



T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**KRONİK ROMATİZMAL MİTRAL KAPAK HASTALIĞI
İLE PLAZMA UROTENSİN-II DÜZEYLERİ
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Süleyman ERCAN
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

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

Ekim-2008

T.C.
GAZIANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**KRONİK ROMATİZMAL MİTRAL KAPAK HASTALIĞI
İLE PLAZMA UROTENSİN-II DÜZEYLERİ
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Süleyman ERCAN
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

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

ÖNSÖZ

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

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

İhtisas sürem bir kısmını beraber geçirdiğimiz kişiliğine her zaman imrendiğim örnek insan Doç. Dr. İlyas AKDEMİR'e ve ihtisasım süresince bana bilgi, deneyim ve becerilerini aktaran kıymetli hocalarım Doç. Dr. Serdar SOYDİNÇ, Yrd. Doç. Dr. İbrahim SARI, Yrd. Doç. Dr. H. Orhan ÖZER, Yrd. Doç. Dr. Murat SUCU'ya teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca güzel bir uyum dahilinde birlikte çalıştığım tüm araştırma görevlisi, hemşire ve klinik çalışanlarına teşekkür ederim.

Hayatımın her aşamasında olduğu gibi uzmanlık eğitimim süresince de desteklerini benden esirgemeyen ve her zaman yanımda olan sevgili eşime ve biricik kızım Ayşe Süheyla'ya; bugünlere beni getiren saygıdeğer anne, baba, kardeşlerime; teşekkür eder, sevgilerimi sunarım.

Dr. Süleyman ERCAN

Gaziantep, 2008

İÇİNDEKİLER

	SAYFA
ÖNSÖZ.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
ÖZET.....	III
ABSTRACT.....	IV
KISALTMALAR.....	V
TABLO LİSTESİ.....	VII
ŞEKİL LİSTESİ.....	VIII
RESİM LİSTESİ.....	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.Romatizmal Mitral Darlık.....	3
2.1.1.Romatizmal Mitral Darlığın Patofizyolojisi.....	3
2.1.2.Romatizmal Mitral Darlığın Ekokardiografisi	4
2.4. Romatizmal Mitral Yetmezliği.....	10
2.4.1.Romatizmal Mitral Yetmezliğin Patofizyolojisi	10
2.4.2. Romatizmal Mitral Yetmezliğin Ekokardiografisi.....	11
2.5. Urotensin-II Peptidi ve Fonksiyonu	16
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	20
4. BULGULAR.....	25
5. TARTIŞMA.....	27
6. SONUÇ.....	30
7.KAYNAKLAR.....	31

ÖZET**KRONİK ROMATİZMAL MİTRAL KAPAK HASTALIĞI İLE PLAZMA UROTENSİN-II DÜZEYLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Süleyman ERCAN
Uzmanlık Tezi, Kardiyoloji Anabilim Dalı
Tez Danışmanı: Doç. Dr. Vedat DAVUTOĞLU
Ekim 2008, 38 Sayfa

Plazma biyokimyasal belirteçleri romatizmal kapak hastalığının ciddiyetinin belirlenmesinde ve hastalığın komplikasyonlarının tahmini değerlendirilmesinde yararlı olabilmektedir. Urotensin-II'nin kardiyovasküler hastalıkların patofizyolojisinde rolü bulunmaktadır. Çalışmamızda romatizmal mitral kapak hastalarında plazma urotensin-II konsantrasyonunu ölçerek, kapak hastalığının ciddiyeti, fonksiyonel kapasite ve pulmoner arter basıncı ile korelasyonunun değerlendirilmesi amaçlandı.

Ekokardiyografik olarak 71 romatizmal kapak hastası ve 25 sağlıklı kişi çalışmaya alındı. Plazma urotensin-II seviyesi enzim immunoassay kit ile ölçüldü. Ayrıca hastaların ekokardiyografik parametreleri, pulmoner arter basıncı ve romatizmal kapak hastalığının durumu yanında New York Kalp Cemiyeti'nin fonksiyonel kapasitesi değerlendirildi.

Mitral yetmezlik ($p=0.02$), trikuspit yetmezliği ($p=0.02$), pulmoner arter basıncı ($p=0.01$) ve New York Kalp Cemiyeti fonksiyonel sınıfı ($p=0.03$) urotensin-II seviyeleri ile anlamlı şekilde korele bulundu. Mitral ve trikuspit yetmezlik ciddiyeti ile urotensin-II düzeyleri arasında güçlü korelasyon mevcuttu ($p=0.001$ her ikisi için). Yapılan lineer regresyon analizinde, sadece pulmoner arter basıncında urotensin-II düzeylerinin öngördürücülüğü mevcuttu ($\beta=0.3$; $p=0.02$).

Bu çalışma kronik romatizmal kapak hastalarında fonksiyonel sınıfla, plazma urotensin-II düzeyi arasındaki korelasyonu gösteren ilk çalışmadır. Yine bu çalışmada romatizmal kapak hastalığında mitral ve trikuspit yetmezliğinin ciddiyetiyle, urotensin-II düzeylerinde yükselme tespit edildi. Ciddi pulmoner hipertansiyon için urotensin-II'nin öngörücülüğü mevcuttu.

Anahtar kelimeler: Romatizmal kapak hastalığı, Urotensin II, Ekokardiyografi.

ABSTRACT**RELATION BETWEEN PLASMA UROTENSIN-II AND CHRONIC RHEUMATIC MITRAL VALVE DISEASE**

Dr. Süleyman ERCAN
Residency Thesis, Department of Cardiology
Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Vedat DAVUTOĞLU
October 2008, 38 Pages

Plasma biomarkers that would establish the severity of rheumatic valve disease and predict complication of rheumatic valve disease would be beneficial. Roles of urotensin-II in cardiovascular diseases are emerging. We aimed to measure plasma urotensin-II concentrations in patients with rheumatic valve disease and to examine its correlation with severity of valve involvement, functional class, and pulmonary hypertension.

We echocardiographically analysed 71 patients with rheumatic valve disease and 25 normal subjects. Plasma urotensin-II levels are detected by using commercially available enzyme immunoassay kit. We assessed their New York Heart Association (NYHA) functional class in addition to echocardiographic documentation of pulmonary hypertension and rheumatic valve status.

Mitral regurgitation ($p=0.02$), tricuspid regurgitation ($p=0.02$), pulmonary artery pressure ($p=0.01$), and NYHA class ($p=0.03$) correlated significantly with urotensin-II levels. There was strong correlation between severity of mitral and tricuspid regurgitation and urotensin-II levels ($p=0.001$ for both). Only pulmonary artery pressure was predictive of urotensin-II ($\beta=0.3$; $p=0.02$) in linear regression analysis.

This is the first report showing that plasma urotensin-II is correlated with NYHA functional class and is raised in chronic rheumatic valve disease and associated with severe mitral and tricuspid valve regurgitation. Severe pulmonary hypertension is predictive of urotensin-II.

Key words: Rheumatic valve disease, Urotensin-II, Echocardiography.

KISALTMALAR

AD	: Aort Darlığı
AF	: Atrial Fibrilasyon
AKS	: Akut Koroner Sendrom
ANP	: Atriyal Natriüretik Peptit
ARA	: Akut Romatizmal Ateş
AY	: Aort Yetmezliği
BNP	: Brain Natriüretik Peptit
CW	: Sürekli Akım Dopler
EF	: Ejeksiyon Fraksiyonu
EROA	: Efektif Yetmezlik Orifis Alanı
FC	: Flow Convergence
GFR	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
IL	: İnterleukin
K	: Potasyum
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KY	: Kalp Yetmezliği
LA	: Sol Atriyum
LV	: Sol Ventrikül
LVOT	: Sol Ventrikül Çıkım Yolu
MBV	: Mitral Balon Valvuloplasti
MD	: Mitral Darlık
MG	: Ortalama Transmitral Basınç Gradyenti
mRNA	: Messenger Ribonükleik Asit
MVA	: Mitral Kapak Alanı
MY	: Mitral Yetmezlik
Na	: Sodyum
N-BNP	: N-terminal Brain Natriüretik Peptit

NYHA	: New York Kalp Cemiyeti
PAB	: Pulmoner Arter Basıncı
PHT	: Basınç Yarılanma Zamanı
PİSA	: Proksimal İzovolümetrik Yüzey Alanı
PVHT	: Pulmoner Venöz Hipertansiyon
PW	: Pulse Dopler
RF	: Yetmezlik Fraksiyonu
RKH	: Romatizmal Kapak Hastalığı
RV	: Yetmelik Hacmi
SV	: Atım Hacmi
SVY	: Subvalvüler Yapı
TEE	: Transözafagial Ekokardiyografi
TTE	: Transtorasik Ekokardiyografi
TY	: Trikuspit Yetmezliği
U-II	: Urotensin-II
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
VTI	: Hız Zaman İntegrali
2-D	: İki Boyutlu

TABLO LİSTESİ**SAYFA**

Tablo 1. Wilkin's mitral kapak morfolojisi skoru	9
Tablo 2. MY Derecelendirmesinde kullanılan kantitatif parametreler.....	13
Tablo 3. MY'nin kantitatif derecelendirilmesi.	14
Tablo 4. NYHA kalp yetmezliği sınıflaması	23
Tablo 5. RKH ve kontrol grubun kıyaslanması	25
Tablo 6. RKH ve kontrol grubun kıyaslanması	25

ŞEKİL LİSTESİ**SAYFA**

Şekil 1. Akım sisteminde hacim hesaplaması	14
Şekil 2. FC Metoduyla EROA ve RV Hesaplanması	15
Şekil 3. PAB ile U-II arasındaki ilişki	26

RESİM LİSTESİ**SAYFA**

Resim 1. Mitral kapak alanının planimetrik ölçümü (Hasta No:20)	21
Resim 2. Mitral kapak alanının PHT yöntemi ile ölçümü (Hasta No:3)	22

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Akut romatizmal ateş (ARA) ve romatizmal kapak hastalığı (RKH) gelişmekte olan ÷lkelerde önemli bir halk sağlığı problemi olmaya devam etmektedir (1,2). Çok sayıda genç erişkin hala kapak cerrahisine gidebilmektedir.

Kronik RKH'de hastaların takip ve tedavisinde kapak anatomisinin değerlendirmenin dışında, öncelikli olarak klinik öyküden semptomların belirlenmesi önemlidir. Çünkü sol ventrikül (LV) fonksiyonları korunmuş olsa bile ciddi semptomların varlığı cerrahi için endikasyon olabilir. Ancak asemptomatik romatizmal kapak hastalarının riskinin belirlenmesi ve cerrahi zamanının tayininde ekokardiyografik inceleme halen iyi bir yol göstericidir. Dikkatli ekokardiyografik değerlendirme; özellikle şüpheli semptomları olan romatizmal kapak hastaların objektif bulgularının ve olası komplikasyonlarının belirlenmesi için gerekmektedir. Fakat bazı hastalarda, ekokardiyografik inceleme suboptimal ve semptomlar yeterince güvenilir olmayabilir. Böylesi durumlarda RKH ciddiyetini belirlemek veya tanısı konulmuş hastalarda hastalığın komplikasyon riskini tahmin etmek güç olabilir.

RKH ciddiyetini, riskini belirlemede ve tedavi yaklaşımında yardımcı olan, güvenilir plazma biyokimyasal belirteçlerin varlığı gösterilmiştir. Plazma inflamatuvar mediatörlerin ve bazı sitokinlerin RKH'de, ekokardiyografik skor, kapaktaki skarlaşma, kalsifikasyon ve New York Kalp Cemiyeti'nin (NYHA) fonksiyonel sınıf azalmasıyla güçlü korelasyon gösterdiği ilk olarak kliniğimiz tarafından yapılan bir çalışmada açıkça gösterilmiştir (3). Ayrıca RKH'de, bir başka biyokimyasal belirteç olan N-terminal brain natriüretik peptit (N-BNP) düzeyinin hastalığın ciddiyeti ve semptomların şiddeti ile arttığı keza kliniğimiz tarafından yapılan başka bir çalışmada net olarak ortaya konmuştur (4). Atriyal natriüretik peptit (ANP) ve BNP salınımındaki artışa Urotensin II'deki (U-II)

artışın eşlik ettiği (5) ve plazma N-BNP ile U-II arasında güçlü bir korelasyon varlığı da bilinmektedir (6). Bugüne kadarki çalışmalarda temel olarak, insan U-II'sinin çok güçlü arteryel vazokonstrüktör etkisinin olduğu gösterilmiştir; ilaveten U-II'nin vazodilatasyon etkisi de mevcuttur (7). U-II reseptörlerinin vücutta baskın olarak, kalbde ve arteryel damarlarda bulunması, kardiyovasküler mediatör olarak rol oynayabileceğini düşündürmektedir (8). U-II'nin kalp kapak hastalıkları dışında kardiyovasküler etkisini gösteren çok sayıda çalışma bulunmakta; bu çalışmalarda konjestif kalp yetmezliğinde (KY) (6,9,10), koroner arter hastalığında (KAH) (11,12), diyabette (13), metabolik sendromda (14), böbrek yetmezliğinde (15,16), primer hipertansiyonda (17) ve karotis aterosklerozunda (18) U-II düzeylerinin arttığı gösterilmiştir.

RKH'de plazma urotensin düzeylerinin karşılaştırıldığı bir çalışma hali hazırda mevcut değildir. U-II'nin farklı kardiyovasküler hastalıklarla ilişkisinin belirlenmesi ve çalışmalar neticesinde temel olarak kardiyovasküler otokoid/hormon kabul edilmesi bu peptidin RKH'nin patofizyolojisindeki olası rolünü düşündürmektedir. Araştırmalarda U-II'nin kardiyovasküler etkisi ve onun miyokardiyal BNP salınımını arttırıcı etkisinin gösterilmesi ışığında, bu çalışmamızın amacı; kronik RKH olan ve olmayan kişilerin plazma U-II konsantrasyonlarını ölçmek ve onun kapak hastalığı ciddiyeti, fonksiyonel sınıf ve pulmoner hipertansiyonla ilişkisini değerlendirmektir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Romatizmal mitral darlık

Mitral darlık (MD), tipik olarak çocukluk çağı döneminde geçirilen akut romatizmal ateş (ARA) sekeli olarak erişkinlerde görülür. İlk atak sonrası MD üfürümü ortalama 20 yıl sonra duyulur. Bu süre sanayileşmiş ve ılıman iklimli bölgelerde uzarken, geri kalmış ve tropik bölgelerde 2 yıla kadar kısalabilmektedir. Karakteristik olarak valvülit sonrası mitral yaprak komissürlerden füzyona uğrar, kordal yapılarda füzyon kalınlaşma, kısalmayla sonuçlanır. Kapak tipik olarak huni biçimini alır, mitral orifis balık ağzı şeklindedir. Kalsiyum depozitleri yaprakçıklardan anulusa kadar yayılabilir (19,20).

2.1.1.Romatizmal mitral darlığın patofizyolojisi

Sağlıklı erişkinde mitral kapak alanı (MVA) 4-6 cm² dir. Mitral kapaktaki daralmaya bağlı olarak kanın transmitral geçişi esnasında oluşan sürtünme ile enerji kaybedilir, bunun sonucunda kapakta bir basınç gradyenti oluşur (21). MD'nin hemodinamik etkilerinin klinik dört temel özelliği vardır: diyastolik transmitral gradyentte artış, sol atriyum (LA) basıncında artış, transmitral kan akım hızında artış, kardiyak debide azalmadır (22).

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

MVA 1 cm²'nin altına düştüğünde normal kardiyak debi için istirahatte ortalama 20 mmHg transmitral gradyente ihtiyaç duyulur. Bu durum normal LV basıncında, LA basıncının istirahatte 25 mmHg, egzersizde 50 mmHg'ya kadar yükselmesi anlamına gelir. Artmış LA basıncı pulmoner vasküler yatağa yansiyarak PAB artışı ile dispnesinin oluşumuna neden olur. Mitral kapaktan

kan akışı diyastol esnasında olduğundan, sabit atım hacminde akım hızı, akım periyodu ile ters orantılıdır. Egzersiz, gebelik, enfeksiyon, anemi, hızlı ventrikül geçişli atriyal fibrilasyon (AF) gibi kalp debi ihtiyacındaki artış, yüksek transmitral gradyente ve artmış LA basıncına neden olur (23,24).

Ciddi pulmoner hipertansiyon, sağ ventriküle yansiyarak hipertrofi-dilatasyonuna ve triküspit kapakta organik bozukluk olmasa bile triküspit yetmezliğine (TY) (fonksiyonel) neden olabilir. Ciddi MD kronik süreçte sistemik venöz konjesyona neden olur. Ciddi MD hastalarında pulmoner ve bronşiyal venler arasında şantlar oluşabilir. Bu venlerin rüptürüne bağlı hemoptizi görülebilir (25).

Ciddi MD'de akciğer kompliyansı azalır ve solunum işi artar. Pulmoner kan akımı akciğer bazalinden apeksine doğru yönelir. Mitral darlığın progresyonunun yavaş olması reaktif olarak pulmoner damarlarda fibrosiz ve kalınlaşmaya neden olur. Bu durum alveolar ödem, rüptür ve sonuçta hemoptizi riskini azaltır (26).

MD'de sık görülen ve objektif olarak da gösterilen efor kısıtlanması çok yönlüdür. Egzersiz veya istirahatteki LA basıncı veya istirahatteki MVA ile ilişkili olmayabilir. Eforun kısıtlanması, kalp debisini yeterince yükseltmemeye ve egzersiz esnasında PAB'da artma ile de ilişkili bulunmuştur (27).

Artmış LA basıncı, LA dilatasyonu ile sonuçlanır. Buna ilaveten romatizmal sürece bağlı olarak atriyum duvarında fibrosiz ve kas bantlarında disorganizasyon AF gelişmesini tetikler (28). AF, MD hastalarının sık morbidite nedenlerinden sistemik emboli için major risk faktörüdür. Yaş da AF sıklığı ile koreledir. Sinüs ritmindeki MD hastalarında LA dilatasyonu, ekokardiyografide spontan eko kontrast varlığı, MVA darlığının ciddiyeti ve aort yetmezliği (AY) derecesi, sistemik embolik olay sıklığı ile korole bulunmuştur (29,30).

2.1.2.Romatizmal mitral darlığın ekokardiyografisi

MD tanısının konulması ve ciddiyetinin belirlenmesinde iki boyutlu (2-D) ve dopler ekokardiyografi standart yöntemdir. MD'de ekokardiyografik inceleme temel olarak; kapak morfolojisi, ortalama transmitral basınç gradyenti (MG),

2-D / dopler ekokardiyografi ile MVA ölçümü, PAB ve eşlik eden mitral yetmezliği (MY) değerlendirmeyi içerir (31).

ARA mitral kapakta yaygın inflamasyon oluşturarak komissürlerde yapışmaya; kapakçıklarda kalınlaşma, fibrosiz ve kalsifikasyona neden olmaktadır. İnflamatuvar süreç subvalvüler yapıda (SVY) devam ederek kordal yapışma, kısalma, fibrosiz ve kalsifikasyona yol açabilir (32).

MD'de 2-D ekokardiyografide, deforme olmuş kapakta artmış ekojenite komissural füzyon hattında en belirgindir. Kapak deformitesi ilerledikçe ekojenite artışı anulusa doğru ilerler. MD'de komissural füzyona bağlı diyastolde hızla açılan posterior yaprakçık LA'ya iç bükey hale gelip kısıtlanır. Yaprakçıkların bazal ve orta kısımları sol ventrikül (LV) apeksine doğru hareketlenirken, komissural füzyona bağlı yaprakçık uçlarının hareketinin kısıtlanmasına bağlı, anterior yaprakta doming hareketi izlenir. Bu MD için karakteristiktir. Ciddi kapak ve SVY deformitelerinde mitral orifis açılımı balık ağzı şeklinde parasternal kısa aks görüntüleme de değerlendirilebilir (32,33).

MD'nin M-mod incelemesinde, yaprakçıklarda kalınlaşma ve kalsifikasyona bağlı ekojenite artışı mevcuttur (32). M-mod görüntüde LA-LV arasında sürekli basınç gradyanı varlığı ve LV dolumunun yavaş olması nedeniyle erken diyastol esnasında mitral anterior yaprağın kapanma oranında (E-F eğiminde azalma) vardır. Başarılı komissurotomiden sonra E-F eğiminde iyileşme görülür (32). Atriyal kontraksiyonla kapak açılımı yararlı bir gösterge olabilir, bu durum kapak alanının 1.2 cm² nin üstünde olduğunu düşündürür (34).

2.3.2.1.Mitral darlık ciddiyetinin belirlenmesi

Basınç gradyenti: LA ve LV arasındaki diyastolik ortalama transmitral basınç gradyenti (MG), transmitral hız eğiminden sadeleştirilmiş Bernoulli denklemi kullanılarak hesaplanabilmektedir (31).

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

Ölçülen gradyent mitral darlığa bağlı semptomatik ve fonksiyonel durumun belirlenmesinde tek önemli bulgu olabilir. MG apikal 4 boşluk incelemesinde sürekli akım (CW) dopler kullanılarak belirlenebilir. Pulse (PW) dopler kullanımında örnekleme orifis düzeyinden yapılmalı. Akım yönünün

belirlenmesinde renkli dopler yardımcı olabilir (32). Ciddi darlıkta MG 20-30 mmHg kadar yüksek olabileceği gibi, 5-15 mmHg gibi düşük de olabilir. Bu farklılık kapak alanı yanında atım hacmi ve kalp hızına da bağlıdır. Düşük atım hacminde (diüretik kullanımı gibi), LV diyastolik dolumu kısıtlanacağından göreceli olarak düşük MG ölçülürken; egzersiz gibi volüm akım hızının arttığı durumlarda, taşikardide (özellikle hızlı AF) MG artış gösterir (31).

2-D ekokardiyografi ile kapak alanı ölçümü: Diyastolik mitral orifisin parasternal kısa aks incelemesiyle mitral kapağın planimetrik alanı hesaplanabilir. Bu incelemede LV apeksinden mitral kapak seviyesine gelindiğinde kesit kesit görüntülerde, klasik balık ağzı görünümü ortaya çıkarılmalıdır. Mitral orifis iç sınırının çizilmesi MVA'yı verir. Planimetrik ölçümle bulunan kapak alanının cerrahi ve kateterizasyon sırasında ölçülen kapak alanı ile uyumlu olduğu bulunmuştur. Planimetrik yöntem ile kapak alanı ölçümü deneyim gerektirir ve hataya açıktır (34).

Basınç yarılanma zamanı (PHT) ile kapak alanı ölçümü: PHT pik basınç gradyentin yarı değerine düşünceye kadar geçen süredir ve bu değer mitral darlığın derecesine bağlıdır. PHT, transmitral akım hız eğrisinden elde edilen deselerasyon zamanı (Δt) kullanılarak da elde edilebilir. Δt , pik velositenin (E), erken diyastolik akım deselerasyonunun taban çizgisiyle kesişme noktasına kadar geçen süredir.

$$P_{1/2}t = \Delta t \times 0.29 \text{ dir.}$$

$P_{1/2}t$ gradyentin yarıya düşmesi için geçen süredir. Dopler ekokardiyografi ile elde edilen $P_{1/2}t$ değerleri, kateterizasyon ile hesaplanan Gorlin formülü ile karşılaştırıldığında, $P_{1/2}t = 220$ ms'nin 1 cm^2 MVA'ya denk geldiği saptanmıştır. Hatle ve arkadaşlarının önerdiği formüle göre MVA; bu 220 sabit değerinin, yarılanma zamanına bölünmesiyle bulunur (35).

$$MVA = 220 / P_{1/2}t.$$

Ortalama gradyent ve PHT ile MVA değerleri ekokardiyografi cihazlarının hesaplama program yazılımları sayesinde otomatik olarak hesaplanmaktadır. PHT ile kapak alanı ölçümü kalb debisinden, MY varlığından, kardiyak sikludan etkilenmemekte; LA kompliyansından (mitral valvuloplasti veya mitral kapak cerrahisi sonrası), LV kompliyansından (LV diyastol sonu basıncında artışa

neden olan LV diyastolik disfonksiyonu, ciddi hipertansiyon ve ileri AY varlığı gibi) etkilenmektedir ve bu durumlarda sağlıklı ölçüm yapılamaz. Taşikardide mitral E ve A dalgalarının füzyonu geliştiğinde de sağlıklı bir ölçüm yapılamaz (36).

Süreklilik denklemi (continuity equation): Temel olarak kapalı bir sistemde bütün kapaklardan aynı anda eşit miktarda akımın geçmesi esasına dayanır. Bir kapaktan geçen kan akımı; kapak alanı ve orifisinden geçen akımın hız zaman integralinin (VTI) çarpımına eşittir. Bu yöntemle LV çıkım yolu akımı (LVOT), transmitral akıma eşittir (37).

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

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

Akım konverjans (Flow Convergence-FC) metodu (PISA yöntemi): Bu yöntem, daralan mitral kapaktan geçen akımın, kapak proksimalinde renkli akım görüntülerinde konverjans göstermesine dayanır. Renkli akım pulse dopplerinde düşük velositede, akımın hızı artar ve orifise yaklaştığında aliasing oluşur. Bu aliasing orifisten r cm yarıçapında yay şeklinde bir seri konsantrik renk değişikliği olarak izlenir. Akım, orifise her yönden ulaştığı için üç boyutlu düzlemde, her yönden r yarıçaplı bir yay gibi görülür. Merkeze aynı uzaklıkta olan her noktanın velositesi de aynı olmalıdır. Bu bölge, FC alanı veya Proksimal İzovolümetrik Yüzey Alanı (PISA) olarak adlandırılır ve alanı $2 \pi r^2$ formülüyle hesaplanabilir. Kütle korunması kanununa, dolayısıyla süreklilik denklemine göre her katmandan hesaplanan akım bunun aynısı orifisten de geçmek zorunda olduğundan orifis akımına eşittir. Kapağın huni şeklinde olması, kapakçıkların kapanırken aralarında açılışması akımın tam hemisferik olmasını engellediğinden açı düzeltmesi yapılır ($\alpha / 180$) (39-41).

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

Bazı çalışmalar bu metodun diğer non-invaziv ölçümlerle kıyaslanabilir doğrulukta olduğunu göstermiştir (41).

Mitral darlığını değerlendirirken yardımcı parametrelerde değerlendirilmelidir;

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

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

Diğer parametrelerin değerlendirimi: Eşlik eden MY sıktır ve MY şiddetinin belirlenmesi uygun tedavinin belirlenmesinde önemlidir. Artmış transmitral kan akım hızı nedeniyle transmitral basınç gradyenti de artacaktır. Aort kapakta romatizmal süreçten etkilenebilmektedir. Aort darlığı (AD) ve/veya AY olabilir. MD ile birlikte olan AY'nin renkli dopler ile incelenmesi LV'de iki akım türbülansının da aynı yöne olması nedeniyle komplike olabilir. AY jetinin kısa aks görüntüde incelenmesi veya spektral dopler ile AY'nin değerlendirimi potansiyel problemi önleyebilir. Romatizmal triküspit darlığının belirlenmesinde özellikle dopler akım incelemesi yardımcı olabilir ve değerlendirmede MD'nin değerlendirilmesinde kullanılan kantitatif yöntemler kullanılabilir. Romatizmal triküspit tutulum olmasa da ciddi MD'de pulmoner hipertansiyon ve RV anuler dilatasyon nedeniyle TY sıktır. TY değerlendirimi özellikle cerrahiye gidecek mitral kapak hastalarında ihmal edilmemelidir (31).

Günümüzde MD'li hastaların çoğunun teşhisinde ve tedavisinin yönlendirilmesinde ekokardiografik inceleme yeterli bilgileri sağlamaktadır. MD hastalarından, özellikle mitral balon valvuloplastiye (MBV) aday olanların belirlenmesinde rol oynar. Kapak hareketliliği, kalınlığı, kalsifikasyonu ve SVY tutulumu MBV işleminden fayda görecektir hastaları belirlemede kritik öneme sahiptir. Bu parametreler Abascal, Wilkins ve arkadaşları tarafından 1'den 4'e kadar skorlandırılmıştır (Tablo 1) (42). Bu skora sistemine 8'in altında skora sahip hastaların MBV işleminden daha fazla fayda göreceği saptanmıştır. 10'un üzeri skora sahip hastalarda işlem komplikasyon sıklığı artmıştır. AF varlığında, TTE ile mitral kapak anatomisinin ve/veya MY'nin net değerlendirilemediği durumlarda TEE yapılmalıdır.

Farmakolojik veya egzersiz stres ekokardiyografi ciddi MD olmayan semptomatik hastalarda yardımcı olabilir. İstirahatte ve egzersizden hemen sonra ölçülen MG ve PAB klinik kararda yardımcı olabilir (43). Semptomlarla birlikte MG'de 15 mmHg'lık artış ve PAB >60 mmHg geliştiğinde semptomların MD'ye bağlı olduğu kabul edilebilir. Şayet hasta semptomatik olur ancak MG ve PAB artışı bu seviyeye kadar olmazsa semptomlar için başka nedenin araştırılması önerilir (44).

Tablo 1. Wilkins mitral kapak morfolojisi skoru

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

2.2. Romatizmal mitral yetmezliği

Akut romatizmal valvulitis çocukluk çağında sıklıkla mitral yetmezlikle sonuçlanır. Hastalığın progresyonu sonucu kapakçıkların ve kordanın koaptasyon kusuruna yol açan retraktil fibrosiz gelişir. Mitral anulusun sekonder genişlemesi de MY şiddetini artırır. Uzayıp rüptür gelişen korda nadirdir. Uzun süren ağır vakalarda yaprakçıklar kalsifiye olur (45).

2.2.1. Romatizmal mitral yetmezliğin patofizyolojisi

Klinik tablo, yetmezliğe neden olan alanın (efektif yetmezlik orifis alanı, EROA) genişliğine ve LV ile LA arasındaki geriye doğru basınç gradyentine bağlıdır. LA'ya kaçan kan hacmi, LV genişlemesi kadar LA genişleme miktarından da etkilenir. Mitral kapak ile aortik kapak birbirine paralel oldukları için, kronik MY'de LV ejeksiyonunun direnci azalmıştır. Hem yetmezlik alanı, hem de basınç farkı değişken değerlerdir. LV sistolik basıncı ve LV-LA gradyenti sistemik vasküler dirence bağlıdır. LV kontraktil disfonksiyonda LV çapı ve mitral anulus genişleyerek ROA'yı artırırken, pozitif inotropik ajanlar, diüretikler ve vazodilatör ajanlar LV çapında azalmaya neden olarak EROA'yı ve yetmezlik hacmini azaltır (46-48).

Kronik MY'de artan doluş hacmini karşılayabilmek için adaptasyon sürecinde, LV diyastol sonu hacmi ve bunun neticesinde, total atım hacmi ve kalp debisi artar. LV diyastol sonu miyokard fibril uzunluğunun artması; LV duvar gerimini, Laplace Kanunu'na göre artırır (46). Buna bağlı olarak LV kitlesi artar, eksantrik hipertrofi gelişir. Farklı olarak MY'de LV kitle artışının LV dilatasyonuna oranı beklenenden küçüktür (49). LV diyastol sonu basıncının artması engellenir ve duvar stresi normale döner. Art yük azalmasının kontraktiletiyi artırması nedeniyle LV, MY tarafından oluşturulan yüke adapte olabilir. Bu fazda hasta ağır egzersizde dahi asemptomatik olabilir.

Nörohormonal aktivasyon ve dolaşımdaki inflamatuvar sitokinlerde artış bazı hastalarda kronik hemodinamik yüklenme ve dekompanseasyona yol açar. LV sistol sonu hacim, art yük, ön yük artar; ejeksiyon fraksiyonu (EF) ve atım hacmi (SV) düşer (50).

MY'nin kompanse döneminde EF değeri, art yük ile ters orantılı olarak normalden yüksektir (46). Bu dönemdeki semptomlar sıklıkla LA basınç artışına bağlıdır. MY sürecinde myokardiyal disfonksiyon gelişmesi, art yük azalmasına bağlı olan kontraktilite artışını engellemeye başlar. Atım hacmi azalır, düşük kalp debisi ve akciğer konjesyonu belirtileri gelişir. Buna rağmen dekompanse KY gelişen MY'li hastalarda bile, EF değeri sadece hafif olarak azalır (51). Orta dereceli EF azalmaları (%40-50), MY'li hastalarda şiddetli hatta geri dönüşümsüz kontraktilite azalmasını göstermektedir (52).

2.2.2. Romatizmal mitral yetmezliğin ekokardiyografisi

MY'nin etyolojisinin belirlenmesi ve tedaviye yön vermede yardımcı olmaktadır. Primer kapak patolojilerinde genellikle cerrahi tedavi gerekirken, LV duvar anormalliklerine bağlı MY'lerin (fonksiyonel MY) tedavisinde ise medikal tedavi, revaskülarizasyon veya annuloplasti değerlendirilecektir. MY hastalarının değerlendirilmesinde; kapak morfolojisinin belirlenmesi, LA ve LV çaplarının ölçümü, MY şiddetinin derecelendirilmesi, PAB'ın ölçülmesi önemlidir ve kapak cerrahisinin zamanlamasını belirlemeye yardımcı olur.

2-D ekokardiyografide mitral yaprakçıklarda ve SVY'de kalınlaşma, kalsifikasyon, kapağın tam olarak kapanamaması, arka yaprakçık hareketinde kısıtlanma görülür. Değişen derecelerde MY ve MD birlikteliği görülebilir (44). MY'de LA genellikle sferik olarak genişlese de asimetric genişlemeler de sıklıkla gözlenebilir. Bu nedenle LA çaplarının birkaç düzlemde değerlendirilmesi gerekmektedir. LV dilate, septal ve arka duvarlar hiperdinamik görülebilir. LV çapları parasternal uzun aks pozisyonunda 2-D ekokardiyografi rehberliğinde M-mode ekokardiyografi ile papiller kas seviyesinden ölçülür (53,54).

2.2.2.1. Mitral yetmezliğin şiddetinin ekokardiyografi ile değerlendirilmesi

MY değerlendiriminde kalitatif, yarı-kantitatif ve kantitatif yöntemler mevcuttur. Olguların çoğunda, yetmezliğin yarı-kantitatif yöntemle derecelendirilmesi klinik takip için yeterlidir. Lezyonu hafif-orta-ileri olarak ayırmak önemlidir. Büyük bir yetersizlik hacmi olan ve hemodinamik olarak anlamlı etkiler yapan lezyonlar 'ileri' olarak değerlendirilir.

Spektral dopler: MY'nin kalitatif değerlendiriminde yardımcı olur. LV EF>%40 olan ve ek bir kapak hastalığı olmayanlarda mitral E dalgası >1.2 m/s ise ileri MY lehine değerlendirilir. CW doplerin yetmezlik zarfındaki sinyal yoğunluğu, MY şiddeti ile doğru orantılıdır. Yine pulmoner venlerin PW dopler ile incelenmesi şiddetin belirlenmesinde faydalı olabilir. İleri MY'de, pulmoner ven akımının tamamen sistolik geri dönüşü izlenebilir. Pulmoner sistolik antegrad dalganın <0.3 m/s olması, ileri MY'nin iyi bir göstergesidir (32,38).

Renkli dopler yetmezlik jeti boyutları: Yarı kantitatif bir yöntem olarak renkli dopler yetmezlik jetin uzunluğu ve/veya alanı kullanılabilir. Teknik olarak aletin ayarlarından ve hemodinamik faktörlerden çok etkilenir. Yetmezlik jetinin uzunluğu ölçümü basittir ve diğer yöntemlerle birlikte değerlendirildiğinde doğruluk değeri artmaktadır. Mitral yaprakçıklar ile MY jetin en uç noktası mesafe ölçülür. Jetin uzunluğuna göre MY derecelendirmesi;

- 1.derece MY: <1.5 cm
- 2.derece MY: 1.5-2.9 cm
- 3.derece MY: 3-4.4 cm
- 4.derece MY: ≥4.5 cm

Klinik çalışmalar, yetmezlik jetinin alan ölçümlerinin, tek başına jet uzunluğu ölçümünden daha güvenilir ve anjiyografik MY şiddetiyle iyi korele olduğunu göstermektedir (38). Jet alanlarının atriyal alanlara göre düzenlenmesi yanılma payını azaltabilir. Helmcke (55), MY jet alanı/LA alanı oranlarına göre MY ağırlık derecesini

- Eser derecede MY: Mitral yetmezlik yüzdesi <%10
- Hafif derecede MY: Mitral yetmezlik yüzdesi >%10-20
- Orta derecede MY: Mitral yetmezlik yüzdesi >%20-40
- İleri derecede MY: Mitral yetmezlik yüzdesi ≥%40,

olarak değerlendirmektedir.

Gerçeğe en yakın değerlendirme için hem jet alanı hem de LA alanı birden fazla alanda ölçülmeli ve en geniş değerlerin ortalaması alınmalıdır. Ancak jet egzantrik olup LA duvarına çarparsa tamamen farklı bir jet alanı ortaya çıkacak ve bu durum MY'nin derecelendirilmesinde yanlış sonuçlara neden olacaktır. Yapılan birkaç çalışmada, egzantrik jetlerin, konvansiyonel renkli akım

haritalamada, aynı miktardaki santral jetlere göre daha küçük jet alanlarının olduğunu göstermiştir (55-57).

Vena kontrakta ölçümleri: Vena kontrakta (VC), MY jetinin orifis hizasındaki en dar yerindeki boynunun genişliğidir. Bu bölgedeki akım yüksek hızda ve laminerdir. VC ve ROA ölçümlerini karşılaştıran bazı çalışmalarda, her 2 yöntem arasında güçlü korelasyon olduğu kanıtlanmıştır (58,59). Ölçüm mümkün olan en dar pencereden yapılmalı ve jet genişliğine dik girilmelidir. VC'ye göre MY değerlendirmesinde (38);

- Hafif mitral yetmezlik: <0.3 cm
- Orta mitral yetmezlik: 0.3-0.5 cm
- İleri mitral yetmezlik: >0.5 cm

Kantitatif değerlendirme: MY'nin şiddetinin kantitatif olarak değerlendirilmesinde ölçülebilecek üç değer; yetmezlik hacmi (RV), yetmezlik fraksiyonu (RF) ve EROA'dır (Tablo 2). Bu parametreler, kantitatif dopler veya akım konverjans metotlarıyla hesaplanabilir.

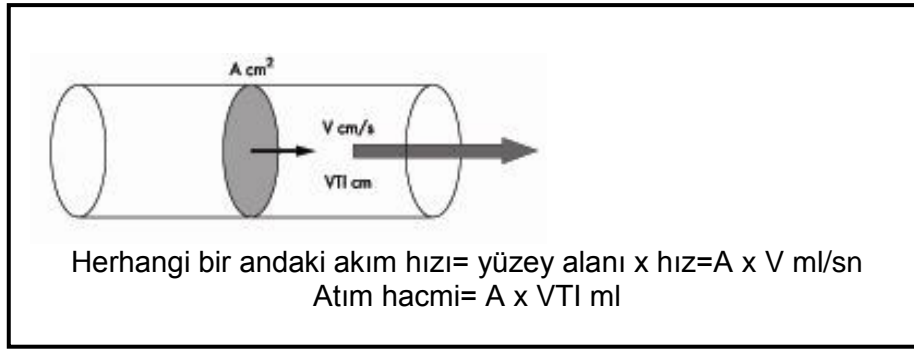
Tablo 2. MY Derecelendirmesinde kullanılan kantitatif parametreler

Parametre	Tanım	Hesaplama Yöntemi
RV (ml)	Bir sistolde mitral bölgeden geriye doğru kaçan hacim	Mitral inflow hacmi (ml)- LVOT outflow hacmi (ml)
RF (%)	Yetmezlik hacminin mitral inflow hacmine oranı	RV (ml) / mitral inflow hacmi (ml) x 100 %
EROA (cm ²) (kantitatif dopler metodu ile)	yetmezlik akımı oluşumunda etkili olan alan (bir sistol boyunca)	RV (ml) / yetmezlik orifisteki VTI (cm)
EROA (cm ²) (akım konverjans metodu ile)	Yetmezlik akımı oluşumunda etkili olan alan (herhangi bir anda)	yetmezlik orifis akım hızı (ml/sn) / yetmezlik orifis akım hızı (cm/sn)

Kantitatif dopler metodu hesaplamaları Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti tarafından yayınlanmıştır. Mitral inflow ve LVOT akımları hesaplanabilirse, RV ve MY oranı (RF) hesaplanabilir. Yetmezlik akımının VTI'ı hesaplandığı zaman, EROA'da hesaplanabilir. Bu teknik bir akım sisteminde, herhangi bir alandan

geçen akım hacmi hızının eşit olması prensibine dayanmaktadır (Şekil 1). Herhangi bir kapak yetmezliği olmayan bir kalpte aynı birim zamanda tüm kapaklardan eşit miktarda kan akımı geçmektedir.

Mitral anuler VTI, mitral anulus seviyeden PW dopler örnekleme ile ölçülür. LVOT alanı hesaplanırken LVOT çember olarak kabul edilir ve parasternal uzun aks görüntüleme çapın ölçümü hesaplanır. LVOT VTI ise, apikal beş boşluk görüntüleme LVOT çapının alındığı noktadan, PW dopler ölçümü ile yapılır. Son olarak, MY jetinin VTI değeri de apikal dört boşluk görüntüleme CW dopler örnekleme ile bulunur (37,53).



Şekil 1. Akım sisteminde hacim hesaplaması

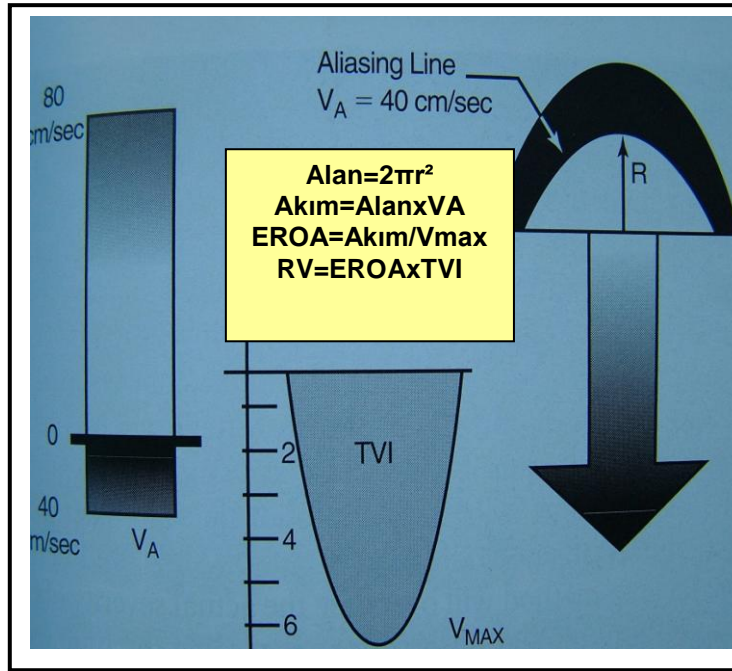
Kantitatif Dopler hesaplamaları kapak yetmezliğinin belirlenmesinde altın standart olarak gösterilir. Ancak zaman alıcıdır ve ölçüm hatasında farklı sonuçlar çıkabileceğinden deneyimli kişilerce yapılmalıdır. Ayrıca, AY'de bu teknik kullanılamaz (38,60). MY'nin kantitatif derecelendirilmesi Tablo 3'de gösterilmiştir.

Tablo 3. MY'nin kantitatif derecelendirilmesi

MY dercesi	RV (ml/vuru)	RF (%)	EROA (cm ²)
1	<30	<30	<0.2
2	30-44	30-39	0.2-0.29
3	45-59	40-49	0.3-0.39
4	≥60	≥50	≥0.4

Akım konverjans (Flow Convergence-FC) metodu (PİSA yöntemi): Bu yöntemle MY değerlendirilmesi dopler kantitatif ölçüme göre daha kolay olmakla birlikte işlem deneyim gerektirmektedir. MD'dekinin aksine yetmezlik açıklığının hemen proksimalindeki akıma göre hesaplanır.

Akım hacim hızı, akımın yüzey alanı ile hızının çarpımından oluştuğundan, herhangi bir andaki akım hacim hızı, FC metodunda $2\pi r^2 V_A$ 'dir. Aynı prensibe göre, rejurjitan orifisteki anlık akım hızı (yetmezlik akım hızı), EROA ile orifisteki yetmezlik hızına (CW dopler ile bulunur) eşit olur. Kütle korunması kanununa göre, FC'deki akım hızı, rejurjitan akım hızına eşit olur (32,38,39). PİSA yöntemi ile MY ölçümü Şekil 2'de gösterilmektedir.



Şekil 2. FC Metoduyla EROA ve RV Hesaplanması

2.3. Urotensin-II peptidi ve fonksiyonu

Urotensin-II, insan kardiyomiyosit ve damar düz kas hücrelerinden yaygın olarak salınan vazoaaktif bir peptittir (61). U-II, 11 aminoasitlik siklik yapıda olup ilk olarak yaklaşık 40 yıl önce teleost balığının nörosekretuar sisteminden izole edilmiştir. Yapısı somatostatin ile benzer peptit sekansına sahiptir. Biyolojik etkinliğinden sorumlu C-terminal ucu sistein köprüleri ile siklik hegzapeptid yapısında (Cys-Phe-Trp-Lys-Tyr-Cys) olup insanlarda, maymunlarda, domuzlarda ve ratlarda ortak olarak bulunmaktadır. N-terminal ucu, memelilerde farklı özellikler gösterir. İnsan U-II peptidi öncül molekül olan pre-pro urotensinojen molekülünden üretilir. Bu molekülün m-RNA'sı vucuttaki dokularda yaygın olarak izole edilmiştir. U-II reseptörü miyokard, vasküler endotel, beyin, iskelet ve düz kaslarında, böbrek korteksinde, surrenal bezlerde, tiroide bulunmaktadır. Plazma U-II düzeyleri konjestif KY, hipertansiyon, KAH, diyabet, metabolik sendrom gibi kardiyovasküler hastalıklar ile korelasyon göstermektedir. Yine kronik böbrek yetmezliği, siroz ve portal hipertansiyonda da plazma U-II düzeylerinin yükseldiği gösterilmiştir (62-64). Farklı etkilerinin varlığı gösterilmesine rağmen, bu peptidin rolü halen net olarak bilinmemektedir.

2.3.1. Kardiyovasküler sisteme etkisi:

U-II'nin çalışmalarındaki asıl önemi kardiyovasküler sistem üzerine etkili otokoid/ hormon olmasındandır. İn vitro çalışmalarda U-II, arteryel kontraksiyon üzerine büyük etki gösterirken venöz tonus üzerine hemen hiç etkili değildir. Ratlarla yapılan çalışmada urotensine sadece aortada konstrüktif cevap görülmüştür (65). U-II'nin vasküler yataktaki etkileri damarın özelliğine, kalibrasyonuna göre değişmektedir. Vasküler tonus üzerindeki etkisini, endotel-bağımsız vazokonstrüksiyon ile endotel-bağımlı vazodilatasyon arasındaki dengede rol alarak göstermektedir (66).

U-II, KY patofizyolojisinde rol oynadığı gösterilen çok sayıda mediatörden birisidir. Miyokardiyal U-II salınımı, KY hastalarında anlamlı derecede yüksek bulundu. Bu çalışmalarda U-II düzeyi ile EF arasında korelasyon mevcuttu. Kalp yetmezliğinde kalpte U-II bağlayan bölgelerde artış mevcuttur. KY hastalarında U-II düzeyleri, endotelin-1, adrenomedullin (endotelden salınan iki vazoaaktif

ajan) ve N-BNP ile korelasyon gösterirken, anjiotensin II, aldosteron, norepinefrin veya kreatinin düzeyleri ile korele bulunmadı. İlginç olarak hastanın yaşı cinsiyeti veya efor kapasitesinden (NYHA sınıf) bağımsız olarak KY hastalarında N-BNP'den daha iyi serum belirteci olarak görülmektedir (6,9,10). Dikkat çekici başka bir sonuçta U-II'nin normal sağlıklı bireylerin cilt damarlarında vazokonstruksiyona, KY'li ve esansiyel hipertansiyonlu hastalarda ise vazodilatasyona yol açmasıdır; bu durum U-II reseptörlerinin intraselüler sinyal iletim mekanizmasının down-regülasyonu ve U-II ile diğer vazoaaktif ajanlar arasında etkileşim sonucu endotel disfonksiyonuna bağlı olabileceği düşünülmektedir (62,67,68).

U-II ve reseptörünün kardiyak hipertrofi ve fibrosizde rol alan mediatörlerden olduğu düşünülmektedir. Miyokard infarktüsü sonrası KY gelişen ratlardaki çalışmalarda, peptit ve reseptör salımının infarkt ve perinfarkt bölgede arttığı gösterilmiştir. Ayrıca invitro, ratlardaki neonatal kardiyak fibroblastların U-II ile uyarılması sonucunda endoteline benzer hatta daha fazla artmış kollajen sentezi, ekstraselüler matriks proteinlerin gen ekspresyonu, $\alpha_1(I)$ -prokollajen, $\alpha_1(III)$ -prokollajen ve fibronektin sentezi gösterilmiştir (69,70).

U-II'nin miyokard üzerine direkt inotropik etkisi yanında ratlarla yapılan çalışmada, plazma epinefrin ve adrenokortikotropik hormonun (ACTH) santral salınımını uyararak indirekt inotropik ve kronotropik etkisinin de olduğu gösterilmiştir (71).

U-II'nin salınımı hipertansiyon ile de ilişkilidir. Serebrospinal sıvı ve plazma U-II seviyeleri hipertansiyon hastalarında anlamlı derecede yüksek bulunmuş. Başka bir çalışmada, kedilere uygulanan U-II infüzyonu sonrası ortalama kan basınçlarında ve sistemik arteriyel dirençlerinde artış görülmüştür. Yapılan küçük pilot bir çalışmada hipertansif hastalarda U-II düzeyinin normotansiflere göre daha yüksek olduğu ve serum U-II düzeyleriyle kan basıncı arasında pozitif bir korelasyon olduğu gösterilmiştir. Yine 62 hasta popülasyonlu bir çalışmada normotansif bireylere göre hipertansiflerde plazma U-II düzeyleri daha yüksek bulunmuştur (17,62,69).

U-II'nin salınımı aterosklerotik lezyonlarda artmıştır. İnsan aortasındaki aterosklerotik plaklarda anlamlı derecede U-II ve onun reseptörünün

salınımında artış görülmüştür. Lezyondaki U-II mRNA'sı salımının öncelikli olarak lenfosit, U-II reseptör mRNA'sının monosit/makrofaj kökenli olduğu da gösterilmiştir. Akut koroner sendrom (AKS), stabil KAH ve kontrol grubuyla yapılan çalışmada AKS hastalarının U-II seviyelerinin daha düşük olduğu ve U-II seviyesi ile sistemik arteriyel basınç arasında negatif korelasyon olduğu gösterilmiştir. Bu değerler, AKS hastalarında U-II ekspresyonunun down-regülasyonunu düşündürmektedir. U-II'nin lokal parakrin etkisinden dolayı aterosklerotik lezyonların derecesi ile plazma U-II değerleri sıkı korole olmayabilir. Ayrıca lokal salınan U-II'nin koronerlerde vazokonstrüksiyon ile miyokardiyal iskemiye yol açtığı gösterilmiştir (11,12,72,73).

2.3.2.Renal sisteme etkisi

Böbrekler dolaşımdaki ve idrardaki U-II'nin major kaynağıdır. U-II proksimal ve kollektive kanallarda bulunur. U-II reseptörü primer olarak renal medullada lokalizedir. Ratlarda eksojen verilen U-II'nin glomerüler filtrasyon hızında (GFR), sodyum (Na) ve su atılımında artışa yol açtığını gösteren çalışmaların varlığı yanında aynı parametrelerde azalmaya da neden olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur. U-II reseptörlerinin urantid ile inhibisyonu sonucunda GFR'de artış natriürezis görülmesi, endojen U-II'nin renal fonksiyonlara tonik etkisini düşündürmektedir.

Ratlarla yapılan çalışmada U-II'nin bolus infüzyonu renal kan akımı ve GFR'ye paralel olarak idrar miktarında ve Na atılımında azalmayla sonuçlanmaktadır. Ratlarla yapılan çalışmada düşük dozlarda U-II, renal kan akımına etkisizken GFR'de %30 azalmayla Na ve potasyumun (K) fraksiyonel ekskresiyonunda anlamlı şekilde bir artışa yol açmaktadır. Yüksek dozlarda hemodinamik etki belirginleşmekte, renal kan akımı ve GFR'de belirgin bir azalma, antidiürez ve antinatriürezle sonuçlanmakta fakat Na ve K'nın fraksiyonel ekskresiyonunda değişiklik gözlenmemektedir. U-II ve U-II m-RNA sentezi kortekse oranla medullada çok daha fazladır. Bu ikisi beraber değerlendirildiğinde U-II'nin renal tübüllerde Na ve K reabsorpsiyonunu ratlarda inhibe ettiğini göstermektedir. İnsanlarda idrar U-II konsantrasyonu renal

disfonksiyonu olup diyalize girmeyenlerde seruma göre 2 kat; hemodiyaliz hastalarında ise plazmadan 3 kat daha yüksek bulunmuştur (15,16,63,74).

Yine Tip 2 diyabetli ve nefropatisi olan hastalarda plazma ve idrar U-II seviyeleri normal olanlara göre daha yüksek bulunmuştur. Diyabetik nefropatide tübüler epitel hücrelerde U-II ve U-II reseptör sentezinde belirgin artışlar gözlenmiştir (75,76).

2.3.3.Pulmoner hipertansiyondaki rolü

Pulmoner hipertansiyonun başlangıcında ve progresyonunda endotel disfonksiyonu merkezi bir rol oynadığı için U-II'nin vazokonstrüktif etkisinden dolayı patogeneizde önemli rol oynayabileceği düşünülmektedir. İnsan U-II'sinin ratlarda ana pulmoner arter üzerine endotelin-1 den 4 kat daha güçlü vazokonstrüktör etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Ancak bu etki daha küçük pulmoner arterlerde kendisini gösterememiştir. Konjenital kalp hastalarında yapılan çalışmada PAB ile plazma U-II düzeyi arasında direkt bir korelasyon gösterilememiş fakat U-II'nin pulmoner hipertansiyon ve restrüksiyonun oluşumunda önemli rolü olabileceği düşünülmektedir. Bunun da muhtemelen dolaşımdaki U-II den ziyade otokrin ve parakrin hormon olarak lokal etkisine ve U-II, NO ve C tip natriüretik peptit gibi vazoaaktif maddeler arasındaki imbalansa bağlı olabileceği tahmin edilmektedir (77-79).

2.3.4.Diğer etkileri

U-II'nin uyku ve davranış gibi çeşitli biyolojik etkileri de vardır. U-II reseptörleri ve U-II benzeri immün reaktivitenin beyinde, spinal kortta ve motor nöronlarda saptanması U-II'nin santral sinir sistemindeki muhtemel rolünü göstermektedir. Diyabet hastalarında kan glukoz seviyesinden bağımsız olarak plazma U-II seviyeleri yükselmiştir. Yine karaciğer sirozuna bağlı portal hipertansif hastalarda da ürotensin seviyeleri atmış olarak bulunmuştur. Ayrıca tiroid stimülan hormon ve prolaktin düzeyi üzerine etkileri ve insülin salınımını attırdığı, tespit edilen diğer bulgulardandır (68,80,81).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Tıp fakültesi etik kurul onayı (Karar no: 03-2008/31; 05.03.2008) alındıktan sonra, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda yapılmıştır.

3.1.Hasta Seçimi

Kardiyoloji Anabilim Dalı'na başvuran ve ekokardiyografi yapılarak romatizmal mitral kapak hastalığı tespit edilen 71 hasta ile, sağlıklı kişilerden oluşan 25 kişilik kontrol grubu bilgilendirilmiş onay formlarını imzaladıktan sonra çalışmamıza dahil edildi. Çalışmaya alınmama kriterleri:

- koroner arter hastalığı,
- diyabetes mellitus,
- hipertansiyon,
- kronik böbrek yetmezliği,
- karaciğer sirozu, tanısı almış kişiler.

Hastalar çalışmaya dahil edildikten sonra, hastaların koroner risk faktörleri (DM, HT, sigara kullanımı, hiperlipidemi ve ailede kalp hastalığı olması) ile birlikte kullanmakta oldukları ilaçlar sorgulandı. Tüm hastaların boy ve kilo ölçümleri yapıldı ve bu ölçümlerden hastaların vücut kitle indeksi (VKİ) hesaplandı.

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

Hastalardan ve kontrol grubundan rutin biyokimyasal parametreler ve serum U-II düzeyi için antekübita fossadan brakial venden kan alındı. U-II hormonu için test tüpüne 3 cc kan alındı ve buz kalıbı eşliğinde korunarak hemen 4000 rpm'de 5 dakika santrifüj edildi. Elde edilen plazma numuneleri analiz gününe kadar -80 derecede muhafaza edildi. Serum U-II konsantrasyonu enzime

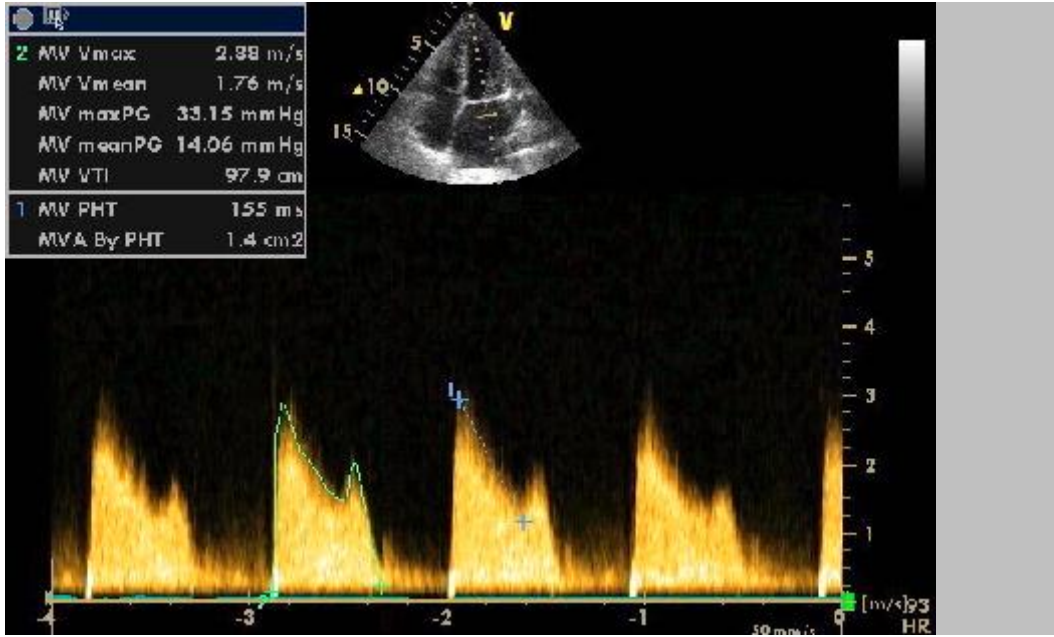
immunoassay kit kullanılarak ELISA yöntemi ile ölçüldü (enzyme immunassay, Phoenix Pharmaceuticals Inc. USA-CA).

3.2.Ekokardiyografik inceleme

Sol supin pozisyonda yatırılan hastaların ekokardiyografik incelemesi standart parasternal uzun ve kısa aks, apikal 4 ve apikal 2 boşluk görüntüleriyle yapıldı. Ölçümler için gerekli olabilecek tüm görüntüler cihaza kaydedildikten sonra M-mod, 2-D ekokardiyografi ve dopler ekokardiyografi ölçümleri dikkatli bir biçimde yapıldı. Sinüs ritminde olan hastalardaki ölçümler en az 3 atım, atriyal fibrilasyonlu hastalardaki ölçümler ise en az 7-10 atım ölçümlerinin ortalamaları alınarak yapıldı. Parasternal uzun aks görüntülerde sol atriyum çapı ölçüldü. Apikal dört boşluk incelemede LV sistol sonu, LV diyastol sonu hacimler ve EF modifiye Simpson tek düzlem metodu kullanılarak ölçüldü (60). M-mod traselerden sol ventrikül çapları, interventriküler ve LV posterior duvar kalınlıkları ölçüldü. Planimetrik MVA hesaplamasında parasternal kısa aks incelemede mitral kapak ucundan geçen kesitler kullanıldı. Diyastolik maksimum kapak orifis alanı taranarak ölçüldü (Resim 1) (42). Mitral in-flow akımla aynı yönde CW dopler kayıtları yapıldı ve elde edilen traseden; ortalama transmitral basınç gradyenti, erken diyastolik akım dalgasının basınç yarılma zamanı (PHT) ile mitral kapak alanı ölçüldü (Resim 2) (44).



Resim 1. Mitral kapak alanının planimetrik ölçümü



Resim 2. Mitral kapak alanının PHT yöntemi ile ölçümü

Standart renkli dopler ile mitral yetersizlik değerlendirimi, Nyquist limiti 0.65 m/sn'ye ayarlanarak yapıldı. Jetin santral veya eksantrik olması not edildi. MY şiddeti, yetmezlik fraksiyonu ve vena kontrakta genişliği kullanılarak belirlendi. Akım konverjans (FC) metoduyla efektif rejurjitan orifis alanının hesaplanabilmesi için Nyquist limiti, 0.33-0,40 m/sn arası bir değere indirildi. Sistol sırasında, FC yarıçapının (r-cm) en geniş olduğu bölgede r yarıçapı ölçüldü. $(2\pi r^2 V_{aliasing})$ değeri, spektral doplerle ölçülen MY maksimal hız değerine (V_{max}) bölünerek EROA değeri (mm^2) hesaplandı. EROA değerinin (cm^2), spektral doplerle hesaplanan MY hız-zaman integrali (VTI-cm) ile çarpılmasıyla yetmezlik volümü (ml) hesaplandı. Yetmezlik fraksiyonu; RV'nin atım hacmine bölünmesiyle (RV/SV) hesaplandı (46,59). MY jetinin orifis hizasındaki en dar boyun kısmından VC ölçümleri yapıldı (45). MY derecesi LA çapının, MY jet uzunluğunun, mitral CW dopler yoğunluğunun, pulmoner ven akım paterninin, MY jet velositesinin ve PISA çapının kombine olarak görsel değerlendirilmesi sonucu belirlendi. AY derecesi parasternal uzun aks görüntüde AY jetin kalınlığının LVOT'ye oranlanmasıyla belirlendi. Mitral, aort

ve triküspit kapakların yetmezlikleri; hafif, orta ve ileri olarak 3 grupta derecelendirildi.

Triküspit kapakta ölçülen ortalama gradyentin >4 mmHg olması durumunda triküspit darlığı kabul edildi. Apikal beş boşluk görüntüde CW dopler ile ölçülen transaortik kapak gradyentinin >50 mmHg olması durumunda hemodinamik ciddi aort darlığı kabul edildi. TY'nin maksimal hızı ($V_{max-m/sn}$) CW doppler ile ölçüldü. PAB (mmHg), $[4x(V_{max})^2]$ değerine sağ atriyal basıncın eklenmesiyle (sağ atriyal genişliğe göre 5-15 mmHg arası bir değer) yaklaşık olarak hesaplandı. Görülen ve ölçülebilen kapak ekojenitesindeki artışlar (>0.5 cm) kapak kalsifikasyonu olarak değerlendirilirken daha küçük çaplılarda kapak kalsifikasyonunun olmadığı kabul edildi.

3.3.Fonksiyonel kapasite değerlendirilmesi

Hastaların fonksiyonel kapasitesitesinin değerlendirilmesinde New York Kalp Cemiyeti'nin (NYHA) konjestif kalp yetersizliği sınıflaması kullanıldı. Bu sınıflama Tablo 4'da görülmektedir.

Tablo 4. NYHA kalp yetmezliği sınıflaması

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

3.4.İstatistiksel analiz

Verilerin analizleri SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 10.0 versiyonu ile yapıldı. $p<0.05$ olması istatikselsel olarak anlamlı kabul edildi. Sayısal değerler ortalama \pm SD (standart sapma) veya oransal olarak değerlendirildi.

U-II değerleri pozitif dağınıklık (skewed) göstermekteydi; yapılan logaritmik transformasyon sonrası, U-II değerleri normal dağılım gösterdi. Bu nedenle U-II ile ilgili analizler aksi belirtilmediği sürece logaritmik transformasyonla değerlendirilmiştir. Devamlı değişkenler için Student's t-test kullanıldı. şayet değişkenler ikiden fazla ise ANOVA testi ile değerlendirildi. Devamsız değişkenler sayı veya yüzde olarak değerlendirildi ve χ^2 testi kullanıldı. İki değişken arasındaki korelasyon Pearson testi ile çalışıldı. Çok değişken analizinde ise lineer regresyon yöntemi kullanıldı.

4. BULGULAR

Mart 2008-Haziran 2008 tarihleri arasında Gaziantep Üniversitesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'na başvuran ve ekokardiyografik olarak kronik RKH tanısı alan 71 hasta ve 25 kişiden oluşan sağlıklı kontrol grubu çalışmaya dahil edildi. Her iki grup arasında yaş, cinsiyet ve beden kitle indeksi bakımından istatistiksel anlamlı fark yoktu.

Tablo 5. RKH ve kontrol grubun kıyaslanması

	RKH	Kontrol	p değeri
Cinsiyet, K(%) / E(%)	54(76)/17(24)	18(72)/7(28)	AD
Ortalama yaş,yıl	40±38	40±24	AD
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	24±0.7	24±0.8	AD

Tablo 6. RKH ve kontrol grubun kıyaslanması

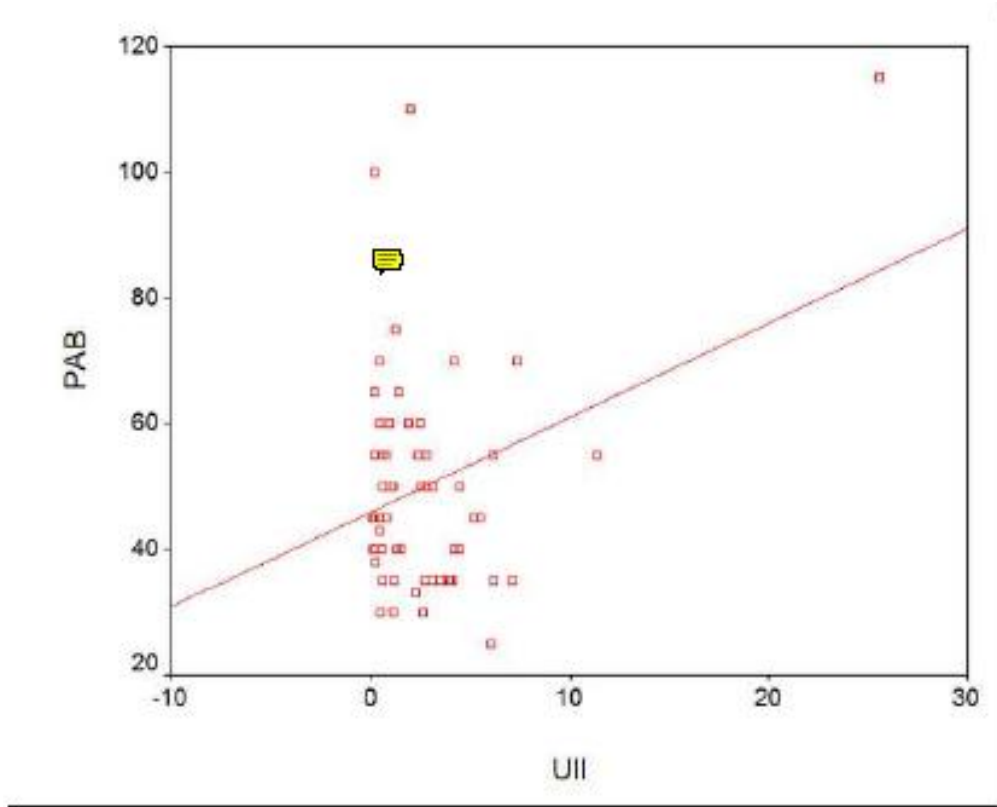
	RKH (n=71)	Kontrol (n=25)	p
MG	11.7±6.3	2.0±2.2	<0.001
MY derecesi	2.6±1.2	eser	
AD	4.6±15.5	0	
AY	1.1±1.1	0	
TY	1.1±1.3	eser	
TD	0.1±0.8	0	
U-II (ng/ml)	2.4±3.5	1.3±1.7	0.02
EF (%)	64.5±4.3	66.4±1.5	0.002
LA çapı (mm)	47.4±7.7	32.8±3.0	<0.001
PAB (mmHg)	49.9±17.6	16.4±2.6	<0.001
LVDD (mm)	48±18	46±1.9	0.005
LVSD (mm)	31±4.4	29±1.3	0.002
MVA (cm ²)	1.4±0.4	5.5±0.2	<0.001

(AD: Aort darlığı, TD: Triküspit darlığı, LA: Sol atriyum, LVDD: Sol ventrikül diyastol sonu çapı, LVSD: Sol ventrikül sistol sonu çapı)

Mitral yetmezlik ($p=0.02$), triküspit yetmezliği ($p=0.02$), pulmoner arter basıncı ($p=0.01$) ve NYHA sınıfı ($p=0.03$) ile U-II düzeyleri arasında anlamlı korelasyon mevcuttu. Mitral ve triküspit yetmezlik ciddiyeti ile U-II düzeyi arasında güçlü bir bağlantı saptandı ($p=0.001$ -her ikisi için).

Çalışmamızda mitral darlığı, ortalama transmitral gradyent, ejeksiyon fraksiyonu ve sol atriyum çapı ile U-II düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki kurulamadı. Yine U-II düzeyi ile mitral darlık ciddiyeti arasında bir korelasyon mevcut değildi.

Mitral yetmezlik, triküspit yetmezliği, pulmoner arter basıncı ve NYHA sınıfı parametreleri çoklu değişken analizle lineer regresyon analiz kullanıldığında; U-II değerinin sadece pulmoner arter basıncını değerlendirmede öngördürücü ilişkisi olduğu belirlendi ($\beta=0.3$; $p=0.02$) (Şekil 3).



Şekil 3. PAB ile U-II arasındaki ilişki; Lineer Regresyon Analizi ($\beta=0.3$; $p= 0.02$)

5.TARTIŞMA

Çalışmamızda, plazma U-II ölçümünün kronik romatizmal mitral kapak hastalarında, hastalığın ciddiyetinin belirlenmesinde ilave bir serum belirteci olarak yararlılığının değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bu çalışma, RKH'de plazma U-II düzeylerinin değerlendirildiği ilk çalışmadır. Ciddi MY ve TY'li hastalarda U-II düzeyleri, kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti. Yine ilk olarak bu çalışmamızla kronik romatizmal kapak hastalarında PAB ile U-II düzeyleri arasında, bağımsız güçlü bir korelasyonun varlığı gösterildi.

RKH'nin komplikasyonlarını ve öngörülebilir risklerini belirlemede geçerli klinik ve ekokardiyografik kriterler mevcuttur. Fakat bu değerlendirmeler özellikle suboptimal ekokardiyografik incelemelerde ve şüpheli semptomların varlığında RKH'nin durumunu netleştirmede ve risklerinin tayininde yetersiz kalabilir. Böylesi hastaların takiplerinde biyokimyasal belirteçlerin kullanımı kapak hastalığının ciddiyetinin değerlendirilmesinde, komplikasyonların ve risk faktörlerinin belirlenmesinde daha bilgilendirici ve yararlı olabilir.

Mevcut literatür bilgilerinde RKH'nin ciddiyetinin tanısız aracı olarak U-II düzeyi ve onun rolü daha önce tanımlanmamıştı. Özellikle bu çalışmamızda, RKH'nin kronik sürecinde, MY ve TY'nin ciddiyetinin değerlendirilmesi, ölçülen PAB değerinin ciddiyeti ile NYHA fonksiyonel sınıflamada U-II ölçümünün yararını ilk olarak belirledik.

Çalışmamızda U-II düzeyleriyle MD arasında korelasyon gösterilemedi. Bu korelasyonun olmayışı, U-II'nin MD'nin bir belirteci olmadığını göstermektedir. Çalışmamıza göre darlıktan ziyade kapak yetmezlikleri farklı ve anlamlı sonuç doğurmuştur. Bunun muhtemel sebeplerinden biri; atriyoventriküler kapak yetmezliğinin sol ve sağ ventriküler doku ile pulmoner vasküler yatağı direkt etkilemesinden ve dolayısıyla U-II salınımındaki artışa bu nedenle yol açabileceği şeklinde olabilir ki yukarıda U-II'nin ventriküler doku ve pulmoner yatak dokusunu etkileyen durumlarda salınabileceği bahsedilmiştir.

U-II'nin kardiyovasküler hastalıklardaki rolü muhtelif çalışmalarda gösterilmiştir. Vasküler etkilerine rağmen, U-II'nin pulmoner hipertansiyondaki rolünü gösteren nadir çalışma bulunmaktadır (76-79). Bu çalışmayla ilk olarak, kronik RKH ile pulmoner hipertansiyon arasındaki ilişkiyi gösterdik. Çalışmamız romatizmal kapak hastalarında yüksek U-II düzeylerinin, pulmoner arter hipertansiyonunu destekleyici serum belirteci olduğunu gösterdi. Bu sonuçlar kronik RKH'nin kötü kardiyovasküler etkilerinin bazılarında U-II'nin sorumlu olduğu ihtimalini güçlendirmektedir. Pulmoner hipertansiyon, morbidite ve mortalitesi nedeniyle kronik RKH'de oldukça önemli bir komplikasyondur. Çalışmamıza dayanarak RKH'deki son derece sevimsiz bir komplikasyon olan pulmoner hipertansiyonun takibinde, U-II düzeylerinin yeni bir biyokimyasal belirteç olarak kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

Yakın zamanlı çalışmalarda RKH'deki kronik süreç ile plazma inflamatuvar mediatörler arasındaki ilişkiyi kliniğimizin bir çalışmasında gösterilmiştir (3). U-II'nin de inflamasyonda rolü olabilir. U-II'nin, U-II reseptör salınımı yapan kültür kardiyomyositlerinde interleukin 6 (IL-6) salınımını anlamlı şekilde uyardığı gösterilmiştir. U-II üretiminin miyokardiyal hasarda arttığı ve yine ratlardaki kalp yetmezliği çalışmalarında bazı sitokinlerle (IL-6, IL-1b) ilişkisi de gösterilmiştir (82). Çalışmalar göstermektedir ki U-II, reseptörü aracılığıyla inflamatuvar sitokinlerin salınımında artışa neden olarak kardiyomyosit hipertrofisine neden olabilir. Romatizmal kapak hastalarındaki fonksiyonel sınıflama ile plazma inflamatuvar mediatörler düzeyi arasında ilişki daha önceki çalışmamızda ortaya konmuştur (3). Benzer şekilde bu çalışmamızda da U-II düzeyi ile NYHA fonksiyonel sınıflama arasında anlamlı bir ilişki mevcuttu. Bu benzerlik U-II düzeyi ile inflamatuvar mediatörler arasındaki kompleks ilişkiyi teyit etmektedir. Miyokardiyal hücrelerdeki hipertrofi ile fibrogenesis aktivasyonu, U-II tarafından da uyarılmaktadır (8,69). Kalp yetmezlikli hastalardaki yüksek U-II düzeylerinin sol ventrikül hipertrofisi ve miyokardiyal fibrosiz ile ilişkisi gösterilmiştir (6,9,83-85). Çalışmamız sonuçlarına dayanarak ciddi MY, TY ile anlamlı pozitif korelasyon gösteren artmış U-II düzeyleri subklinik veya gizli miyokardiyal fibrosizi gösterebilir. Şaşırtıcı biçimde, ratlarda kronik volüm yüklemenin yapıldığı ve U-II'nin infüzyon olarak verildiği çalışmada, U-II'nin miyokardiyal

kontraktiliteyi korumaya yardımcı olduğu gösterilmiştir (86). Üstelik U-II'nin miyokardiyal koruyucu etkisi deneysel iskemi-reperfüzyon hasarı çalışmasında gösterilmişti (87) ve bu çalışmada miyokardiyal reperfüzyon hasarının hafiflediği gösterilmiştir. Bizim alışmamızda ortaya koyduğumuz ciddi MY, TY ve pulmoner hipertansiyonda U-II düzeylerinin artışı; acaba U-II'nin RKH'nin kronik sürecinde kardiyak remodellinge katkı sağlayıp sağlamadığı veya kompensasyon mekanizmasında kardiyoproteksiyonda rolünün varlığı sorusunu akla getirmektedir. Biz artan U-II düzeylerinin MY, TY ve ciddi pulmoner hipertansiyonla birlikteki RKH'de gizli kardiyak disfonksiyonun bir parçası olarak rol oynayabileceğine inanmaktayız. En azından bizim çalışmamız, U-II'nin kronik RKH sürecinde olası bir aktör olduğunu göstermektedir. Bu ilişkilerin ileriki zamanlarda yapılacak çalışmalarla aydınlatılmaya ihtiyacı vardır.

6.SONUÇ

Bu çalışmanın neticesinde:

- Plazma U-II düzeyleri, ciddi mitral yetmezlik ve triküspit yetmezliği olan kronik romatizmal mitral kapak hastalığında yükselmektedir.
- U-II düzeyleri fonksiyonel kapasiteyi belirlemeye yardımcı olabilir; onun düzeyleri NYHA fonksiyonel sınıf ile pozitif anlamlı korelasyon göstermektedir.
- U-II, ciddi pulmoner hipertansiyonu belirlemeye yardımcı olabilecek biyokimyasal belirteç olarak kullanılabilir, sonuçlarına varılmıştır.

U-II'nin kronik romatizmal mitral kapak hastalığı sürecinde rolünün varlığı; varsa da koruyucu etkisinin mi? yoksa zararlı etkisinin mi? olduğu hala bilinmemektedir. Bunun için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

7.KAYNAKLAR

1. Marcus RH, Sareli P, Pocock WA, Barlow JB. The Spectrum of Severe Rheumatic Mitral Valve Disease in a Developing Country: Correlations among Clinical Presentation, Surgical Pathologic Findings, and Hemodynamic Sequelae. *Ann Intern Med.* 1994;120:177-183.
2. Rizvi SF, Khan MA, Kundi A, Marsh DR, Samad A, Pahsa O. Status of rheumatic heart disease in rural Pakistan. *Heart.* 2004;90:394-99.
3. Davutoglu V, Celik A, Aksoy M. Contribution of Selected Serum Inflammatory Mediators to the Progression of Chronic Rheumatic Valve Disease, Subsequent Valve Calcification and NYHA Functional Class. *J Heart Valve Dis.* 2005;14:251-256.
4. Davutoglu V, Celik A, Aksoy M, Sezen Y, Soydinc S, Gunay N. Plasma NT-proBNP is a potential marker of disease severity and correlates with symptoms in patients with chronic rheumatic valve disease. *Eur J Heart Fail.* 2005;7:532-536.
5. Zou Y, Nagai R, Yamazaki T. Urotensin-II induces hypertrophic responses in cultured cardiomyocytes from neonatal rats. *FEBS Lett.* 2001;508:57-60.
6. Ng LL, Loke I, O'Brien RJ, Squire IB, Davies JE. Plasma Urotensin in Human Systolic Heart Failure. *Circulation.* 2002;106:2877-2880.
7. Ames RS, Sarau HM, Chambers JK, et al. Human urotensin-II is a potent vasoconstrictor and agonist for the orphan receptor GPR 14. *Nature.* 1999;401:282-286.
8. Douglas SA, Tayara L, Ohlstein EH, Halawa N, Giaid A. Congestive heart failure and expression of myocardial urotensin II. *Lancet.* 2002;359:1990-1997.
9. Richards AM, Nicholls MG, Lainchbury JG, Fisher S, Yandle TG. Plasma urotensin II in heart failure. *Lancet.* 2002;360:545-546.
10. Krüger S, Graf J, Kunz D, Stickel T, Merx MW, Hanrath P, Janssens U. Urotensin II in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2005;7:475-478.
11. Khan SQ, Bhandari SS, Quinn P, Davies JE, Ng LL. Urotensin II is raised in acute myocardial infarction and low levels predict risk of adverse clinical outcome in humans. *Int J Cardiol.* 2007;117:323-328.
12. Pakala R. Role of urotensin II in atherosclerotic cardiovascular diseases. *Cardiovasc Revasc Med.* 2008;9:166-178.

13. Totsune K, Takahashi K, Arihara Z, Sone M, Ito S, Murakami O. Increased plasma urotensin II levels in patients with diabetes mellitus. *Clin Sci*. 2003;104:1-5.
14. Ong KL, Wong LY, Cheung BM. The role of urotensin II in the metabolic syndrome. *Peptides*. 2008;29:859-867.
15. Totsune K, Takahashi K, Arihara Z. Role of urotensin II in patients on dialysis. *Lancet*. 2001;358:810-811.
16. Mallamaci F, Cutrupi S, Pizzini P, Tripepi G, Zoccali C. Urotensin II in end-stage renal disease: an inverse correlate of sympathetic function and cardiac natriuretic peptides. *J Nephrol*. 2005;18:727-732.
17. Cheung BM, Leung R, Man YB, Wong LY. Plasma concentration of urotensin II is raised in hypertension. *J Hypertens*. 2004;22:1341-1344.
18. Suguro T, Watanabe T, Ban Y. Increased human urotensin II levels are correlated with carotid atherosclerosis in essential hypertension. *Am J Hypertens*. 2007;20:211-217.
19. Textbook of Cardiovascular medicine, Eric J Topol, Türkçe baskı, 2002;483-489.
20. Filgner CR, Reichenbach DD, Otto CM. Pathology and etiology of valvular heart disease. In Otto CM (ed): *Valvular Heart Disease*. 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders, 2004;pp30-33.
21. Hurst's The Heart, 10 th edition, Mc Graw-Hill, Türkçe baskı, 2002;1697-1723.
22. Abbo KM, Carrol JD. Hemodynamics of mitral stenosis: a review. *Cathet Cardiovasc Diag*. 1994;2:16-25.
23. Bonow RO, Carabello BA, Kanu C, de Leon AC Jr, Faxon DP, Freed MD et al. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines *Circulation*. 2006;114(5):e84-231. Review.
24. Iung B, Gohlke-Barwolf C, Tornos P. Recommendations on the management of the asymptomatic patient with valvular heart disease. *Eur Heart J*. 23:1253, 2002.
25. Babic VV, Popovic Z, Grujicic R. Systemic and pulmonary flow in mitral stenosis. Evidence for a bronchial vein shunt. *Cardiology*. 1991;78:311-313.

26. Fawzy ME, Mimish L, Sivanandam V. Immediate and long-term effect of mitral balloon valvotomy on severe pulmonary hypertension in patients with mitral stenosis. *Am Heart J.* 1996;131:89-93.
27. Song JK, Kang DH, Lee CV. Factors determining the exercise capacity in mitral stenosis. *Am J Cardiol.* 1996;78:1060-2.
28. Moreyra AE, Wilson AC, Deac R. Factors associated with atrial fibrillation in patients with mitral stenosis: A cardiac catheterization study. *Am Heart J.* 135:138-145,1998.
29. Chiang CW, Lo SK, Ko YS, Cheng NJ, Lin PJ, Chang CH. Predictors of systemic embolism in patients with mitral stenosis. A prospective study. *Ann Intern Med.* 1998;128:885-9.
30. Sarikamis C, Bozat T, Akaya V. Persistence of left atrial spontaneous echocardiographic contrast after percutaneous mitral valvulotomy: a study in the Turkish population. *J Heart Valve Dis.* 1997;6:160-5.
31. Otto CM. *Textbook of Clinical Echocardiography*, 3rd edition, Elsevier Saunders, 2004;295-305.
32. Feigenbaum H, Armstrong WF, Ryan T. *Feigenbaum's Echocardiography*. (6th Edition). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004;181-246.
33. Oh JK, Seward JB, Tajik AJ. *The Echo Manual*, Second edition, Lippincott Williams Wilkins, 1999;103-32.
34. Weyman AE. *Principles and practice of echocardiography*, second edition, Lea & Febiger, 1994;397-414.
35. Hatle L, Angelsen B, Tromsdal A. Non invasive assessment of atrioventricular pressure half time by doppler ultrasound. *Circulation.* 1979;60:1096;1979.
36. Thomas JP, Wilkins GT, Choong CY, Abascal VM. Inaccuracy of mitral PHT Immediately after Percutaneous Mitral Balon Valvulotomy. Dependence on transmitral gradient and left atrial and left ventricular compliance. *Circulation.* 1988;78(4):980-93.
37. Quinones MA, Otto CM, Stoddard M, Waggoner A, Zoghbi WA; Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography. Recommendations for quantification of Doppler echocardiography: a report from the Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2002;15(2):167-84.

38. Erol Ç, Özkan M. Klinik ekokardiyografi ve diğer görüntüleme yöntemleri, MN Medikal & Nobel, 2007;231-247.
39. Pu M, Vandervoort PM, Griffin BP, Leung DY, Stewart WJ, Cosgrove DM 3rd, Thomas JD. Quantification of mitral regurgitation by the proximal convergence method using transesophageal echocardiography. Clinical validation of a geometric correction for proximal flow constraint. *Circulation*. 1995;92(8):2169-77.
40. Enriquez-Sarano M, Miller FA Jr, Hayes SN, Bailey KR, Tajik AJ, Seward JB. Effective mitral regurgitant orifice area: clinical use and pitfalls of the proximal isovelocity surface area method. *J Am Coll Cardiol*. 1995;25(3):703-9.
41. Rodriguez L, Thomas JD, Monteresso V. Validation of flow convergence method; Calculation of orifice area in patients with mitral stenosis. *Circulation*. 1993;88:1157-1165.
42. Wilkins GT, Weyman AE, Abascal VM. Percutaneous Balon Dilation of the mitral valve: An analysis of echocardiographic variables related to outcome and the mechanism of dilatation *Br Heart J*. 1998;60(4):299-308.
43. Crawford MH, DiMarco JP. *Cardiology*, Türkçe baskı, 2004;6.3.1-6.5.11.
44. Murphy JG, Lloyd MA. *Mayo Clinic Cardiology, Concise Textbook*, third edition, Informa, 2007;529-539.
45. Hurst's *The Heart*, 10 th edition, Mc Graw-Hill, Türkçe baskı, 2002;1657-1664.
46. Zipes PD, Libby P, Bonow RO, Braunwald E. *Braunwald's Heart Disease (7th Edition)* Philadelphia, Elsevier Saunders, 2005;1558-1564.
47. Rosario LB, Stevenson LW, Solomon SD, Lee RT, Reimold SC. The mechanism of decrease in dynamic mitral regurgitation during heart failure treatment: importance of reduction in the regurgitant orifice size. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32(7):1819-24.
48. Kizilbash AM, Willett DL, Brickner ME, Heinle SK, Grayburn PA. Effects of afterload reduction on vena contracta width in mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32(2):427-31.
49. Carabello BA. Concentric versus eccentric remodeling. *J Card Fail*. 2002;8(6 Suppl):S258-63.

50. Mehta RH, Supiano MA, Oral H, Grossman PM, Montgomery DS, Smith MJ. Compared with control subjects, the systemic sympathetic nervous system is activated in patients with mitral regurgitation. *Am Heart J*. 2003;145(6):1078-85.
51. Timmis SB, Kirsh MM, Montgomery DG, Starling MR. Evaluation of left ventricular ejection fraction as a measure of pump performance in patients with chronic mitral regurgitation. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2000;49(3):290-6.
52. Matsumura T, Ohtaki E, Tanaka K, Misu K, Tobaru T, Asano R. Echocardiographic prediction of left ventricular dysfunction after mitral valve repair for mitral regurgitation as an indicator to decide the optimal timing of repair. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(3):458-63.
53. Irvine T, Li XK, Sahn DJ, Kenny A. Assessment of mitral regurgitation. *Heart*. 2002;88 Suppl 4:iv11-9. Review.
54. Schiller NB, Shah PM, Crawford M. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography: American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr*. 1989;2:358-367.
55. Helmcke F, Nanda NC, Hsiung MC, Soto B, Adey CK, Goyal RG. Color Doppler assessment of mitral regurgitation with orthogonal planes. *Circulation*. 1987;75(1):175-83.
56. Chen CG, Thomas JD, Anconina J, Harrigan P, Mueller L, Picard MH. Impact of impinging wall jet on color Doppler quantification of mitral regurgitation. *Circulation*. 1991;84(2):712-20.
57. Enriquez-Sarano M, Tajik AJ, Bailey KR, Seward JB. Color flow imaging compared with quantitative Doppler assessment of severity of mitral regurgitation: influence of eccentricity of jet and mechanism of regurgitation. *J Am Coll Cardiol*. 1993;21(5):1211-9.
58. Heinle SK, Hall SA, Brickner ME, Willett DL, Grayburn PA. Comparison of vena contracta width by multiplane transesophageal echocardiography with quantitative Doppler assessment of mitral regurgitation. *Am J Cardiol*. 1998;81(2):175-9.
59. Fehske W, Omran H, Manz M, Kohler J, Hagendorff A, Luderitz B. Color-coded Doppler imaging of the vena contracta as a basis for quantification of pure mitral regurgitation *Am J Cardiol*. 1994;73(4):268-74.

60. Enriquez-Sarano M, Bailey KR, Seward JB, Tajik AJ, Krohn MJ, Mays JM. Quantitative Doppler assessment of valvular regurgitation. *Circulation*. 1993;87(3):841-8.
61. Joyal D, Huynh T, Aiyar N, Guida B. Urotensin-II levels in acute coronary syndromes. *Int J Cardiol*. 2006;108(1):31-5.
62. Ong KL, Lam KS, Cheung BM. Urotensin II: its function in health and its function in disease. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2005;19:65-75.
63. Maguire JJ, Kuc RE, Davenport AP. Orphan-receptor ligand human urotensin II: Receptor localization in human tissues and comparison of vasoconstrictor responses with endothelin-1. *Br J Pharmacol*. 2000;131:441–446.
64. Lim M, Honisett S, Sparkes CD, Komesaroff P, Kompa A, Krum H. Differential effect of urotensin II on vascular tone in normal subjects and patients with chronic heart failure. *Circulation*. 2004;109:1212–1214.
65. Carmine Z, Mallaci F. Urotensin II: a cardiovascular and renal update. *Cur Op*. 2008;17:199-204.
66. Kwok LO, Karen SL, Cheung MY. Urotensin II: Its Function in Health and Its Role in Disease. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2005;19:65-75.
67. Russell FD, Molenaar P. Investigation of signaling pathways that mediate the inotropic effect of urotensin-II in human heart. *Cardiovasc Res*. 2004;63:673–681.
68. Matsushita M, Shichiri M, Imai T, Iwashina M, Tanaka H, Takasu N. Co-expression of urotensin II and its receptor (GPR14) in human cardiovascular and renal tissues. *J Hypertens*. 2001;19:2185–2190.
69. Tzanidis A, Hannan RD, Thomas WG, Onan D, Autelitano DJ, See F, et al. Direct actions of urotensin II on the heart: Implications for cardiac fibrosis and hypertrophy. *Circ Res*. 2003;93:246–253.
70. Zhang Y, Li J, Cao J, Yang J, Zhang Z, Du J. Effect of chronic hypoxia on contents of urotensin II and its functional receptors in rat myocardium, *Heart Vessels*. 2002;16:64–68.
71. Watson AM, Lambert GW, Smith KJ, May CN. Urotensin II acts centrally to increase epinephrine and ACTH release and cause potent inotropic and chronotropic actions, *Hypertension*. 2003;43:373–379.
72. Bousette N, Patel L, Douglas SA, Ohlstein EH, Giaid A. Increased expression of urotensin II and its cognate receptor GPR14 in

- atherosclerotic lesions of the human aorta. *Atherosclerosis*. 2004;176:117–123.
73. Maguire JJ, Kuc RE, Wiley KE, Kleinz MJ, Davenport AP. Cellular distribution of immunoreactive urotensin-II in human tissues with evidence of increased expression in atherosclerosis and a greater constrictor response of small compared to large coronary arteries. *Peptides*. 2004;25:1767–1774.
74. Zhu YC, Zhu YZ, Moore PK. The role of urotensin II in cardiovascular and renal physiology and diseases. *Br J Pharmacol*. 2006;148 (7):884–901.
75. Totsune K, Takahashi K, Arihara Z, Sone M, Murakami O, Ito S, et al. Elevated plasma levels of immunoreactive urotensin II and its increased urinary excretion in patients with Type 2 diabetes mellitus: Association with progress of diabetic nephropathy. *Peptides*. 2004;25:1809–1814.
76. Langham RG, Kelly DJ, Gow RM, Zhang Y, Dowling JK, Thomson NM, et al. Increased expression of urotensin II and urotensin II receptor in human diabetic nephropathy. *Am J Kidney Dis*. 2004;44:826–831.
77. MacLean MR, Alexander D, Stirrat A, Gallagher M, Douglas SA, Ohlstein EH, et al. Contractile responses to human urotensin-II in rat and human pulmonary arteries: Effect of endothelial factors and chronic hypoxia in the rat. *Br J Pharmacol*. 2000;130:201–204.
78. Budhiraja R, Tuder RM, Hassoun PM. Endothelial dysfunction in pulmonary hypertension. *Circulation*. 2004;109:159–165.
79. Qi J, Du J, Tang X, Li J, Wei B, Tang C. The upregulation of endothelial nitric oxide synthase and urotensin-II is associated with pulmonary hypertension and vascular diseases in rats produced by aortocaval shunting. *Heart Vessels*. 2004;19:81–88.
80. Silvestre RA, Rodriguez-Gallardo J, Egidio EM, Marco J. Inhibition of insulin release by urotensin II– a study on the perfused rat pancreas. *Horm Metab Res*. 2001;33:379–381.
81. Wenyi Z, Suzuki S, Hirai M, Hinokio Y, Tanizawa Y, Matsutani A, et al. Role of urotensin II gene in genetic susceptibility to type 2 diabetes mellitus in Japanese subjects. *Diabetologia*. 2003;46:972–976.
82. Johns DG, Ao Z, Naselsky D. Urotensin-II-mediated cardiomyocyte hypertrophy: effect of receptor antagonism and role of inflammatory mediators. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*. 2004;370:238–250.

83. Heringlake M, Kox T, Uzun O. The relationship between urotensin II plasma immunoreactivity and left ventricular filling pressures in coronary artery disease. *Regul Pept.* 2004;121:129-136.
84. Russell FD, Meyers D, Galbraith AJ. Elevated plasma levels of human urotensin-II immunoreactivity in congestive heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2003;285:1576-1581.
85. Zhu YZ, Wang ZJ, Zhu YC. Urotensin II causes fatal circulatory collapse in anesthetized monkeys in vivo: a 'vasoconstrictor' with a unique hemodynamic profile. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2004;286:830-836.
86. Harris GS, Lust RM, Katwa LC. Hemodynamic effects of chronic urotensin II administration in animals with and without aorto-caval fistula. *Peptides.* 2007;28:1483-1489.
87. Prosser HC, Forster ME, Richards AM, Pemberton CJ. Urotensin II and urotensin II-related peptide (URP) in cardiac ischemia-reperfusion injury. *Peptides.* 2008;29:770-77.