

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**HAFİF VE ORTA DERECEDE MİTRAL DARLIĞI OLAN
HASTALARDA, İSTİRAHATTE VE EFOR SONRASINDA SOL
ATRİUM VE SOL VENTRİKÜL FONKSİYONLARININ STRAİN
EKOKARDİYOGRAFI İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. İrem Müge AKBULUT
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Cansın TULUNAY KAYA**

**ANKARA
2017**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**HAFİF VE ORTA DERECEDE MİTRAL DARLIĞI OLAN
HASTALARDA, İSTİRAHATTE VE EFOR SONRASINDA SOL
ATRİUM VE SOL VENTRİKÜL FONKSİYONLARININ STRAİN
EKOKARDİYOGRAFI İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. İrem Müge AKBULUT
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

DANIŞMAN

Doç. Dr. Cansın TULUNAY KAYA

**ANKARA
2017**

**ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TEZ SINAVI TUTANAĞI**

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN		
Adı, Soyadı	: Dr. İrem Müge Akbulut	Tarih: 08/ 05/ 2017
Anabilim/Bilim Dalı	: Kardiyoloji ABD	
Tez Danışmanı	: Doç.Dr. Cansın Tulunay Kaya	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Tezin Başlığı : Hafif ve orta derecede mitral darlığı olan hastalarda istirahat ve efor sonrasında sol atrium ve sol ventrikül fonksiyonlarının strain ekokardiyografi ile değerlendirilmesi.	
Tezin Niteliği:	☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi ☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	☐ 1 ☒ 2 ☐ 3

III. KARAR
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak ☒ Kabulüne ☐ Reddine ☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine oy birliği / oy çokluğu ile karar verilmiştir.
IV. AÇIKLAMALAR
Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız

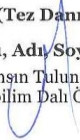
Jüri Başkanı

Unvanı, Adı, Soyadı
Prof.Dr. Çetin Erol
Kardiyoloji Anabilim Bilim Dalı
Başkanı



Jüri Üyesi(Tez Danışmanı)

Unvanı, Adı, Soyadı
Doç.Dr. Cansın Tulunay Kaya
Kardiyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi



Jüri Üyesi

Unvanı, Adı, Soyadı
Prof.Dr. Ahmet Temizhan
Karabük Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kardiyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi



ÖNSÖZ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim süresince desteğini hiç esirgemeyen hocam Prof. Dr. Çetin Erol'a, ekokardiyografiye ilgi duymamı sağlayan ve tez konusunun seçiminden itibaren her aşamada çalışmalarında bana destek olan danışman hocam Doç. Dr. Cansın Tulunay Kaya'ya, hasta toplama ve verilerin elde edilmesi aşamasında ekokardiyografi laboratuvarında destek olan ve yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr. Demet Menekşe Gerede Uludağ'a, tüm bilgi ve deneyimleriyle eğitimime katkıda bulunan, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyeleri tüm hocalarıma teşekkürü bir borç bilirim.

Tez çalışmam süresince başlarını çok ağrıttığım Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Cebeci Ekokardiyografi laboratuvarı teknisyenleri Mehtap Kılıç, Perihan Aydoğanoglu ve Şengül Aydın'a, hasta toplama aşamasındaki destekleri olmadan bu tezi gerçekleştirmemin mümkün olamayacağı Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Cebeci Ekokardiyografi laboratuvarı sekreteri Esra Yurttaş'a teşekkür ederim.

Son olarak, tüm eğitim hayatım boyunca desteklerini benden bir an olsun esirgemeyen ve her zaman yanımda olan sevgili aileme ve uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalıştığım mesai arkadaşlarıma teşekkürü bir borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	ii
İÇİNDEKİLER	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
TABLolar DİZİNİ	vii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Mitral Darlık	3
2.1.1. Tanım ve Etiyoloji.....	3
2.1.2. Patofizyoloji	3
2.1.3. Klinik Bulgular.....	7
2.1.4. Tanı	10
2.1.5. Tedavi.....	15
2.1.6. Mitral Darlıkta Transtorasik Ekokardiyografinin Rolü	19
2.2. Benek Takibi Ekokardiyografi (STE)	25
3. GEREÇ ve YÖNTEM	28
3.1. Hasta Seçimi	28
3.2. Ekokardiyografik Değerlendirme.....	28
3.2.1. Konvansiyonel Ölçümler.....	28
3.2.2. Mitral Kapağın Değerlendirilmesi.....	29
3.2.3. Benek Takibi Ekokardiyografik Değerlendirme	30
3.3. Egzersiz Stres Testi.....	32
3.4. İstatistiksel Analiz.....	32
4. BULGULAR.....	33
4.1. Demografik Özellikler	33
4.2. Hemodinamik Özellikler	34
5. TARTIŞMA.....	39
6. SONUÇLAR.....	44
ÖZET	45
SUMMARY	46
KAYNAKLAR.....	47

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AHA/ACC:	Amerikan Kalp Cemiyeti
AF:	Atrial fibrilasyon
A2:	2. Kalp sesinin aortik bileşeni
AY:	Aort yetmezliği
CW Doppler:	Sürekli akım doppler
EKG:	elektrokardiyografi
ET-1:	Endotelin-1
FS:	Fraksiyonel kısalma
GLS-A4C:	Global longitudinal strain-apikal 4 boşluk
GLS-A2C:	Global longitudinal strain-apikal 2 boşluk
GLS-avg:	Global longitudinal strain-ortalama
GLS-A4C/LA:	Global longitudinal strain-apikal 4 boşluk/sol atrium
GLS-LAX:	Global longitudinal strain-lateral
GLS-A2C/LA:	Global longitudinal strain-apikal 2 boşluk/sol atrium
GLS-avg/LA:	Global longitudinal strain-ortalama/sol atrium
INR:	International normalized ratio
LAI:	Sol atrium çap indeksi
LAVI:	Sol atrium hacim indeksi
MAK:	mitral kapak açılma sesi
MBV:	Mitral balon valvüloplasti
MD:	Mitral darlık
MET:	Metabolik ekivalan
MY:	Mitral yetmezliği
NYHA:	New York Kalp Cemiyeti
P2:	2. Kalp sesinin pulmoner bileşeni
PHT:	Basınç yarılanma zamanı
PW Doppler:	Kesintili doppler
RKH:	romatizmal kalp hastalığı

ROI: İlgilenilen özel alan
S1: 1. Kalp sesi
S2: 2. Kalp sesi
S3: 3. Kalp sesi
S4: 4. Kalp sesi
SEK: Spontan ekokardiyografik kontrast
SPAB: Sistolik pulmoner arter basıncı
STE: Benek takibi ekokardiyografi
SVDSI: Sol ventrikül diyastol sonu çap indeksi
SVSSI: Sol ventrikül sistol sonu çap indeksi
TAPSE: triküspid annuler düzlem sistolik yer değiştirme
TTE: trans-torasik ekokardiyografi
TEE: trans-özofageal ekokardiyografi
TY: Triküspid yetmezliği
VCI: Vena kava inferior

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Mitral Kapak Ön Yaprakçıkta Diyastolik Doming (Kubbeleşme).

Şekil 2. Mitral Kapağın M-mod Ekokardiyografik Görüntüsü.

Şekil 3. Sol Atrium Global Longitudinal Strain Analizi.

Şekil 4. Sol Ventrikül Global Longitudinal Strain Analizi.



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Mitral Darlığın Evreleri.

Tablo 2. Hastaların Bazal Demografik ve Ekokardiyografik Özellikleri.

Tablo 3. Hemodinamik Özelliklerin İstirahat ve Egzersiz Sonrası Değerleri.

Tablo 4. Ritm ile İstirahatte ve Efor Sonrasında Sol Ventrikül ve Sol Atrium Global Longitudinal Strain Değerlerinin İlişkisi.

Tablo 5. Semptom Durumu ile İstirahatte ve Efor Sonrasında Sol Ventrikül ve Sol Atrium Global Longitudinal Strain Değerlerinin İlişkisi.

Tablo 6. Eşlik Eden Mitral Yetmezlik Varlığı ve Şiddeti ile İstirahatte ve Efor Sonrasında Sol Ventrikül ve Sol Atrium Global Longitudinal Strain Değerlerinin İlişkisi.

Tablo 7. Mitral Kapak Alanı ile İstirahatte ve Efor Sonrasında Sol Ventrikül ve Sol Atrium Global Longitudinal Strain Değerlerinin İlişkisi.

Tablo 8. İstirahatteki Mitral Kapak Gradienti ile İstirahatte ve Efor Sonrasında Sol Ventrikül Global Longitudinal Strain Değerlerinin İlişkisi.

Tablo 9. Efor Sonrası Mitral Kapak Gradienti ile Efor Sonrasında Sol Atrium Global Longitudinal Strain Değerlerinin İlişkisi.

1. GİRİŞ

Mitral darlık, mitral kapak aparatındaki yapısal bir bozukluğa bağlı olarak sol ventriküle olan kan akımının mitral kapak düzeyinde kısıtlanmasıyla karakterize bir klinik tablodur. En sık nedeni; romatizmal ateştir. Diğer nadir görülen nedenleri arasında; konjenital mitral darlık, malign karsinoid hastalık, sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit ve mukopolisakkaridozlar yer alır. Günümüzde romatizmal ateş görülme sıklığı azalmakla birlikte, mitral darlık halen önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olmaya devam etmektedir. Tedavi seçenekleri arasında; medikal tedavi, perkütan mitral kommissürotomi ve cerrahi tedavi (kapalı mitral kommissürotomi, açık mitral kommissürotomi, mitral kapak replasmanı) yer alır.

Mitral darlıkta girişimsel tedavi genellikle, klinik olarak belirgin mitral darlığı olan (kapak alanı $<1.5\text{ cm}^2$) ve semptomatik olan hastalarda önerilmektedir. Öte yandan, hafif veya orta düzeyde mitral darlığı olan bazı bireylerde, hastalığın derecesiyle orantısız şiddette semptomlar görülebilmektedir. Güncel kılavuzlar bu hasta grubunda, hemodinamik olarak belirgin mitral darlığın varlığının gösterildiği durumlarda kanıt düzeyi düşük olmakla birlikte girişimsel tedaviyi desteklemektedir.

Mitral darlığın hemodinamik etkilerinin değerlendirilmesinde istirahat ekokardiyografi yetersiz kalabilmektedir. Öte yandan, egzersiz veya farmakolojik protokoller ile gerçekleştirilebilen stres ekokardiyografi, mevcut hasta popülasyonunda, pulmoner arter basınçlarının ve ortalama transmitral gradientin ölçümü vasıtasıyla, hemodinamik açıdan önemli mitral darlığın ortaya konmasında faydalı olmaktadır.

Son yıllarda, 3 boyutlu ekokardiyografi, doku doppler görüntüleme ve ondan elde edilen strain ve strain hızı gibi yeni ekokardiyografik inceleme yöntemlerinin, kapak patolojilerinin hemodinamik etkilerinin değerlendirilmesinde, geleneksel stres

ekokardiyografik inceleme yöntemlerine ilave tanısal ve prognostik bilgi sağlayabileceği üzerinde durulmaktadır.

Bu çalışmadaki amacımız; geleneksel kılavuz bilgilerine göre girişimsel müdahale sınırında olmayan, hafif ve orta derecede mitral darlığı bulunan hastalarda, istirahatte ve egzersiz sonrasında sol atrium ve sol ventrikül fonksiyonlarının strain yöntemi ile değerlendirilmesi ve bu yöntemin hemodinamik olarak belirgin kapak patolojisi olan hastaların ortaya çıkartılmasındaki rolünü araştırmaktır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Mitral Darlık

2.1.1. Tanım ve Etiyoloji

Mitral darlık (MD), mitral kapak yaprakçıklarının kalınlaşması ve hareketsiz hale gelmesine bağlı olarak sol atriumdan sol ventriküle olan kan akımında obstrüksiyonla karakterize bir klinik tablodur. Romatizmal kalp hastalığı (RKH), mitral darlığın en sık sebebidir, diğer nedenler çok nadir görülür (1). Romatizmal mitral darlık, gelişmekte olan ülkelerde önemli bir halk sağlığı sorunudur (2). RKH'ı olan bireylerin yaklaşık %90'ında mitral kapak tutulur (3). Genellikle kadınlarda daha sık görülür (2). Romatizmal mitral darlık, progresif bir hastalıktır. Daha nadir olarak görülen diğer mitral darlık nedenleri arasında;

- Mitral annuler kalsifikasyon: Nadiren hemodinamik olarak önemli MD'ye yol açar, yaşlılarda sık görülür (4).
- Radyasyon-ilişkili kapak hastalığı: Hodgkin lenfoma sonrası hayatta kalan hastalarda giderek artan sıklıkta görülür (5). İzole MD çok nadirdir. Radyasyon tedavisinden 10-20 yıl sonra ortaya çıkar.
- Konjenital nedenler
- Fabry hastalığı, Whipple hastalığı, metiserjid tedavisi, karsinoid kapak hastalığı, mukopolisakkaridozlar, endomyokardiyal fibrosis, sistemik romatizmal hastalıklar (örn; lupus, romatoid artrit,...)

yer alır. Ayırıcı tanıda; atrial miksoma, büyük vejetasyonlar, dejenere stenotik biyoprotez mitral kapak yer alır.

2.1.2. Patofizyoloji

RKH; duyarlı bir konakta, spesifik bakteriyel epitoplara karşı abartılı bir immün yanıtla ilgili olarak ortaya çıkan bir klinik tablodur (6). Kapak yaprakçıklarında aktif enfeksiyon bulgusu yoktur. Yaprakçıklardaki inflamatuvar sürecin, kapak dokusu ve streptokokkal antijenler arasındaki çapraz reaksiyona bağlı olarak ortaya çıktığı

düşünülmektedir. Mitral kapak hastalığı, kapak yaprakçıklarının koaptasyon kısımlarında küçük nodüllerin oluşmasıyla başlar. Zaman içerisinde küspislerde fibrin birikimine ve normal kapak morfolojisinin kaybolmasına bağlı olarak yaprakçıklar giderek kalınlaşır. Kronik romatizmal kalp hastalığı, yıllar içerisinde mitral kapak aparatını etkiler ve romatizmal kapak hastalığı için tanısall olan pek çok patolojik değişikliğe yol açar (7). Bu değişiklikler arasında; yaprakçık kommissürlerinin füzyonu, yaprakçık küspislerinin kalınlaşması, fibrozisi ve kalsifikasyonu, korda tendinea'da kalınlaşma, kısalma ve füzyon yer alır (8).

Hastalığın erken evrelerinde sıklıkla yetmezlik tablosu hakimken, zaman içerisinde simetrik, santral ve oval şekilli bir açıklığa sahip ve yaprakçık uçlarının kommissürlerdeki füzyonuna bağlı diyastolde klasik “doming (kubbeleşme)” hareketinin gözlemlendiği stenotik bir kapak ortaya çıkar.

Romatizmal ateş atağı ile MD klinik tablosunun ortaya çıkma süresi ülkelere göre farklılık gösterebilmektedir. Romatizmal ateş prevalansının yüksek olduğu ülkelerde bu süre birkaç yıl iken, prevalansın nadir olduğu ülkelere 20 yıla kadar uzamaktadır (7). Prevalansın yüksek olduğu bölgelerde progresyonun hızlı olmasının olası sebepleri arasında antibiyotik tedavisinin etkin kullanılmaması ve/veya hastalık etkeni streptokokların artmış virülansı sayılabilir (7).

MD'de meydana gelen hemodinamik değişikliklerden temel olarak; artmış transmitral basınç gradienti sorumludur. Bu gradient; MD ciddiyeti, kardiyak debi, kalp hızı gibi faktörlere bağlıdır. Hafif-orta mitral darlığı olan bireylerde, sol atrium basıncı hafifçe yüksektir. Öte yandan daha ciddi MD vakalarında, istirahatte dahi sol atrium basıncında belirgin artış söz konusudur. Anemi, gebelik ve kalp debisinin arttığı durumlarda ortalama transmitral gradient artar.

Sağlıklı bireylerde mitral kapağın kesitsel alanı 4-6 cm² arasındadır. Olası bir efor dispnesinin MD'ye bağlanabilmesi için mitral kapak alanı <2.5 cm² olmalıdır (9). Kapak alanının ≤ 1 cm² olduğu kritik MD'de ise sol ventriküle yeterli dolumun sağlanması için ciddi bir basınç gradientine ihtiyaç vardır. İzole MD'de, sol ventrikül

sistolik ve diyastolik basınçları genellikle normaldir. Öte yandan darlık şiddetlendikçe, sol ventrikül ön yükündeki azalmaya bağlı olarak atım hacmi ve kardiyak debide azalma meydana gelebilir. Ayrıca, sol atrium basıncındaki kronik yükseklik, atrial remodeling (yeniden şekillenme) tablosuna ve artmış pulmoner venöz, kapiller ve arteriyel basınç ve rezistansa yol açar. Ortaya çıkan bu sol atrial remodeling; trombüs oluşumu, atrial fibrilasyon ve sol atrium büyümesi gibi tablolara yol açabilir. Büyümüş bir sol atrium ise Ortner sendromunda olduğu gibi çevre yapılara bası uygulayabilir, sol atrium içerisinde trombozise yol açabilir.

Mitral darlık hastalarında meydana gelen pulmoner hipertansiyon, kronik olarak yükselmiş olan pulmoner venöz basıncın bir sonucudur. Pulmoner arter basıncı pasif olarak yükselir ve yaklaşık 10 mmHg gibi normal bir pulmoner arteriovenöz basınç gradientini korumaya çalışır. MD hastalarının küçük bir bölümünde, sol atrium basıncı ile orantısız şiddette pulmoner hipertansiyon görülebilir. Bunun nedeni; vazokonstriksiyon ve pulmoner vasküler yatağın patolojik yeniden yapılanmasıdır (10,11). Bu patolojik yeniden yapılanmada potent bir vazokonstriktör olan endotelin-1'in (ET-1) rol oynadığı düşünülmektedir. Ciddi mitral darlığı olan hastaların ET-1 düzeyleri, sağlıklı kontrollere göre yaklaşık 3 kat daha fazla olarak bulunmuştur (12,13). Pulmoner arteriyel hipertansiyon, zaman içerisinde sağ ventrikül hipertrofisine ve büyümesine, triküspid yetmezliğine, artmış sağ atrium basıncına ve sağ kalp yetmezliği tablosunun gelişmesine yol açar.

Stenotik lezyona müdahale edilmediği takdirde, MD ilerleyici bir hastalıktır. Semptomlar ortaya çıktıktan sonra progresyon daha hızlıdır. Öte yandan progresyon hızı hastalar arasında oldukça değişkenlik gösterir. Horstkotte ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; romatizmal ateş ile semptomların ortaya çıkışı arasında geçen ortalama süre 16.3 yıl olarak bulunmuştur. İlk romatizmal ateş epizodundan 25 yıl sonra hastaların %8'i asemptomatik, %9'u New York Kalp Cemiyeti (NYHA) klas 2, %33'ü, NYHA klas 3 ve %50'si ise NYHA klas 4 semptomlara sahip veya mitral kapak cerrahisi geçirmiştir (14). Stenoz düzeltilmediği takdirde, hastanın fonksiyonel kapasitesi düştükçe mortalite artar. Kapak cerrahisi önerildiği halde kabul etmeyen

hastaların 5 yıllık ve 10 yıllık sağ kalım oranları sırasıyla %44 ve %32 olarak bulunmuştur (14).

Atrial fibrilasyon ve ciddi pulmoner hipertansiyona progresyon, kötü prognostik faktörler arasındadır. Cerrahi yapılmayan pulmoner hipertansiyonlu hastalarda ortalama sağ kalım 2.4 yıldır (15).

Gebelikte kalp hızı ve kalp debisinde meydana gelen artışa bağlı olarak, istirahatteki transmitral gradient artar ve gebelik öncesi asemptomatik olan bir hasta semptomatik hale gelebilir.

MD'li hastaların yaklaşık %45'inde kronik veya paroksizmal atrial fibrilasyon meydana gelir. Bu durum, önceden asemptomatik olan bir hastanın semptomatik hale geçmesine yol açan en önemli faktördür (7). Hızlı bir ventrikül yanıtı, diyastolik dolum süresinin kısalmasına bağlı olarak sol atrial ve pulmoner venöz basınçları artırır. Potansiyel komplikasyonlar arasında; pulmoner ödem, hemoptizi ve pulmoner hemoraji yer alır (7).

MD'nin önemli bir komplikasyonu da; sistemik tromboembolik olaylardır. Profilaktik antikoagülan ve cerrahi tedavilerin uygulanmadığı dönemlerde, bu olaylar MD'li hastaların %13-26'sında meydana gelmekteydi (16). Sistemik tromboembolik olay yaşayan hastaların çoğunda atrial fibrilasyon eşlik etmektedir. Embolilerin büyük kısmı ise sol atriumdan kaynaklanmaktadır. MD ve pulmoner hipertansiyonu olan hastalarda, fonksiyonel triküspid yetmezliği meydana gelebilir. Nadiren, romatizmal triküspid stenozu ve yetmezliği de MD hastalarında izlenebilir.

Mitral darlıklı hastaların en sık ölüm nedenleri; progresif sağ kalp yetmezliği ve pulmoner ödemdir (17). Diğer ölüm nedenleri arasında; sistemik tromboembolik olaylar ve enfeksiyöz komplikasyonlar yer alır (18).

2.1.3. Klinik Bulgular

Mitral darlığın en sık görülen klinik bulguları; efor dispnesi ve azalmış egzersiz toleransdır (19). Semptomlar, darlığın şiddetine bağlıdır. Öte yandan pek çok hasta, hastalığın yavaş progresyonu nedeniyle semptomları fark etmez. Daha az görülen klinik bulgular arasında; hemoptizi, göğüs ağrısı (sıklıkla pulmoner hipertansiyona bağlı), yorgunluk (azalmış ileri akıma bağlı olarak), asit, alt ekstremitte ödemi, inme ve diğer tromboembolik olaylar, septe kabalaşma ve infektif endokardit yer alır (19).

- a) Dispne:** Semptomatik hastaların %70'inde görülür (17). Sol atrium basıncının artmasına ve pulmoner venöz hipertansiyona bağlı olarak akciğerlerin kompliansının ve vital kapasitenin azalması sonucunda ortaya çıkar. Artan metabolik ihtiyaçlar doğrultusunda kalp debisinin arttırılamaması da dispneye katkıda bulunan bir diğer faktördür. MD şiddeti arttıkça, dispne daha az efor sonucu ortaya çıkar ve ortopne de tabloya eklenebilir.
- b) Hemoptizi:** Artmış pulmoner basınçlar ve vasküler konjesyonun bir sonucu olarak ortaya çıkar.
 - İnce duvarlı ve dilate olmuş bronşial venlerin rüptürüne bağlı ani hemoraji (pulmoner apopleksi)
 - Paroksizmal nokturnal dispne veya bronşite bağlı şiddetli öksürüğün bir sonucu olarak kan ile karışık balgam
 - Pulmoner ödem durumunda pembe köpüklü balgam şeklinde meydana gelebilir.
- c) Atrial Fibrilasyon:** Genellikle sol atrium büyümesine ve basınç artışına bağlı olarak meydana gelir. Eşlik eden diğer kapak anormallikleri varlığında, ileri yaşta ve şiddetli vakalarda daha sıktır. Atrial fibrilasyon 2 mekanizma aracılığıyla klinik dekompanseasyona yol açabilir: stenotik kapaktan kan akımının sürdürülebilmesi için gerekli sol atrium basıncını oluşturan atrial kontraksiyon katkısının ortadan kalkması ve sol ventrikülün dolumunu engelleyen hızlı ventriküler yanıt (20).
- d) Tromboemboli:** Antikoagülan tedavinin yaygın olarak kullanımının olmadığı dönemlerde, MD'li hastaların %30'unda tromboembolik olaylar

meydana gelmekte idi (17). Klinik embolilerin en sık lokalizasyonu; serebral dolaşımdır. Nadir olarak dalak, böbrekler ve koroner dolaşım da etkilenebilir. Bu hastalarda en sık emboli kaynağı sol atriumdur.

e) Göğüs Ağrısı: Anginaya benzer niteliktedir. Altta yatan koroner arter hastalığı veya embolizasyonuna bağlı olabileceği gibi, sıklıkla pulmoner hipertansiyon ve sağ ventrikül hipertrofisinin bir sonucu olarak da izlenebilir. İntermittan göğüs ağrısının bir diğer sebebi de atrial taşı-aritmilerdir.

f) Sağ Kalp Yetmezliği: Kronik pulmoner hipertansiyon nihai olarak sağ ventriküler ve sağ atrial basınçlarda artışa, sağ ventrikülde genişlemeye, triküspid yetmezliğine ve sağ kalp yetmezliğine yol açar. Sağ kalp yetmezliği bulguları arasında;

- artmış juguler venöz basınç
- alt ekstremitte ödeme
- asit
- hepatomegali

yer alır.

g) Seste Kabalaşma: Rekürren larengeal sinir kompresyonuna (Ortner sendromu) veya öksürüğe bağlı olarak meydana gelebilir.

h) İnfektif Endokardit: Mitral kapakta meydana gelen deformasyona bağlı olarak gelişme riski artar. Sıklıkla, kapağın sert ve fibrotik olduğu hafif MD vakalarında görülür. Kapak kalsifik ve rijid hale geçtikten sonra daha nadirdir.

Kalp debisinde artışa yol açan veya taşikardiye neden olan herhangi bir durum transmitral akımı arttırarak semptomları presipite edebilir. Bu durumlar arasında; gebelik, efor, emosyonel stres, ateş, atrial fibrilasyon ve pulmoner enfeksiyonlar yer alır.

MD şiddetli olduğu ve kalp debisinin azaldığı durumlarda, kutanöz vazokonstriksiyona bağlı olarak yanaklarda pembemsi-morumsu yama şeklinde lezyonlar ortaya çıkabilir (mitral facies). Akciğer muayenesinde, pulmoner ödem ile uyumlu raller duyulabilir. Pulmoner hipertansiyon ve sağ ventrikül hipertrofisine

bağlı olarak, juguler venöz pulsasyonlarda belirgin bir “a” dalgası izlenebilir. Atrial fibrilasyonlu hastalarda, “a” dalgası yoktur ve yalnızca belirgin bir “v” dalgası izlenir. Triküspid yetmezliği tabloya eklenmişse, belirgin bir “c-v” dalgası ve oldukça pulsatil boyun venleri izlenir. Göğüs duvarının palpasyon ve perküsyonu ile normal lokalizasyonlu bir apikal vuru izlenir. Öte yandan azalmış ventriküler doluma bağlı olarak şiddeti azalmış olabilir. Tabloya pulmoner hipertansiyon eklenmişse, palpabl bir 2. kalp sesi (S2) ve parasternal lift bulunabilir. İleri evre vakalarda, sağ kalp yetmezliği bulguları izlenebilir. Azalmış atım hacmine bağlı olarak arteriyel nabız hacmi azalmıştır. Birinci kalp sesi (S1) sert şekilde işitilir, yaprakçıklar zamanla kalsifiye ve daha rijid hale geldikçe hareketleri kısıtlanır ve S1 yumuşarken 2. kalp sesi (S2) başlangıçta normaldir; ancak pulmoner hipertansiyon gelişmesiyle birlikte yoğunluğu artar. Pulmoner basınç daha da artarsa, S2 ayrışması azalır ve nihayetinde S2 tek bir ses haline gelir. Saf MD vakalarında 3. kalp sesi (S3) genellikle işitilmez. Bu hastalarda, eşlik eden aort veya mitral yetmezliği varsa S3 duyulabilir. Hipertrofiye olmuş sağ ventriküle bağlı olarak 4. kalp sesi (S4) duyulabilir. Yaprakçıkların halen mobil olduğu dönemde, apekte ve sol-alt sternal kenar boyunca mitral kapak açılma sesi (MAK) duyulabilir. MD progrese oldukça ve sol atrium basıncı arttıkça, MAK, S2’yi takiben daha erken duyulur. Bu nedenle, A2-MAK aralığı ne kadar kısaysa, mitral darlığın o kadar şiddetli olduğundan bahsedilebilir. MD’ye bağlı olarak, en belirgin olarak apekte olmak üzere düşük tizlikte diyastolik bir rulman işitilebilir. Hastanın sol yanına, ekspiryumda nefesini tutmuş şekilde yatmış olması ve steteskopun çan kısmının kullanılması, üfürümün fizik muayene esnasında duyulma olasılığını artırır. Üfürümün şiddeti, darlığın şiddeti ile korele değildir. Öte yandan üfürümün süresi, transvalvüler gradienti yansıtması bakımından önemlidir.

- MD’nin hafif olduğu durumlarda, gradient yalnızca atrium sistolü esnasında mevcuttur. Bu nedenle üfürüm yalnızca geç diyastolde, S1’den hemen önce duyulur.
- Stenoz ilerledikçe, diyastolik ileri akımın hemen başlangıcında gradient ortaya çıkar, buna bağlı olarak üfürüm MAK’ı takiben hemen işitilir. Üfürüm, dekresendo karakterindedir. Hasta eğer sinus ritminde ise, atrial

kontraksiyona bağlı olarak atrial basınçta meydana gelen artış, üfürümün şiddetini arttırır, bu durum “pre-sistolik şiddetlenme” olarak bilinir.

- Çok şiddetli MD’de, tüm diyastol boyunca sürekli devam eden gradient mevcuttur. Öte yandan, mitral kapaktaki darlığın çok şiddetli olduğu durumlarda, kapaktan akım çok yavaş olacağı için diyastolik üfürüm işitilemeyebilir.

MAK ve diyastolik üfürüm, inspirasyon ile azalır, ekspirasyon ile artar. İnspirasyon ile, A2-MAK aralığı genişler ve ayrı bir P2 işitilebilir. Artmış venöz dönüş gradienti arttırır. Buna bağlı olarak, diyastolik üfürüm süresi uzar, A2-MAK ise kısalır. Benzer değişiklikler, egzersiz ile de ortaya çıkar. Bu durumun tersine, amil nitrat kullanımı ile venöz dönüşün azalmasına bağlı olarak veya Valsalva manevrası sonrasında, üfürüm süresi kısalır, A2-MAK aralığı ise uzar.

Pulmoner hipertansiyon tabloya eklenmişse, pulmoner ejeksiyon sesi de işitilebilir. Triküspid yetmezliği gelişmişse, en iyi sağ sternal kenar boyunca işitilen holosistolik üfürüm duyulabilir. Kalbin bazal kısmında pulmoner yetmezliğe ait kısa bir üfürüm işitilebilir (Graham Steell üfürümü).

2.1.4. Tanı

- **Tanısal Testler**

a) Elektrokardiyografi (EKG): MD’de EKG bulguları non-spesifiktir. Bu bulgular arasında; AF, sol atrial büyüme ve hipertrofi (D2 derivasyonunda P dalga süresi>0.12 sn, amplitüdü artmış, çentikli), sağ ventrikül hipertrofisine ait bulgular (V1 ve V2’de R/S oranı >1) yer alır.

b) Akciğer Grafisi: Hafif MD’de tamamen normal olabilir. MD şiddeti arttıkça ortaya çıkan sol atrial büyümeye bağlı olarak “çift kontür” görünümü ortaya çıkabilir. Sol kalp sınırı düzleşebilir, sol bronş eleve olabilir. Lateral grafide, sol atrium posterior doğru yer değiştirmiş ve özofagusa bası yapar şekilde izlenebilir. Ayrıca mitral annulus kalsifikasyonu, ana pulmoner arterde genişleme, dilate

pulmoner damarlar, bazallerde Kerley B çizgileri, interlobar efüzyonlar, pulmoner vasküler redistribüsyon ve sefalizasyon, Kerley A çizgileri izlenebilir.

c) Transtorasik ekokardiyografi (TTE): MD'dan şüphelenilen hastalarda, tanı transtorasik ekokardiyografi (TTE) ile doğrulanır. İstirahat TTE bulguları ve hastanın semptom ve bulguları arasında uyumsuzluk varsa, egzersiz stres ekokardiyografi yapılması gerekebilir. Bu sayede, ortalama transmitral gradientte ve pulmoner arter basıncında meydana gelen değişiklikler gözlenebilir. TTE bulgularının tanısal olmadığı veya çelişkili bulguların izlendiği nadir durumlar dışında, tanı için kardiyak kateterizasyon gerekli değildir. Öte yandan TTE, tanının konmasında, hemodinamik şiddetin belirlenmesinde (Tablo 1), etiolojinin ortaya konmasında ve eşlik eden diğer kapak hastalıklarının saptanmasında yararlıdır. TTE ile ayrıca hastaların perkütan mitral balon valvüloplasti için aday olup olamayacakları da değerlendirilebilir. Sol atrial appendikste trombüs varlığını dışlamak için transözofageal ekokardiyografi (TEE) yapılabilir. Romatizmal mitral darlığın ekokardiyografik bulguları arasında; kalınlaşmış yaprakçıklar, diyastolde azalmış yaprakçık hareketi, doming (kubbeleşme) (Şekil 1) sayılabilir. Mitral yaprakçık uç kısımlarından planimetrik olarak kapak alanı ölçülebilir. Sol atrium boyutu, sol ve sağ ventrikülün boyutları ve sistolik fonksiyonları değerlendirilebilir. Doppler ekokardiyografi sayesinde, darlığın hemodinamik etkileri değerlendirilebilir. Diyastolik hız eğrisinden ortalama transvalvüler gradient ve basınç yarılanma zamanı (PHT) ölçülebilir. PHT ile mitral kapak alanı ölçülebilir (mitral kapak alanı=220/PHT). Doppler ile eşlik eden mitral yetmezlik ve aort kapak hastalığı da değerlendirilebilir. Triküspid yetmezlik jeti üzerinden pulmoner basınçlar hesaplanabilir. İnferior vena cava'nın solunumsal değişikliklerine ve boyutuna bakarak ise sağ atrium basıncı tahmin edilebilir.



Şekil 1. Mitral Kapak Ön Yaprakçıkta Diyastolik Doming (Kubbeleşme)

d) Stres Testleri: Hastanın istirahat TTE bulguları ile semptom veya bulguları arasında uyumsuzluk varsa, egzersiz stres ekokardiyografi veya egzersiz ile invazif hemodinamik değerlendirme yapılabilir (4). Hastanın semptomları istirahatteki hemodinamik bulgular ile orantısız şekilde fazla ise stres (egzersiz veya dobutamin) ekokardiyografi faydalıdır. Bu hastalarda stres ekokardiyografi ile sıklıkla, eforla ortaya çıkan pulmoner hipertansiyon ortaya konur (21). Egzersizin, hastaların semptomlarını presipite etmesi nedeniyle bir avantajı söz konusudur.

e) Kardiyak Kateterizasyon ve Anjiyografi: TTE bulguları tanısal değilse, veya çelişkili bulgular saptanmışsa, sıklıkla kardiyak kateterizasyon gereklidir. Kardiyak kateterizasyon ile intra-kardiyak basınçlar direkt olarak ölçülür ve mitral kapaktaki gradient saptanarak MD şiddeti belirlenebilir. Ayrıca, mitral balon valvüloplasti esnasında hemodinamik monitörizasyonun yapılmasına olanak tanır.

Ayırıcı tanıda; sol atrial mikzoma, protez kapak obstrüksiyonları (akut veya kronik trombüs, pannus, yaprakçık kalsifikasyonu), cor triatriatum yer alır.

MD; hastanın semptom durumuna, kapak anatomisine, kapak hemodinamisine ve sekonder hemodinamik etkilere göre evrelere ayrılır (Tablo 1).

Tablo 1. Mitral Darlığın Evreleri

EVRE	TANIM	KAPAK ANATOMİSİ	KAPAK HEMODİNAMİSİ	HEMODİNAMİK SONUÇLAR	SEMPTOMLAR
A	MD gelişme riski	-Diyastolde mitral kapakta hafif doming (kubbeleşme)	-Normal transmitral akım hızı	-Yok	-Yok
B	İlerleyici MD	-Kommissüral füzyon ve mitral yaprakçıklarda diyastolik doming (kubbeleşme) -Planimetrik mitral kapak alanı (MKA)>1.5 cm ²	-Artmış transmitral akım hızı -MKA>1.5 cm ² -Diyastolik basınç yarılanma zamanı<150 msn	- Hafif-orta düzeyde sol atrial genişleme - İstirahatte normal pulmoner basınç	-Yok
C	Asemptomatik, ciddi MD	-Kommissüral füzyon ve mitral yaprakçıklarda diyastolik doming (kubbeleşme) -Planimetrik mitral kapak alanı (MKA)≤1.5 cm ² -(Çok ciddi MD'de, MKA≤1 cm ²)	-MKA ≤1.5 cm ² (Çok ciddi MD'de, MKA ≤1 cm ²) - Diyastolik basınç yarılanma zamanı≥150 msn -(Çok ciddi MD'de, diyastolik basınç yarılanma zamanı≥220 msn)	-Ciddi sol atrial büyüme -Sistolik pulmoner arter basıncı>30 mmHg	-Yok
D	Semptomatik, ciddi MD	-Kommissüral füzyon ve mitral yaprakçıklarda diyastolik doming (kubbeleşme) -Planimetrik mitral kapak alanı (MKA)≤1.5 cm ²	-MKA ≤1.5 cm ² (Çok ciddi MD'de, MKA ≤1 cm ²) -Diyastolik basınç yarılanma zamanı≥150 msn -(Çok ciddi MD'de, diyastolik basınç yarılanma zamanı≥220 msn)MVA ≤1.5 cm ²	-Ciddi sol atrial büyüme -Sistolik pulmoner arter basıncı>30 mmHg	-Efor dispnesi -Azalmış egzersiz toleransı

Mitral kapağın kesitsel alanının normal değeri yaklaşık olarak 4 cm^2 'dir. Açıklık 2 cm^2 'nin altına inince, kapakta basınç gradient oluşmaya başlar. Pek çok hasta, kapak alanı 1.5 cm^2 civarına düşünce semptomatik hale gelir. Kapak alanı 1 cm^2 'nin altına düştüğü zaman ise, hastaların hemen hemen hepsi semptomatiktir. Öte yandan pek çok hasta, hastalığın yavaş progresyonuna bağlı olarak semptomlarını net olarak tanımlayamayabilir.

Ciddi MD'da ($\text{MKA} \leq 1.5 \text{ cm}^2$), transmitral ortalama basınç gradienti genellikle $>5-10 \text{ mmHg}$ 'dır. Öte yandan bu basınç gradienti, kalp hızına bağlı olarak değişiklik gösterebileceğinden, ciddi mitral darlık tanımlaması yapmak için kullanılması doğru değildir (4).

Kapak alanı 2 cm^2 'ye düştükten sonra, kapak alanındaki yıllık azalma, $0.1-0.3 \text{ cm}^2$ civarındadır (19).

Asemptomatik mitral darlıklı hastalar, progresyon açısından periyodik olarak takip edilmelidir. TTE takip sıklığı, hastalığın şiddetine bağlı olarak değişkenlik gösterir. $\text{MKA} > 1.5 \text{ cm}^2$ ise, her 3 ila 5 yılda bir ekokardiyografi uygulanmalıdır. $\text{MKA} 1-1.5 \text{ cm}^2$ aralığında ise her 1-2 yılda bir, $\text{MKA} < 1 \text{ cm}^2$ ise her yıl ekokardiyografik takip yapılmalıdır (19). Eşlik eden mitral yetmezlik ve/veya diğer kapak lezyonları varlığında, daha yakın takip gerekli olabilir. Klinik durumda herhangi bir değişiklik olması halinde hastalar mutlaka tekrar değerlendirilmelidir. MD hastalarında takibin gerekçesi; mitral kapağa uygulanacak olan girişimin zamanlamasını optimize etmektir. Şayet kapağa gereken zamandan erken bir müdahale yapılırsa, kısa vadede herhangi bir klinik fayda elde edilmeksizin, hasta işlemin komplikasyonlarına karşı gereksiz yere riske atılmış olacaktır. Öte yandan kapağa uygulanacak olan müdahalenin gecikmesi halinde ise geri dönüşümsüz pulmoner hipertansiyon ve/veya sağ kalp yetmezliği tablosu ortaya çıkabilir.

2.1.5. Tedavi

2.1.5.1. Tromboembolinin Önlenmesi

MD hastalarında, aşağıdaki durumların en az birinin olması halinde, K vitamin antagonistleri ile (INR>2.5) anti-koagülasyon uygulanmalıdır:

- Atrial fibrilasyon (paroksizmal, persistan veya kalıcı)
- Geçirilmiş embolik hadise
- Sol atrial trombüs varlığı

Doğru zamanlanmış bir perkütan mitral kapak girişimi de, gerek AF'si olan gerekse olmayan hastalarda tromboembolik riskin azaltılmasında yardımcı olur (22).

Öte yandan, sol atrium çapı>55 mm olan mitral darlık hastalarında, eşlik eden başka endikasyon yoksa, anti-koagülan tedavi önerilmez (23). Normal sinus ritmindeki MD hastalarında, TTE'de sol atrial büyüme veya TEE'de spontan ekokardiyografik kontrast (SEK) varlığında anti-koagülan tedavi verilmesi ise tartışmalıdır. Dabigatran gibi yeni oral anti-koagülan ilaçların çalışmalarında ciddi mitral kapak hastalığı olan hastaların dışlanması sebebiyle, MD'de bu ilaçların kullanımından kaçınılmalıdır.

2.1.5.2. Diğer Medikal Tedaviler

MD hastalarında medikal tedavinin yeri; girişimsel tedavi öncesi veya girişim sonrası devam eden semptomların azaltılması ve eşlik eden hastalıkların tedavisi ile sınırlıdır. Efor dispnesi, ortopne, paroksizmal nokturnal dispne gibi pulmoner vasküler konjesyon bulguları olan hastalarda, diyetle tuz kısıtlaması ve diüretik tedavi faydalıdır (24). MD'nin ilerleyen evrelerinde, sağ kalp yetmezliğine bağlı hepatik konjesyon ve periferik ödem meydana gelebilir. Bu durumların tedavisinde de, kıvrım diüretikleri faydalıdır (25). Beta-blokörler ve negatif kronotropik etkili kalsiyum kanal blokörleri, AF'li veya sinus ritmindeki hastalarda, istirahatte kalp hızını ve debisini düşürerek transmitral gradienti, pulmoner venöz basıncı ve ortalama pulmoner arter basıncını azaltarak dispneyi rahatlatır (26). Öte yandan,

beta-blokörlerin egzersiz toleransı üzerindeki etkileri tartışmalıdır (27). MD'lı hastalarda digoksin, eşlik eden sol ve/veya sağ ventrikül sistolik disfonksiyonu varlığında faydalı olabilir. Digoksin aynı zamanda, AF'de görülen yüksek ventrikül hızının kontrolünde de faydalıdır; ancak 1. basamak ilaç olarak düşünülmemelidir.

2.1.5.3. AF Tedavisi

Hemodinamik olarak unstabil olan hastalarda, acil olarak elektriksel kardiyoversiyon gerçekleştirilmelidir. Hemodinamik olarak stabil olan hastalarda ise ventriküler hız kontrolü ve anti-koagülasyon tedavinin temelini oluşturur. Bu amaçla; beta-blokörler, kalsiyum kanal blokörleri veya daha nadir olarak digoksin kullanılabilir. MD hemodinamik olarak önemli hale geldiği zaman, kapaktan geçen akım 2 faktör sayesinde sağlanır: yeterli diyastolik dolum zamanı ve normalden daha yüksek pulmoner venöz basınç. Özellikle hızlı ventriküler yanıtı AF'de ise diyastolik dolum süresinde meydana gelen kısalmaya sekonder olarak sol atrial ve pulmoner basınçlar yükselir ve pulmoner ödem gelişebilir. AF'de atrial kontraksiyonun ortadan kalkmasına bağlı olarak sol ventrikül dolumu azalır, bu durum da artmış sol atrium basıncına katkıda bulunur.

MD'lı hastalarda hız kontrolü, sıklıkla ritm kontrolüne tercih edilir. Öte yandan, ilaçlar ile ventrikül hızının kontrol altına alınamadığı durumlarda ritm kontrol stratejisi de denenebilir. Tedavi stratejisinin belirlenmesinde rol oynayan faktörler arasında; AF süresi, AF'ye olan hemodinamik yanıt, semptomlar ve sol atrium boyutu yer alır. Ritm kontrolü stratejisinin seçildiği durumlarda, MD progrese oldukça sinus ritminin idamesi zorlaşır.

Mitral darlığı olan hastaların pek çoğunda, semptomları başlatan unsur; yeni başlangıçlı AF'dir. Bazı yazarlar, sinus ritmine dönüşümü sağlayacağı gerekçesiyle, MD hastalarında yeni gelişimli AF varlığında perkütan mitral balon valvotomiyi önermektedir. Seçilmiş MD hastalarında, AF'ye yönelik kateter ablasyon denenebilir (28). Hasta ciddi mitral darlık nedeniyle mitral kapak operasyonuna yönlendirilecekse, eş zamanlı cerrahi AF ablasyonu da uygulanabilir.

2.1.5.4. Sekonder Romatizmal Ateş Profilaksisi

Romatizmal mitral darlığı olan hastalar, romatizmal ateşin sekonder profilaksisi amacıyla antibiyotik kullanmalıdır. Hemen hemen tüm MD vakaları, mitral kapağın romatizmal tutulumunun bir sonucu olarak ortaya çıkmaktadır. Akut romatizmal ateşe dair herhangi bir klinik bulgu olmadığında dahi, tekrarlayan romatizmal kardit epizodları, MD progresyonuna katkıda bulunur (29). Bu nedenle, tekrarlayan atakların önlenmesi büyük önem taşır. Artan yaş ile birlikte, romatizmal ateş rekürrens riski azalır. Rekürrens riski, daha önceden geçirilmiş atak sayısı ve altta yatan romatizmal kalp hastalığının şiddeti ile orantılı olarak artar (30).

2.1.5.5. İnfektif Endokardit Profilaksisi

Romatizmal mitral darlık hastalarında, infektif endokardit için antibiyotik profilaksisine gerek yoktur.

2.1.5.6. Statin Tedavisi

MD hastalarında statin tedavisinin etkinliği belirsizdir. Bazı çalışmalarda, statin tedavisi ile romatizmal mitral darlığın progresyon hızında azalma ortaya konmuştur (31).

2.1.5.7. Girişimsel Tedavi

MD mekanik bir rahatsızlık olduğu için, mortalite faydası sağlayabilecek ve hastalığın seyrini değiştirebilecek tek tedavi seçeneği; perkütan mitral balon valvotomi veya cerrahidir (32). Ciddi mitral darlığı olan semptomatik hastalarda ($MKA \leq 1.5 \text{ cm}^2$, evre D), uygun kapak morfolojisi varlığında, eşlik eden orta-ciddi mitral yetmezlik ve sol atrial trombus yokluğunda, perkütan mitral balon valvotomi önerilmektedir. Öte yandan, perkütan mitral balon valvotomi adayı olmayan veya daha önceden başarısız bir perkütan mitral balon valvotomi girişimi olan, cerrahi için yüksek riskli olmayan ve şiddetli semptomları (NYHA klas 3 veya 4) bulunan ciddi

mitral darlık ($\text{MKA} \leq 1.5 \text{ cm}^2$, evre D) hastalarında, mitral kapak cerrahisi (tamir, kommissürotomi, kapak replasmanı) uygulanmalıdır. Benzer şekilde, başka nedenlerden dolayı kardiyak cerrahiye gidecek olan ve eşlik eden ciddi mitral darlığı ($\text{MKA} \leq 1.5 \text{ cm}^2$, evre C veya D) olan hastalara da, mevcut cerrahiye mitral kapak cerrahisinin eklenmesi önerilmektedir.

Çok ciddi mitral darlığı olan ($\text{MKA} \leq 1.0 \text{ cm}^2$, evre C) asemptomatik hastalarda, eşlik eden orta-ciddi şiddette mitral yetmezlik ve sol atrial trombüs yokluğunda ve uygun kapak morfolojisi varlığında, perkütan mitral balon valvotomi gerçekleştirilmelidir.

Normal koşullar altında perkütan girişim adayı olan; ancak başka bir nedenden dolayı (örn; aort kapak hastalığı, koroner arter hastalığı vb.) kardiyopulmoner bypass uygulanacak bir cerrahiye gidecek olan şiddetli semptomları olan (NYHA klas 3 veya 4) ciddi mitral darlıklı ($\text{MKA} \leq 1.5 \text{ cm}^2$, evre D) hastalarda, eşlik eden mitral kapak cerrahisi de önerilmektedir.

Bazı hasta gruplarında ise, kanıt düzeyi düşük olmakla birlikte, yine de MD için girişimsel tedavi önerilmektedir. Bu gruplar şu şekildedir:

- 1) Yeni başlangıçlı AF'u ve uygun kapak morfolojisi olan asemptomatik ciddi mitral darlıklı ($\text{MKA} \leq 1.5 \text{ cm}^2$, evre C) hastalarda, eşlik eden orta-ciddi şiddette mitral yetmezlik ve sol atrial trombüs yok ise perkütan mitral balon valvotomi önerilebilir.
- 2) Orta şiddette mitral darlığı ($\text{MKA} > 1.5 \text{ cm}^2$) olmasına karşın semptomatik olan ve egzersiz sırasında pulmoner kapiller kama basıncı $> 25 \text{ mmHg}$ veya ortalama mitral kapak gradient $> 15 \text{ mmHg}$ olan hastalarda, eşlik eden orta-ciddi mitral yetmezlik ve sol atrial trombüs yok ve uygun kapak morfolojisi var ise, perkütan mitral balon valvotomi tercih edilebilir.
- 3) Ciddi mitral darlığı ($\text{MKA} \leq 1.5 \text{ cm}^2$, evre D) ve şiddetli semptomları olan (NYHA klas 3 veya 4) ve sub-optimal kapak morfolojisine sahip hastalarda, şayet cerrahi için yüksek riskli olarak bulunmuşsa, perkütan mitral balon valvotomi denenebilir.

- 4) Başka bir nedenden ötürü kardiyak cerrahiye gidecek olan ve uygun kapak morfolojisine sahip olmayan orta şiddette mitral darlıklı (MKA=1.6-2 cm²) hastalarda, eşlik eden mitral kapak cerrahisi önerilebilir.
- 5) Yeterli anti-koagülasyona karşın, tekrarlayan embolik olaylar yaşayan ve ciddi mitral darlığı olan (MKA $\leq$ 1.5 cm², evre C veya D) hastalarda, mitral kapak cerrahisi ve sol atrial appendiks eksizyonu önerilebilir (4).

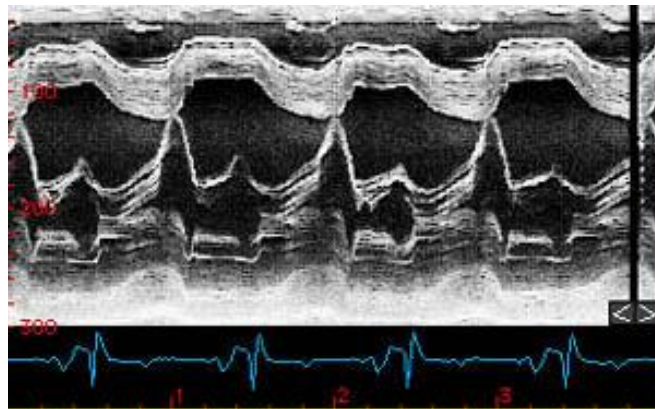
2.1.6. Mitral Darlıkta Transtorasik Ekokardiyografinin Rolü

Mitral darlıkta; kapağın normal, hızlı ve bifazik hareketi değişmiştir ve kapak yalnızca kısmen ve tek bir birim halinde açılabilir. Anatomik olarak, anterior ve posterior yaprakçıklar arasındaki kommissüral açıklık azalmıştır. Posterior yaprakçıkta hareket kısıtlılığı ve anterior yaprakçıkta “buz hokeyi sopası” görünümü izlenir. Bu değişiklikler, açıklığın kısıtlanmasına ve atriumdan ventriküle diyastolik kan akışının bozulmasına yol açar. Bu durumun bir sonucu olarak, sol atrium ile sol ventrikül arasında, holodiyastolik basınç gradienti izlenir. Transtorasik ekokardiyografi ile, darlığın şiddeti ve kapağın perkütan tedavilere ve cerrahiye uygunluğu da değerlendirilebilir.

Mitral kapağın standart transtorasik ekokardiyografik incelemede; M-mod değerlendirme, multipl 2 boyutlu görüntülerin değerlendirilmesi ve Doppler akım örneklerinin değerlendirilmesi kullanılır.

- 1) M-mod Değerlendirme: 2 boyutlu uzun ve kısa eksen görüntülerin rehberliğinde yapılır. Normal bir mitral kapakta; anterior mitral yaprakçık, ventrikül dolumunun fazik doğasını yansıtır şekilde hareket eder ve “M” şeklinde bir desen oluşturur (şekil 2). Arka yaprakçık ise, neredeyse ayna görüntüsü şeklinde hareket ederek bir “W” deseni oluşturur. Mitral kapağın diyastolün başlangıcındaki geniş açılma hareketi, hızlı sol ventrikül dolumunun bir sonucudur ve bu açılma “E” dalgasını oluşturur. Kapak diyastolün ortasında, neredeyse tamamen kapanmış durumdadır (F noktası). Bu durum; sol atrium ile ventrikül arasındaki basınç gradientinin azalması sonucu

mitral dolumun azalmasına bağlıdır. M-mod ekokardiyografide bu erken diastolik kapanma, E-F eğimi şeklinde ölçülür ve genellikle 60 mm/sn'nin üzerindedir. Her ne kadar kapak kapanmış gibi görünse de, mid-diyastolik dönemde pulmoner venlerden sol ventriküle kan akışı devam eder. Bu periyod; “conduit (iletim)” fazı olarak bilinir. Bu fazda atrium, pasif bir kanal görevi görür (33). Daha sonra atrial kontraksiyon meydana gelir. Atrial kontraksiyonla birlikte kapak tekrar açılır (A noktası) ve “M” harfinin 2. pikini oluşturur. Kapağın nihai olarak kapanması ise, atrial akımın azalması ve izometrik sol ventrikül kontraksiyonunun bir sonucudur. Mitral darlıkta, mitral kapağın M-mod görüntüsü değişir, erken diastolik kapanma gecikir veya tamamen ortadan kalkar. Erken diastolik kapanma eğimi olan E-F eğimi, karakteristik bir örüntüye bürünür ve farklı derecelerdeki obstrüksiyonları ayırt etmeyi sağlar. Her ne kadar güvenilirliği düşük olsa da, uzamış respirasyonda alınan bir kayıta E-F eğiminin 10 mm/sn'nin altında olması ciddi mitral darlığın bir göstergesidir (34). Normal bir mitral kapakta; posterior yaprakçık, anterior yaprakçığın ayna yansıması şeklinde hareket eder. Mitral darlıkta ise posterior yaprakçık, anterior yaprakçığa paralel bir şekilde, diastolde öne doğru hareket eder.



Şekil 2. Mitral Kapağın M-mod Ekokardiyografik Görüntüsü

2) 2 Boyutlu Ekokardiyografi: Parasternal kısa eksen görüntülerde mitral kapak oval bir açıklığa sahiptir ve tıpkı bir balık ağzı gibi görünür. Parasternal uzun eksen ve apikal eksen görüntülerinde ise mitral ön yaprakçık, arka yaprakçık ile kıyaslandığında daha uzun ve mobil yapıda izlenir. Mitral yaprakçıklar ince ve yarı saydam yapılardır. Serbest uçlarındaki korda yapışma noktaları, orta kısımlarından daha kalın yapıdadır. Her bir yaprakçıktan köken alan kordalar, papiller kaslara bağlıdır. M-mod görüntüde yaprakçıklar lineer ekojeniteler olarak izlenir. 2 boyutlu ekokardiyografik görüntülerde yaprakçıklar homojen görünüme sahiptirler ve kalınlıkları 4 mm'nin altındadır. Öte yandan mitral yaprakçıkların kalınlığı, transduser frekansına da bağlıdır. Görüntü kalitesinin iyi olmadığı durumlarda tercih edilen 2.5 mHz frekans görüntülemeye, normal yapıdaki yaprakçıklar hafif kalın şekilde görülebilir. Bu nedenle, eğer mitral kapakta bir anormallikten şüphelenilirse, kapak “kalın” olarak nitelendirilmeden önce daha yüksek bir frekans ile görüntülenmelidir. Genel bir kural olarak; mitral kapak aynı pencerede görüntülenen aort kökünden daha ince yapıda olmalıdır. Papiller kaslar, parasternal kısa eksen görüntülerde, yaklaşık olarak saat 4 (anterolateral) ve 8 (posteromedial) hizalarında görüntülenir. Mitral annulus'un 2 boyutlu ekokardiyografik incelemesi; çap ölçümü ve kalsifikasyon açısından değerlendirme ile kısıtlıdır. Öte yandan, son yıllarda mitral annulus'un 3 boyutlu görüntülenmesi giderek önem kazanmaktadır.

Mitral darlıkta; normal bir mitral kapakta bağımsız 2 yapı şeklinde izlenen anterior ve posterior yaprakçıklar parsiyel şekilde füzyona uğramıştır. Bu durum, sol atrium ile ventrikül arasında sürekli bir basınç gradientine neden olur. Stenotik açıklığın diyastolde maksimum açılmasını ve ventrikülün içerisine doğru kubbeleşmesini sağlayan da bu gradienttir. Parasternal kısa eksende, papiller kasların uç kısımlarının hemen üzerinde kapağın açılması izlenebilir. Bu eksenden, direkt planimetrik yöntemle maksimum diyastolik açılma

alanı ölçülür. Planimetrik metod, obstrüksiyonun şiddetini belirlemekte oldukça güvenilirdir (34). Hesaplama yönteminden bağımsız şekilde, 1 cm²'nin altındaki mitral kapak alanı, ciddi darlık ile uyumludur. Mitral darlığın diğer ekokardiyografik bulguları arasında; kordal kısalma ve atrial trombüs yer alır.

- 3) Doppler Ekokardiyografi: Diyastol sırasında mitral kapaktan sol ventriküle giren kanın velosite örüntüsü değerlendirilir: kan akışı, dolumun erken (E) fazında en hızlıdır, mid-diyastolik conduit (iletim) fazında çok düşük seviyelere ulaşır, atrial kontraksiyon (A) sırasında tekrar hızlanır. Transmitral akım, apikal 4 boşluk görüntüden değerlendirilir. Örnekleme yeri, açık haldeki mitral kapağın uçları arasındaki boşluktur. Mitral kapak alanı normal sınırlarda olduğu zaman, normal pik akım hızı 1 m/sn'nin altındadır. Transmitral akım değerlendirilerek, diyastolik fonksiyon ve kapak fonksiyonuna ait pek çok bilgi elde edilebilir.

Mitral darlığın şiddetini belirlemekte yardımcı çok sayıda Doppler metodu söz konusudur. Bunlar arasında; istirahat ve egzersiz ile kapakta meydana gelen gradient, basınç yarılanma zamanı ile elde edilen kapak alanı, proksimal akım konverjans metodu ile elde edilen kapak alanı, devamlılık denklemi ile ölçülen kapak alanı, istirahat ve egzersiz ile pulmoner arter basıncı yer alır (35). Doppler ekokardiyografi ile mitral akımın hızı da ölçülebilir. Bu hız değeri, mitral darlıkta, 1.5 m/sn'nin üzerine çıkar. Doppler hızının basınç gradientine çevrilmesinde Bernoulli denklemi kullanılır.

$$\text{Pik gradient (mmHg)} = 4 \times \text{pik hız}^2$$

Örneğin; 2 m/sn pik hız varlığında, 16 mmHg'lık bir pik gradient ortaya çıkar.

Ortalama transmitral gradient ise, sürekli dalga (CW) Doppler ile mitral E ve A dalgalarının altında kalan alanın ölçülmesi ile elde edilir. Ciddi mitral darlıkta, kalp hızı 60-80 atım/dk aralığında ve sinus ritminde, ortalama transmitral darlık 10 mmHg'nın üzerindedir (36).

Mitral kapak alanının belirlenmesinde en sık kullanılan yöntem; basınç yarılanma zamanıdır. Basınç yarılanma zamanı; sol atrium ile sol ventrikül arasındaki gradientin başlangıçtaki değerin yarısına düşmesi için gereken süredir. Doppler hızının basınç gradientine dönüştürülebilmesi için, başlangıçtaki akım hızı 1.41'e bölünür. Ampirik olarak, 220 ms'n'lik bir basınç yarılanma zamanı, 1 cm² kapak alanına denk gelir.

MKA (mitral kapak alanı) = 220 ÷ basınç yarılanma zamanı

Öte yandan, romatizmal mitral darlık şiddetinin değerlendirilmesinde en güvenilir yöntem; direkt planimetridir (36). Mitral darlığın şiddetini belirlemek için kullanılan indirekt yöntemler arasında ise; korda tendineae'da kısılaşma, yaprakçık kalsifikasyonunun yaygınlığı, sol atrial büyümenin derecesi, sol ventriküldeki volüm azalmasının derecesi, triküspid yetmezliğinin derecesi ve pulmoner hipertansiyonunun derecesi yer alır.

2014 yılında yayınlanan AHA/ACC kapak hastalıkları kılavuzuna göre; $MKA \leq 1.5 \text{ cm}^2$ (çok ciddi mitral darlıkta ise $MKA \leq 1 \text{ cm}^2$), diyastolik basınç yarılanma zamanı $\geq 150 \text{ msn}$ (çok ciddi mitral darlıkta ise $\geq 220 \text{ msn}$) varlığı ciddi mitral darlık ile uyumludur. Ciddi sol atrial dilatasyon ve sistolik pulmoner arter basıncının 30 mmHg'nın üzerinde olması ise destekleyici bulgulardır (4).

- 4) 3 boyutlu ekokardiyografi: Mitral kapağın anatomisinin ve fonksiyonunun daha iyi anlaşılmasını sağlamıştır. Görüntüler, parasternal ve apikal görüntülerden “full-volume (tüm hacim)” veya

“zoomed (yakınlaştırma)” özellikleri kullanılarak elde edilir. Mitral kapak hem sol atrium (cerrahi) hem de sol ventrikül perspektiflerinden değerlendirilebilir. Sol ventrikül perspektifinden, subvalvular aparat değerlendirilebilir (37).

3 boyutlu ekokardiyografi ile, mitral kapağın kesitsel alanına tam karşıdan bakış sağlanır ve bu sayede planimetrik olarak kapak alanı ölçülebilir. Kardiyak kateterizasyon sonucu elde edilen MKA değerleri referans alındığında, 3 boyutlu ekokardiyografi ile 2 boyutlu ekokardiyografiye göre daha doğru sonuç elde edilir.

- 5) Stres Ekokardiyografi: Egzersiz sırasında transmitral gradientteki ve pulmoner basınçtaki artışın ortaya konması, istirahat esnasındaki semptomları, mitral darlığın şiddeti ile uyumlu olmayan hastalarda, oldukça faydalıdır (4). Egzersiz yapamayan hastalarda, kalp hızını arttırmak amacıyla dobutamin kullanılabilir (38). 2014 AHA/ACC kapak kılavuzu, istirahatteki ekokardiyografik bulgular ile klinik bulgular arasında uyumsuzluk izlenmesi halinde, mitral darlığın şiddetinin değerlendirilmesinde egzersiz ekokardiyografi kullanımını önermektedir (4).

Mitral darlıklı hastaların, olası bir balon valvotomi işleminden görecekları faydanın öngörülmesinde de trans-torakik ekokardiyografi yardımcıdır. Mitral kapağın elementlerinin tutulumunun değerlendirilmesinde, 1’den 4’e kadar olan bir puanlama sistemi vardır (39). Bu puanlama sisteminde, 1 puan normal bir kapağı gösterir. Değerlendirmede kullanılan elementler; anterior yaprakçık mobilitesi, subvalvüler hastalığın şiddeti, anterior yaprakçık kalsifikasyonu ve kalınlığıdır. Bu elementlerden elde edilen toplam 4 puan değeri toplanır ve 4-16 arasında bir değeri olan total “splitability (ayrılabilirlik) indeksi” hesaplanır. 8 puan veya altı, perkütan girişimde yüksek başarı şansını ifade eder. Her ne kadar bu elementler içerisinde yer almasa da, hafif derecenin üzerindeki bir mitral yetmezlik, prosedür için göreceli bir kontra-endikasyondur.

2.2. Benek Takibi Ekokardiyografi (STE)

Günümüzde ekokardiyografinin en önemli kullanım alanlarından biri; myokard fonksiyonunun değerlendirilmesidir. Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti'nin bu konuya ilişkin önerileri arasında; duvar hareketlerinin ve kalınlaşmasının görsel değerlendirmesi ve Simpson yöntemi ile sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun hesaplanması yer alır. Öte yandan bu değerlendirmeler oldukça subjektiftir ve gözlemciler arası değişkenliği fazladır. Ayrıca bu ölçümler, myokardın radial performansını değerlendirir ve longitudinal deformasyon hakkında fikir vermez (40). Ejeksiyon fraksiyonu ölçümü ile ilgili bir diğer sıkıntı ise, sol ventrikül myokard performansındaki subklinik bozulmaları ortaya koyamamasıdır.

Son zamanlarda bu zorlukların üstesinde gelebilmek için, yeni ekokardiyografik yöntemler geliştirilmeye başlanmıştır. Bu yöntemler içerisinde en önemlisi; strain (myokardial deformasyon) görüntülemesidir. Strain, belirli bir zaman aralığında myokard segmentinin uzunluğundaki değişimin yüzdesidir ve % şeklinde ifade edilir. Strain rate ise, bu kısalma veya uzamanın meydana geldiği hızdır ve 1/sn şeklinde ifade edilir. Myokard sistolde kısaldııkça, strain ve strain rate negatif bir değere sahip olur. Myokard uzadığı veya gerildiği takdirde ise strain ve strain rate pozitifleşir (41). Strain görüntüleme ilk olarak doku Doppler görüntülemenin bir uzantısı şeklinde ortaya çıkmıştır. Yapılan pek çok çalışmada, doku Doppler görüntülemenin subklinik myokard disfonksiyonunu ortaya koymada standard yöntemlerden daha başarılı olduğu gösterilmiştir (42, 43). Ancak, doku Doppler görüntüleme açı bağımlıdır ve bu nedenle myokardın 3 boyutlu deformasyonunu tam olarak ortaya koyamaz. Ayrıca, aktif ve pasif myokard hareketini ayırt etmede başarısızdır. Bunlara ek olarak görüntülerin yüksek temporal rezolüsyonda alınması zorunluluğu bulunmaktadır (44, 45).

Gri-skala ekokardiyografi, pek çok parlak benekten oluşur. Benek takibi ekokardiyografi (BTE) yazılımı, bu benekleri tanır ve özel bir algoritma kullanarak takip eder. Yazılım daha sonra bu bilgiyi kullanarak farklı yönlerdeki myokardiyal deformasyonun büyüklüğünü tespit eder. Böylelikle strain ve strain rate eğrileri

ortaya çıkar. Apikal uzun eksen görüntüler kullanılarak longitudinal strain ölçümü gerçekleştirilirken, kısa eksen görüntüleri kullanılarak radial ve dairesel strain ve rotasyon hesaplanır. BTE ile ölçülen strain, 2 boyutlu strain olarak bilinir (40). Son zamanlarda, 3 boyutlu tek 1 piramidal data setinden myokard deformasyonunun tüm bileşenlerini ölçebilen 3 boyutlu BTE yöntemi geliştirilmiştir (46).

BTE, en sık sol ventrikülün değerlendirilmesinde kullanılsa da, sol atrium ve sağ ventrikül myokard deformasyonunun değerlendirilmesinde de kullanılabilir. BTE kullanım alanları arasında;

- Kanser kemoterapisi, ciddi aort darlığı ve mitral yetmezlik gibi durumlarda subklinik miyokard disfonksiyonunu ortaya koyma
- Diabetes mellitus, amiloidozis gibi sistemik hastalıkların kardiyak tutulumunu değerlendirme
- Revaskülarizasyon gibi kontraktiliteyi arttırmayı hedefleyen tedavilere yanıtın değerlendirilmesi
- Akut koroner sendromlarda prognozu belirleme
- Myokard iskemisini ve canlılığını belirleme
- Sol ventrikül diyastolik fonksiyonunu değerlendirme
- Sağ ventrikül fonksiyonlarını değerlendirme
- Konstriktif perikardit ile restriktif kardiyomyopati ayrımı
- Kardiyak resenkronizasyon tedavisinin optimizasyonu

yer alır (46, 47, 48, 49).

Strain ekokardiyografi, özellikle kapak hastalıklarında, sol atrium disfonksiyonunun belirlenmesinde de giderek artan sıklıkta kullanılmaktadır. Sub-klinik sol atrial disfonksiyonun belirlenmesi, bilhassa mitral darlıkta önemlidir. Literatürde, romatizmal mitral darlıkta sol atrium strain değerlendirmesi ile ilgili yapılmış olan çalışmalar bulunmaktadır. Örneğin; Caso ve arkadaşlarının asemptomatik romatizmal mitral darlıklı hastalarda yaptıkları çalışmada, sol atrium strain değerinin, sub-klinik sol atrial disfonksiyon ve advers olay gelişimi ile korele olduğu ve asemptomatik mitral darlıklı hastalarda sol atrium pik sistolik strain değerinin, sağlıklı kontrollere göre anlamlı şekilde azaldığı ortaya konmuştur (53). Benzer

şekilde, Ahmed ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, sağlıklı kontroller ile kıyaslandığında, romatizmal mitral darlığı olan hastalarda, sol atrium rezervuar strain değerinde, mitral kapak alanı ile korele şekilde azalma mevcuttur (65). Öte yandan bunların tamamı, doku Doppler ekokardiyografi yöntemi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Literatürde, mitral darlık hastalarında sol atrium strain analizinde benek takibi ekokardiyografi yönteminin kullanıldığı çalışma bulunmamaktadır.



3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi

Çalışmamıza Ocak 2015-Ocak 2016 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbn-i Sina ve Cebeci Hastaneleri kardiyoloji polikliniklerine başvuran, 18 yaş ve üzerindeki, hafif-orta mitral darlık tanılı 46 hasta dahil edildi.

Çalışmaya;

- Katılmaya onay vermeyen
- NYHA klas 4 semptomu olan
- Eşlik eden ciddi düzeyde mitral yetmezliği, triküspid yetmezliği veya aort yetmezliği olan
- Eşlik eden orta veya ciddi düzeyde aort veya triküspid darlığı olan
- Yetersiz akustik penceresi olan
- Ciddi mitral kapak kalsifikasyonu olan
- Geçirilmiş cerrahi kommissürotomi öyküsü olan
- Egzersiz stres testi sırasında iskemik semptomu ve/veya EKG değişikliği olan

hastalar dahil edilmedi.

3.2. Ekokardiyografik Değerlendirme

3.2.1. Konvansiyonel Ölçümler

Hastaların istirahat esnasındaki ve egzersiz sonrasındaki ekokardiyografik değerlendirmeleri, General Electrics Vivid S5 cihazı ile, Amerikan Ekokardiyografi Derneği'nin kılavuzlarınca belirlenen şekilde gerçekleştirildi. Hastaların parasternal uzun eksen M-mod görüntüleri kullanılarak, istirahat halindeki sol atrium, sol ventrikül sistol sonu ve diyastol sonu çapları ölçüldü ve FS (fraksiyonel kısalma) değeri hesaplandı. Apikal 4 boşluk M-mod görüntüler kullanılarak, TAPSE (triküspid annuler düzlem sistolik yer değiştirme) ölçümü yapıldı. Apikal 4 boşluk görüntüler kullanılarak, triküspid yetmezlik akımı üzerinden, CW Doppler

vasıtasıyla, modifiye Bernoulli denklemine göre, istirahat esnasındaki ve egzersiz sonrasındaki sistolik pulmoner arter basınçları hesaplandı:

$$\text{Sistolik pulmoner arter basıncı} = 4 V^2 + \text{sağ atrium basıncı}$$

Bu formülde; V değeri, CW Doppler vasıtasıyla alınan triküspid yetmezliğinin pik hızıdır. Sağ atrium basıncı ise, subkostal görüntüler kullanılarak vena cava inferior'un (VCI) genişliği ve solunumsal değişkenliği değerlendirilerek tahmin edildi. Apikal 4 boşluk ve apikal 2 boşluk görüntüler kullanılarak, istirahatteki ve egzersiz sonrasındaki sol atrium hacimleri aşağıdaki formül kullanılarak hesaplandı:

$$\text{Sol atrium hacmi} = \frac{A1 \times A2}{L} \times 0,85$$

Bu formülde, A1 değeri; apikal 4 boşluk görüntüdeki maksimum planimetrik sol atrium alanı, A2 değeri; apikal 2 boşluk görüntüdeki maksimum planimetrik sol atrium alanı, L değeri ise sol atrium arka duvar ile mitral kapak yaprakçıklarının birleşme noktasından geçen düzlem arasındaki uzunluktur.

Eşlik eden kapak yetmezlikleri, regürgitan jetin uzunluğunun ve alanının hesaplanması ile semi-kantitatif şekilde değerlendirildi. İstirahat esnasındaki mitral lateral e' ve medial e' hızları ve triküspid lateral annuler sistolik velosite (s'), PW (kesintili akım) Doppler kullanılarak ölçüldü. Tüm ölçümler, sinus ritmindeki hastalarda ardışık 3 ölçümün, atrial fibrilasyonlu hastalarda ise ardışık 5 ölçümün ortalaması alınarak gerçekleştirildi.

3.2.2. Mitral Kapağın Değerlendirilmesi

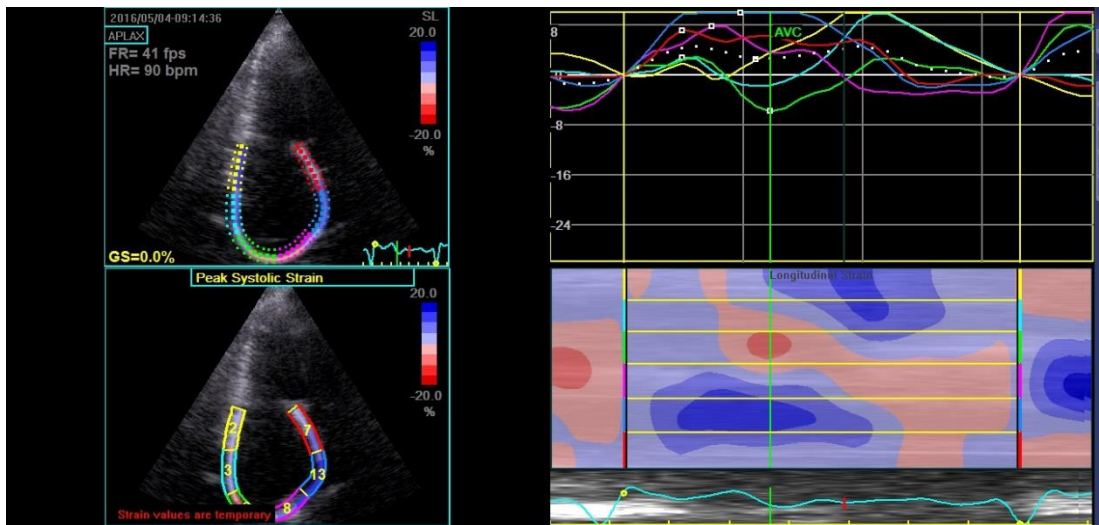
Parasternal kısa eksen görüntüler kaydedildikten sonra, mitral yaprakçıkların uç kısımlarından ölçüm yapılmaya dikkat edilerek, mid-diyastolde açıklık en geniş iken istirahat halindeki planimetrik mitral kapak alanı ölçümleri gerçekleştirildi. Apikal 4 boşluk görüntüler kullanılarak, CW (sürekli akım) Doppler ile, imleç kapağa yerleştirilerek diyastolik akım trasesi elde edildi ve bu trase taranarak istirahatteki ve

egzersiz sonrasındaki ortalama ve maksimum mitral kapak gradientleri saptandı. Tüm ölçümler, sinus ritmindeki hastalarda ardışık 3 ölçümün, atrial fibrilasyonlu hastalarda ise ardışık 5 ölçümün ortalaması alınarak gerçekleştirildi.

3.2.3. Benek Takibi Ekokardiyografik Değerlendirme

3.2.3.1. Sol Atrium Strain Analizi

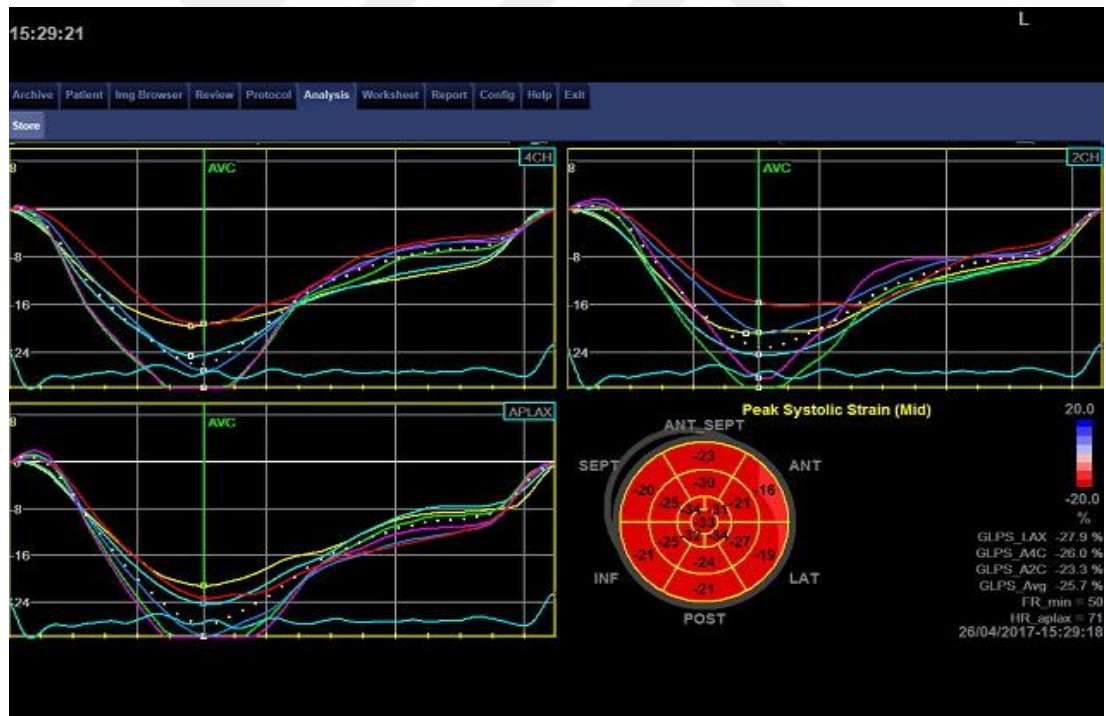
Global longitudinal sol atrium myokard strain değeri, 2 boyutlu ekokardiyografi ile benek takibi yöntemi ile ölçüldü. 60-80 Hz frekansında, apikal 4 boşluk ve apikal 2 boşluk gri skala görüntüler, hem istirahatte hem de egzersiz sonrasında kaydedildi. Kaydedilen görüntüler, offline olarak yarı-otomatik, beneğe-dayalı strain analizi yapan özel bir yazılım programı (EchoPAC, GE Healthcare) ile işlendi. İlk olarak, sol atrium endokardial hattı manuel olarak çizildi, sonrasında yazılım programı tarafından ilave bir epikardiyal hat oluşturuldu, böylelikle bir ROI (ilgilenilen özel alan) oluşturuldu. ROI şekli üzerinde gerekli manuel düzeltmeler yapıldıktan ve son hali onaylandıktan sonra, yazılım programı sol atriumu 6 segmente bölerek bir longitudinal strain eğrisi oluşturdu (Şekil 3). Gerek atrial fibrilasyonu olan, gerekse normal sinüs ritminde olan hastalarda, sıfır strain noktası olarak QRS dalgasının başlangıcı seçildi. Pozitif pik sol atrial strain, ventrikül sistolü esnasında, toplam 12 segmentin ortalaması alınarak ölçüldü. Normal sinüs ritmindeki hastalarda 3 ardışık atımın, atrial fibrilasyonu olan hastalarda ise 5 ardışık atımın ortalaması alındı.



Şekil 3. Sol Atrium Global Longitudinal Strain Analizi

3.2.3.2. Sol Ventrikül Strain Analizi

Global longitudinal sol ventrikül myokard strain değeri, 2 boyutlu ekokardiyografi ile benek takibi yöntemi ile ölçüldü. 60-80 Hz frekansında, apikal 4 boşluk, apikal 3 boşluk ve apikal 2 boşluk gri skala görüntüler, hem istirahat hem de egzersiz sonrasında kaydedildi. Kaydedilen görüntüler, offline olarak yarı-otomatik, beneğedayalı strain analizi yapan özel bir yazılım programı (EchoPAC, GE Healthcare) ile işlendi. İlk olarak, sol ventrikül endokard hattı sistol sonunda manuel olarak çizildi. Ardından yazılım tarafından otomatik olarak, konsantrik bir ROI (ilgilenilen özel alan) oluşturuldu. ROI şekli üzerinde gerekli manuel düzeltmeler yapıldıktan ve son hali onaylandıktan sonra, sol ventrikül 6 segmente bölünerek segmental strain analizi yapıldı, pik sistolik longitudinal strain değeri, toplamda 18 segmentin ortalaması alınarak hesaplandı (şekil 4).



Şekil 4. Sol Ventrikül Global Longitudinal Strain Analizi

3.3. Egzersiz Stres Testi

Bazal ekokardiyografik ölçümleri alındıktan sonra hastalara, treadmill kullanılarak standart Bruce protokolü (50) ile, maksimal egzersiz stres testi yapıldı. Test için ulaşılması gereken maksimum kalp hızı; “220-yaş” değerinin en az %85’i olacak şekilde belirlendi. Testin başlangıç noktası; 2.7 km/s hız ve %10 eğim idi [5 MET (metabolik ekivalan)]. Evre 2; 4 km/s hız ve %12 eğim idi (7 MET). Evre 3 ise 5.4 km/s hız ve %14 eğimden (9 MET) oluşmaktaydı. İş yükü arttırılmadan önce kararlı bir durum oluşturabilmek adına, protokol 3 dakikalık periyotlardan meydana gelmekteydi. Tüm hastalar testi başarıyla sonlandırdı. Stres testi sonlandırıldıktan hemen sonra hastalar tekrar ekokardiyografi laboratuvarına alınarak, egzersiz sonrası ölçümleri kaydedildi.

3.4. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz, Statistical Package for Social Sciences version 10.0 (SPSS10.0, for windows) paket programı ile yapıldı. $P < 0.05$ olması durumunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Hasta özellikleri ve incelenen parametrelerin normal dağılım özellikleri, Kolmogorov Smirnov testi ile kontrol edildi. Egzersiz öncesi ve sonrası karşılaştırmalarında normal dağılım özelliği gösteren veriler için eşleştirilmiş iki grup arasındaki farkların testi (Student T), normal dağılım özelliklerine uymayan parametre verilerinin karşılaştırılmasında ise Wilcoxon T testi kullanıldı. İncelenen parametreler arasındaki ilişkinin değerlendirilmesinde parametrik koşulları sağlayan veriler için Pearson Korelasyon testi, sağlamayan veriler için ise Spearman Rho testi kullanıldı.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Özellikler

Çalışmaya yaşları 32-76 arasında değişen 8'i (%17,3) erkek, 38'i (%92,3) kadın toplam 46 ardışık hasta alındı. Hastaların 10'u semptomatik, 36'sı ise asemptomatiktir. Hastaların 19'unda eşlik eden hipertansiyon, 20'sinde hiperlipidemi, 6'sında ise diyabet tanısı mevcut idi. Hastaların demografik ve bazal ekokardiyografik özellikleri Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 2. Hastaların Demografik ve Bazal Ekokardiyografik Özellikleri

Hasta Sayısı	46
Yaş (ortalama)	52,4
Cinsiyet (kadın/erkek)	36/8
Semptom (var/yok)	10/36
MBV öyküsü (var/yok/bilinmiyor)	5/34/7
Ritm (sinus/AF) %	87/13
Hipertansiyon, n(%)	19 (41,3)
Hiperlipidemi, n(%)	20 (43,4)
Diyabet, n(%)	6 (13)
MKA (cm ²) (ortalama)	2,06±0,068
FS (ortalama) %	38,84±1
Triküspid lateral S velosite (m/s) (ortalama)	0,137±0,0059
TAPSE (mm) (ortalama)	23,2±0,68
SVDSI (mm/m ²) (ortalama)	28,2±0,355
SVSSI (mm/m ²) (ortalama)	17,1±0,3595
Lateral e' velosite (m/s) (ortalama)	0,09±0,0036
Medial e' velosite (m/s) (ortalama)	0,07±0,0039
Eşlik eden TY (hafif/orta/yok)	38/8/0
Eşlik eden MY (hafif/orta/yok)	25/21/0
Eşlik eden AY (hafif/orta/yok)	31/12/3
LAI (cm/m ²) (ortalama)	2,45±0,0447

Kısaltmalar: MBV, mitral balon valvüloplasti; AF, atrial fibrilasyon; MKA, mitral kapak alanı; FS, fraksiyonel kılma; TAPSE, triküspid annüler düzlem sistolik yer değiştirme; SVDSI, sol ventrikül diyastol sonu çap indeksi; SVSSI, sol ventrikül sistol sonu çap indeksi; TY, triküspid yetmezliği; MY, mitral yetmezliği; AY; aort yetmezliği; LAI, sol atrium çap indeksi.

4.2. Hemodinamik Özellikler

Hastaların istirahatteki sol atrium hacim indeks ortalaması 40,52 iken egzersiz testi sonrası 39,34 olarak bulundu. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,199$). İstirahatteki sistolik pulmoner arter basınç ortalaması 34 mmHg iken bu değer egzersiz testi sonrası istatistiksel olarak anlamlı ölçüde artmış (ortalama=37,6 mmHg) olarak bulundu ($p=0.001$). İstirahatteki sol ventrikül global longitudinal strain değerleri ile egzersiz sonrası değerler arasında anlamlı fark izlenmedi ($p=0.854$). Sol atrium global pik strain değerlerinde de egzersiz sonrasında anlamlı değişim izlenmedi ($p=0.708$). Mitral kapak ortalama ve maksimum gradientlerinde ise egzersiz sonrasında istatistiksel olarak anlamlı artış izlendi ($p<0.001$) (Tablo 3).

Tablo 3. Hemodinamik Özelliklerin İstirahat ve Egzersiz Sonrası Değerleri

	İstirahat	Egzersiz Sonrası	p
LAVI	40,52±18,27	39,34±17,14	0.199
Ortalama mitral gradient	4,52±1,84	6,46±3,26	<0.001
Maksimum mitral gradient	11,1±4,20	15,7±6,78	<0.001
SPAB	34±7,01	37,65±10,74	0.001
GLS-LAX	-19,03±4,87	-18,01±6,26	0.390
GLS-A4C	-18,5±4,24	-18,61±5,42	0.808
GLS-A2C	-17,03±5,04	-17,33±6,07	0.743
GLS-avg	-18,19±4,01	-17,98±5,26	0.854
GLS-A4C/LA	16,9±7,58	18,6±11,39	0.074
GLS-A2C/LA	17,2±10,00	13,7±7,65	0.121
GLS-avg/LA	17,1±8,33	16,8±9,10	0.708

Kısaltmalar: LAVI, sol atrium hacim indeksi; SPAB, sistolik pulmoner arter basıncı; GLS-LAX, global longitudinal strain-lateral; GLS-A4C, global longitudinal strain-apikal 4 boşluk; GLS-A2C, global longitudinal strain-apikal 2 boşluk; GLS-avg, global longitudinal strain-ortalama; GLS-A4C/LA, global longitudinal strain-apikal 4 boşluk/sol atrium; GLS-A2C/LA, global longitudinal strain-apikal 2 boşluk/sol atrium; GLS-avg/LA, global longitudinal strain-ortalama/sol atrium.

Sinüs ritmindeki hastalarla karşılaştırıldığında, AF'deki hastaların sol ventrikül global longitudinal strain değerlerinde, istirahatte ve egzersiz sonrasında, anlamlı fark izlenmedi ($p=0.975$). Benzer şekilde, AF'deki hastaların sol atrial strain değerlerinde de, gerek istirahatte gerekse egzersiz sonrasında, istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p=0.151$) (Tablo 4).

Tablo 4. Ritm ile İstirahatte ve Efor Sonrasında Sol Ventrikül ve Sol Atrium Global Longitudinal Strain Değerlerinin İlişkisi

RİTM	SOL VENTRİKÜL (GLS-Avg)		SOL ATRİUM (GLS-Avg)	
	<i>İstirahat</i>	<i>Efor Sonrası</i>	<i>İstirahat</i>	<i>Efor Sonrası</i>
sinüs	-18,146±0,634	-18,485±0,890	17,854±1,558	17,814±2,001
AF	-18,200±1,819	-15,117±2,112	13,933±5,348	6,950±1,35
p	0.975	0.151	0.438	0.109

Kısaltmalar: AF, atrial fibrilasyon; GLS-avg, ortalama global longitudinal strain.

Hastaların semptomatik durumu ile sol ventrikül ve sol atrial strain değerlerinde, gerek istirahatte gerekse egzersiz sonrasında, anlamlı fark izlenmedi (sırasıyla; $p=0.709$ ve $p=0,537$) (Tablo 5).

Tablo 5. Semptom Durumu ile İstirahatte ve Efor Sonrasında Sol Ventrikül ve Sol Atrium Global Longitudinal Strain Değerlerinin İlişkisi

SEMPTOM	SOL VENTRİKÜL (GLS-Avg)		SOL ATRİUM (GLS-Avg)	
	<i>İstirahat</i>	<i>Efor Sonrası</i>	<i>İstirahat</i>	<i>Efor Sonrası</i>
Var	-18,030±1,435	-16,878±1,721	17,154±2,102	15,697±2,948
Yok	-18,262±0,669	-18,103±0,969	17,556±1,849	17,250±2,474
P	0,872	0,545	0,911	0,731

Kısaltmalar: GLS-avg, ortalama global longitudinal strain.

Eşlik eden mitral yetmezlik varlığı ve derecesi ile, sol atrial ve ventriküler strain değerleri arasında da, hem istirahatte hem de egzersiz sonrasında anlamlı fark izlenmedi (sırasıyla; p=0.340 ve p=0.706) (Tablo 6).

Tablo 6. Eşlik Eden Mitral Yetmezlik Varlığı ve Şiddeti ile İstirahatte ve Efor Sonrasında Sol Ventrikül ve Sol Atrium Global Longitudinal Strain Değerlerinin İlişkisi

MİTRAL YETMEZLİK	SOL VENTRİKÜL (GLS-Avg)		SOL ATRİUM (GLS-Avg)	
	<i>İstirahat</i>	<i>Efor Sonrası</i>	<i>İstirahat</i>	<i>Efor Sonrası</i>
Orta	-17,408±1,71	-17,475±1,471	14,944±2,099	14,786±3,617
Yok veya Hafif	-18,477±0,687	-18,196±1,023	18,541±1,902	17,779±2,337
P	0,414	0,697	0,274	0,486

Kısaltmalar: GLS-avg, ortalama global longitudinal strain.

Mitral kapak alanı 2 cm²'nin altında olan hastalar ile 2 cm²'nin üzerinde olan hastaların gerek sol ventrikül gerekse sol atrium strain değerleri, istirahatte ve efor sonrasında anlamlı farklılık göstermedi (p=0.862, p=0.953) (Tablo 7).

Tablo 7. Mitral Kapak Alanı ile İstirahatte ve Efor Sonrasında Sol Ventrikül ve Sol Atrium Global Longitudinal Strain Değerlerinin İlişkisi

MKA	SOL VENTRİKÜL (GLS-Avg)			SOL ATRİUM (GLS-Avg)	
	<i>İstirahat</i>	<i>Efor Sonrası</i>		<i>İstirahat</i>	<i>Efor Sonrası</i>
>2 cm ²	-18,103±0,826	-17,700±1,079		16,999±1,947	18,390±2,825
<2 cm ²	-18,221±0,869	-18,323±1,327		18,068±2,371	14,950±2,628
p	0,921	0,715		0,728	0,390

Kısaltmalar: MKA, mitral kapak alanı; GLS-avg, ortalama global longitudinal strain.

Efor öncesi transmitral basınç gradient değerleri ile, gerek istirahatte gerekse efor sonrası ölçülen sol atrium ve ventrikül strain değerleri arasında ilişki bulunamadı. Öte yandan, efor sonrası ölçülen maksimum ve ortalama transmitral basınç gradient değerleri ile, efor sonrası ölçülen sol atrium 4 boşluk strain değerleri arasında, istatistiksel olarak anlamlı, negatif korelasyon saptanmıştır (Tablo 9). Bu ilişki, mitral kapak alanı 2 cm²'nin üzerinde olanlarda daha belirgindir.

Tablo 8. İstirahatteki Mitral Kapak Gradienti ile İstirahatte ve Efor Sonrasında Sol Ventrikül Global Longitudinal Strain Değerlerinin İlişkisi

	İSTİRAHAT				EFOR SONRASI			
	GLS-LAX	GLS-A4C	GLS-A2C	GLS-avg	GLS-LAX	GLS-A4C	GLS-A2C	GLS-avg
MVG (avg)	r:-0.012 p:0.940	r:0.044 p:0.780	r:0.125 p:0.425	r:0.063 p:0.687	r:0.112 p:0.492	r:0.134 p:0.410	r:0.104 p:0.523	r:0.129 p:0.427
MVG (max)	r:-0.0r15 p:0.922	r:0.065 p:0.681	r:0.144 p:0.359	r:0.077 p:0.623	r:0.136 p:0.402	r:0.178 p:0.271	r:0.149 p:0.358	r:0.171 p:0.291

Kısaltmalar: MVG(avg), istirahatteki ortalama mitral kapak gradienti; MVG(max), istirahatteki maksimum mitral kapak gradienti; GLS-A4C, global longitudinal strain-apikal 4 boşluk; GLS-A2C, global longitudinal strain-apikal 2 boşluk; GLS-avg, global longitudinal strain-ortalama.

Tablo 9. Efor Sonrası Mitral Kapak Gradienti ile Efor Sonrasında Sol Atrium Global Longitudinal Strain Değerlerinin İlişkisi

	EFOR SONRASI		
	GLS-A4C	GLS-A2C	GLS-avg
MVG (avg)	r:-0.361(*) p:0.0.39	r:0.100 p:0.657	r:-0.213 p:0.340
MVG (max)	r:-r0.4rr43(**) p:0.010	rr:0.023r p:0.921	r:-r0.315 p:0.153

Kısaltmalar: MVG(avg), efor sonrası ortalama mitral kapak gradienti; MVG(max), efor sonrası maksimum mitral kapak gradienti; GLS-A4C, global longitudinal strain-apikal 4 boşluk; GLS-A2C, global longitudinal strain-apikal 2 boşluk; GLS-avg, global longitudinal strain-ortalama.

5. TARTIŞMA

Mitral darlık; esas olarak sol atrium ve pulmoner vasküler yatakta olumsuz hemodinamik sonuçlara yol açan önemli bir morbidite nedenidir. Bu nedenle, darlık hemodinamik olarak önemli hale gelir gelmez girişimsel müdahalede bulunulması kritik öneme sahiptir. Son kılavuzlarda bu kritik müdahale zamanı; mitral kapak alanının $\leq 1.5 \text{ cm}^2$ olması ve semptomların ortaya çıkması olarak belirlenmiştir (42). Öte yandan pek çok çalışmada, mitral darlığın dinamik bir süreç olduğu ve kapak alanı bu kritik değerin altına inmeden de darlığın, özellikle egzersiz sırasında, hemodinamik olarak önemli hale geçebildiği ortaya konmuştur. Kapak alanı $>1.5 \text{ cm}^2$ olmasına rağmen, egzersiz sırasında semptomatik hale gelen hastaların varlığı da bu durumu desteklemektedir. Günümüzde hemodinamik ciddiyet belirteci olarak egzersiz sonrasında ortalama transmitral gradientte ve sistolik pulmoner arter basıncında meydana gelen artış sıklıkla kullanılmaktadır (51). Çalışmamızda, literatürdekine benzer şekilde, egzersiz sonrası ortalama ve pik transmitral gradientte ve sistolik pulmoner arter basıncında anlamlı bir artış meydana geldiğini bulduk.

Öte yandan, son yıllarda sol atrium disfonksiyonunun belirlenmesinde çok daha etkili ve duyarlı bir ekokardiyografik yöntem olan; sol atrium strain ölçümü kullanılmaya başlanmıştır (52). Caso ve arkadaşlarının, asemptomatik romatizmal mitral darlıklı hastalarda yaptığı bir çalışmada; sol atrium strain değerinin, sub-klinik sol atrial disfonksiyon ve advers olay gelişimi ile korele olduğu ortaya konmuştur (53). Kırk çalışmanın yer aldığı bir meta analizde; normal sağlıklı bireylerde sol atrium rezervuar fonksiyonunun göstergesi olan pik sistolik atrial strain (rezervuar strain) ortalama değeri, %39.4 olarak bulunmuştur (54). Bizim çalışmamızda; hafif-orta dereceli mitral darlıklı hastalarda sol atrium pik sistolik strain ortalaması istirahat esnasında %17.1, egzersiz sonrasında ise %16.8 olarak bulunmuştur. Caso ve arkadaşlarının çalışmasında, bizim bulgularımıza benzer şekilde, asemptomatik mitral darlıklı hastalarda sol atrium pik sistolik strain değeri, sağlıklı kontrollere göre anlamlı şekilde azalmıştır (53). Benzer şekilde, Ahmed ve arkadaşlarının çalışmasında, sağlıklı kontroller ile kıyaslandığında, romatizmal mitral darlığı olan hastalarda, sol atrium rezervuar strain değerinde, mitral kapak alanı ile korele şekilde

azalma mevcuttur (65). Öte yandan biz çalışmamızda, mitral kapak alanı ile sol atrium rezervuar strain değeri arasında anlamlı bir ilişki saptamadık. Bu durumun nedeni; kapak alanı $<1.5 \text{ cm}^2$ olan hastaların çalışma dışı tutulmuş olması olabilir.

Literatürde, egzersiz sonrası sol atrium pik sistolik strain değerindeki değişime dair çelişkili sonuçlar mevcuttur. Randell ve arkadaşlarının sağlıklı gönüllüler üzerinde yaptığı bir çalışmada, sol atrium rezervuar strain değerinde egzersiz ile birlikte anlamlı artış söz konusudur (61). Bu durumun aksine, Amato ve arkadaşlarının su topu oyuncularında yaptığı bir çalışmada, maksimal egzersizde, sol atrium pik sistolik strain değerinde, istirahate göre anlamlı bir azalma bulunmuştur (61). Çalışmamızda, sol atrium pik sistolik strain değerinde, egzersiz sonrasında anlamlı bir artış izlenmemiştir. Bu çalışma mitral darlıklı hastalarda yapılmıştır. Literatürde, mitral darlık hastalarında egzersiz sonrası sol atrium strain değerini değerlendiren herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamız mitral darlıklı hastalardaki ilk çalışma olma özelliğini taşımaktadır.

Sinüs ritmindekilerle karşılaştırıldığında, atrial fibrilasyonu olan bireylerde, sol atrium rezervuar strain değerinde azalma olduğu bilinmektedir (62,63). Ancak bizim çalışmamızda, sinus ritmindeki hastalar ile atrial fibrilasyonu olan hastaların sol atrium strain değerleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu durum, çalışmamızdaki atrial fibrilasyonu olan hasta sayısının az (tüm hastaların %13'ü) olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Çalışmamızda, sol atrium rezervuar strain değeri ile semptom durumu ve şiddeti arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır. Bu durum, semptom durumunun subjektif bir değişken olmasıyla ilişkilendirilmiştir.

Literatürdeki pek çok çalışmada, çeşitli derecelerde mitral darlığı olan hastalarda, sol ventrikül global ve bölgesel longitudinal strain ve strain hızında azalma tespit edilmiştir (55,56). Yirmidört çalışmanın yer aldığı bir meta analizde, sağlıklı bireylerde sol ventrikül global longitudinal strain değerinin %-15,9 ile %-22,1 arasında olduğu bulunmuştur (57). Bizim çalışmamızda ise, literatürdekinin aksine,

hafif-orta mitral darlıklı hastaların ortalama sol ventrikül global longitudinal strain değeri normal aralıkta (%-18,9) bulunmuştur. Egzersiz stres testi sonrasında ise, sol ventrikül global longitudinal strain değerinde, istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik meydana gelmemiştir. Öte yandan literatürdeki pek çok çalışmada, egzersiz sonrası sol ventrikül global ve bölgesel strain değerinde artış olduğu tespit edilmiştir (58,59). Bizim çalışmamızda egzersizle anlamlı artış olmamasının nedeni; egzersize sekonder mitral darlık hastalarında ön yükün azalmış olması olabilir.

Mitral darlık hastalarında, artmış basınç yükünün bir sonucu olarak sol atrium hacminde artış meydana geldiği bilinmektedir. Katrijin ve arkadaşlarının çalışmasında, sağlıklı bireylerde sol atrium volüm indeksinin referans aralığı 22 ± 6 ml/m² bağlı olarak bulunmuştur (64). Ahmed ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışmada ise, sol atrium volüm indeksinin normal aralığı ≤ 28 ml/m² olarak belirlenmiştir (65). Wright ve arkadaşlarının sağlıklı gönüllüler üzerinde yaptığı bir çalışmada, hafif ve orta şiddette egzersiz ile sol atrium volüm indeksinde artış olduğu ortaya konmuştur (66). Bizim çalışmamızda, hastaların ortalama sol atrium volüm indeks değeri 40,52 ml/m² olarak bulunmuş olup egzersiz sonrasında anlamlı bir değişiklik meydana gelmemiştir. Sonuçlarımızın literatürden farklı olmasının sebebi; ölçümlerin egzersizin hemen bitiminde alınmış olması olabilir. Wright ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise, çalışmamızın aksine ölçümler, hastalar egzersiz yaptığı sırada alınmıştır. Furukawa ve arkadaşları, sol atrium hacminde egzersize bağlı olarak meydana gelen artışın, egzersizin hemen bitiminde istirahat değerlerine döndüğünü ortaya koymuştur (67). Bu bulgu da, sonuçlarımızı destekler niteliktedir.

Çalışmamızda, mitral kapak alanı 2 cm²'nin altında olan hastalarla 2 cm²'nin üzerinde olan hastaların sol atrium ve ventrikül strain değerleri arasında, gerek istirahatte gerekse efor sonrasında anlamlı fark izlenmemiştir. Literatüre bakıldığında; Ozdemir ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, mitral kapak alanı ile sol ventrikül strain değeri arasında ilişki tespit etmişlerdir (66). Benzer şekilde Younan ve arkadaşlarının romatizmal mitral darlıklı hastalarda sol ventrikül sistolik fonksiyonunu değerlendirdikleri çalışmada da, sol ventrikül strain değeri ile mitral kapak alanı arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir (68). Ahmed ve

arkadaşlarının romatizmal mitral darlıklı hastalarda yaptıkları çalışmada ise, mitral kapak alanı 1.5 cm^2 'nin altında olan hastalarda, sol atrium pik sistolik strain değeri, mitral kapak alanı 1.5 cm^2 'nin üzerinde olan hastalara göre anlamlı ölçüde düşük bulunmuştur (52).

Çalışmamızda, istirahatteki mitral kapak pik ve ortalama gradient değerleri ile atrial ve ventriküler strain arasında ilişki saptanmazken, efor sonrası ölçülen ortalama ve pik transmitral gradient değerleri ile sol atrial strain değeri arasında negatif korelasyon bulunmuştur (Tablo 9). Literatürdeki çalışmalara bakıldığında ise; transmitral basınç gradienti ile sol atrial strain değeri arasında, çalışmamıza benzer şekilde negatif korelasyon saptanmıştır (52,68). Öte yandan, literatürdeki çalışmalar istirahatteki transmitral basınç gradienti ile sol atrial strain arasındaki ilişkiyi değerlendirmektedir. Mitral darlık hastalarında, efor sonrası transmitral gradient ile sol atrial strain arasındaki ilişkiyi değerlendiren herhangi bir çalışmaya ise literatürde rastlamadık.

Myokard strain görüntüleme için günümüzde en sık kullanılan yöntemler; doku Doppler görüntüleme ile benek takibi yöntemidir. Benek takibi yöntemi, doku Doppler görüntüleme yönteminin aksine açıdan bağımsızdır, kare hızından daha az etkilenir ve daha güvenilir sonuç verir. Literatürde, mitral darlık hastalarında sol atrium strain değerlendirilmesi ile ilgili yapılmış olan tüm çalışmalar, doku Doppler inceleme yöntemi ile gerçekleştirilmiştir. Bu açıdan bizim çalışmamız, mitral darlık hastalarında sol atrium strain değerlendirmesinin benek takibi yöntemi ile yapıldığı ilk çalışma olma özelliğini taşımaktadır. Benzer şekilde literatürde, mitral darlık hastalarında, egzersiz sonrası sol atrium ve sol ventrikül strain değerini inceleyen herhangi bir çalışma yoktur.

Sonuç olarak; hafif-orta şiddetli romatizmal mitral darlık hastalarında egzersiz sonrası, sistolik pulmoner arter basıncı ve transmitral gradient değerlerinde anlamlı artış meydana gelmektedir. Bu durum, bazı hastalarda istirahatte ciddiye kriterlerini karşılamamasına karşın, egzersiz sonrası hemodinamik olarak önemli mitral darlığın olduğunu ortaya koymaktadır. Son yıllarda, sol atrial disfonksiyonu değerlendirmek

için strain görüntüleme gibi daha hassas ekokardiyografik yöntemler kullanılmaya başlanmıştır. Ancak, çalışmamızda sol atrium strain değerinde egzersiz sonrası anlamlı değişiklik izlenmemiştir. Literatürde, mitral darlık hastalarında sub-klinik sol ventrikül disfonksiyonunun bir göstergesi olarak sol ventrikül global longitudinal strain değerinde azalma olduğu ortaya konmuştur. Öte yandan, çalışmamızda, sol ventrikül global longitudinal strain değerinde, sağlıklı popülasyonun referans değerlerine göre farklılık bulunmamaktadır, egzersiz sonrasında da anlamlı değişiklik meydana gelmemiştir.

Hasta sayısının az olması, sol atrial ve ventriküler strain değerlerinin bölgesel olarak incelenmemiş olması, sol atriumun yalnızca rezervuar fonksiyonunun değerlendirilmiş olması ve hastaların pik egzersiz esnasında eş zamanlı ekokardiyografik incelemelerinin teknik yetersizlikler nedeniyle gerçekleştirilememiş olması ise çalışmamızın kısıtlayıcı noktalarıdır.

6. SONUÇLAR

- Egzersiz sonrası ortalama ve pik transmitral gradientte ve sistolik pulmoner arter basıncında anlamlı bir artış meydana gelmiştir.
- Hafif-orta dereceli mitral darlıklı hastalarda sol atrium pik sistolik strain ortalaması istirahat esnasında %17.1, egzersiz sonrasında ise %16.8 olarak bulunmuştur. Bu değerler, literatürdeki sağlıklı kontrollere göre anlamlı ölçüde azalmıştır.
- Mitral kapak alanı ile sol atrium rezervuar strain değeri arasında ilişki saptanmamıştır.
- Sol atrium pik sistolik strain değerinde, egzersiz sonrasında anlamlı bir artış izlenmemiştir.
- Sinus ritmindeki hastalarla kıyaslandığında, atrial fibrilasyonu olan hastaların sol atrium strain değerlerinde anlamlı bir fark bulunmamıştır.
- Sol atrium rezervuar strain değeri ile semptom durumu ve şiddeti arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.
- Hafif-orta mitral darlıklı hastaların ortalama sol ventrikül global longitudinal strain değeri normal aralıkta (%-18,9) bulunmuştur. Egzersiz stres testi sonrasında ise, sol ventrikül global longitudinal strain değerinde, istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik meydana gelmemiştir.
- Hastaların ortalama sol atrium volüm indeks değeri 40,52 ml/m² olarak bulunmuş olup egzersiz sonrasında anlamlı bir değişiklik meydana gelmemiştir.
- Mitral kapak alanı 2 cm²'nin altında olan hastalarla 2 cm²'nin üzerinde olan hastaların sol atrium ve ventrikül strain değerleri arasında, gerek istirahatte gerekse efor sonrasında anlamlı fark izlenmemiştir.
- İstirahatteki mitral kapak pik ve ortalama gradient değerleri ile atrial ve ventriküler strain arasında ilişki saptanmazken, efor sonrası ölçülen ortalama ve pik trans-mitral gradient değerleri ile sol atrial strain değeri arasında negatif korelasyon bulunmuştur.

ÖZET

GİRİŞ

Romatizmal mitral darlık, Türkiye’de önde gelen morbidite nedenlerinden bir tanesidir. Mitral darlık, gerek pulmoner dolaşım gerekse sol atrium üzerinde, geleneksel transtorasik ekokardiyografik tekniklerle saptamanın her zaman mümkün olmadığı, olumsuz etkilere sahiptir. Benek takibi yöntemi ile gerçekleştirilen sol atrium strain analizi, bu hemodinamik etkilerin daha iyi ortaya konmasına yardımcı olabilecek, gelecek vaat eden bir tekniktir.

Çalışmamızın amacı; hafif-orta romatizmal mitral darlığı olan hastalarda, gerek istirahatte gerekse egzersizden hemen sonra, sol atrium ve sol ventrikül fonksiyonlarının değerlendirilmesi ve erken hemodinamik bozulmanın ortaya konmasının sağlanmasıdır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 2015-Ocak 2016 tarihleri arasında, hafif-orta şiddette romatizmal mitral darlık tanılı toplam 46 ardışık hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar detaylı iki boyutlu ve Doppler ekokardiyografik yöntemlerle istirahatte, egzersiz stres test öncesinde değerlendirildi. Sol atrial ve ventriküler pik sistolik strain değerleri, özel yazılım programı kullanılarak hesaplandı. Sonrasında, standard Bruce protokolü kullanılarak treadmill aracılığıyla egzersiz stress test gerçekleştirildi. Testin sonlandırılmasının hemen ardından ekokardiyografik inceleme tekrarlandı.

BULGULAR

Hem transmitral gradient, hem de sistolik pulmoner arter basıncı, egzersiz sonrasında anlamlı ölçüde artmış olarak bulundu (sırasıyla $p<0.001$, $p=0.001$). Egzersiz, sol atrial ve ventrikül pik sistolik strain değerinde anlamlı değişikliğe yol açmadı ($p=0.708$, $p=0.854$). Transmitral gradient ile egzersiz sonrası ölçülen pik sistolik sol atrial strain değeri arasında negatif korelasyon saptandı.

SONUÇ

Hafif-orta şiddette romatizmal mitral darlığı olan hastalarda, egzersiz stres testi, sol atrial ve ventriküler pik sistolik strain değerinde anlamlı değişikliğe yol açmamaktadır.

Anahtar Sözcükler: mitral darlık, strain, egzersiz, benek takibi

SUMMARY

INTRODUCTION

Rheumatic mitral stenosis is a leading cause of morbidity in developing countries. It has adverse hemodynamic effects on both pulmonary circulation and left atrium that may not be completely determined by conventional transthoracic echocardiographic techniques. Symptomatic patients with mitral valve area $>1.5 \text{ cm}^2$ comprises a gray zone in management. Therefore, exercise stress testing is recommended in these patients with symptoms discordant with the severity of the stenosis. Left atrial strain analysis with speckle tracking imaging emerges as a promising technique for the evaluation of these hemodynamic effects better. Despite the well-known fact that the left ventricle is spared from the deleterious hemodynamic effects of mitral stenosis, some new research has recently revealed that it might actually be associated with sub-clinical left ventricle dysfunction. The aim of our study is to examine the left atrial and ventricular function both during rest and just after exercise by speckle tracking imaging in patients with mild rheumatic mitral stenosis and ascertain early hemodynamic deterioration.

METHODS

We included 46 patients with mild mitral stenosis (mitral valve area $>1.5 \text{ cm}^2$) between January 2015-January 2016 in the study. The patients were evaluated with comprehensive 2D and Doppler echocardiography during rest, before the exercise stress test. Left atrial and ventricular peak systolic strain values were calculated by using a software program (Figure 1&2). Exercise stress test was then performed by using treadmill with standard Bruce protocol. All of the patients completed the test successfully and reached the 85% of age predicted maximal heart rate. Immediately after the termination of the test, the echocardiographic examination was repeated.

RESULTS

Both mean trans-mitral gradient and systolic pulmonary artery pressure values were found to be significantly higher following exercise ($p<0.001$, $p=0.001$, respectively). Exercise did not cause a significant change in left atrial and ventricular peak systolic strain value ($p=0.708$, $p=0.854$) (Table 1). A negative significant correlation was found between the mean trans-mitral gradient and peak systolic left atrial strain following exercise ($p=0.039$, $r=-0.361$).

CONCLUSION

In patients with mitral valve area $>1.5 \text{ cm}^2$, exercise stress test did not cause a significant change in left atrial and ventricular peak systolic strain.

Key Words: mitral stenosis, strain, exercise, speckle tracking.

KAYNAKLAR

1. Feinstein AR, Wood HF, Epstein JA, et al. A controlled study of three methods of prophylaxis against streptococcal infection in a population of rheumatic children. II. Results of the first three years of the study, including methods for evaluating the maintenance of oral prophylaxis. *N Engl J Med.* 1959; 260:697.
2. Zühlke L, Engel ME, Karthikeyan G, et al. Characteristics, complications, and gaps in evidence-based interventions in rheumatic heart disease: the Global Rheumatic Heart Disease Registry (the REMEDY study). *Eur Heart J.* 2015; 36:1115.
3. Bland EF, Duckett Jones T. Rheumatic fever and rheumatic heart disease; a twenty year report on 1000 patients followed since childhood. *Circulation.* 1951; 4:836.
4. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2014 AHA/ACC 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.* 2014; 63:e57.
5. Adabag AS, Dykoski R, Ward H, Anand IS. Critical stenosis of aortic and mitral valves after mediastinal irradiation. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2004; 63:247.
6. Carapetis JR, McDonald M, Wilson NJ. Acute rheumatic fever. *Lancet.* 2005; 366:155.
7. Selzer A, Cohn KE. Natural history of mitral stenosis: a review. *Circulation.* 1972; 45:878.
8. Rajamannan NM, Nealis TB, Subramaniam M, et al. Calcified rheumatic valve neoangiogenesis is associated with vascular endothelial growth factor expression and osteoblast-like bone formation. *Circulation.* 2005; 111:3296.
9. Hugenholtz PG, Ryan TJ, Stein SW, Abelmann WH. The spectrum of pure mitral stenosis. Hemodynamic studies in relation to clinical disability. *Am J Cardiol.* 1962; 10:773.

10. Wood P, Besterman EM, Towers MK, Mcilroy MB. The effect of acetylcholine on pulmonary vascular resistance and left atrial pressure in mitral stenosis. *Br Heart J*. 1957; 19:279.
11. Mahoney PD, Loh E, Blitz LR, Herrmann HC. Hemodynamic effects of inhaled nitric oxide in women with mitral stenosis and pulmonary hypertension. *Am J Cardiol*. 2001; 87:188.
12. Kulik TJ. Pulmonary hypertension caused by pulmonary venous hypertension. *Pulm Circ*. 2014; 4:581.
13. Snopek G, Pogorzelska H, Rywik TM, et al. Usefulness of endothelin-1 concentration in capillary blood in patients with mitral stenosis as a predictor of regression of pulmonary hypertension after mitral valve replacement or valvuloplasty. *Am J Cardiol*. 2002; 90:188.
14. Horstkotte D, Niehues R, Strauer BE. Pathomorphological aspects, aetiology and natural history of acquired mitral valve stenosis. *Eur Heart J*. 1991; 12 Suppl B:55.
15. Ward C, Hancock BW. Extreme pulmonary hypertension caused by mitral valve disease. Natural history and results of surgery. *Br Heart J*. 1975; 37:74.
16. Casella L, Abelman WH, Ellis LB. Patients with mitral stenosis and systemic emboli; hemodynamic and clinical observations. *Arch Intern Med*. 1964; 114:773.
17. Rowe JC, Bland EF, Sprague HB, White PD. The course of mitral stenosis without surgery: ten- and twenty-year perspectives. *Ann Intern Med*. 1960; 52:741.
18. Abernathy WS, Willis PW 3rd. Thromboembolic complications of rheumatic heart disease. *Cardiovasc Clin*. 1973; 5:131.
19. Chandrashekhar Y, Westaby S, Narula J. Mitral stenosis. *Lancet*. 2009; 374:1271.
20. Nicod P, Hillis LD, Winniford MD, Firth BG. Importance of the "atrial kick" in determining the effective mitral valve orifice area in mitral stenosis. *Am J Cardiol*. 1986; 57:403.

21. Picano E, Pibarot P, Lancellotti P, et al. The emerging role of exercise testing and stress echocardiography in valvular heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 54:2251.
22. Chiang CW, Lo SK, Ko YS, et al. Predictors of systemic embolism in patients with mitral stenosis. A prospective study. *Ann Intern Med.* 1998; 128:885.
23. Whitlock RP, Sun JC, Fries SE, et al. Antithrombotic and thrombolytic therapy for valvular disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012; 141:e576S.
24. Bruce CJ, Nishimura RA. Newer advances in the diagnosis and treatment of mitral stenosis. *Curr Probl Cardiol.* 1998; 23:125.
25. Austin SM, Schreiner BF, Kramer DH, et al. The acute hemodynamic effects of ethacrynic acid and furosemide in patients with chronic postcapillary pulmonary hypertension. *Circulation.* 1976; 53:364.
26. Meister SG, Engel TR, Feitosa GS, et al. Propranolol in mitral stenosis during sinus rhythm. *Am Heart J.* 1977; 94:685.
27. Stoll BC, Ashcom TL, Johns JP, et al. Effects of atenolol on rest and exercise hemodynamics in patients with mitral stenosis. *Am J Cardiol.* 1995; 75:482.
28. Nair M, Shah P, Batra R, et al. Chronic atrial fibrillation in patients with rheumatic heart disease: mapping and radiofrequency ablation of flutter circuits seen at initiation after cardioversion. *Circulation.* 2001; 104:802.
29. Edwards WD, Peterson K, Edwards JE. Active valvulitis associated with chronic rheumatic valvular disease and active myocarditis. *Circulation.* 1978; 57:181.
30. Dickinson GM, Bisno AL. Antimicrobial prophylaxis of infection. *Infect Dis Clin North Am.* 1995; 9:783.
31. Antonini-Canterin F, Moura LM, Enache R, et al. Effect of hydroxymethylglutaryl coenzyme-a reductase inhibitors on the long-term progression of rheumatic mitral valve disease. *Circulation.* 2010; 121:2130.
32. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, et al. 2008 Focused update incorporated into the 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): endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 2008; 118:e523.
33. Gutman J, Wang YS, Wahr D, Schiller NB. Normal left atrial function determined by 2-dimensional echocardiography. *Am J Cardiol*. 1983; 51:336.
 34. Nichol PM, Gilbert BW, Kisslo JA. Two-dimensional echocardiographic assessment of mitral stenosis. *Circulation*. 1977; 55:120.
 35. Hatle L, Brubakk A, Tromsdal A, Angelsen B. Noninvasive assessment of pressure drop in mitral stenosis by Doppler ultrasound. *Br Heart J*. 1978; 40:131.
 36. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, et al. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009; 22:1.
 37. Lang RM, Badano LP, Tsang W, et al. EAE/ASE recommendations for image acquisition and display using three-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2012; 25:3.
 38. Reis G, Motta MS, Barbosa MM, et al. Dobutamine stress echocardiography for noninvasive assessment and risk stratification of patients with rheumatic mitral stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43:393.
 39. Wilkins GT, Weyman AE, Abascal VM, et al. Percutaneous balloon dilatation of the mitral valve: an analysis of echocardiographic variables related to outcome and the mechanism of dilatation. *Br Heart J*. 1988; 60:299.
 40. Simona Sitia, Livio Tomasoni, Maurizio Turiel. Speckle tracking echocardiography: A new approach to myocardial function. *World J Cardiol*. 2010; 2(1):1-5.
 41. Manish Bansal a, Ravi R. Kasliwal B. How do I do it? Speckle-tracking echocardiography. *Indian Heart J*. 2013; 65(1): 117-123.

42. Kepez A, Akdogan A, Sade LE, Deniz A, Kalyoncu U, Karadag O, Hayran M, Aytemir K, Ertenli I, Kiraz S, Calguneri M, Kabakci G, Tokgozoglu L. Detection of subclinical cardiac involvement in systemic sclerosis by echocardiographic strain imaging. *Echocardiography*. 2008; 25: 191-197
43. Birdane A, Korkmaz C, Ata N, Cavusoglu Y, Kasifoglu T, Dogan SM, Gorenk B, Goktekin O, Unalir A, Timuralp B. Tissue Doppler imaging in the evaluation of the left and right ventricular diastolic functions in rheumatoid arthritis. *Echocardiography*. 2007; 24: 485-493
44. Dandel M, Hetzer R. Echocardiographic strain and strain rate imaging--clinical applications. *Int J Cardiol*. 2009; 132: 11-24
45. Nesbitt GC, Mankad S, Oh JK. Strain imaging in echocardiography: methods and clinical applications. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2009; 25 Suppl 1: 9-22
46. Mor-Avi V, Lang RM, Badano LP, et al. Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2011; 24: 277-313.
47. Sengupta PP, Krishnamoorthy VK, Korinek J, et al. Left ventricular form and function revisited: applied translational science to cardiovascular ultrasound imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2007; 20: 539-551
48. Feigenbaum H, Mastouri R, Sawada S. A practical approach to using strain echocardiography to evaluate the left ventricle. *Circ J*. 2012; 76: 1550-1555.
49. Blessberger H, Binder T. Two dimensional speckle tracking echocardiography: clinical applications. *Heart*. 2010; 96:2032-2040.
50. Mead WF. Maximal exercise testing--Bruce protocol. *J Fam Pract*. 1979; 9(3):479-90.
51. Leavitt JI, Coats MH, Falk RH. Effects of Exercise on Transmitral Gradient and Pulmonary Artery Pressure in Patients With Mitral Stenosis or a Prosthetic Mitral Valve: A Doppler Echocardiographic Study. *J Am Coll Cardiol*. 1991; 17(7):1520-6.

52. Mohamed Ismail Ahmed. Effect of severity of rheumatic mitral stenosis on left atrial strain and strain rate in patients with sinus rhythm. *The Egyptian Journal of Hypertension and Cardiovascular Risk*. 2016; 14(1).
53. Caso P, Ancona R, Di Salvo G, Comenale Pinto S, Macrino M, Di Palma V, D'Andrea A, Martiniello AR, Severino S, Calabrò R. Atrial reservoir function by strain rate imaging in asymptomatic mitral stenosis: prognostic value at 3 year follow-up. *Eur J Echocardiogr*. 2009; 10(6):753-9.
54. Pathan F, D'Elia N, Nolan MT, Marwick TH, Negishi K. Normal Ranges of Left Atrial Strain by Speckle-Tracking Echocardiography: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Soc Echocardiogr*. 2017; 30(1):59-70.
55. Bilen E, Kurt M, Tanboga IH, Kaya A, Isik T, Ekinici M, Can M.M, Karakas M.F. Severity of Mitral Stenosis and Left Ventricular Mechanics: A Speckle Tracking Study. *Cardiology*. 2011;119:108–115.
56. Ozdemir AO, Kaya CT, Ozcan OU, Ozdol C, Candemir B, Turhan S, Dincer I, Erol C. Prediction of subclinical left ventricular dysfunction with longitudinal two-dimensional strain and strain rate imaging in patients with mitral stenosis. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2010; 26(4):397-404.
57. Yingchoncharoen T, Agarwal S, Popović ZB, Marwick TH. Normal ranges of left ventricular strain: a meta-analysis. *J Am Soc Echocardiogr*. 2013; 26(2):185-91.
58. Leitman M, Tyomkin V, Peleg E, Zyssman I, Rosenblatt S, Sucher E, Gercenshtein V, Vered Z. Speckle Tracking Imaging in Normal Stress Echocardiography. *J Ultrasound Med*. 2016; 36 (4), 717-724.
59. Murai D, Yamada S, Hayashi T, Okada K, Nishino H, Nakabachi M. Relationships of left ventricular strain and strain rate to wall stress and their afterload dependency. *Heart Vessels*. 2016; 32 (5), 574-583.
60. Randell C. Thomas, Qizhi Fang, Dwight Bibby, Rakesh Mishra, Nelson B. Schiller. Left Atrial Strain Responds To Exercise and Predicts Exercise Capacity In Healthy Subjects: The Health Eheart Study. Poster Contributions Poster Area, South Hall A1 Monday, April 04, 2016, 9:45 a.m.-10:30 a.m. Session Title: New Technologies in Echocardiography Abstract Category: 29. Non Invasive Imaging: Echo Presentation Number: 1261-265

61. Amato Santoro, Federico Alvino, Giovanni Antonelli, Roberta Molle, Sergio Mondillo. Left Atrial Strain After Maximal Exercise In Competitive Wterpolo Players. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2016; 32(3):399-405.
62. Di Salvo G, Caso P, Lo Piccolo R, et al. Atrial myocardial deformation properties predict maintenance of sinus rhythm after external cardioversion of recent-onset lone atrial fibrillation; a color Doppler myocardial imaging and transthoracic and transesophageal echocardiographic study. *Circulation*. 2005; 112:387-395.
63. Azemi T, Rabdiya VM, Ayirala SR, McCullough LD, Silverman DI. Left atrial strain is reduced in patients with atrial fibrillation, stroke or TIA, and low risk CHADS(2) scores. *J Am Soc Echocardiogr*. 2012; 25(12):1327-32.
64. Katrijn Jansen, Navin Mani, Praveen Mehrotra, Timothy C. Tan, Xin Zeng, Danya Dinwoodey, Michael H. Picard, JudyHung. Left Atrial Volumes: Should We Reset the Reference Standard? *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2011 7(5):P1-34.
65. Ahmed A. Alsaileek, MD, Martin Osranek, MD, Kaniz Fatema, PHD, Robert B. McCully, MD, Teresa S. Tsang, MD, James B. Seward, MD. Predictive Value of Normal Left Atrial Volume in Stress Echocardiography. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006; 47(5).
66. Wright S¹, Sasson Z², Gray T³, Chelvanathan A², Esfandiari S⁴, Dimitry J², Armstrong S², Mak S⁴, Goodman JM⁵. Left atrial phasic function interacts to support left ventricular filling during exercise in healthy athletes. *J Appl Physiol*. 1985; 119(4):328-33.
67. Furukawa K, Kitamura H, Nishida K, Yamada C, Niki S, Sugihara H, Katsume H, Tsuji H, Kunishige H, Ijichi H. Simultaneous changes of left ventricular and left atrial size and function in normal subjects during exercise. *Jpn Heart J*. 1984; 25(4):487-97.
68. Hany Younan. Role of two dimensional strain and strain rate imaging in assessment of left ventricular systolic function in patients with rheumatic mitral stenosis and normal ejection fraction. *The Egyptian Heart Journal*. 2015; 67(3):193-198.