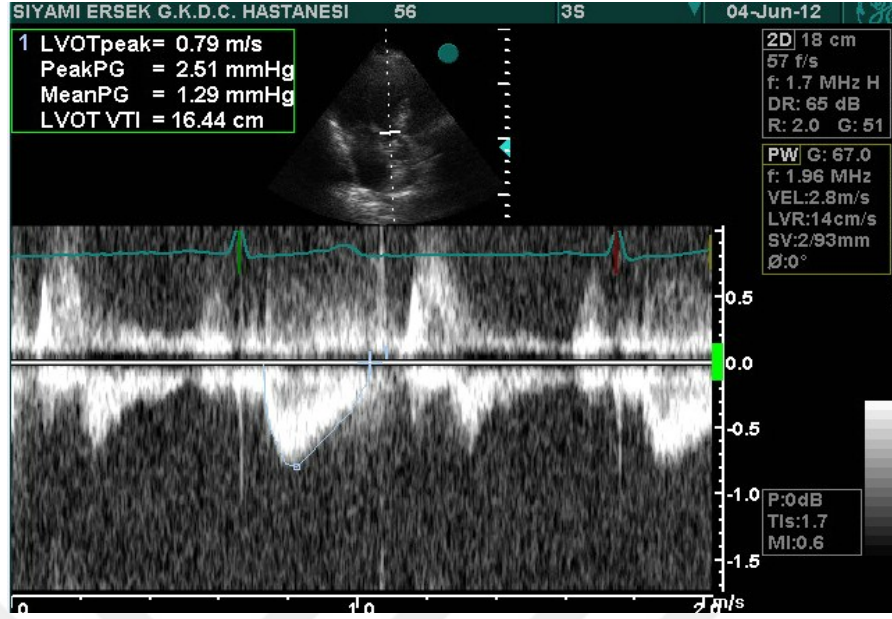
Fakat, regürjitan orifisin sirkülerden ziyade kapak koaptasyon hattı boyunca yayılmış olması nedeniyle dik düşme zorluğu, her MY de ölçülebilir VK' nın bulunamaması, iyi bir deneyim gerektirmesi, bu yöntemin kısıtlılıklarıdır.

2.5.3 Kantitatif değerlendirme

Kantitatif değerlendirmede EROA, RV, RF ve PISA hesaplamaları kullanılır.

A. Regürjitan volüm, regürjitan fraksiyonu ve efektif regürjitan orifis alanı

Mitral atım hacmi, mitral anüler alan ve mitral akım VTI çarpımı sonucu; LVOT atım hacmi, LVOT VTI ile alanın çarpımı sonucu elde edilir. EROA ise mitral RV' nin, MY akımının zaman hız integraline (time-velocity integral, TVI) bölünerek hesaplanabilir [15]. Önemli aort yetmezliği yokluğunda mitral anülüsten geçen volüm ile sol ventrikül çıkım yolundan (LVOT) geçen akım farkı RV' yi verir. RV' nin mitral anulustan geçen toplam volüme oranı ise RF' nin hesaplanmasını sağlar [15].



Şekil 2: LVOT TVI ölçümü. Apikal beş boşluk görüntüde, aort kapak orijini hizasından PW Doppler vasıtasıyla sol ventrikül çıkış yolu akımı kaydedilerek, ileri akımın taranması ile elde edilmiştir.

Mitral atım hacmi: mitral anülüs çapının karesi(d^2) x0,785xVTI-mitral

LVOT atım hacmi: LVOT çapının karesi(d^2) x0,785xVTI LVOT

Mitral RV: Mitral atım hacmi-LVOT atım hacmi

Mitral RF: (Mitral RV/ Mitral atım hacmi)x 100 %

Mitral EROA: Mitral RV/ Mitral yetersizlik akımının VTI

Tablo 2: Mitral atım hacmi, LVOT atım hacmi, Mitral RV, Mitral RF ve efektif regürjitan orifis alan (EROA) hesaplama formülleri. RV: regürjitan volüm, VTI: time-velocity integral [15].

Tablo 3:MY' nin EROA, RV ve RF' ye göre derecelendirilmesi [15].

MY derecesi	EROA(mm ²)	RV (cc)	RF %
hafif	<20	<30	<30
orta	20-29	30-44	30-39
orta-ileri	30-39	45-59	40-49
ileri	≥40	≥60	≥50

B. Proksimal izovelocity yüzey alanı

PISA yöntemi, akımın korunması ve devamlılık eşitliği ilkesine dayanır. Sol ventrikülden sol atriya doğru olan akım regürjitan orifise hemisferler halinde yaklaşır. Her hemisferdeki akım miktarı birbirine eşittir ve hemisferin alanı ile o hemisferdeki akım hızını çarpımıyla hesaplanır. Apikal dört boşluk pencerede, dar sektör açısıyla, büyütme modunda, optimal aliasing hız ayarı yapılarak en dış hemisferin yüzey alanı $2 \pi r^2$ formülü (r , hemisferin yarı çapı) ile hesaplanır ve aliasing ilk oluştuğu andaki hız ile çarpılır (tablo 4). Bu işlem akımı verir ve EROA ile MY hızının çarpımına eşittir. MY hızı olarak, regürjitan akımın EROA daki hızı yani maksimum MY hızı kullanılır [24].

$$2 \pi r^2 \times \text{PISA velositesi} = \text{EROA} \times \text{MY velositesi}$$

$$\text{EROA} = (2 \pi r^2 \times \text{aliasing velositesi}) / \text{MY velosite}$$

$$\text{RV} = \text{EROA} \times \text{MY TVI}$$

Tablo 4: Proksimal izovelocity yüzey alanı (PISA) yöntemi kullanılarak efektif regürjitan orifis alan (EROA) ve regürjitan volüm (RV) hesaplaması. (r , efektif regürjitan orifis merkezli hemisferin yarı çapı)

2.5.4 Mitral yetersizliği tanı kriterleri

A. Kesin kriterler [25]

İki boyutlu ekokardiyografide flail leaflet,papiller kas rüptürü saptanması

EROA \geq 40 mm²

RV \geq 60 cc

RF \geq %55

Pulmoner venlerde sistolik geri akım

Sol atrium posterior duvarını yüksek aliasing ile dolanan eksantrik jetler

VK genişliği \geq 7 cm

B. Destekleyen kriterler [25]

MY jet alanı/ sol atriyum alanı \geq 40

Posterior atriyal duvarı dolanan eksantrik jet

CW doppler ile yoğun spektral dansite

yüksek E velositesi (nativ kapak için \geq 1,5; protez kapak için \geq 2 m/sn)

Sol ventrikül diyastol sonu çapı $>$ 7 cm

Sol atriyum çapı $>$ 5.5 cm

Mitral leaflet tenting alanının \geq 6 cm² (fonksiyonel MY' ler için)

3. MİYOKARDİYAL VERİM

3.1 Kalbin O₂ Tüketiminin Belirleyicileri

Kalbin bazal O₂ tüketimi küçüktür, yaklaşık olarak kontraktil organın %20 si kadardır. Depolarizasyon esnasında O₂ harcaması, normal bir şekilde çalışan kalpte yaklaşık olarak total O₂ tüketiminin %0,5 kadardır. Akım işine karşı olarak basınç içindeki O₂ harcanması daha büyüktür ve miyokardial O₂ tüketimi ve sol ventrikül basınç eğrisinin altında kalan alan(basınç-zaman indexi) arasında yakın bir ilişki vardır. Ayrıca kalbin kasılma durumu, izotonik kısalmanın maksimum velositesinin yansıttığı gibi, miyokardial oksijen tüketiminin major bir belirleyicisidir. Böylece kasılmanın hızı, kalp hızı ve gelişen gerimle birlikte, miyokardiyal O₂ tüketiminin önemli bir belirleyicisi olma rolünü paylaşır. Miyokardiyumun aktif durumunun korunması ve aktivasyondaki kesin harcamalar henüz net olarak tanımlanamamasına rağmen, görece düşük olması olasıdır. İzole papiler kas çalışmalarında O₂ tüketimi, yüklenilmemiş kasın kısalma hızı ve gelişen gerimin bir fonksiyonu olarak bulunmuştur. Yaklaşık olarak miyokardial O₂ tüketiminde tam bir artış katekolaminlerin uygulanmasıyla üretilir. Bu katekolaminlerin miyokardial metabolizmaya etkisi, direk uyarıcı etkilerinden ziyade kontraktil aktivite üretimindeki artıştan kaynaklanır. Şiddetli kapak regürjitasyonunda miyokardial gerim sabit kaldığında miyokardial tüketim önemli bir şekilde artmaz [46].

Miyokardial kontraktilitenin daha açık bir şekilde hesaplanmasına izin veren izole genişletilmiş bir papiler kasla çalışmada mVO₂ nin 9 belirleyicisi tanımlanmıştır. Bunlardan en önemli üç tanesi; sistolik duvar gerilimi, kontraktilite ve kalp hızıdır [46,47].

Tablo 5: Miyokardiyal oksijen tüketiminin belirleyicileri

1.sol ventrikül duvar gerilimi
2.kontraktilite
3.kalp hızı
4.bazal harcama
5.depolarizasyon
6.katekolaminlerin direkt metabolik etkileri

- 7.aktivasyon
- 8.aktif durumun korunması
- 9.bir yüke karşı kısalma-fenn etkisi

Mitral regürjitasyonda duvar stresinin azalmış seviyeleri, valvuler anomalileri olan hastalardaki iskemik manifestasyonların seyrekliğini açıklar. İdiopatik dilate kardiyomiyopati ve şiddetli kalp yetmezliği olan hastalardaki sol ventriküler volumde artış ve bundan dolayı duvar stresinde artışa rağmen, anjınanın seyrekliği miyokardial kontraktilitenin azalmasıyla açıklanmıştır. Miyokard kontraktilitesine sempatik stimulan etkilerin blokajı ve kalp hızının yavaşlamasıyla mVO_2 'nin azaltılması b-adrenerjik blokörlerin anti-anjinal etkilerinden sorumlu olmuştur. Sistolik intaventriküler basıncın azaltılması (ve wall tension-duvar stresi) vasıtasıyla mVO_2 deki azalma, akut miyokard enfaktüslü bazı hastalarda, intra aortik balon counterpulsasyon tekniğinin gelişmesinin yararlarını açıklar [46].

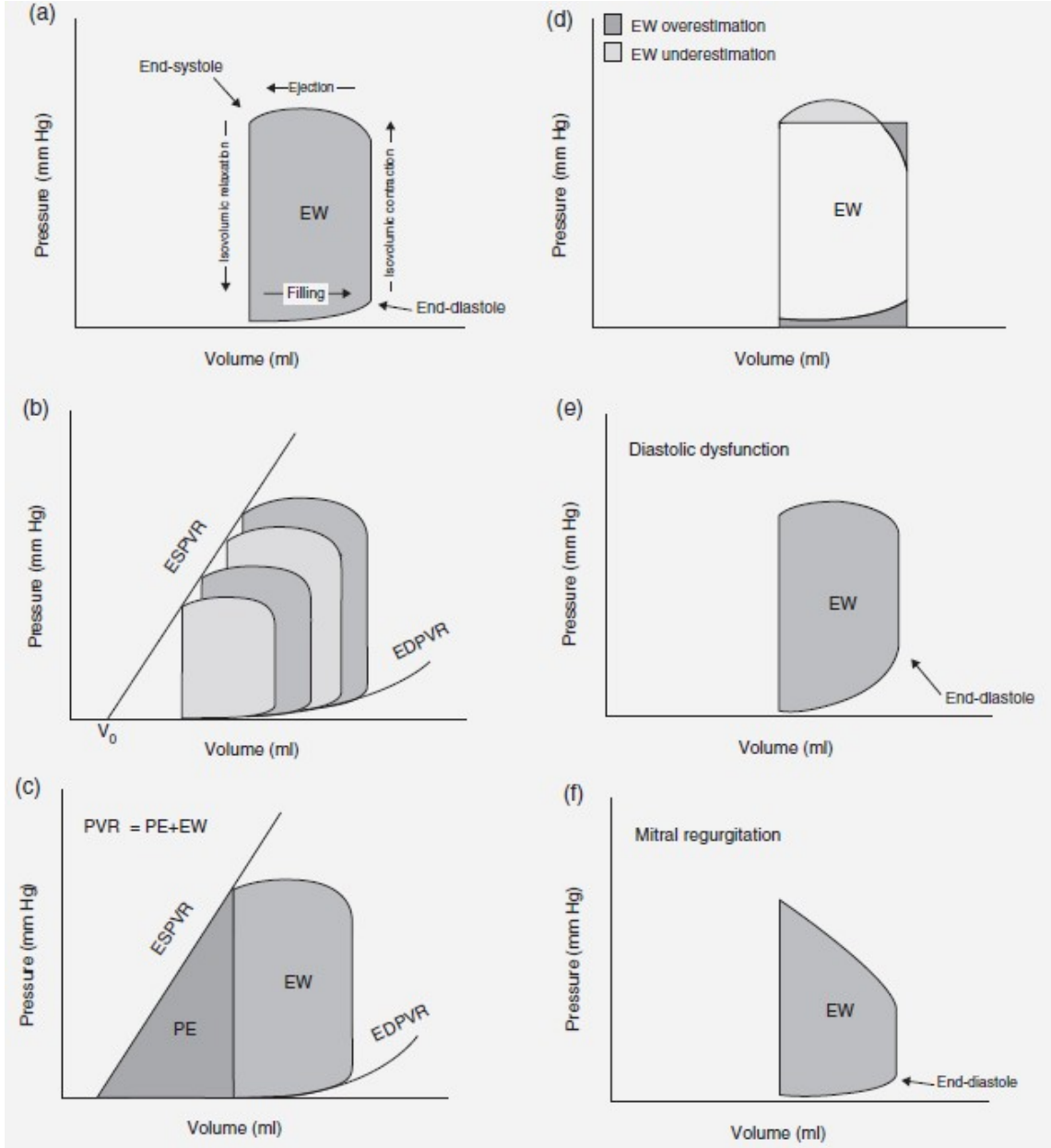
3.2 ME' nin invaziv ve noninvaziv ölçüm yöntemleri

Kalp aerobik bir organdır, özellikle enerji üretiminde aerobik oksidasyon substratlarına bağımlıdır. Bunun sonucunda sistolik fonksiyonun temel belirleyicileriyle (kalp hızı,kontraktıl durum,duvar stresi) miyokardiyal oksijen tüketimi arasında yakın bağlantı vardır [26,27]. Kalp dokusunda herhangi bir mekanik pompada olduğu gibi, tüm verilen (giren) enerji, eksternal güce çevrilmez. Kalpte olduğu gibi, oluşan işe yarar enerjinin (strok work), alınan oksijene oranı, mekanik verim olarak tanımlanmıştır [26,28]. Normal koşullar altında, bu oran yaklaşık olarak %25 tir. Kalan enerjide ısı olarak dağılır [26,29]. Örneğin, kalp yetmezliği gibi hastalıklarda ME azalmıştır ve çeşitli varsayımlara göre harcanan enerji miktarının artması hastalığın ilerlemesine katkı sağlar [26,30,31]. Bu tür ilişkiyi artıran terapatik müdahalelerin sonuç için yararlı olduğu kanıtlanmıştır [32]. Bu yüzden, hastalığın ilerlemesini ve seyrini incelemek için kalbin verimini ölçmek önemli yararlar sağlamaktadır [26].

3.2.1 ME'nin invaziv ölçümü

Kalbin verimini ölçmek için, enerji giriş ve çıkış değerleri kaydedilmelidir. Fick prensipine göre, A-V oksijen saturasyonu farkı ile koroner sinüs kan akımının ($\text{ml} \cdot \text{min}^{-1}$) çarpımından oluşan mVO_2 ($\text{mlO}_2 \cdot \text{min}^{-1}$) den, giren enerji ölçümleri elde edilebilir [33]. Sağ kalp kateterizasyonu ile koroner sinüse girildikten sonra kan akımı, termodilüsyon ya da doppler (elektromanyetik flowmeter) metodu kullanılarak ölçülebilir. Kanda eriyen oksijen ihmal edildiğinde, Hb konsantrasyonu arter ve venöz kanda benzer olduğu için, A-V oksijen içeriği farkı, arterial ve koroner sinüs oksijen saturasyonu arasındaki farktan elde edilebilir. Oksijen kullanımını belirten bu metod, gold standart olarak kabul edilir. Fakat dikkat edilmesi gereken, bu metodun invaziv doğası nedeniyle sınırlı oluşudur. Test yanlılıklarına duyarlıdır ve sağ ventrikül ve her iki atriumun oksidatif metabolik taleplerini de içeren, global mVO_2 nin değerlendirilmesini sağlar. Ek olarak gram doku başına oksidatif metabolizmanın hesaplanabilmesi için sol ventrikülün kitlesinin non invaziv değerlendirilmesi gerekir [26].

Çıkan enerji: kuvvet ile uzaklık çarpımıdır ve joule olarak ifade edilmiştir. Kalbin ürettiği enerji en iyi şekilde, eksternal work' ün hesaplanması için sol ventriküle iletken bir kateter konulmasıyla elde edilen kardiyak siklus başına, basınç-volüm döngüsünün oluşturulmasıyla hesaplanabilir. EW, basınç volüm döngüsünün içinde kalan alan olarak tanımlanmıştır [26,34]. Basınç volüm döngüsü şekil 3 de gösterilmiştir.



Şekil 3: Basınç- volüm döngüsünün şematik grafiği. (a) Her bir kalp atımı bir döngü olarak tanımlanmıştır. Diyastol sonunda izovolümetrik kontraksiyon oluşur. aort kapak açıldığında, ejeksiyon başlar ve ejeksiyon fazı boyunca volüm azalır fakat basınç değişimi minimaldir. Aort kapak kapandıktan sonra başlayan izovolümetrik kontraksiyon hızlı bir basınç düşüşüyle karakterizedir. Mitral kapak açıldığı zaman, doluş başlar ve volüm artar fakat diyastol sonu volüme erişinceye kadar basınçta çok az bir artış olur. Bu döngü içinde kalan alan external iş (EW)' i verir. (b) Farklı yüklenme durumlarında, basınç-volüm döngülerinin bir kümesi, sistol sonu basınç-volüm (ESPVR) ve diyastol sonu basınç-volüm (EDPVR) ilişkisini göstermektedir. (c) Basınç -volüm döngüsünün solunda, ESPVR ve EDPVR ile sınırlanmış alan, potansiyel enerjiyi (PE) göstermektedir. EW ve PE birlikte (basınç-volüm alanı, PVA), üretilen total

mekanik enerjiyi elde edilmiştir. (d) Sistol sonu basıncı ve strotok volüm hesaplamasını temel alan basınç-volüm döngüsünün noninvazive değerlendirilmesi, bir diktörgeñ şeklinde sonuçlanmıştır. Burada orijinal basınç-volüm döngüsü ile olduğundan fazla ve az ölçüm alanları karşılaştırılmıştır. (e) Diyastolik disfonksiyon, diyastolik doluş esnasında basınç artışının çoğaltılmasıyla karakterizedir. (f) Mitral regürjitasyon basınç-volüm döngüsünün karakteristikleri olan izovolümetrik kontraksiyon ve ejeksiyon periyodunu önemli derecede etkiler [34].

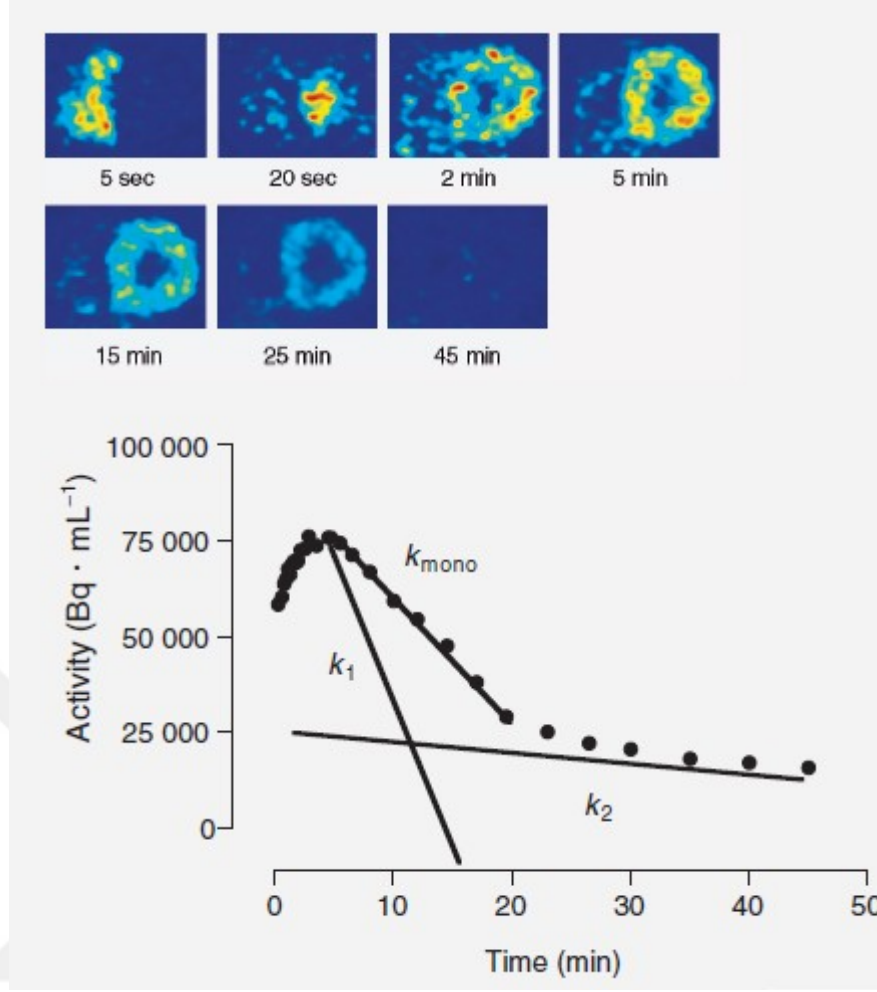
Miyokardın ME si; EW' nin gram miyokardiyal doku başına mVO_2 ' ye bölümüne eşittir. Verimi, birimsiz veya yüzde oranı ile ifade edebilmek için mVO_2 ve EW nin ,mL O_2 ve mm Hg.mL ünitesinden Joule ünitesine çevrilmesi gerekir. O_2 nin 1 mL sinin kalorik eşdeğeri yaklaşık olarak 20 J' dir ve 1 mmHg .mL, $1.33.10^{-4}$ e eşittir [26,35].

3.2.2 ME' nin Noninvaziv Ölçümü

A. Giren enerji: Oksidative metabolizma

mVO_2 nin non invaziv değerlendirilmesi şuan PET ile sınırlıdır [26,36]. Bu amaçla yaygın bir şekilde carbon-11 asetat ($[^{11}C]$ asetat) kullanılmaktadır. Asetat, iki karbon zincirli serbest yağ asitidir ve kalbe alınarak hızlı bir şekilde mitokondiri matriksinde acetyl koenzim A (Co A)' ya dönüştürülür. Asetil Co A, trikarboksilik asit siklusu (TCA) aracılığıyla karbon 11- CO_2 ($[^{11}C]$ CO_2)' ye dönüştürülür ve mitokondiyel dokudan diffüze olur [26,37,38].

$[^{11}C]$ asetatın, iv uygulanmasından sonra birkaç dakika içinde, tracer aktivite ,miyokardiyal kan akımıyla orantılı olarak miyokardiyumdaki maximum seviyeye ulaşır. Bundan sonra aktivite biexponensiyal sekinde temizlenir ve hız sabitleri, k_1 ve k_2 , curve fitting yoluyla belirlenebilir. Hızlı fazda, k_1 TCA siklusunun yarattığı $[^{11}C]CO_2$ ' nin atılımını gösterir. TCA siklusunun ve oksidative fosforilasyonun sıkı bağlantısından dolayı bir çok durumda gösterildiği gibi, k_1 mVO_2 ile yakın bir şekilde koreledir. Yavaş faz, k_2 , TCA siklusunun arasında ve aminoasit (aa) lerin içine katılan $[^{11}C]$ aktivitesinin kliresinin sonucundan doğar. mVO_2 nin hesaplanmasındaki bu metod, k_1 ile iyi korelasyon gösteren ,zaman aktivite eğrisinin lineer bölümünün monoeksponensiyal fittingiyle-uygulama daha fazla basitleştirilmiştir [26,38]. Şekil 4' de PET' le elde edilen $[^{11}C]$ asetatın dinamik kardiyak görüntüleri ile zaman-aktivite eğrisi eşleştirilmiştir.



Şekil 4. [^{11}C]asetatın bolus enjeksiyon sonrası, dinamik pozitron emisyon tomografi (PET) ile elde edilen kısa eksen görüntülerde sağ ve sol ventriküler kavite aracılığıyla radyoaktivite geçişi gösterilmektedir. Ardından, [^{11}C]asetat hızlı bir şekilde miyokard tarafından alınarak yaklaşık 5 dakika içerisinde maksimum düzeye ulaşmıştır [34].

[^{11}C]asetatın miyokardiyal turnoverı, $m\text{VO}_2$ 'nin noninvaziv değerlendirilmesinde yaygın bir şekilde kullanımına rağmen, bir kaç dezavantajı vardır [26,36]. Birincisi, sadece oksidatif mekanizmanın semikantitatif değerlendirilmesine olanak verir. Mutlak birimin ($\text{ml} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$) eşdeğerlerine çevrilmesi ve hız sabitlerinin ($\text{units} \cdot \text{min}^{-1}$) klirensinin dönüştürülmesi için hayvan deneyleri ve insan çalışmalarından elde edilen veriler olsa bile, bulunan ilişkiler çeşitli patofizyolojik hastalık durumlarında doğru olmayabilir. İkinci olarak [^{11}C]asetatın metabolik sonu, bir parçada olsa, iskemi gibi patofizyolojik durumlar ve miyokardiyal substratların metabolizmasına bağlıdır [26,38,39]. Üçüncüsü tracer aktivitenin arterial input eğrisinin şekli ve miyokardın kan havuzundan taşan

artefaklar arasındaki farklılıklar [¹⁴C] aktivitesinin klirensinin incelenen hızını etkileyebilir. Son olarak, analiz yapmak için zaman aktivite eğrisinden seçilen veri noktaları gözlemcinin değişkenliğine hasastır [26].

Bu limitleri engelleyebilmek adına miyokardiyal [¹⁴C]asetat kinetikleri için 'kompartman modeli' yaklaşımları geliştirilmiştir [40]. Esasen bu yaklaşımlar, [¹⁴C]asetatın arterial konsantrasyonun ve temel bozulan metabolitin [¹⁴C]CO₂, birleşimine dayandırılmıştır ve mVO₂ nin hesaplanmasına izin verir. Bu anlamda input eğrisinin değişkenliği ve taşan artefaktlar hesaba katılmıştır. Bununla birlikte radio işaretli metabolitleri ölçebilmek için tekrarlanan arteriyel kan numuneleri ve arteriyel kanulasyon ihtiyacı bu metodu külfetli yapar. Ek olarak, parsiyel volüm etkilerinin düzeltilmesi (kardiyak çap ve hareketine bağlı olan gerçek radyotracer konsantrasyonunun doğruluğunun normalden az ölçülmesi) gerekir. Bu düzeltmelerin kendisi mVO₂' nin değerlendirilmesinde yanlışlıkları indükleyebilir. Bu yüzden bir çok araştırmacı ,basit ve semikantitatif ama güçlü olan mono veya biekspansiyal curve fitting metoduna yönelir [26].

B. Çıkan enerji; Eksternal Mekanik İş

Oksidatif metabolizmaya zıt olarak mekanik eksternal işin non invaziv değerlendirilmesi basittir. Basınç volüm döngüsünün içindeki alanı hesaplayabilmek için esas olarak yalnızca strot volümün (SV) yani sol ventrikül diyastol sonu (LVEDV) ve sol ventrikül sistol sonu volümlerinin (LVESV) ve sol ventrikül sistol sonu basıncının (LVESP) bilinmesi gerekir. Sol ventrikül volümleri, manyetik rezonans görüntüleme (MRI) ve ekokardiyografi ve nükleer görüntüleme teknikleri gibi rutinde kullanılan çeşitli görüntüleme tekniklerinden elde edilebilir [26,41]. LVESP, brakial arterin ortalama-arteriyel basıncıyla bağlantılıdır ve basit bir sfingomanometre ile değerlendirilebilir [26,42]. MAP (mean arterial pressure) ve SV' nin çarpımı eksternal iş için yeterince doğru bir hesaplama çıkarır (şekil 3 d). Basit olmasına rağmen bu yaklaşımın bazı yanlışlıklarından bahsedilmesi gerekir. İlk olarak, orginal basınç volüm loopunu, dikdörtgen olarak gösterilir, diyastolik doluş fazının eğri altında kalan alanı içerdiğinden dolayı olduğundan fazla hesaplamaya sonuçlanır. Bu etki özellikle diyastolik disfonksiyonlu hastalarda fazladır (şekil 3 e). Dahası, döngünün sistolik ejeksiyon fazının parabolik şekli göz ardı edilmiştir. Buda fazla veya az hesaplamaya neden olabilir ve bireysel basınç volüm yükünün karakteristiklerine bağlıdır. İkinci olarak valvüler hastalığın eksternal noninvaziv tahminlerini önemli bir şekilde engeller.

Örneğin Aort stenozunda sistolik transvalvüler basınç gradientinden dolayı, sifingomanometreyle ölçülmüş olan LVESP, olduğundan az ölçümle sonuçlanır. Ekokardiyografiden elde edilen transvalvüler basınç gradientinin hesaplanması, bu hatayı düzeltir [26,43].

Daha karmaşığı, MY' nin yaptığı uyumsuzluktur. Sistolde sol atrium ve aorta giren kanın iki yönlü akışı, isovolümetrik kontraksiyon fazını kısaltır. SV' nin herhangi bir değeri için, düşük basınçlı atrium içine kanın regürjitasyonu external work belirgin bir şekilde azaltılır. Fakat noninvaziv değerlendirmeye, büyük miktarda regürjitan volümle orantılı olarak external work olduğundan fazla ölçülmüş olacaktır (şekil 3 f). Bu problem, ekokardiyografik ve MRI' dan elde edilen aortik flow ölçümleriyle belirlenen forward SV' nin total yerine kullanılmasıyla kısmen çözülmüş olacaktır. Ama, forward strok workün hesaplanması, hastalarda olan strok workü doğru bir şekilde temsil etmeyebilir. Eksternal workün noninvaziv değerlendirilmesinde, mitral regürjitasyon önemli bir hata kaynağı olarak kalır [26].

C. Mekanik verim

Eksternal work ve mVO_2 nin noninvaziv değerlendirilmesinin kombinasyonu, aşağıda verilen formüle göre mekanik verimin değerlendirilmesine izin verir.

$$\text{Verim} = \text{MAP} \cdot \text{SV} \cdot \text{HR} \cdot 1.33 \cdot 10^{-4} / mVO_2 \cdot \text{LVM} \cdot 20$$

HR: kalp hızı,

LVM: sol ventriküler kitledir (grams).

Bu formülde mVO_2 , tam bir şekilde ifade edilmiştir. Fakat oksidatif metabolizmanın noninvaziv ölçümü için en yaygın kullanılan metod [^{14}C]asetatın ekponansiyal curve fitting procedürüdür ve bu da bize mVO_2 ölçüm için bir indeks verir [26]. Beanlands ve arkadaşları work metabolik indeks (WMI) adı verilen alternative bir indeks tanımlamışlardır [44].

$$\text{WMI} = \text{SBP} \cdot \text{SVI} \cdot \text{HR} / \text{clearance rate of } [^{14}C]\text{acetate (mmhg.ml.m}^{-2}\text{)}$$

SBP: sistolik kan basıncı

SVI: strok volüm indexi

Bu eşitlik, esasen Bing ve arkadaşları tarafından tanımlanan dakika iş-oksijen

tüketimi arasındaki ilişkinin bir modifikasyonudur [28].

Kısacası; sistemin mekanikal verimi, iş ile enerji tüketimi arasındaki orandır. Miyocardial mekanik verim hesaplanması için 2 faktöre ihtiyaç vardır. İş ve enerji tüketimi. Ekternal miyokardial work, strok work gibi hesaplanabilir .

$SW=BP_s \times SV \times 0,014$ tür. Buradaki SV ekokardiyografik strok volümdür. BP_s sistolik kan basıncıdır. Ekokardiyografik muayenenin sonunda sfingomanometre ile alınır. 0,014 ile çarpılarak mmHg \times cm³ ten gram metreye çevrilmiştir.

mVO₂'nin ölçülmesi için bir çok noninvaziv metod olmasına rağmen bunun en basitleştirilmiş formülü Hellerstein ve Wenger tarafından tanımlanmış olan "double product" olarak adlandırılan BP ve HR çarpımıyla elde edilen çift çarpım yöntemidir [45]. DP, mVO₂ ile yüksek korelasyon göstermektedir ve bir çok çalışmada kullanılmış tır. mVO₂ hesaplaması için geliştirilen formül aşağıdaki gibidir.

$$mVO_2 = (DP \times 0.0014) - 6.3$$

Formülde DP, sistolik kan basıncı ve kalp hızının birbiri ile çarpılması sonucu elde edilen çift çarpımı (Double Product) göstermektedir.

Bir başka ifadeyle;

$$MVO_2 \approx DP = BP_s \times HR \text{ ' dir.}$$

bu formüle göre miyokardial verim ;

$$ME = SW / DP = SBP \times SV / HR \times SBP = SV / HR \text{ olur.}$$

HR, aşağıdaki formüldeki gibi kardiyak siklus süresince saniye olarak ifade edilebilir.

$$CC = HR / 60 \text{ [45].}$$

3.3 MY' de miyokardiyal verim değerlendirilmesi:

ME, sağlıklı erişkinlerde, koroner arter hasatlığında, LV hipertorfisi, miyokardiyal dissenkroni , dilate kardiyomiyopati gibi kalp yetersizliğinin farklı formlarını ve tedaviye cevabını değerlendirmek için araştırmacılar tarafından geniş bir şekilde çalışılmıştır. Fakat MY ile ilgili çalışmalar sınırlıdır. MY 'de miyokardiyal verim ölçümleri genellikle hayvan deneylerinde invaziv ölçüm yöntemleriyle

değerlendirilmiştir. René ve ark.[50] tarafından anestezi altındaki köpekler üzerinde akut, hafif, orta ve şiddetli MY yaratılarak mitral yetersizliğin ortama kan basıncı, kardiyak output, koroner kan akımı ve miyokardın oksijen tüketimi üzerine etkilerinin incelediği çalışmada miyokardiyal oksijen tüketimi koroner sinüs kan akımı ve a-v oksijen farkı üzerinden invaziv olarak gerçekleştirilmiş olup, tüm mitral yeterlilik formlarında ve mitral yetersizlik devam ettiği sürece oksijen tüketiminde artış saptanmıştır ve yetmezlik şiddetinin artırılmasına miyokardın oksijen tüketiminde artış gösterilmiştir. Miyokardın oksijen tüketimindeki bu artışlar aort içine atılan kan miktarı değişmediğinde ve esasen azalmaktayken, LV enerjisi harcamasının önemli miktarından sol atriyum içine kan regürjitasyonunun sorumlu olduğu ve mitral yetersizliğin sol ventrikülün veriminde bir azalmayı indüklediği şeklinde yorumlanmıştır. Yine Yun KL. ve ark.[51] yaptığı bir başka çalışmada dilate köpek kalbinde akut ve kronik MY yaratılarak de sol ventrikül mekanikleri ve enerjistikleri karşılaştırılmış miyokardiyum içine enjekte edilen radyopak talyum markerlarıyla biplan sineforoskopik görüntülerden sol ventrikül volümleri elde edilerek, miyokardiyal iş ve verimde düşüş saptanmıştır. Bununla birlikte MY de yapılan noninvaziv çalışmaların çoğu şiddetli olmayan MY hastalarında yapılmıştır. Fakat Benjamin J.W. Clow ve ark.[52] tarafından, noniskemik, ileri MR' li hastalarda, veWMI indeksiyle, forward WMI' ya ek olarak rWMI(regürjitan WMI) da hesaplanarak, mitral kapak cerrahisinin miyokardiyal enerjistikler üzerine etkisi incelenmiş ve cerrahi sonrası Forward ME de önemli iyileşme saptanmış. Bu LV volümlerinde iyileşme ile cerrahinin forward SV' yi artırdığını gösteren diğer çalışmaları doğrulamıştır ve cerrahinin oksidatif metabolizma üzerinde bozucu etkilerinin olmadığını ortaya konmuştur.

3.4 Miyokardiyal verimin ekokardiyografik ölçümü

mVO₂ değerlendirilmesinde kullanılan yukarıdaki yöntemlerin gerek invaziv oluşları gerekse c11 asetat turnoverını temel alan mVO₂' nin semikantitatif değerlendirmesini sağlayan PET yöntemi gibi maliyeti yüksek yöntemler oluşu günlük pratikte mVO₂ hesaplanmasına olanak vermez ve kullanımlarını sınırlandırır. Ayrıca bu yöntemler sol ventrikül kitle değerlendirmesi, forward strok volüm, regürjitan volüm hesaplamada ekokardiyografi veya MRI gibi bir yöntemle bağımlıdır. bu açıdan ekokardiyografi günlük hayatta daha kolay kullanılabilir, pratik, basit hesaplamalar gerektiren, her hastaya uygulanabilir ve tekrarlanabilir özellikte bir yöntem olarak

karşımıza çıkar. Ekokardiyografik olarak verim değerlendirmesi oldukça basittir. Parasternal uzun eksenden M-mod görüntüleme vasıtası ile elde edilen sol ventrikül çapları ve duvar kalınlıkları, Deveraux formülü (Eq1) vasıtasıyla LVM hesaplamasına ve apikal beş boşluk görüntüde, aort kapak orijini hizasından PW Doppler vasıtasıyla sol ventrikül çıkış yolu akımı kaydedilerek, ileri akımın taranması ile elde edilen hız-zaman integrali ,sol ventrikül çıkış yolu alanı ile çarpılarak, SV hesaplamasına (Eq2) olanak sağlar. Bu değer total SV değerini değil forward SV değerini yansıtır ve ekokardiyografik olarak MY' de büyük miktarda kanın regürjitasyonundan doğan eksternal için olduğundan fazla ölçülmesindeki hata payını ortadan kaldırır. Ek olarak verim hesaplaması için sol ventrikül sistol sonu basıncının bilinmesi gerekmektedir. LVESP, brakial arterin ortalama-arteriyel basıncıyla bağlantılıdır ve basit bir sfingomanometre ile değerlendirilebilir [26,42]. MAP (mean arterial pressure) ve SV' nin çarpımı external iş değeri için yeterince doğru bir değer verir. Aslında ME hesaplamasında asıl kısıtlılık doğuran parametre mVO_2 değeridir.daha önce belirtilmiş olan bir çok noninvaziv metodun kullanımındaki kısıtlılık nedeniyle mVO_2 ölçümü için , ölçüm kolaylığı açısından, "double product" olarak adlandırılan Hellerstein ve Wenger tarafından önerilmiş olan sistolik kan basıncı ve kalp hızının birbiri ile çarpılması sonucu elde edilen çift çarpımı denklemi kullanılabilir. Ekokardiyografik olarak ME hesaplanması (Eq3), MY' nin doğal seyrinden kaynaklanan kısıtlılıklarına rağmen, günlük pratikte uygulanabilecek kolaylıkta bir ME hesaplamasına olanak sağladığından ve ek maliyet getirmediğinden avantajı büyüktür..

$$\text{Eq1) Devereux formülü= } LVM= 1.04 \times [(LVID+PWT+IVST)^3 - LVID^3] \times 0.8 + 0.6$$

LVID: LV iç çapı

PWT: posterior duvar kalınlığı

IVST: interventriküler duvar kalınlığıdır.1.04,miyokardiyumun özgül ağırlığıdır ve 0.8 düzeltme faktörüdür.

$$\text{Eq2) LVOT atım hacmi} = \text{LVOT çapının karesi}(d^2) \times \text{LVOT TVI} \times 0,785$$

$$\text{Eq2) Verim} = \frac{\text{Atım Hacmi} \times \text{Kalp Hızı} \times \text{Ortalama Kan Basıncı} \times 0,000133}{mVO_2 \times \text{Sol Ventrikül Kitlesi} \times 20}$$

4. MATERYAL VE METODLAR

4.1 Hasta populasyonu

Bu çalışma için ekokardiyografi laboratuvarına başvuruda bulunan ve mitral yetersizliği olan bireyler ileriye dönük olarak tarandı. Mitral yetersizliği olan bireyler arasında, vena kontrakta çapı 0,6 cm'in üzerinde olan vakalar yetersizlik miktarı ileri olarak kabul edilerek dışlanma kriterleri varlığı açısından değerlendirildiler. Herhangi bir sebeple ejeksiyon fraksiyonu 60%'ın altında olan bireyler, sol ventrikül duvarlarının herhangi birinde hareket kusuru olan bireyler, akut mitral yetersizliği olanlar, kardiyomiopati veya benzer bir patoloji nedeni ile sol ventriküler sistolik ve diyastolik fonksiyonlarında bozukluk mevcut olan bireyler, atriyal fibrilasyonu veya başka sürekli aritmisi olanlar ve onsekiz yaş altı vakalar çalışma dışında tutuldular. Çalışmaya dahil edilme kriterini karşılayan ve dışlanma kriterlerinden herhangi birinin mevcut olmadığı toplam 30 ardışık mitral yetersizliği hastası çalışma grubu olarak dahil edildi. Herhangi bir sebepten dolayı ekokardiyografi laboratuvarına başvuran ve inceleme sonucu ekokardiyografik patoloji saptanmayan 30 birey çalışmaya kontrol grubu olarak dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilen bireylerden ekokardiyografik değerlendirme öncesinde yaş, cinsiyet, boy, kilo gibi demografik veriler ve mevcut diğer hastalıklar ve kardiyovasküler ilaç kullanımı konularında bilgi toplandı. Çalışmaya katılan bütün katılımcıların; aydınlatılmış onamları katılım öncesinde alındı. Çalışma, kurumsal etik kurul tarafından onaylandı.

4.2 Ekokardiyografik Değerlendirme

Ekokardiyografik değerlendirme için, phased-array teknoloji bir proba sahip olan Vivid 3 (GE Healthcare Systems, Piscataway, New Jersey, USA) ekokardiyografi platformu kullanıldı. Bütün incelemeler, ekokardiyografi konusunda deneyimli bir

uzmanın gözetiminde yapıldı. Ölçümlere başlamadan önce, 2D kazanç ve renkli Doppler kazanç ayarları önerilen biçimde ayarlandı. Sol ventrikül çapları ve duvar kalınlıkları, parasternal uzun eksenden M-mod görüntüleme vasıtası ile elde edildi. Bu veriler kullanılarak, Deveraux formülü vasıtasıyla sol ventrikül kütlesi hesaplandı. Sol atriyal hacim ölçümü için; parasternal uzun eksenden anteroposteriyor çap, apikal dört boşluk görüntüden alınan mediolateral ve apikobazal çaplar ölçülerek birbirleri ile ve 0.523 ile çarpıldı. Parasternal dört boşluk görüntüde, iki boyutlu ekokardiyografi ile aort kapak orijinleri hizasından sol ventrikül çıkış yolu çapı ölçülerek sol ventrikül çıkış yolu alanı hesaplandı. Apikal dört boşluk renkli Doppler görüntüde mitral yetersizlik akımı görüntüledikten sonra, durağan görüntülerde akımın kapağın atriyal tarafındaki en dar bölgesi saptanarak vena kontrakta ölçümü yapıldı. Apikal dört boşluk ve apikal iki boşluk görüntülerden sol ventrikül diyastol sonu ve sistol sonu alanları taranarak, alan hacim yöntemi ile sol ventrikül diyastol sonu ve sol ventrikül sistol sonu hacimleri ile ejeksiyon fraksiyonu hesaplandı. Apikal beş boşluk görüntüde, aort kapak orijini hizasından PW Doppler vasıtasıyla sol ventrikül çıkış yolu akımı kaydedilerek, ileri akımın taranması ile hız-zaman integrali elde edildi. Elde edilen hız zaman integrali, sol ventrikül çıkış yolu alanı ile çarpılarak sol ventrikül atım hacmi hesaplandı.

4.3 Kan Basıncı ve Kalp Hızının Ölçümü

Kan basıncı ölçümü, ekokardiyografik incelemeye başlamadan hemen önce, oturur vaziyette beş dakikalık dinlenmeyi takiben bir aneroid manometre kullanılarak ölçüldü. Tansiyon ölçümü için standart genişlikte bir kaf kullanıldı. Kalp hızı ölçümü, ekokardiyografik incelemeye başlamadan hemen önce, katılımcı supin vaziyette bir dakika dinlendikten sonra prekordiyal alandan stetoskop vasıtasıyla bir dakika boyunca kalp seslerinin sayılması ile ölçüldü.

4.4 Miyokardiyal Verimin Hesaplanması

Miyokardiyum verimi (ME), eksternal işin miyokardiyal enerji harcamasına bölünmesi ile elde edildi (Eq 1)

$$(Eq 1) \quad \text{Verim} = \frac{\text{Atım Hacmi} \times \text{Kalp Hızı} \times \text{Ortalama Kan Basıncı} \times 0,000133}{\text{mVO}_2 \times \text{Sol Ventrikül Kütlesi} \times 20}$$

Formuldeki mVO₂'nin hesap edilebilmesi için Hellerstein ve Wenger tarafından önerilmiş olan denklem kullanıldı (Eq 2):

$$(Eq 2) \quad \text{mVO}_2 = (\text{DP} \times 0.0014) - 6.3$$

Formülde DP, sistolik kan basıncı ve kalp hızının birbiri ile çarpılması sonucu elde edilen çift çarpımı (Double Product) göstermektedir. Bu formül sonucu elde edilen mVO₂ değeri 100 g miyokard başına düşen miyokardiyal oksijen tüketimi olduğu için, bulunan değer yeniden 100'e bölünerek gram miyokard başına düşen mVO₂ hesaplanmıştır.

4.5 İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz, SPSS for Windows 16.0 programı (International Business Machines, New Orchard Road, Armonk, New York, USA) vasıtası ile yapıldı. Devamlı değişkenler ortalama +/- SD biçiminde, kategorik değişkenler yüzde olarak ifade edildi. Devamlı değişkenler için normal dağılım histogram ve tek yönlü Kolmogorov - Smirnov testi ile, varyansların eşitliği Levene testi ile değerlendirildi. Bağımsız değişkenler için yapılan gruplararası değerlendirmelerde Student's T test kullanıldı. Gruplar arasında kategorik değişkenler arasındaki farklar ki-kare testi ve Fisher's exact testi ile araştırıldı. Tüm sonuçlar için p değeri olduğu gibi verildi. P değerinin 0.05'in altında bulunduğu durumlarda, gruplar arası farklar anlamlı kabul edildi.

5. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen vakaların demografik ve klinik özellikleri tablo 1'de verilmiştir. Katılımcılar arasında cinsiyet, ağırlık, boy ve diyastolik kan basıncı açısından anlamlı fark bulunmamış iken yaş, sistolik kan basıncı ve kalp hızı anlamlı derecede farklıydı (Tablo 1). Mitral yetersizliği olan grupta sistemik hipertansiyon, hiperlipidemi, beta bloker kullanımı ve ace inhibitörü kullanımı kontrol grubuna göre anlamlı derecede farklı iken, diğer parametrelerde anlamlı fark izlenmedi (Tablo 6). Sol atriyal volüm, sol ventrikül sistol sonu ve diyastol sonu hacmi, sol ventrikül kitlesi ve miyokardiyal oksijen tüketimi mitral yetersizliği grubunda anlamlı düzeyde fazla iken, kontraktileteyi yansıtan sistolik mitral anüler velosite, atım hacmi, atım işi ve ejeksiyon fraksiyonu gibi parametrelerde anlamlı bir fark bulunamadı (Tablo 7). Miyokardiyal verim, mitral yetersizliği olan grupta (0.24 ± 0.11) kontrol grubuna göre (0.44 ± 0.12) anlamlı düzeyde düşük bulundu ($p < 0.001$).

Parametre	Kontrol Grubu (n=30)	Çalışma Grubu (n=30)	p değeri
Demografik Veriler			
Yaş (yıl)	35.00 ± 0.22	43.03 ± 14.64	0.01
Cinsiyet (% Bayan)	63.3	63.3	1
Boy (cm)	167.63 ± 8.46	163.80 ± 10.39	0.12
Ağırlık (kg)	70.43 ± 12.89	68.80 ± 11.26	0.60
Medikal Öykü ve Kullanılan İlaçlar			
Hipertansiyon (%)	0	36.6	<0.001
Diyabet (%)	0	13	0.112
Hiperlipidemi (%)	0	23	<0.05
KOAH (%)	0	3	1
Koroner Arter Hastalığı (%)	0	10	0.23
Kronik Böbrek Hastalığı (%)	0	3	1
ACE inhibitörü kullanımı (%)	0	33.3	<0.001
ARB kullanımı (%)	0	0	1
Beta bloker kullanımı (%)	0	46.6	<0.001
Diüretik kullanımı (%)	0	6.6	0.49
Digoksin kullanımı (%)	0	0	1
Kalsiyum kanal blokeri kullanımı (%)	0	0	1
Diğer Ölçümler			
Sistolik kan basıncı (mmHg)	121.20 ± 10.03	131.80 ± 20.12	<0.05
Diastolik kan basıncı (mmHg)	75.63 ± 10.04	75.03 ± 12.18	0.84
Kalp tepe atımı (vuru/dakika)	76.97 ± 7.72	86.37 ± 23.02	<0.05

Tablo 6. Çalışma katılımcılarının demografik ve klinik verileri. Devamlı değişkenler ortalama ± SD olarak, kategorik değişkenler yüzde olarak verilmiştir. KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı; ACE: Anjiyotensin dönüştürücü enzim; ARB: Anjiyotensin reseptör blokeri.

Parametre	Kontrol Grubu (n=30)	Çalışma Grubu (n=30)	p değeri
Sol ventrikül diyastol sonu hacmi (cm ³)	83.73 ± 18.09	120.47 ± 37.58	<0.001
Sol ventrikül sistol sonu hacmi (cm ³)	28.32 ± 9.17	45.64 ± 17.31	<0.001
Ejeksiyon fraksiyonu (%)	68.73 ± 7.02	66.03 ± 4.70	0.08
Sol atriyum hacmi (cm ³)	17.46 ± 4.20	60.10 ± 21.24	<0.001
Sol ventrikül kütlesi (g)	124.78 ± 46.47	190.46 ± 61.92	<0.001
İleri atım hacmi (ml)	71.66 ± 12.75	66.65 ± 16.26	0.78
İleri atım işi (j)	1.16 ± 0.23	1.18 ± 0.11	0.285
Sistolik Mitral Anüler Velosite (cm/s)	7.89 ± 1.06	7.92 ± 1.76	0.94
Sol ventrikül pompa verimi (%)	24 ± 11	44 ± 12	<0.001

Tablo 7. Çalışma katılımcılarının ekokardiyografik verileri ve sol ventrikül pompa verimi. Değerler ortalama ± SD olarak verilmiştir.

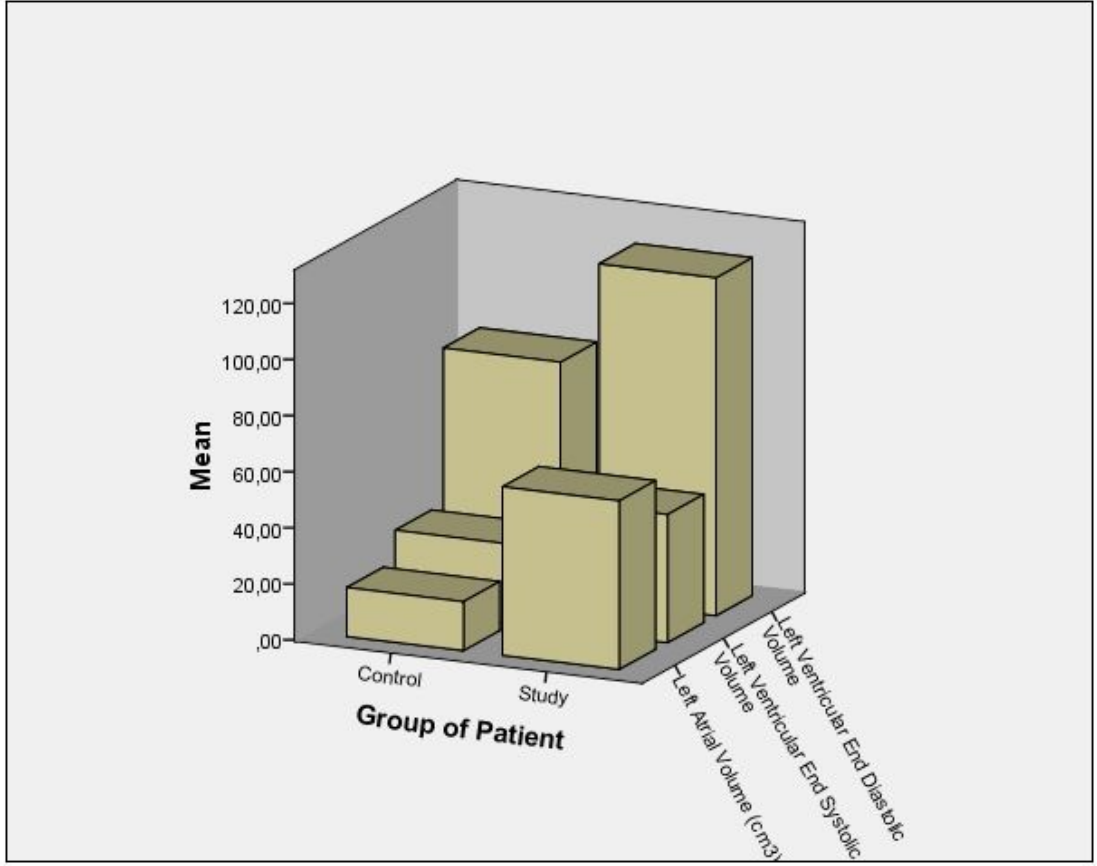


Fig 1. Sol atriyum hacmi, sol ventrikül sistol sonu hacmi ve sol ventrikül diyastol sonu hacmini gösteren bar grafiği. Her üçü de mitral yetersizliği grubunda anlamlı derecede fazladır.

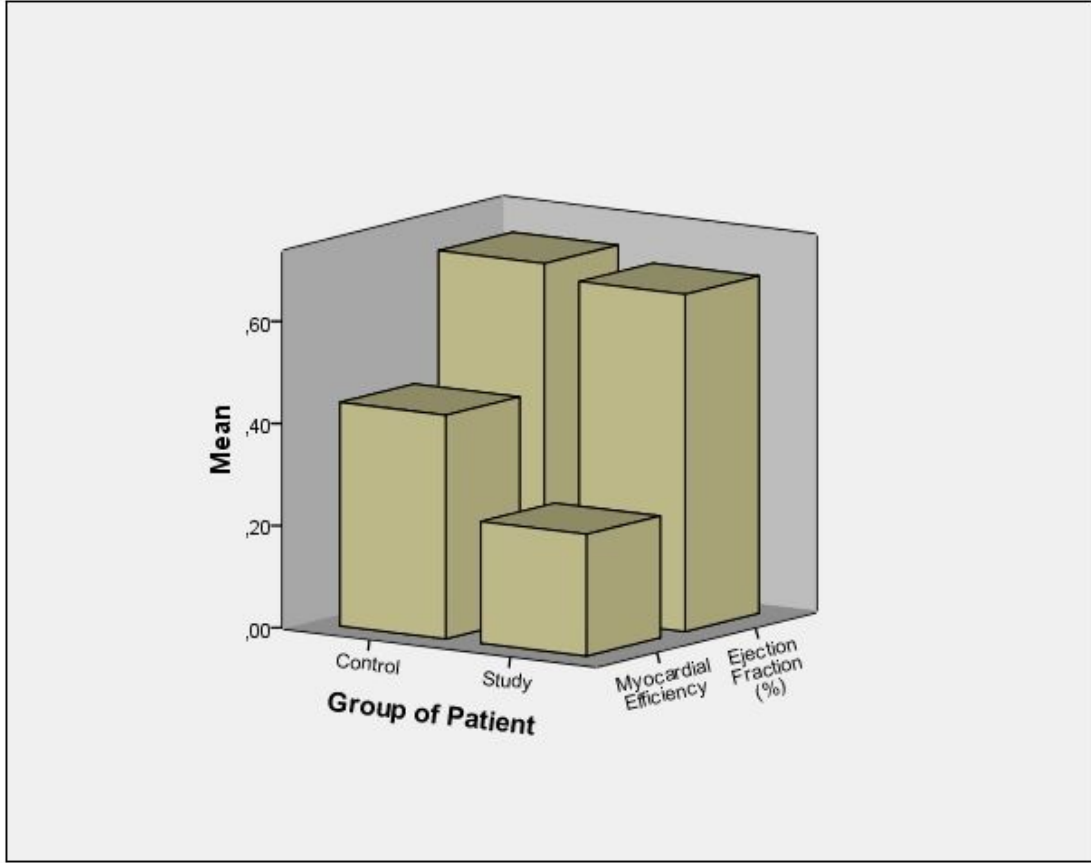


Fig 2. Gruplar arası ejeksiyon fraksiyonu ve sol ventrikül pompa verimini gösteren bar grafiği. Ejeksiyon fraksiyonu gruplar arasında anlamlı fark göstermediği halde miyokard verimi kontrol grubunda anlamlı derecede fazladır.

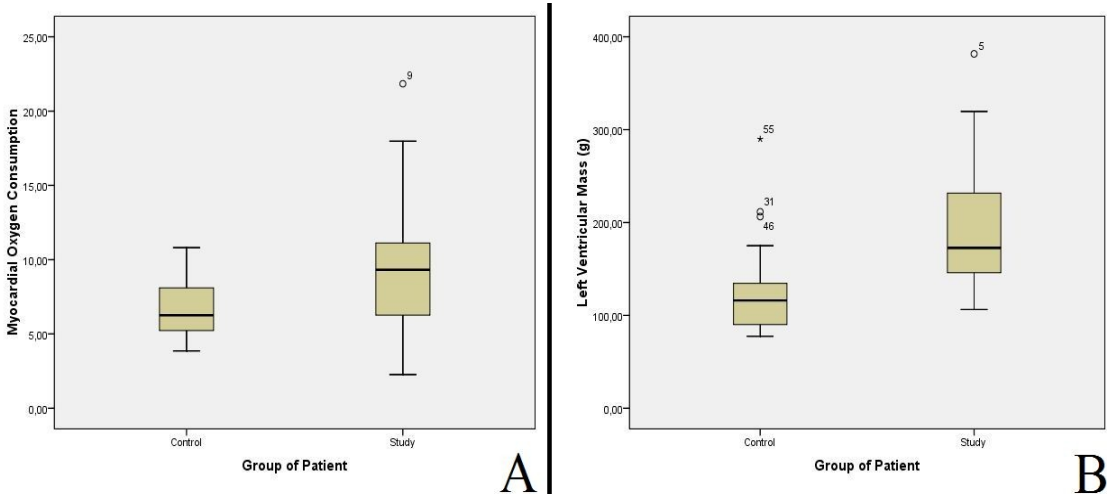


Fig 3. Miyokard enerji tüketiminin hesaplanmasında kullanılan miyokard oksijen tüketimi (A) ve sol ventrikül kütesini (B) her iki grupta gösteren kutu grafikleri. Hem miyokardiyal oksijen tüketimi, hem de sol ventrikül kütesi mitral yetersizliği grubunda

anlamalı derecede fazladır.

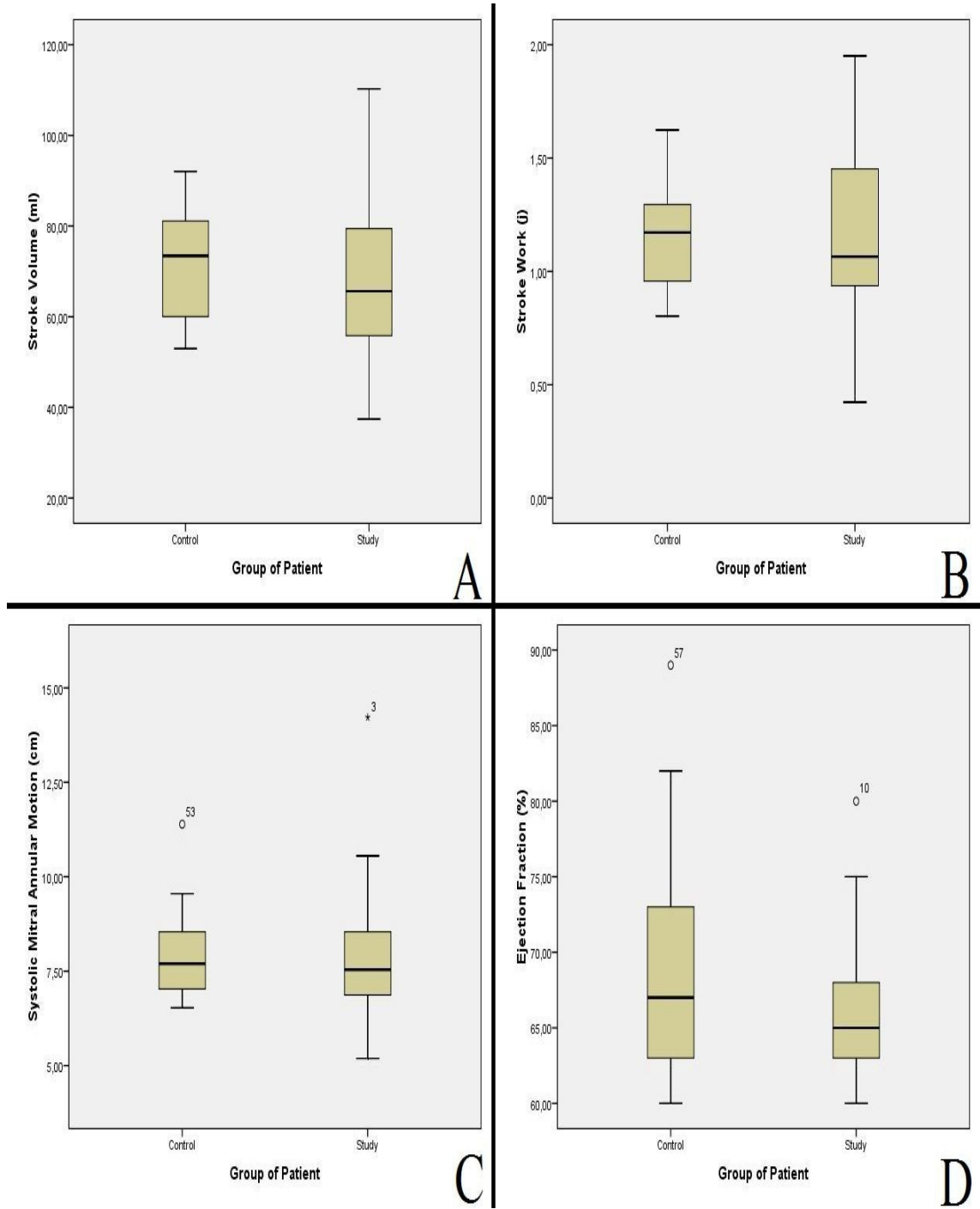


Fig 4. Kontraktıl fonksiyonları yansıtan ekokardiyografik parametreleri her iki grupta gösteren kutu grafikleri. (A) Stroke volume; (B) Stroke work; (C) Mitral anülüsün sistolik velositesi; (D) Ejeksiyon fraksiyonu. Tüm parametreler iki grup arasında benzerdir.

6. TARTIŞMA

6.1 Tartışma

Bu çalışmamızda, asemptomatik ileri mitral yetersizliği olan ancak ejeksiyon fraksiyonu korunmuş hastalarda sol ventrikülün mekanoenerjetik verimi araştırılmıştır. Çalışma sonucu elde ettiğimiz veriler, ileri mitral yetersizliği olan bireylerde ejeksiyon fraksiyonu korunmuş olsa dahi sol ventrikül pompa veriminin sağlıklı bireylere göre anlamlı olarak (0.24 ± 0.11 ve 0.44 ± 0.12 ; $p < 0.001$) azaldığını ortaya koymaktadır.

Asemptomatik ileri MY' nin ciddiyetinin belirlenmesi, prognoz, mitral kapak girişimleri ve optimal cerrahi zamanlamasının açısından büyük önem taşımaktadır. MY' nin değerlendirilmesinde pratikte en sık kullanılan yöntem 2 boyutlu ekokardiyografi olmakla birlikte, seçilmiş hasta gruplarında 3 boyutlu ekokardiyografi ve MRI ile de kantitatif ölçümler yapmak mümkündür. İki boyutlu ekokardiyografi ile mitral yetersizliğin hemodinamik önemi, CW doppler ile değerlendirilen jet yoğunluğu, pulmoner akım paterni, sol atriyum ve ventrikül hacimleri, pulmoner arter basıncı, PISA büyüklüğü, sol atriya jet penetrasyonunu içeren birkaç yöntemin bir arada kullanılmasıyla yarı kantitatif bir MY indeksi ile değerlendirilebilir [15]. Fakat bu rutin kullanım için pratik değildir ve bir çok parametrenin birlikte kullanımındaki ihtiyacı göstermektedir. 2010 EAE' nin kapak yetersizliklerinin değerlendirilmesi klavuzunda ileri MY' nin derecelendirilmesi için önerilen ölçümler arasında, VK genişliği, PISA, RV, RF, EROA, Mitral-Aort TVI oranı, pulmoner venlerde sistolik geri akım parametreleri bulunur. PISA, RV, RF, EROA ölçümleri, devamlılık denklemi ve PISA yöntemleri kullanılarak kantitatif olarak hesaplanır. Bu ölçümler basit, güvenilir, ve tekrarlanabilir parametrelerdir [15]. Zaman alıcı olması en büyük kısıtlılığını oluşturmasına rağmen, MY derecesi en iyi kantitatif ölçümlerle ifade edilebilir.

Ayrıca asemptomatik ileri MY hastalarında miyokarda meydana gelen gizli kontraktil disfonksiyonun sol ventrikülden yapısal ve fonksiyonel değişiklik meydana gelmeden anlaşılması ve sol ventrikül çap ile EF değerlerindeki değişikliklerin saptanması, tedavi seçimi ve takipte önemli rol oynamaktadır. 2007 ESC kapak hastalıkları tedavi klavuzu, ileri MR' de önemli semptomların varlığında, LV disfonksiyon göstergeleri olan EF' nin %60' ın altına inmesi, sistol sonu çapının 4,5 mm (ACC/AHA 2006 kapak hastalıkları tedavi klavuzunda 4 mm) üzerine çıkması durumunda veya semptomların ve LV disfonksiyonunun yokluğunda, yeni gelişen AF ve pulmoner arter basıncının istirahatte 50 mmhg, egzersizde 60 mmhg' nin üzerine

çıkması durumunda cerrahi sınıf 1 endikasyon olarak önerir. Fakat LV fonksiyoları korunmuş, dayanıklı bir onarım yapabilme olasılığı yüksek ve cerrahi girişim riski düşük olan asemptomatik hastalarda cerrahi sınıf 2b ve kanıt düzeyi b (ACC/AHA 2006 kapak hastalıkları tedavi klavuzunda 2a kanıt düzeyi b) olarak tavsiye eder. Bu açıdan asemptomatik hastaların optimal cerrahi zamanlamasının tartışmalı olduğu aşikardır. Yapılan çalışmalarda, LV EF' nin %60' ın altına inmesi ve artmış sistol sonu çap ve hacmi (diastol sonundan daha fazla yükten bağımsızdır) postoperatif dönemde bozuk sağ kalım ve LV disfonksiyonu olasılığındaki artışın belirleyicileri [48] olarak bulunmuşsa da burada önemli olan gizli kontraktıl disfonksiyonun tesbiti ve geri dönüşümsüz hale gelmeden önce saptanmasıdır. Ciddi semptomlar gelişene kadar gözleyerek bekleme ciddi sol ventrikül disfonksiyonu ve kötü prognoz için risk taşır [48]. Bu sebeple cerrahinin optimal zamanlamasında EF ve sol ventriül çaplarının yetersizliği, hastaların prognozu açısından LV de meydana gelebilecek değişikliklerin daha önce tesbitini zorunlu kılmaktadır. Lee ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada asemptomatik orta-şiddetli ve şiddetli MR' li hastalarda istirahat halinde EF normal olsa bile stres ekokardiyografi ile kontraktıl rezervin bozulabildiği ve kontraktıl rezervi bozulmuş hastaların medikal takip altında izleminde zaman içinde EF değerlerinde düşme meydana geldiği gösterilmiştir. Kontraktıl rezervin bozulduğu hastalardan mitral kapak cerrahisi uygulananların bir kısmında da cerrahisi sonrası takiplerde EF değerlerinde ki bozulmanın devam ettiği gözlenmiştir [49]. Bu kontraktıl disfonksiyonun geri dönüşümlü yada geçici olduğu noktayı belirleme konusuna dikkat çekicidir. Ayrıca EF nin yapısal LV disfonksiyonunun tam bir göstergesi olmadığı sonucunu doğurur. EF deki düşüşten ve semptomlardan önce meydana gelen gizli kontraktıl disfonksiyonun belirlenmesinde, kardiyak kateterizasyon sırasında elastikiyet ölçümü ciddi MY de en iyi yükten bağımsız ölçüttür. Fakat hesaplanması için bir seri basınç-hacim eğrileri gerektirdiğinden, araştırma laboratuvarları dışında kullanımı sınırlıdır [48]. Ayrıca, olası bir gizli kontraktıl disfonksiyonun, sters ekokardiyografi esnasında kontraktıl rezerv ölçümü ve B tipi natriüretik peptit ve TNF-alfa gibi sitokinlerdeki artışla belirlenmeye çalışıldığı çalışmalar mevcuttur. Bu yaklaşımların dışında miyokardın kasılma durumu incelendiğinde kontraktilitenin, kalp hızı ve gelişen duvar stresiyle birlikte miyokardın oksijen tüketiminin major belirleyicilerinden biri olduğu gözlenir. Şiddetli kapak regürjitasyonun mevcut olduğu durumlarda miyokardial gerim sabit kaldığında miyokardial tüketim önemli bir şekilde artmaz. Nitekim mitral regürjitasyonun başlangıç aşamalarında duvar stresinin azalmış seviyeleri miyokardın

oksijen tüketimini değiştirmeyebilir. Fakat ilerleyen dönemlerde sistolik duvar stresindeki artış ve kontraktil disfonksiyon miyokardın oksijen tüketimini artırır. Bu noktada hesaplanacak miyokardiyal verim değeri, gizli kontraktil disfonksiyonun geri dönebileceği sınırı belirleme açısından önemli bilgiler sağlayabilir. Bu durum çalışmamızda denenen miyokardiyal verim hesaplaması ile paralellik göstermektedir.

Daha önce yapılan çalışmalarda geniş bir şekilde çalışılmış olan miyokardiyal verim kavramı, ilk olarak Bing ve ark. tarafından kalpte oluşan işe yarar enerjinin alınan oksijene oranı [28] başka bir ifadeyle iş ve enerji tüketimi arasındaki oran olarak tanımlanmış ve SV, HR, ortalama arteriyel basınç çarpımının, mVO_2 ve LVM çarpımına bölümü olarak formülize edilmiştir. Hesaplanabilmesi için enerji girişini yanıtın mVO_2 nin ve enerji çıkışını yansıtan external işin bilinmesi gerekmektedir. Miyokardiyal oksijen tüketimi ve üretilen iş çeşitli invaziv ve noninvaziv yöntemlerle hesaplanabilir. Sağ kalp kateterizasyonu vasıtasıyla koroner sinüse girilerek, koroner sinüs kan akımının termodülasyon veya doppler yöntemiyle ölçülmesi ve bunun Fick prensibine dayanarak A-V oksijen saturasyonu farkıyla çarpılmasından elde edilen mVO_2 değerinin [26,33], sol ventrikül içerisine iletken bir kateter konulmasıyla, basınç-volüm döngüsünün oluşturularak elde edilen external iş değerine [26,34] oranlanması sonucu oluşturulan miyokardiyal verim hesaplaması, altın standart olarak kabul edilmiş olmasına rağmen, yöntemin invaziv doğası, test yanlışlıklarına hassas oluşu ve gram doku başına oksidatif metabolizmanın hesaplanabilmesi için sol ventrikül kitlesinin noninvaziv değerlendirilmesini gerektirmesi kullanımını sınırlandırmıştır [26]. Öte yandan noninvaziv olarak yaygın olarak kullanılan yöntemlerden biri, günümüzde [^{14}C]asetatın miyokardiyal turnoverıyla, mVO_2 hesaplamasını esas alan PET yöntemidir. Miyokardın kan havuzundan taşan artefaktlar, mVO_2 nin semikantitatif değerlendirilmesine olanak vermesi, seçilen veri noktaların gözlemcinin değişkenliğine hassas oluşu test sınırlılıklarını oluşturur [26,36,38,39]. mVO_2 nin noninvaziv değerlendirilmesinin aksine eksternal işin noninvaziv değerlendirilmesi basittir. Basınç volüm döngüsünün içindeki alanı hesaplayabilmek için esas olarak yalnızca strok volümün (SV) yani sol ventrikül diyastol sonu (LVEDV) ve sol ventrikül sistol sonu volümlerinin (LVESV) ve sol ventrikül sistol sonu basıncının (LVESP) bilinmesi yeterlidir. Sol ventrikül volümleri, rutinde kullanılan 2 boyutlu ekokardiyografi ile kolayca elde edilebilir [41]. LVESP, brakial arterin ortalama-arteriyel basıncıyla bağlantılıdır ve basit bir sfingomanometre ile değerlendirilebilir [26,42]. MAP (mean arterial pressure) ve SV' nin çarpımı external

iş için yeterince doğru bir hesaplama verir . Basit olmasına rağmen bu yaklaşımın bazı yanlışlıklarından vardır. Basınç volüm döngüsünü, dikdörtgen olarak gösterebildiğinden, diyastolik doluş fazının eğri altında kalan alanının olduğundan fazla hesaplamasına neden olabilir. Bu etki özellikle diyastolik disfonksiyonlu hastalarda fazladır (şekil 1 e) [26].

Miyokardiyal verim ölçümünde özellikle mVO_2 değerlendirilmesinde kullanılan yöntemlerin invaziv oluşu, sol ventrikül kitlesinin noninvaziv olarak değerlendirilmesinde, forward stroke volüm, regürjitan volüm hesaplanmasında MRI veya ekokardiyografik bir yonteme bağımlı oluşu yada [^{14}C]asetat kinetiklerine ihtiyaç göstermesi günlük pratikte uygulanmasını önemli ölçüde sınırlandırır. Bu, günlük hayatta daha kolay kullanılabilir, pratik, basit hesaplamalar gerektiren, her hastaya uygulanabilir ve tekrarlanabilir özellikte bir yöntemi zorunlu kılar. Bu durum göze alındığında, miyokardiyal verim hesaplanması amacıyla en uygun yöntem olarak ekokardiyografik ölçüm yöntemleri ön plana çıkar. Bizimde çalışmamızda kullandığımız ekokardiyografik verim değerlendirmesi oldukça basittir. Parasternal uzun eksenden M-mod görüntüleme vasıtası ile elde edilen sol ventrikül çapları ve duvar kalınlıkları, Deveraux formülü vasıtasıyla LVM hesaplamasına ve apikal beş boşluk görüntüde, aort kapak orijini hizasından PW Doppler vasıtasıyla sol ventrikül çıkış yolu akımı kaydedilerek, ileri akımın taranması ile elde edilen hız-zaman integrali ,sol ventrikül çıkış yolu alanı ile çarpılarak, SV hesaplamasına olanak sağlar. Aslında ME hesaplamasında asıl kısıtlılığı doğuran mVO_2 ölçümüdür. Ölçüm kolaylığı açısından, bir çok noninvaziv metodun kullanımındaki kısıtlılık nedeniyle "double product" olarak adlandırılan Hellerstein ve Wenger tarafından önerilmiş olan sistolik kan basıncı ve kalp hızının birbiri ile çarpılması sonucu elde edilen çift çarpımı denklemi kullanılabilir. Ekokardiyografik olarak ME hesaplanmasında MY' nin doğal seyirinden kaynaklanan kısıtlılıklarına rağmen, günlük pratikte uygulanabilecek kolaylıkta bir ME hesaplamasına olanak sağlaması ve ek maliyet getirmemesi avantajlarını artırmıştır.

Çalışmamızda, asemptomatik ileri mitral yetersizliği olan bireylerde ejeksiyon fraksiyonu korunmuş olsa dahi sol ventrikül pompa veriminin sağlıklı bireylere göre anlamlı olarak (0.24 ± 0.12 ve 0.44 ± 0.12 ; $p < 0.001$) azaldığını saptadık. Çalışmaya dahil edilen hastaların EF% lerinin ve özellikle doku doppler sistolik kontraksiyonu, stroke volüm ve stroke work gibi "sistolik" parametreleri normal olmasına karşın verimin 100%'e yakın azaldığını belirledik. Bu durum, aynı miktarda stroke volüm için gerekli enerji miktarının iki katına çıktığına işaret etmektedir. Ayrıca sistolik fonksiyon

göstergeleri bozulmadan, sol ventrikül disfonksiyonunu gösteren, sol ventrikül kitlesi, sol ventrikül sistol sonu ve diyastol sonu hacmi değerlerinin mitral yetmezliği grubunda anlamlı düzeyde fazla olduğunu ve MY grubunda miyokardiyal oksijen tüketiminin anlamlı düzeyde arttığını belirledik. Miyokardiyal oksijen tüketimi, kontraktilitenin dolaylı bir ölçütü olduğundan, kontraktiliteyi yansıtan sistolik anüler velosite, atım hacmi, atım işi ve EF gibi parametlerde bozulmadan önce ortaya çıkması, gizli kontraktil disfonksiyonun daha erken dönemde belirlenmesinde ve geri dönüşümlü süreçten-geri dönüşümsüz sürece geçiş sınırının tesbitinde yardımcı olacağını düşünmekteyiz. Bu nedenlerle ME hesaplanmasının, klinik pratikte tedaviye yön vermede geç dönem sonuçlar ortaya çıkmadan MY' nin optimal cerrahi zamanlamasının belirlenmesinde faydalı bir parametre olabileceğini öne sürmekteyiz. Ancak bu amaçla daha geniş çalışma gruplarında ve farklı değerlendirme yöntemleriyle kıyaslayıcı başka çalışmalar yapılmasına ihtiyaç vardır.

6.2 Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmada kullanılan yöntem ekokardiyografik parametreler, kan basıncı ve kalp hızının ölçümüne ve bu parametrelerin daha önce tanımlanmış olan formüller vasıtasıyla sol ventrikül miyokardının pompa veriminin hesaplanmasına dayalıdır. Öncesinde bu yöntemin kullanıldığı ve invazif yöntemlerle karşılaştırıldığı bir çalışma mevcut olmadığı için, bu yöntem ile sol ventrikül pompa veriminin kesin olarak hesaplanıp hesaplanamayacağı belirsizdir. Öte yandan, çalışmanın temel amacı pompa veriminin kolay ölçülebilir bir yöntemle ileri MY hastalarında hesaplanması ve normal bireylerle karşılaştırılmasıdır. Her ne kadar yöntemin geçerliliğinin başka çalışmalarla kanıtlanması gerekliyse de, kullandığımız metodolojinin bu çalışmanın amaçları doğrultusunda yeterli olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışma sonucunda, iki grup arasındaki yaş ortalamasının anlamlı derecede farklı olduğu saptanmıştır. Bu durumun esas nedeni, kontrol hastalarının özel bir seçime tabi tutulmayıp ekokardiyografik incelemede tamamen normal bulunan bireylerden seçilmesidir. Ekokardiyografisi normal bireyler yaş olarak genç olma eğilimi

gösterdikleri için, kontrol grubunda yaş ortalaması düşük saptanmıştır. Yaş ve cinsiyet açısından benzer bir kontrol grubu seçilmek suretiyle bu sınırlılık ortadan kaldırılabilir.

Çalışma düzeni gereği, ölçümler tek bir gözlemci tarafından bir seferde alınmıştır. Bu nedenle çalışmamızda gözlemciler arası ve gözlemci içi çeşitlilik hesaplanamamıştır. Ancak, bu çalışma ileri bir klinik araştırmadan ziyade bir pilot çalışma olarak düşünülmelidir. İleride yapılacak benzer çalışmalarla bu sınırlılık ortadan kaldırılabilir.

7. SONUÇ

Çalışmamızda, ekokardiyografik olarak hesaplanan sol ventrikül miyokard veriminin, ejeksiyon fraksiyonu korunmuş ileri MY hastalarında normal bireylere göre anlamlı derecede azalmış olduğu gösterilmiştir. İleri MY hastalarında miyokardın ileri atım hacmi ve stroke work korunmuş olarak bulunmasına rağmen miyokardiyal oksijen tüketiminde ve sol ventrikül kitlesinde anlamlı artış meydana gelmesi, sol ventrikül pompa verimindeki anlamlı azalmanın nedenidir. Bu nedenle, ileri MY hastalarında pompa verimindeki azalma, sol ventrikülde oluşan disfonksiyonun erken bir belirteci olarak düşünülebilir. Ekokardiyografik olarak hesaplanan sol ventrikül pompa veriminin ileri MY hastalarında prognozu belirleme kabiliyetini değerlendirebilmek için bu amaçla düzenlenmiş çalışmalar gerekmektedir.

8. Kaynaklar

- 1.Enriquez- Sarano M,W Akins C,Vahanian A.Mitral Regurgitation. Lancet 2009; 373: 1382-94.
- 2.Rusted IE, Schiefelley CH, Edwards JE: Studies of the mitral valve: I. Anatomic features of the normal mitral valve and associated structures. Circulation 6: 825, 1952.
- 3.Chiecchi MA, Less WM, Thompson R: Functional anatomy of the normal mitral valve. J Thorac Surg 32: 378, 1956.
- 4.Cemil Gürgün. Normal kapağın anatomik ve ekokardiyografik değerlendirilmesi. In: Aytakin S, Özer N, eds. Kapak hastalıklarında ekokardiyografi. İstanbul: Asal matbaacılık.2010: 13-14.
- 5.Patrizio Lancellotti (chair), Luis Moura, Luc A. Pierard, Eustachio Agricola, Bogdan A. Popescu, Christophe Tribouilloy, Andreas Hagendorff,Jean-Luc Monin, Luigi Badano, and Jose L. Zamorano on behalf of the European Association of Echocardiography.European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 2: mitral and tricuspid regurgitation (native valve disease).European Journal of Echocardiography 2010; 11: 307-10
- 6.Kumar N,Kumar M,Duran CM.A revised terminology for recording surgical findings of the mitral valve.J Heart Valve Dis 1995; 4: 70-5
- 7.Gilbert BW,Schatz RA,VonRamm OT,Behar VS,Kisslo JA. Mitral valve prolapse.Two-dimensional echocardiographic and angiographic correlation.Circulation 1976; 54: 716- 23.
- 8.Burch GE,Giles TD.Angle of traction of the papillary muscles in normal and dilated hearts: a theoretical analysis of its importance in mitral valve dynamics. Am Heart J 1972; 84: 141-4.
- 9.T Reynolds.Valvular heart disease.The echocardiographer's pocket reference. Second edition. Arizona Heart Institute. 2000; 2-7.
- 10.Başaran Y, Özben B. Mitral yetersizliği. In: Aytakin S, Özer N, eds. Kapak hastalıklarında ekokardiyografi. İstanbul: Asal matbaacılık. 2010: 101.
- 11.Otto M.C, Bonow O.R. Valvular Heart Disease: Mitral Regurgitation. In: Libby P, Bonow O.R,Mann L.D, Zipes P.D, Braunwald E, eds. Braunwald's Heart Disease. Eighth edition. Philadelphia. Saunders 2008: 1657-1662.
- 12.Bonow O. R, Carabello A. B,Chatterjee K, et.al.ACC/AHA 2006 Guideline 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. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 48: 59-61.

13. Irvine T, Li XK, Sahn DJ, Kenny A. Assessment of mitral regurgitation. *Heart.* 2002; 88 suppl 4: iv 11-9.

14. Zoghbi WA, Enriquez-Sarano M, Foster E, Grayburn PA, Kraft CD, Levine RA, Nihoyannopoulos P, Otto CM, Quinones MA, Rakowski H, Stewart WJ, Waggoner A, Weissman NJ. Recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2003; 16: 777-802.

15. Başaran Y, Özben B. Mitral Yetersizliği. In: Aytakin S, Özer N, eds. *Kapak hastalıklarında ekokardiyografi.* İstanbul: Asal matbaacılık. 2010: 102-112.

16. Enriquez-Sarano M, Dujardin KS, Tribouilloy CM, Seward JB, Yoganathan AP, Bailey KR, Tajik AJ. Determinants of pulmonary venous flow reversal in mitral regurgitation and its usefulness in determining the severity of regurgitation. *Am J Cardiol.* 1999; 83: 535-41.

17. Saide Aytakin, Zeki Özdeyrek. Mitral yetersizliğinin ekokardiyografik değerlendirilmesi. *Türkiye Klinikleri Kardiyoloji.* 2003; 16: 455-466.

18. Miyatake K, İzumi S, Okamoto M, Kinoshita N, Asonuma H, Nakagawa H, Yamamoto K, Takamiya M, Sakakibara H, Nimura Y. Semiquantitative grading of severity of mitral regurgitation by real-time two-dimensional doppler flow imaging technique. *J Am Coll Cardiol.* 1986; 7: 82-8.

19. Grossmann G, Giesler M, Schmidt A, Kochs M, Wieshammer S, Höher M, Felder C, Hombach V. Influence of the mechanism of regurgitation on the quantification of mitral **regurgitation** by the proximal flow convergence method and the jet area method. *Eur Heart J.* 1996; 17: 1256-64.

20. Castello R, Lenzen P, Aguirre F, Labovitz AJ. Quantitation of mitral regurgitation by transesophageal echocardiography with doppler color flow mapping: correlation with cardiac catheterization. *J Am Coll Cardiol.* 1992; 19: 1516-21.

21. Roberts BJ, Grayburn PA. Color flow imaging of the vena contracta in mitral regurgitation: technical considerations. *J Am Soc Echocardiogr.* 2003; 16: 1002-6.

22. Ferske W, Omran H, Manz M, Köhler J, Hagedorff A, Lüderitz B. Color-coded doppler imaging of the vena contracta as a basis for quantification of pure mitral regurgitation. *Am J Cardiol.* 1994; 73 :268-74.

23. Baumgartner H, Schima H, Kühn P. Value and limitations of proximal jet dimensions for the quantitation of valvular regurgitation: an in vitro study using doppler flow

imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 1991; 4(1): 57-66.

24.Utsunomiya T, Ogawa T, Doshi R, Patel D, Quan M, Henry WL, Gardin JM. Doppler color flow "proximal isovelocity surface area" method for estimating volume flow rate : effects of orifice shape and machine factors. *J Am Coll Cardiol.* 1991; 17(5): 1103-11.

25.Oh JK, Seward JB, Tajik AJ. *The Echo Manual.* pp. 218 ,3rd edition. Lippincott Williams &Wilkins, Rochester, 2006.

26.Knaapen P and Germans T; Department of Cardiology,VU University Medical Center,Institute for Cardiovascular Research, Amsterdam, The Netherlands. Myocardial efficiency in heart failure: non invasive imaging. *Heart Metab.* 2008; 39: 14-17.

27.Braunwald E. Control of myocardial oxygen consumption: physiologic and clinical considerations. *Am J Cardiol.* 1971; 27: 416-432.

28.Bing RJ, Hammond M, Handelsman JC, et al.The measurement of coronary blood flow, oxygen consumption, and efficiency of the ventricle in man. *Am Heart J.* 1949; 38: 1-24.

29.Suga H. Ventricular energetics. *Physiol Rev.* 1990; 70: 247-277.

30.Katz AM.Cardiomypathy of overload. A. major determinant of prognosis in congestive heart failure. *N Engl J Med.*1990;322: 100-110.

31.Ingwall JS, Weiss RG.Is the failing heart energy starved? On using chemical energy to support cardiac function. *Circ Res.*2004; 95: 135-145.

32.Eichhom EJ, Bristow MR. Medical therapy can improve the biological properties of the chronically failing heart. A new era in the treatment of heart failure. *Circulation.* 1996; 94: 2285-2296.

33.Fick A. Über die Messung den Blutquantums in der Herzventrikeln. *Sitzungb Phys Med Ges Würzburg.* 1870; 16.

34.Knaapen P, Germans T, Knuuti J, et al. Myocardial energetics and efficiency: current status of the noninvasive approach. *Circulation.* 2007; 15: 918-927.

35.Gibs CL. Cardiac energetics. *Physiol Rev.* 1978; 58: 174-254.

36.Gropler RJ. Noninvasive measurement of myocardial oxygen consumption- can we do better? *J Am Coll Cardiol.*2003; 41: 468-470.

37.Kein LJ, Visser FC, Knaapen P, et al. Carbon 11-asetate as a tracer of myocardial oxygen consumption.*Eur J Nucl Med.* 2001; 28: 651-668.

- 38.**Armbrecht JJ, Buxton DB, Schelbert HR. Validation of [1-11 C] acetate as a tracer for noninvasive assessment of oxidative metabolism with positron emission tomography in normal, ischemic, postischemic, and hyperemic canine myocardium. *Circulation*. 1990; 81: 1594-1605.
- 39.**Schulz R, Kappeler C, Coenen H, Bockish A, Heusch G. Positron emission tomography analysis of (1-11 C) acetate kinetics in short term hibernating myocardium. *Circulation*.1998; 97: 1009-1016.
- 40.**Sun KT, Yeatman LA, Buxton DB, et al. Simultaneous measurement of myocardial oxygen consumption and blood flow using (1-carbon-11) acetate. *Nucl med*. 1998;39: 272- 282.
- 41.**Bellenger NG, Burgess MI, Ray SG, et al. Comparison of the left ventricular ejection fraction and volumes in heart failure by echocardiography, radionuclide ventriculography and cardiovascular magnetic resonance; are they interchangeable? *Eur Heart J*2000; 21:1387-1396.
- 42.**Kelly RP, Ting CT, Yang TM, et al. Effective arterial elastance as index of arterial vascular load in human. *Circulation*.1992;86:513-521.
- 43.**Currie PJ, Seward JB, Reeder GS, et al. Continuous wave doppler echocardiographic assessment of severity of calcific aortic stenosis: a simultaneous doppler-catheter correlative study in 100 adult patients. *Circulation*. 1985; 71: 116-1169.
- 44.**Beanlands RS, Bach DS, Raylman R, et al. Acute effects of dobutamine on myocardial oxygen consumption and cardiac efficiency measured using carbon-11 acetate kinetics in patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 1993; 22: 1389-1398.
- 45.**Simone de G, Chinali M, Galderisi M, Benincasa M, Girfoglio D, Botta I, D'Addeo G and Divitiis de O. Myocardial mechano-energetic efficiency in hypertensive adults. *Journal of hypertension* 2009; 27: 650-655.
- 46.**Eugene Braunwald. Myocardial oxygen consumption: the quest for its determinants and some clinical fallout. *Control of myocardial oxygen consumption: physiologic and clinical considerations*. *J Am Coll. Cardiol*. 1999; 34: 1365-1368.
- 47.**Coleman HN, Sonnenblick EH, Braunwald E. Myocardial oxygen consumption associated with external work. The Fenn effect. *Am J Physiol* .1969; 217: 291-6.
- 48.**Brian P. Griffin, Eric J. Topol. *Manual of Cardiovascular Medicine*. 3rd ed. Philadelphia: Lippicott Williams & Wilkins. 2009: 222-223.

- 49.** Lee R, Haluska B, Leung DY, Case C, Mundy J, Marwick TH. Functional and prognostic implications of left ventricular contractile reserve in patients with asymptomatic severe mitral regurgitation. *Heart*. 2005; 91: 1407-1412.
- 50.** Wégria R, Muelheims G, Jreissaty R, Nakano J. Effect of mitral insufficiency of various degrees on mean arterial blood pressure, coronary blood flow cardiac output and oxygen consumption. *Circulation Research*. 1958; 6: 301-306.
- 51.** Yun KL, Rayhill SC, Nicporuk MA, Fann JI, Derby GC, Daughters GT, Ingels NB Jr, Miller DC. Left ventricular mechanics and energetics in the dilated canine heart: acute versus chronic mitral regurgitation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1992 Jul; 104(1): 26-39.
- 52.** Benjamin J.W. Chow, Joseph G. Abunassar, Kathryn Ascah, Robert deKemp, Jean Dasilva, Thierry Mesana, Rob S. Beanlands and Terrence D. Ruddy. Effect of mitral valve surgery on myocardial energetics in patients with severe mitral regurgitation. *circ cardiovascular imaging* 2010; 3: 308-313.
- 53.** Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, et.al. Guidelines on management of valvular heart disease: the task force on the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology. *Türk kardioloji derneği suppl* 3, 2007: 141.