



**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA NUMUNE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
2. KARDİYOLOJİ KLİNİĞİ**

**AORT VE MİTRAL KAPAK DARLIĞININ, KORONER
KALSİYUM SKORLAMA TEKNİĞİ KULLANILARAK KORONER
ARTER HASTALIĞI İLE İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Serkan GÖKASLAN

Tez Danışmanı: Dr. Feridun Vasfi Ulusoy

ANKARA 2010

TEŞEKKÜR

Kardiyoloji uzmanlık eğitimim konusunda yapmış olduğu katkılardan dolayı hocam, kardiyoloji klinik Őefim, Sayın Uzm. Dr. Feridun Vasfi ULUSOY ve kardiyoloji klinik Şef muavinim Sayın Doç. Dr. Mehmet İLERİ'ye, her türlü bilgi ve tecrübesinin istifademe sunan hocam, Sayın Doç. Dr. Sinan AYDOĞDU' ya, tezim ve eğitimim konusunda destek ve katkılarından dolayı başasistanım Sayın Uzm. Dr. Hülya ÇİÇEKÇİOĞLU' na ve kardiyoloji kliniği uzmanlarına; her konuda yardımlarımı esirgemeyen Sayın Uzm. Dr. İbrahim KOCAOĞLU, Dr. Ahmet KARAGÖZ, Dr. Kıvanç ŐAHİN ve eşim Dr. Çiğdem Özer GÖKASLAN' a teşekkür ederim.

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA NUMUNE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR DEĞERLENDİRME KOMİSYONU
TEZ BAŞVURU DEĞERLENDİRME FORMU

Başvuru Numarası: 022/2010

Araştırma Protokolü Adı : Aort Mitral kapak darlığının koroner kalsiyum skorlaması kullanılarak koroner arter hastalığı ile ilişkisinin araştırılması


Tez danışmanı: Uz. Dr. F. Vasfi Ulusoy


Tez sahibi: Dr. Serkan Gökaslan

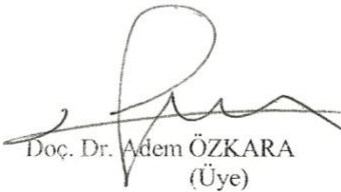
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	BELGE ADI	VAR	YOK
	Klinik şef onaylı ön yazı	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Bilimsel Araştırma Başvuru Formu	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Araştırma protokolü	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	İlgili diğer klinikler için birimler onayı	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Hasta ve kontrol grubu için bilgilendirilmiş gönüllü olur formu	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	İBÜ Kılavuzunun okunduğuna dair imzalanmış belge	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Tez çalışması veya tez dışı klinik araştırma bütçe formu	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Hasta Takip Formu	NA	<input type="checkbox"/>
	Yan Etik İzlem Formu	NA	<input type="checkbox"/>
	Helsinki Deklarasyonu'nun imzalanmış kopyası	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Sorumlu araştırmacı ile yardımcı araştırmacıların özgeçmişleri	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

KARAR BİLGİLERİ	Tarih: 01/09/2010	Karar No: 2010-022
	Hastanemiz Kardiyoloji Kliniği asistanı Dr. Serkan Gökaslan' ın sorumluluğunda yapılması planlanan, yukarıda başvuru bilgileri verilen 022/2010 no' lu araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler incelenmiştir. Araştırmanın bilimsel ve etik açıdan uygulanabilir olduğuna oy birliğiyle karar verilmiştir.	

Doç. Dr. Nurullah ZENGİN (İznil) (Başkan)


Prof. Dr. Adil ERYILMAZ
(Başkan yrd.)


Doç. Dr. Sinan AYDOĞDU
(Üye)


Doç. Dr. Adem ÖZKARA
(Üye)

İÇİNDEKİLER

SAYFA NO.

TEŞEKKÜR.....	ii
BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR DEĞERLENDİRME KOMİSYONU ONAYI.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
TABLO LİSTESİ.....	v
ŞEKİL LİSTESİ.....	vi
ÖZET.....	vii
TEZ METNİ	
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
3. MATERYAL VE METODLAR.....	26
4. BULGULAR.....	30
5. TARTIŞMA.....	37
6. SONUÇ.....	40
7. KAYNAKLAR.....	41

TABLO LİSTESİ

SAYFA NO.

Tablo 1.	Ekokardiografi bulgularına göre mitral kapak darlığı sınıflaması.....	6
Tablo 2.	Mitral Kapağın Ekokardiografik olarak skorlanması: Wilkins mitral kapak morfolojisi skoru	10
Tablo 3.	Aort kapak darlığının ciddiyetinin derecelendirilmesi	16
Tablo 4.	Hastaların Temel Özellikleri.....	30
Tablo 5.	Gruplar Arasında Cinsiyetin Karşılaştırılması.....	31
Tablo 6.	Hipertansiyonun Gruplar Arasında Karşılaştırılması.....	32
Tablo 7.	Diabetes mellitusun Gruplar Arasında Karşılaştırılması	33
Tablo 8.	Koroner kalsiyum skorunun mitral kapak darlığı grubu ve kontrol grubu arasında Karşılaştırılması	34
Tablo 9.	Koroner kalsiyum skorunun aort kapak darlığı grubu ve kontrol grubu arasında karşılaştırılması.....	34

ŞEKİL LİSTESİ

SAYFA NO.

- Şekil-1.** Mitral kapak anatomisi2
- Şekil-2.** 2-D Ekokardiyografide mitral darlığı, parasternal uzun eksen9
- Şekil-3.** Mitral kapak darlığı olan bir hastanın planimetrik metodla mitral kapak alanı ölçülmesi..... 11
- Şekil-4.** Agatston skorlamasına göre koroner kalsiyum skorlaması22
- Şekil-5.** Framingham risk skoru çeyrekliklerinde koroner arter kalsiyum skoru değerlerine göre major koroner olay sıklığı23
- Şekil-6.** Koroner arter kalsiyum skoru ve tüm nedenlere bağlı mortalite24
- Şekil-7.** Gruplar arasında cinsiyetin karşılaştırılması31
- Şekil-8.** Hipertansiyonun gruplar arasında karşılaştırılması.....32
- Şekil-9.** Diabetes mellitusun gruplar arasında karşılaştırılması.....33
- Şekil-10.** Mitral kapak darlığı grubu ve kontrol grubu arasında koroner kalsiyum skorunun karşılaştırılması.....34
- Şekil-11.** Aort kapak darlığı grubu ve kontrol grubu arasında koroner kalsiyum skorunun karşılaştırılması.....35

GÖKASLAN S, AORT VE MİTRAL KAPAK DARLIĞININ, KORONER KALSİYUM SKORLAMA TEKNİĞİ KULLANILARAK KORONER ARTER HASTALIĞI İLE İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI, KARDİYOLOJİ UZMANLIK TEZİ, ANKARA NUMUNE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ, ANKARA

Bu çalışmanın amacı, mitral kapak darlığı ve aort kapak darlığı hastalarında, koroner arter hastalığı ilişkisini koroner kalsiyum skoru kullanarak araştırmaktır. Çalışma popülasyonu, aort darlığı bulunan 28 hasta (ortalama yaş $64 \pm 9,45$ yıl), mitral darlığı bulunan 23 hasta (ortalama yaş $58 \pm 12,23$ yıl) ve 18 adet sağlıklı kontrol grubundan oluşmaktadır (ortalama yaş $60 \pm 7,27$ yıl). Ekokardiyografik değerlendirme Vingmed US System Vivid 7 marka ekokardiyografi cihazı ile yapıldı. Çok kesitli bilgisayarlı tomografi incelemesi EKG monitörizasyonu eşliğinde 16-kesitli bilgisayarlı tomografi cihazı ile yapıldı (Aquilion 16 system, Toshiba Medical Systems Corporation, Japan). Koroner kalsiyum skorlama ölçümleri, 130 hounsfield ünite ve üzeri dansitenin hesaba katıldığı Agatston skorlamasına göre kantitatif olarak yapıldı. Verilerin analizi SPSS 15.0 istatistik paket programı kullanılarak yapıldı. Aort kapak darlığı grubundaki koroner kalsiyum skoru değerinin, kontrol grubu değerlerinden önemli düzeyde yüksek olduğu bulunmuştur ($p < 0,05$). Mitral kapak darlığı grubu ve kontrol grubu arasında; koroner kalsiyum skoru yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0,05$). Bu çalışmada, mitral kapak darlığı ve aort kapak darlığının koroner arter hastalığı ile ilişkisi çok kesitli bilgisayarlı tomografiyle koroner kalsiyum skorlama tetkiki kullanılarak incelenmiş ve aort kapak darlığı olan hastalarda koroner arter hastalığı sıklığı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Aort kapak darlığı, mitral kapak darlığı, koroner kalsiyum skorlama, koroner arter hastalığı

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kardiyovasküler mortalite, gelişmiş toplumlarda mortalitenin başta gelen sebeplerindendir. Sadece primer risklerin azaltılması bile kardiyovasküler mortaliteyi önemli ölçüde azaltabilmektedir. Dolayısıyla, koroner arter hastalığının erken dönemde tanımlanması oldukça önemlidir. Koroner kalsiyum skorlama, klinik olarak, aile öyküsü, hiperlipidemi, hipertansiyon, diabetes mellitus, yaş, sigara, erkek cinsiyet, atriyal fibrilasyon, periferik arter hastalığı gibi risk faktörleri mevcut kişilerde kardiyovasküler risk sınıflandırılmasında günümüzde yararlılığı kabul edilen non-invaziv görüntüleme yöntemidir (1).

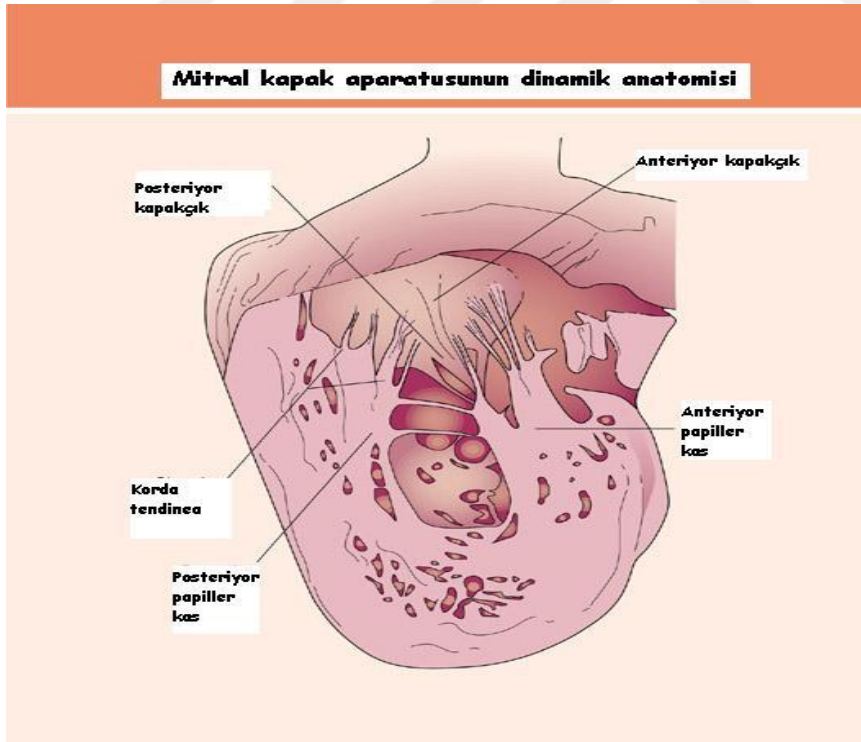
Koroner arter duvarında izlenen kalsiyum, koroner ateroskleroz plağı ile ilişkili olup aterosklerozun kesin bir göstergesidir. Klinik ve histopatolojik çalışmalar, koroner arter kalsiyumu ile aterosklerotik koroner arter hastalığı arasındaki yakın ilişkiyi desteklemektedir. Gelecekteki koroner arter hastalığı olasılığı, ateroskleroz ile yakın ilişkili olduğundan, koroner arter kalsiyum miktarı ve dağılımının saptanması, kardiyovasküler hastalık riskini önceden belirlemede önemli bir bilgidir. Koroner kalsiyum skoru hastaların koroner hastalığı oluşumunda başlangıç teşkil eden aterosklerotik süreç hakkında bilgi vermektedir (2). Tarihsel olarak kalsifik aort darlığının, aort kapağının yaşlanmayla yıpranma ve aşınmasına bağlı olduğu düşünülür ve dejeneratif veya senil tip olarak adlandırılırdı. Ancak günümüzde bu anlayış değişmeye başlamış olup klinik çalışmalar, kalsifik aort kapak hastaları ile aterosklerotik risk faktörleri ve ateroskleroz arasında bağımsız anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Mitral kapak darlığının (MD) nedeni hemen her zaman akut romatizmal ateştir. Seyrek görülen diğer nedenler arasında konjenital mitral darlığı, büyük vegetasyonlar, mitral anülüsünün masif kalsifikasyonu ve tümörler sayılabilir. Koroner arter hastalığı ile mitral anüler kalsifikasyon (MAK)'ın ortak etiyolojiye sahip olabileceği ilk olarak otopsi çalışmalarında iddia edilmiştir (3). MAK ile koroner arter hastalığı ilişkisi, klinik olgular üzerinde sadece bir çalışmada değerlendirilmiş ve patolojik çalışmaları destekleyen sonuçlar elde edilmiştir (4). Çalışmamızın amacı; mitral kapak darlığı ve aort kapak darlığı hastalarında, koroner arter hastalığı ilişkisini koroner kalsiyum skoru kullanarak araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. MİTRAL KAPAK DARLIĞI

2.1.1. Mitral Kapak Anatomisi

Mitral kapak; sol ventrikül ile sol atriyum arasında bulunur. Ön ve arka olmak üzere iki kapakçık (leaflet), kapakçıkları kalbin fibröz iskeletine bağlayan anulus, kapakçıkların uçlarından papiller kaslara uzanan korda tendinealar ve papiller kas yapılarından oluşur. Komissürler ile birbirleriyle bağlantılı ön ve arka kapakçık, korda tendinealar ile sırasıyla anterolateral ve posteromedial papiller kaslara tutunurlar. Primer korda tendinealar, kapakçıkların serbest uçlarına tutunurlar ve kapakçıkların prolapsusunu önlerler. Kapakçıkların ventriküler yüzüne tutunanlar sekonder, arka kapakçığa tutunanlar ise tersiyer korda tendinealar olarak isimlendirilir. Mikroskopik olarak fibröz yapı üzeri endokard ile kaplıdır. Normal yetişkinlerde mitral kapak alanı 4-6 cm² dir.



Şekil 1. Mitral kapak anatomisi

2.1.2. Etyoloji

Ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkelerde için hala çok önemli bir sorun olan romatizmal kalp hastalığında, mitral kapak tutulumu, hastaların yaklaşık %90' ında izlenmektedir (5).

Akut Romatizmal Ateş (ARA) A grubu beta-hemolitik streptokokların infeksiyonundan birkaç hafta sonra gelişen, pürülan olmayan, primer olarak kalp, eklemler, subkütanöz dokular ve merkezi sinir sistemini tutan, temelinde immünolojik reaksiyonların rol aldığı inflamatuvar bir hastalıktır. Akut Romatizmal Ateş (ARA) en sık olarak 5-15 yaş grubundaki çocuklarda görülür (6). Streptokok endokarditinde kapakların tutulma sıklığı sırasıyla; mitral, aort, triküspid ve pulmoner kapaktır. Aort ve mitral kapak birlikte tutulmuşsa etyolojideki sebep %97 ARA' dır (7). Mitral darlık operasyonu için başvuran 1051 hastalık bir seride, etyolojide, hastaların % 77' sinde romatizmal kalp hastalığı, % 3.3' ünde infektif endokardit, % 2.7' sinde mitral anuler kalsifikasyon mevcuttu. Konjenital malformasyon, sistemik lupus eritemosus, karsinoid kalp hastalığı, endomiyokardiyal fibrosis ve romatoid artirit gibi nadir mitral darlığı nedenleri % 1' in altındaydı. Hastaların % 15' inde etyolojik neden bulunamayıp bunların da büyük çoğunluğunda romatizmal kalp hastalığı bulunduğu düşünülmekteydi (8).

Romatizmal kalp hastalığının nadir görüldüğü ülkelerde, göçmen olmayan genç erişkinlerde mitral darlık etyolojisinde konjenital malformasyonlar sık görülür (9). Genellikle, kısalmış kordaların birleşerek tek bir papiller adeleye tutunduğu mitral kapağın paraşüt deformitesi, kalınlaşmış mitral kapağa, kısalıp kalınlaşmış korda tendineaların eşlik ettiği tip ve aksesuar mitral kapağın yaptığı darlık gibi bir çok kapak bileşenini kapsar (10). Konjenital mitral stenozda ilave lezyonlardan koarktasyon, ventriküler septal defekt, aort stenozu ve subaortik stenoz sık görülürken, atriyal septal defekt nadir görülen bir ilave lezyondur (11). Pulmoner hipertansiyona ait bulgular yenidoğan döneminde başlar ve tedavi edilmemezse hastaların büyük kısmı 1 yaşından önce kaybedilir. Operasyon sıklıkla yaşamın ilk birkaç yılında düşünülmelidir. Mümkün ise hastalar 6 aylık olmadan önce opere edilmemelidir. İnfantlarda ve özellikle 3 ayın altındaki çocuklarda, kollajen maturasyonu yeterli olmadığından kapak dokusu özellikle frajil ve manüplasyonu zordur. Ciddi hipertansiyonlu çocuklarda operasyon, 18 aydan sonrasına ertelenmemelidir (9).

Mitral darlığı, sistemik lupus eritematozus ve romatoid artrit gibi sistemik bağ dokusu hastalıklarının seyri sırasında da gelişebilir. Sistemik lupus eritematozus (SLE)' un en spesifik kalp bulgusu noninfektif valvüler vejetasyonlarla karakterize Libman-Sacks endokarditidir. Libman Sacks endokarditi, postmortem çalışmalarda % 15-60 arasında bildirilmiştir (12). Vakaların yarısından fazlasında mitral kapağın orta ve uç kısımlarında daha belirgin kalınlaşma gözlenir. Bu lezyonların % 3 kadarında mitral darlığına yol açacak şekilde ilerleme saptanmıştır. Romatoid artrit (RA), perikard, miyokard ve endokard sık olarak tutulur ve bu tutulum romatoid kalp hastalığı olarak da adlandırılmıştır. Diğer yandan klinik bulgu vermeksizin, posterior perikardiyal efüzyon, aortik kök değişiklikleri ve kapaklarda kalınlaşma şeklinde sessiz kalp tutulumu da oluşabilmektedir. Ekokardiyografik olarak tipik lezyon, düzgün kenarlı yuvarlak homojen oluşumlar olan romatoid nodüllerdir (13).

Yaşlanma ve böbrek yetmezliği ile birlikte görülen mitral annüler kalsifikasyon, mitral yetersizliği yapmakla beraber nadir de olsa mitral kapakta darlığa yol açabilir (14). Sol atrial tümörler (en sık atriyal miksona) mitral darlığı şeklinde semptomlarla ortaya çıkabilir. Ergotamin, metiserjit gibi ergo alkaloidlerinin ve fenfluraminin uzun süre kullanımına bağlı da subvalvüler yapılarda kalınlaşma, kısalma ve mitral kapakçıklarda kısalma sonucu nadir olarak mitral darlığı gelişebilir (15).

2.1.3. Patofizyoloji

Romatizmal ateşin önceleri sadece streptokok antijenlerine karşı oluşan immun bir hiperaktivite olduğu düşünülmüştür. Bununla birlikte diğer bakteriel ve nonbakteriel antijenlere karşı da benzer bir immun cevap oluşabilmektedir. Streptokokların hedef organda direkt zarar yapması ilk düşünülen mekanizmalardan biriydi. Zedelenmiş dokuda bakterinin izole edilememesi üzerine, patogeneizde, bakteriyel toksinlerin rol oynayabileceği düşünüldü. Bakteriyel toksin hipotezi ise diğer organ tutulumlarını ve yaklaşık 3 hafta süren latent periyodu açıklamada yetersiz kaldı. Mevcut teoriler arasında romatizmal ateşi en kapsamlı açıklayan teori, olayın immünolojik bir reaksiyon olarak düşünülmesi oldu. Akut romatizmal ateş, direkt bakteri tarafından değil, immünolojik bir mekanizma ile oluşur. Bunu destekleyen kanıtlar arasında üst solunum yolu enfeksiyonunu takiben yaklaşık 3 hafta sonra başlaması, immün sistemin hala immatur olduğu 5 yaşından önce nadir olması ve streptokok hücre antijenleri ile

insanların bağ dokusunda bulunan proteinleri arasında çapraz reaksiyon olması bulunmaktadır. Akut romatizmal kardit; perikard, myokard, endokard tabakalarının etkilendiği pankardit tablosudur. ARA' nın gelişmesi için, kişinin daha önceden grup-A streptokoklar tarafından üst solunum yolu enfeksiyonu geçirmiş olması gerekir. Kutanöz bir streptokok enfeksiyonu sonrası ARA gelişmemektedir (16).

Mitral kapak hastalığı, küçük noduler iltihabi oluşumların kapakçıkların üzerlerinde belirmesiyle başlar. İmmünolojik etkileşim ile başlayan iltihabi reaksiyon, yerini fibrotik doku artışına bırakmaktadır. Fibrotik doku artışı, kapakçıklarda diffüz kalınlaşma ve normal kapak yapısında bozulmaya yol açar. Hastalığın ilerlemesi sonucu, romatizmal kapak hastalığı için tanısal olan bazı patolojik değişiklikler olur (17) :

- Kapakçık komisürlerinin füzyonu
- Kordaların kısılması, kalınlaşması ve füzyonu

Ayrıca, kapakçıkların fibrosis ve kalsifikasyonu sonucu ileri kalınlaşma görülür (18). Bu dejeneratif değişikliklerin oluşumu ve mitral kapak darlığının gelişimi onyıllar almaktadır. Sonuçta mitral kapak küspisleri kenarlardan birbirine yapışarak simetrik oval şekilli orifis oluşur. Bu hali ile daralmış kapak, ‘balık ağzı’ veya ‘düğme iliği’ görünümündedir, kordaların kısılması, kalınlaşması ve füzyonu sekonder orifis oluşturarak ikinci bir darlığa neden olabilir. Kapağa yapılan girişimlerde ikinci darlığında giderilmesi işlem başarısı için gereklidir ve mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır.

İlerleyici mitral kapak darlığı, kademeli olarak mitral kapak alanında azalmayla ilişkilidir. Mitral kapak alanındaki yıllık azalma hastalar arasında değişiklik göstermekte olup yaklaşık $0.1 \text{ cm}^2/\text{yıldır}$. Bu durum mitral kapak hastalığı olan 193 hastanın doppler ekokardiografik incelemesini içeren bir çalışmada gösterilmiş olup, ortalama 3.3 yıllık izlemde mitral kapak alanında yıllık ortalama 0.09 cm^2 düşüş gözlenmiştir. Ancak bu çalışmada mitral kapak alanındaki azalma bakımından hastalar arasında farklılık gözlenmiş olup, 28 hastada takip boyunca mitral kapak alanında azalma olmayıp, 40 hastada daha az bir azalma saptanmış olup ($< 0.1 \text{ cm}^2/\text{yıl}$), 35 hastada daha fazla bir azalma saptanmıştır ($> 0.1 \text{ cm}^2/\text{yıl}$). Başlangıç kapak alanı değerleri ile mitral kapak alanındaki azalma değerleri tahmin edilemez (19). Mitral darlığının şiddetini belirleyen önemli fizyopatolojik değerler, kapak üzerindeki akım hızı ile zirve ve ortalama akım gradiyentidir. Bu değerlerin ölçümünde, mitral darlığının tanısında ve

takibinde, girişim zamanlaması ve şeklinin seçiminde transtorasik ekokardiyografi temel yol göstericidir. Mitral darlığı transtorasik ekokardiyografi bulgularına göre genel olarak Tablo 1’deki gibi sınıflandırılır (20).

	Ortalama Gradient,mmHg	Kapak Alanı, cm ²	Pulmoner Arter Sistolik Basıncı, mmHg
NORMAL	0	4.0-6.0	<30
HAFİF	<5	>1.5	<30
ORTA	5-10	1-1.5	30-50
CİDDİ	>10	<1	>50

Tablo 1: Ekokardiyografi bulgularına göre mitral kapak darlığı sınıflaması

Mitral kapak içinden geçen akıma bağımlı olan değerler önemli göstergeler olsalar da, bu değerler kalp debisinden anlamlı ölçüde etkilenirler ancak mitral kapak açıklığının kesitsel alanı, kalp debisinden bağımsızdır ve mitral darlığının derecesini saptamada daha önemli bir ölçüttür. Hastaların ciddiyetinin belirlenmesinde sadece ekokardiografik parametreler kullanılmayıp, bu parametreler hastaların semptomatolojisi ve efor kapasitesi ile beraber değerlendirilmelidir.

Normal mitral kapak alanı 4-6 cm² olup, bu alan 2 cm² altına düştüğünde sol atrium ve ventrikül arasında basınç gradienti oluşmaya başlar. Mitral kapak alanı 1 cm² altında olduğunda ise sol ventrikülün yeterli doluşu için gerekli önemli basınç gradienti oluşur.

Orta derecede mitral kapak darlığında, istirahatte kardiyak debi normal, pulmoner arter basıncı (PAB) normal veya hafif artmış iken, eforla kalp debisinde azalma ve PAB’ da artış gözlelenebilir. Mitral kapak alanı 1 cm² nin altına düştüğünde, normal kardiyak debi için istirahatte ortalama 20 mmHg transmitral gradiente ihtiyaç duyulur. Bu durum normal sol ventrikül basıncında, sol atrium basıncının istirahatte 25 mmHg, egzersizde 50 mmHg’ ya kadar yükselmesi anlamına gelir. Artmış sol atrium basıncı pulmoner venöz ve kapiller basınca yansır ve egzersiz dispnesine neden olur. Mitral kapaktan kan akışı diyastol esnasında olduğundan sabit atım hacminde, akım hızı, akım periyodu ile ters orantılıdır. Bu nedenle, herhangi bir

seviyedeki kalp debisi için, taşikardi, transmitral valvular basınç gradientini artırır sol atrial basınçların daha da artmasına neden olur. Bu durum, daha önceden asemptomatik olan mitral stenozlu hastalarda hızlı ventrikül cevaplı atrial fibrilasyon ortaya çıktığında nasıl ani dispne ve pulmoner ödem geliştiğini açıklar (21).

Hidrolik değerlendirmeye göre herhangi bir kapak alanı büyüklüğünde var olan transvalvular basınç gradiyenti transvalvular akım hızının karesinin bir fonksiyonudur. Buna göre akım hızı iki katına çıkması basınç gradiyentini 4 katına çıkarır. Gebelik, egzersiz ve hipertiroidizm mitral kapak akımını artırır ve transvalvüler basınç gradiyentini yükseltir. Genç kadınlarda mitral darlığının ilk klinik manifestasyonunun gebelik sırasında ortaya çıkması sık bir durumdur (22). Artmış sol atrium basıncı, pulmoner vasküler yapılaraya yansır ve bu şekilde pulmoner konjesyon semptomlarıyla sonuçlanır. Pulmoner venöz basınçta pasif artış, pulmoner arteriyolar konstriksiyona ve uzun dönemde pulmoner vasküler yatakta organik obliteratif değişikliklere neden olur. Sistolik pulmoner arter basıncının 30 mmHg' nin üzerinde olması pulmoner hipertansiyon olarak değerlendirilir. 30-60 mmHg arası orta derece pulmoner hipertansiyon olarak tanımlanmış olup, 60 mmHg üzeri ileri derecede pulmoner hipertansiyon olarak sınıflandırılmıştır. Pulmoner hipertansiyon sonucunda pulmoner kapakta yetmezlik ve bunun sonucunda sağ kalpte patolojik değişiklikler oluşur. Sağ ventrikülde, basınç ve hacim yüklenmesiyle, önce hipertrofi ve arkasından dilatasyon gelişir. Sağ ventriküler anüler genişleme triküspid yetmezliğine yol açar. Aynı şekilde sağ atriyal yüklenmeye bağlı sağ atriyal hipertrofi ve dilatasyon meydana gelir. Sonuçta sistemik venöz konjesyon ve sağ kalp yetmezliğinin klinik bulguları oluşur.

Ciddi mitral kapak darlığı hastalarında, pulmoner ve bronşiyal venler arasında şantlar oluşabilir. Bu venlerin rüptürüne bağlı hemoptizi görülebilir. Ciddi mitral darlığında 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 (23).

Mitral kapak hastalığı ve romatizmal kardite sekonder olarak gelişen atrial inflamasyon; sol atrial dilatasyona, atrial kas bantlarında düzensizliğe ve fibrozise sebep olmaktadır. Bu değişiklikler iletim hızlarında farklılıklara ve refrakter periyod homojenitesinde bozulmaya yol açar. Sonuçta atrial erken atımlar ve özellikle atrial fibrilasyon gibi aritmilere neden olabilir.

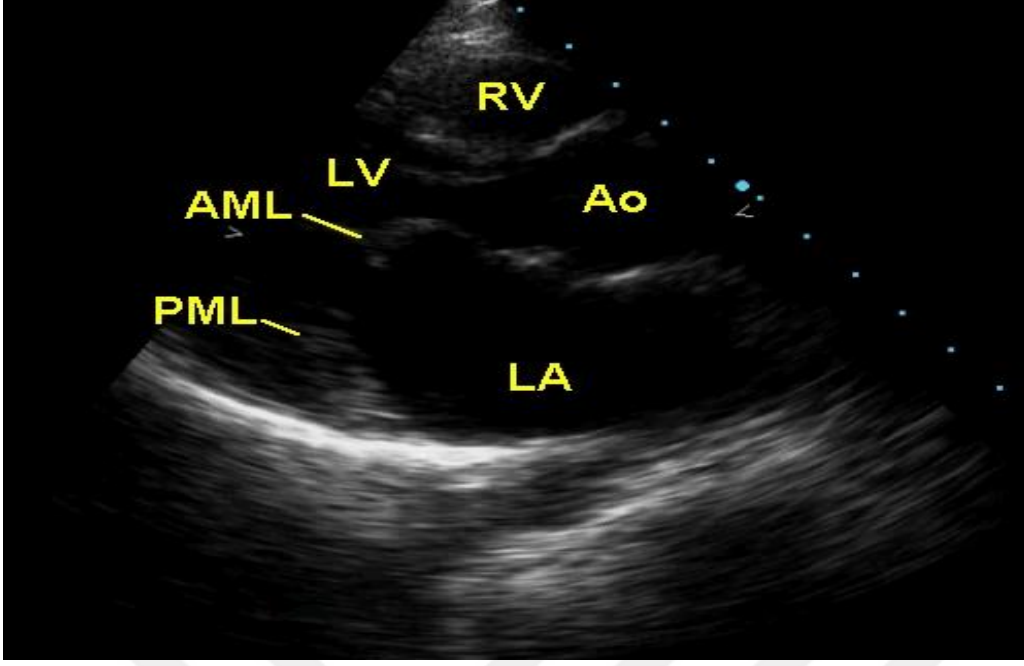
Atrial fibrilasyon geliştiğinde atriyal transportun durması sonucu kalp debisi yaklaşık % 20 azalır (24).

Atriyal fibrilasyon, mitral kapak darlığı hastalarının sık morbidite ve mortalite nedenlerinden biri olan sistemik emboli için major bir risk faktörüdür. Yaş ilerledikçe ve hastalığın şiddeti arttıkça atriyal fibrilasyon gelişme riski de artmaktadır. Framingham çalışmasının verilerine göre romatizmal kapak hastalığı varlığı atriyal fibrilasyon gelişme riskini erkeklerde 8.3 ve kadınlarda 15.3 kat artırmaktadır (25).

2.1.4 Mitral kapak darlığın ekokardiografisi

Ekokardiografik görüntüleme mitral kapak darlığının etyolojisini, kapak apparatusunun detaylı yapısını, kapak açıklığının ölçümünü ve özellikle korda tendinealar, papiller kaslar gibi subvalvuler yapıların değerlendirilmesini sağlar. Doppler ekokardiografi, transvalvüler gradiyent ve kapak alanının tam olarak değerlendirilmesini sağlar. Ayrıca ekokardiografinin başlangıç değerlendirilmesinde kullanılmasına ek olarak, asemptomatik stabil hastalarda kapak hastalığının progresyonunun takibinde önemlidir.

Mitral darlıkta transtorasik iki boyutlu (2-D) ekokardiyografide, deforme olmuş kapakta artmış ekojenite, komissural füzyon hattında en belirgindir. Kapak deformitesi ilerledikçe ekojenite artışı anulusa doğru ilerler. Ekojenite artışının kapak uçlarından başlayıp anulusa doğru ilerlemesi, romatizmal mitral kapak darlığını mitral anüler kalsifikasyondan ayıran önemli özelliklerdendir. Mitral kapak darlığında, komissural füzyona bağlı diyastolde hızla açılan posterior yaprakçık sol atriuma iç bükey hale gelip kısıtlanır. Yaprakçıkların bazal ve orta kısımları sol ventrikül apeksine doğru hareketlenirken, komüssüral füzyona bağlı yaprakçık uçlarının hareketinin kısıtlanması nedeniyle, anterior yaprakta mitral darlığı için karakteristik olan doming (kubbeleşme) hareketi izlenir. (Şekil-2) Ciddi kapak ve subvalvüler yapı deformitelerinde, mitral orifis açılımı, balık ağzı şeklinde parasternal kısa aks görüntüleme değerlendirilebilir (Şekil-3) (26).



Şekil-2. 2 D Ekokardiyografide mitral darlığı, parasternal uzun eksen görüntüsü; kapak uçlarında kalınlaşma, anterior yaprakçıkta diyastolik doming

Parasternal uzun eksende, kursorün mitral kapak üzerinden geçirilmesi ile elde edilen M-mode görüntülerin spektral analizine dayanılarak mitral darlığı tanısı konulabilir. Ancak mitral kapak darlığının derecesi konusunda güvenilir değildir.

Bu metotla, kalın, deforme ve kalsifiye olan kapağın artmış ekojenitesi, kapağın açılma amplitüdünün azaldığı, posterior yaprakçığın anterior hareketi ve diyastolik E-F eğiminin azaldığı görülür. M-mod görüntüde sol atriyum ve sol ventrikül arasında sürekli basınç gradiyenti varlığı ve sol ventrikül dolununun yavaş olması nedeniyle erken diyastol esnasında mitral anterior yaprağın kapanma oranında (E-F eğiminde) azalma vardır. Başarılı komissurotomiden sonra E-F eğiminde iyileşme görülür (27).

Transözafageal ekokardiyografi (TEE) özellikle transtorasik ekokardiyografide net olarak değerlendirilemeyen mitral kapağın, hemodinamik ve morfolojik olarak daha net değerlendirilmesi, mitral kapağın perkütan valvüloplastiye uygunluğunun ve sol atrial apendikte trombüs varlığının değerlendirilmesinde kullanılır. TEE ile M-mode ve 2D ekokardiyografi kullanılarak midözafageal iki ve dört boşluk görüntüleriyle mitral yaprakçıkların kalınlığı kantitatif olarak değerlendirilebilir (28).

Perkütan mitral balon valvüloplasti için kapağın uygun olup olmadığı, genellikle Wilkins skorlamasına göre yapılmaktadır (29). Bu ekokardiografik skorlama sistemi günümüzde etkin olarak TEE ile yapılmakta olup, kapağın hareketlilik derecesi, kapağın kalınlık ve kalsifikasyon derecesi ve subvalvüler yapının morfolojisi incelenir. Herbiri için 1-4 arasında puan verilir. 8 ve daha az skora sahip hastaların valvüloplasti sonuçları daha iyi iken, 10 ve daha yüksek skoru olan hastalarda daha yüksek komplikasyon oranı mevcuttur. Komissural kalsifikasyonun olmaması başarılı valvüloplasti için çok önemlidir.

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 tabanda öne hareket var	Tüm yaprağa yayılmış (5-8 cm)	Kapağın orta kısmına yayılmış	Kordanın distal 1/3 üne kadar
4	Diyastolde öne hareket çok az / yok	Tüm yaprakta (>8-10 cm)	Tüm yaprakta yaygın	Papiller kasa kadar

Tablo-2. Mitral Kapağın Ekokardiografik olarak skorlanması: Wilkins mitral kapak morfolojisi skoru

Yeni geliştirilen görüntüleme yöntemlerinden 3 boyutlu (3D) ekokardiyografi, perkütan mitral valvüloplastinin etkinliğinin ve komplikasyonlarının değerlendirilmesinde 2D ekokardiyografiden üstündür (30). Mitral kapağı üç planda aynı anda değerlendirme imkanı sunmasının yanında, perkütan mitral valvüloplasti sonuçlarında önemli bir öngörücü olan komissüral füzyonun daha iyi değerlendirilmesini sağlar (31). Çünkü işlem sonrası tam veya parsiyel komissüral ayrılma kapak alanının ana belirleyicisidir.

Mitral darlığının derecesinin ekokardiyografiyle değerlendirilmesinde, mitral kapak alanının hesaplanması ve ortalama transmitral akım gradiyentinin hesaplanması önemlidir.

Mitral kapak alanının hesaplanması, planimetrik kapak alanı ölçümü, basınç yarılanma zamanı, devamlılık denklemi ve PISA (proksimal izovelosite yüzey alanı) yöntemleri kullanılarak yapılabilmektedir.

Planimetrik kapak alanı ölçümü, 2D ekokardiyografi ile parasternal kısa eksen kesitte diastolde mitral orifisin iç sınırının çizilmesi ile ölçülür (Şekil-3) (32). Planimetrik olarak ölçülen mitral kapak alanının cerrahide ve kataterizasyon sırasında ölçülen mitral kapak alanıyla uyumlu olduğu gösterilmiştir. Ancak özellikle görüntü kalitesi iyi olmayan, ileri derecede deforme, kalsifik, morfolojisi değişmiş kapaklarda planimetrik ölçümler sağlıklı değildir. Subvalvuler yapılarıdaki bozukluk nedeniyle önemli subvalvuler darlığı olanlarda da planimetrik alan ölçümü hemodinami ile uyumsuzluk gösterebilmektedir.



Şekil 3. Mitral darlığı olan bir hastanın planimetrik metotla mitral kapak alanı ölçülmesi.

Diastolik basınç yarılanma zamanı metoduyla mitral kapak alanı hesaplanması apikal dört boşluk görüntülerden yapılır. Yarılanma zamanı ($P_{1/2}$) başlangıç pik basınç gradiyentinin yarıya düşmesi için geçen zamandır.

Doppler ekokardiografiyle hesaplanan $P_{1/2}$ değerleri Gorlin formülüyle hesaplanan mitral kapak alanı ile karşılaştırıldığında, 1 cm^2 mitral kapak alanının $P_{1/2}=220 \text{ msn}$ ' e tekabül ettiği saptanmıştır. Böylece hesaplanan $P_{1/2}$ ' in empirik olarak bulunmuş bir rakam olan 220'e bölünmesiyle mitral kapak alanı hesaplanmaktadır.

$$\text{MKA} = 220 / P_{1/2}$$

Bu metodla hesaplanan mitral kapak alanının Gorlin formülü ile hesaplanan kapak alanı ile iyi korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Sol atrial kompliyanstaki kötüleşme nedeniyle valvüloplastiden hemen sonra darlık ciddiyetinin değerlendirilmesinde bu metod güvenilir değildir..

Devamlılık denklemini kullanarak mitral kapak alanının hesaplanması, zaman alan ve hata payı yüksek bir yöntemdir. Bu yöntem genel olarak aort yetmezliği olup $P_{1/2}$ ile mitral kapak alanı hesaplanamayan hastalarda planimetrik olarak hesaplanan kapak alanına ek olarak yapılmaktadır (33). Bu yöntemin temel prensibi; şant veya regürjitan akım olmamak kaydıyla darlık olan bir kapaktan geçen akımın darlık olmayan bir kapaktan geçen akımla aynı olması esasına dayanır. Bir orifisten geçen akım, kapak orifis alanı ve orifisten geçen akımın zaman hız integralinin (TVI) çarpımına eşittir. Bu yöntemle transmitral akımla sol ventrikül çıkış yolu (LVOT) akımı eşitlenir. $\text{MKA} \times \text{TVI}_{\text{mitral}} = \text{LVOT alanı} \times \text{TVI}_{\text{Lvot}}$ ise;

$$\text{MKA} = \text{LVOT alanı} \times \text{TVI}_{\text{Lvot}} / \text{TVI}_{\text{mitral}} \text{ olur.}$$

Hastada önemli mitral yetersizliği varsa mitral TVI büyüyeceğinden mitral kapak alanı olduğundan daha küçük hesaplanacaktır. Ayrıca aort yetersizliğinde varsa, darlık olmayan kapak olarak pulmoner kapak alınmalıdır.

Son olarak proksimal izovelocity yüzey alanı (PISA) yöntemiyle mitral kapak alanı hesaplanabilir (34). Bu yöntem genellikle apikal dört boşluk veya apikal iki boşluk görüntülerde renkli akım doppleri kullanılarak dar kapaktan geçen akımın konverjans göstermesi prensibine dayanır. Renkli akım pulse dopplerinin Nyquist limiti 20-40 cm/sn arasında bir değere

alınmalıdır. Dar olan orifise yaklaşan akımda velositenin artmasına bağı olarak “aliasing” oluşur. Orifisin proksimal hızlanma alanına oranla küçük ve sirküler olduğunda bu izovelosite yüzeyleri hemisferiktir. Dolayısıyla merkeze aynı uzaklıkta olan her noktanın velositesi de aynı olmalıdır. Bir izovelosite yüzeyi üzerindeki akım ise yüzey alanı ve velositesinin çarpımına eşittir. Süreklilik denklemine göre her katmandan hesaplanan akım bununla aynı orifisten de geçmek zorunda olduğundan orifis akımına eşittir. Hemisfer yüzey alanı “aliasing”olan ilk noktadan merkeze olan yarıçap ölçülerek hesaplanır. Kapakçıkların kapanırken aralarında açılı oluşması akımın tam hemisferik olmasını engellediğinden açılı düzeltilmesi yapılır ($\alpha / 180$) (35). Sonuç olarak PISA formülü; $MKA = (2 \pi r^2 \times \alpha / 180 \times V_{nyquist}) / V_{max}$ dir.

2.2. AORT DARLIĞI

2.2.1. Aort kapağın anatomisi

Aort kapağı, üç kapakçıktan oluşan triküspid bir kapaktır. Aort kapağı, pulmoner kapak gibi anulus, kapakçıklar ve komissürler olmak üzere üç yapıdan oluşur. Aort kapak hemodinamik açıdan aort ve sol ventrikülü birbirinden ayırır. Mitral ve triküspit kapağın aksine aort kapağın korda tendinea ya da papiller adale gibi tensor aparatüsü yoktur. Kapakçıklar, aort duvarına semilunar tarzda yapışır.

Yarım ay (semilunar) seklindeki her üç aort kapakçığı cep seklinde avasküler doku flepleri oluştururlar. Aort kapakçıklarının adlandırılması sağ koroner, sol koroner ve non-koroner kapakçık gibi bağı oldukları sinüslerden köken alan koroner arter orijinlerine göre yapılır. Kapakçıklar birbirlerine eşit boyutlarda ve ağırlıktadır ancak kadavra disseksiyonlarında %50 hastada bir yaprakçığın diğerlerinden biraz daha büyük olduğu gözlenmiştir (36). Kapakçıklar endotel ile kaplı fibröz bir yapıdadır; kollajen, elastin ve glüközaminoglikan içerirler. Beslenmeleri için belli bir damarsal yapıları yoktur. Her yaprağın ortasında ve serbest kenarında “Arantius nodülü” adı verilen fibröz bir nodül bulunur. Kapakçıkların aortaya yapıştığı kesim (ventrikülo-arterial bileşke) cerrahi anulus olarak da adlandırılır. Anulus deyimi, sirküler bir geometriyi çağırıştır ancak aort kapak anulusu daha çok taç şeklindedir. Bir başka deyimle aort duvarına yapışma noktaları aynı vertikal düzlemde değildir. Anulus, kalbin fibröz iskeletinin bir parçasıdır; mitral kapağın anterior yaprağı ve membranöz septum ile devamlılık gösterir

2.2.2. Aort kapak darlığının etyolojisi ve fizyopatolojisi

Aort darlığının etiyolojisini, konjenital ve edinsel aort darlığı olmak üzere iki grupta toplamak mümkündür. Aort kapağının konjenital malformasyonu uniküspid, biküspid ve triküspid olabilmektedir. Uniküspid kapak genellikle yenidoğan döneminde tanı alır ve tedavi edilmez ise ölümcül olabilmektedir (37). Biküspid aort kapağı kommissürlerdeki yapışma nedeniyle ciddi darlığa çocukluk çağında yol açabileceği gibi sıklıkla erişkin döneminde semptom ve bulgulara neden olur. Biküspid aort kapağı görülme sıklığı erkeklerde kadınlardan iki kat yüksektir. Daha nadir olarak da yapısı deforme olan triküspid bir kapak aort darlığına neden olabilmektedir. Edinsel aort darlığının en önemli nedenleri romatizmal ve kalsifik (dejeneratif) durumlardır. Günümüzde erişkin çağında aort darlığının en sık nedeni yaşa bağlı dejeneratif (senil) kalsifikasyondur. Kalsifik aort darlığı 35 yaşın üzerinde ve daha yaşlı hastalarda görülür ve konjenital ya da romatizmal bir kapağın veya dejeneratif değişikliklere uğramış normal bir kapağın kalsifikasyonundan kaynaklanır (38).

Aort kapağı düzeyindeki obstrüksiyon sol ventrikül ile aort arasındaki sistolik basınç farkına ve dolayısıyla dar kapaktan geçen akım hızında artışa neden olmaktadır. Aort darlığına sol ventrikül sistolik basıncı sistolün önemli bir bölümünde aort basıncının üstündedir ancak geç sistolde basınç farkı tersine döner.

Sol ventrikül çıkış yolunda aniden hemodinamik olarak anlamlı obstrüksiyon geliştiğinde atım volümü azalır, sol ventrikülden dilatasyon meydana gelir. Erişkin yaşta ortaya çıkan aort darlığında obstrüksiyon, uzun bir zamanda yavaş yavaş geliştiği için sol ventrikül hipertrofisi gelişir, basınç gradiyentinin artması uzun süre kalp atım volümünün azalmasını engeller ve bunların sonucu olarak semptomlar ortaya çıkmaz. Valvüler kapak darlığında sol ventrikülün kronik ve progresif basınç yüklenmesine yanıtı konsantrik hipertrofidir. Ancak aort darlıklı hastaların tamamında hipertrofi görülmediği gibi hipertrofinin görülme paterni ve ciddiyetinde belirgin cinsiyet farklılıkları izlenmektedir (39). Hipertrofik sol ventrikül, kompliyansının azalmasına bağlı olarak sol atriyumun kontraksiyonunun artması sonucu sol atriyum basınç trasesinde geniş a dalgaları görülür. Ciddi aort kapak darlığında sol atriyum ortalama basıncı artmadan, sol atriyumun sol ventrikül doluşuna katkısı artar. Sol atriyumun ek pompa fonksiyonu (booster pump), pulmoner venöz basınç ve kapiller basıncın yükselmesini önler ve

diyastol sonu basıncı yükselmiş hipertrofik sol ventrikülün efektif kontraksiyonuna katkıda bulunur. Etkin atriyal kontraksiyon zaman içinde bozulur ve atriyal fibrilasyon veya atrioventriküler dissosiasyon gelirse hastanın kliniği hızla bozulur. Valvüler aort kapak darlığı yavaş seyir gösteren bir hastalıktır ve bu nedenle hafif ve orta dereceli aort kapak darlığı genellikle yıllarca asemptomatik seyreder. Ciddi aort kapak darlığı olan hastaların çoğunda kardiyak output istirahatte normal olup egzersizde yetersiz kalır. Aort kapak darlığının ilk semptomu sıklıkla egzersiz toleransında azalma ve yorgunluktur. Aort darlığında klasik olarak angina, senkop ve kalp yetmezliği olmak üzere üç semptom izlenir. Bu semptomlar belirdikten sonra cerrahi müdahale yapılmazsa ortalama yaşam süresi 2-3 yıldan azdır. Bu semptomlar hemen her zaman ciddi aort darlığında ortaya çıkar ve kesin operasyon endikasyonudur (20).

2.2.3. Aort kapak darlığında ekokardiyografi:

Aort darlığının ekokardiyografiyle değerlendirilmesinde en önemli hedef tanının doğrulanmasıdır. Aort darlığının teşhisi ile beraber darlığın muhtemel etyolojisi de aynı çalışmada ortaya konabilir. Ayrıca ekokardiyografik inceleme, darlık ciddiyeti, eşlik eden aort yetmezliği, sol ventrikül boyutları ve işlevleri, pulmoner arter basınçları ve diğer kardiyak anormallikleri değerlendirmeyi amaçlar. Transtorasik ekokardiyografi büyük oranda yeterli bilgiyi verebilmektedir. Darlık ciddiyetini değerlendirmede maksimum aort jetinin hızı ve süreklilik denklemi kullanılarak ölçülen kapak alanı en faydalı ölçüm yöntemleridir (40). Kapak gradiyentini ölçerken önce aort kapağındaki akım hızı (V) ölçülür ve basitleştirilmiş Bernoulli eşitliği kullanılarak sol ventrikül ile aort arasındaki basınç farkı hesaplanır: (41).

$$\text{Basınç farkı (gradient)} = 4 V^2$$

Aort kapak alanı (AKA) sistolde aort kapağın açıklığını ifade eder. Basınç gradientine kıyasla akım hızından daha az etkilenen bir parametredir. Ekokardiyografik olarak aort kapak alanının hesaplanmasında kullanılan temel yöntem devamlılık denklemidir. Bu denklemin arkasındaki prensip, aort kapağın proksimalindeki (sol ventrikül çıkış yolundaki) atım volümünün, darlık mevcut olan kapaktan geçen atım volümüne eşit olmasıdır. Aort kapak seviyesinde sürekli akım Doppler (CW) ile, sol ventrikül çıkım yolunda ise kesintili akım Doppler (PW) ile akımların zaman hız intervalı (TVI) ölçülür, sol ventrikül çıkım yolu alanı ($A_{I_{\text{vot}}}$) hesaplanır.

Veriler aşağıdaki denkleme yerleştirilerek aort kapak alanı elde edilir:

$$TVI_{Ivot} \times A_{Ivot}$$

$$AKA = \frac{TVI_{Ivot} \times A_{Ivot}}{TVI_{aort \text{ kapağı}}}$$

$$TVI_{aort \text{ kapağı}}$$

Aort kapak alanı normal erişkinlerde 3-4 cm² dir. Darlık ciddiyeti transtorasik ekokardiyografi ile belirlenen aort kapak alanı, transaortik jet hızı ve ortalama gradiyente göre belirlenir. Bu parametreler ışığı altında aort darlığının sınıflandırılması aşağıdaki tabloda gösterilmiştir (20):

	Hafif	Orta	Ciddi
Jet hızı (m/s)	<3,0	3,0-4,0	>4,0
Ortalama gradient (mm Hg)	<25	25-40	>40
Kapak alanı (cm ²)	>1,5	1,0-1,5	<1,0
Kapak alanı indeksi (cm ² /m ²)			<0,6

Tablo 3. Aort kapak darlığının ciddiyetinin derecelendirilmesi

2.3 KORONER ARTER HASTALIĞI

Kalbi besleyen koroner arterlerin kalbin ihtiyacı olan yeterli kanı taşıyamaması nedeniyle oluşan iskemiye bağlı ortaya çıkan hastalıklar, koroner arter hastalığı (KAH) başlığı altında incelenmektedir. Koroner arter hastalığının, gelişmiş ülkelerde en önde gelen ölüm nedeni olduğu belirtilmektedir (42). İskemik kalp hastalıklarının klinik tablosu, sessiz iskemiden stabil angina pectoris, kararsız angina pectoris, miyokard infarktüsü (MI), kalp yetersizliği ve ani ölüme kadar değişmektedir (43).

Miyokardın oksijen ihtiyacı arttığında, ihtiyaç koroner kan akımının artırılmasıyla karşılanır. Koroner arterler ateroskleroz nedeniyle daraldığında koroner kan akımı artırılamaz ve daralan damarın beslediği miyokard bölgesinde iskemi veya nekroz meydana gelir. Miyokard iskemisinin meydana gelmesi için koroner kan akımının yetersiz olması veya miyokardın oksijen tüketiminin artmış olması gerekir. Kalp hızı, sol ventrikül duvar gerimi, inotropisite ve preload artışı miyokardın oksijen ihtiyacını artırır. Miyokard iskemisi etkilenen koroner artere bağlı olarak bölgeseldir.

Koroner arter hastalığının (KAH) en sık nedeni koroner arterlerin aterosklerotik plakla tıkanmasıdır.

2.3.1. Koroner arter hastalığının klinik prezentasyonları

Kronik stabil anjina pectoris terimi, fiziksel veya emosyonel stres ile birlikte göğüs ve çevresindeki bölgelerde miyokard iskemisine bağlı olarak basınç veya boğulma hissi varlığı ve bu semptomların istirahat veya sublingual nitrogliserin ile hemen düzelmesidir (44). Miyokardiyal oksijen gereksinimi ve sunumu arasındaki dengesizlik miyokardiyal iskemi ve anjinadan sorumludur. Kronik stabil anjinası olan hastaların çoğunda, gereksinimin arttığı dönemlerde, miyokardiyal kan akımının azalmasından sorumlu olan lezyon, bir veya birden fazla koroner arterde damar lümenini %70' inden fazlasında aterosklerotik daralmadır (45). Kronik stabil anjinası olan hastalarda lezyonlar, genellikle plak rüptürüne eğimli olmayan karmaşık aterosklerotik materyelden oluşur (46). Stabil anjinası olan hastalarda aterosklerozun neden olduğu endotel disfonksiyonu da miyokardiyal iskemide rol oynamaktadır. Bu durum egzersiz ve emosyonel stres esnasında paradoksal vazokonstriksiyon ve iskemik miyokarda giden kan akımının daha da azalmasına neden olmaktadır (47). İskemik miyokarda salınan adenozinin, kardiyak sinir sisteminin uç noktalarındaki A1 reseptörlerini uyarmasıyla angina

semptomlarının ortaya çıkmasına neden olur (48). Stabil anginada, anginanın eşiği günden güne değişebilir. Semptomlardaki bu çeşitliliğin nedeni mental stres ve nörohormonal etkilere bağlı, kritik darlığın olduğu yerde gelişen koroner vazokonstriksiyondaki dinamik değişikliklerdir (49). Stabil angina pectoris hastaları akut koroner sendrom gelişme riski altındadır. Akut koroner sendrom, bir koroner arterin kan akımında, arterin beslediği miyokard bölgesinde iskemiye yol açan ani bozulmaya bağlı tüm durumları içerir. Akut koroner sendromlar; anstabil (kararsız) angina pectoris, non-ST-elevasyonlu miyokard infarktüsü, ST-elevasyonlu miyokard infarktüsünü kapsar.

Anstabil angina, angina semptomlarının daha sık, daha uzun süren hale gelmesi ve istirahatte ortaya çıkması gibi ani kötüleşmesi olarak tanımlanabilir. Non-ST-elevasyonlu miyokard infarktüsü, anstabil angina pectoris hastalarında kötü prognozu gösterir. Non-ST-elevasyonlu miyokard infarktüsünün çok değişkenli belirteçleri arasında uzamış göğüs ağrısı, ST segment değişikliği (depresyon veya geçici elevasyon) ve yeni angina varlığıdır. Kardiyak miyositlerden salınan kontraktıl proteinler troponin T ve I seviyesindeki yükselme anstabil angina pektoris hastaları için bağımsız morbidite ve mortalite belirleyicisidir. European Society of Cardiology/American College of Cardiology (ESC/ACC) kriterlerine göre bu klinik tabloda troponin yükselmesi non-ST-elevasyonlu miyokard infarktüsü olarak değerlendirilir. Miyokard infarktüsü genellikle 30 dakikadan uzun süren angina ve beraberinde miyokardial nekrozla karakterizedir (50).

2.3.2 Ateroskleroz

Ateroskleroz, değişen büyüklükte sistemik arterlerin etkilendiği kronik bir hastalıktır. Ateroskleroz primer olarak tunika intimadan başlar. İntima tabakasının endotel ve subendotelyal bölgelerinde lipid birikimi, inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve değişik derecelerde fibrozis izlenir. Ateroskleroz, fokal tutulum özelliği gösterir. Ekstrasellüler lipid, köpüksü sitoplazması olan hücrelerdeki lipid, düz kas hücrelerinin ürettiği kollajen gibi bağ dokusu elemanlarından oluşan plak içeriği, plaktan plağa farklılık gösterir. Ateroskleroza bağlı olarak oluşan klinik semptom ve bulgular ise plak gelişimi, olgunlaşması ve plak boyutlarındaki artıştan ziyade oluşmuş plakların dejenerasyonu, plakta fissür gelişmesi ya da plak rüptürü gibi plağa bağlı komplikasyonlarla ilişkilidir (51).

Patolojik olarak, yağlı çizgilenmeler, fibröz plaklar ve komplike plaklar olmak üzere üç tip aterosklerotik plak vardır. Yağlı çizgilenmeler, aterosklerozun en erken lezyonları olup, düşük dansiteli lipoprotein (LDL) oksidatif modifikasyonu ve monosit kökenli makrofajlarca endositozu sonrası meydana gelen köpük hücreleri tarafından oluşturur. Yağlı çizgilenmeler, intimal tabakayı lümeneye doğru genişletmediği için semptomsuzdur. Yaşamın erken dönemlerinde bile aortada yağlı çizgilenmeler gösterilmiştir. İlerleyen dönemlerde endotel, köpük hücrelerinin tetiklediği inflamasyon nedeniyle aşınır ve trombositler başta olmak üzere inflamatuvar hücreler aktive olarak sitokin ekspresyonu yapmaya başlar. Bu inflamatuvar yanıt, düz kas hücrelerinde çoğalma ve bağ dokusu sentezinde artışa yol açar, hasarlı ve zayıflamış endotel selektif geçirgenliğini kaybeder ve sonuçta sadece lipidler değil, albümin ve fibrinojen gibi makromoleküller de plak içine geçerek ateromatöz plağın heterojen yapısını artırırlar (52). Komplike lezyonlar hassas aterom ve fibroaterom zemininde gelişir. Plak rüptürünün akut koroner sendromların çoğunun sebebi olduğunu göstermiştir (53).

Vasküler remodeling, damar duvarının kronik dış uyaranlara göre kendini yeniden şekillendirmesidir. Aterosklerozun oluşturduğu remodelingin iki farklı türü vardır. Pozitif remodellingde aterosklerotik plak, lipit yükü daha fazla ve daha büyük bir yapıda olmasına karşın damar duvarının içine doğru genişler, bu nedenle lümen çapında bir azalma olmaz. Bu tür plaklar, kardiyovasküler komplikasyonlar açısından daha tehlikeli olan plaklardır ve belirgin bir lümen kaybı oluşturmadıkları için anjiyografik incelemelerde sıklıkla gözden kaçırılır. Negatif remodelingde ise aterosklerotik plak, hacmi az olsa bile damar duvarından lümeneye doğru genişler. Stabil anginal şikâyetlere neden olan aterosklerotik plaklar belirgin lümen kaybı ile karakterizedirler. Akut iskemik sendromların çoğunluğu, hemodinamik olarak önemli bir semptom oluşturmayan hafif ve orta dereceli aterosklerotik darlıklardan kaynaklanır. CASS (Coronary Artery Surgery Study) çalışmasında akut koroner olayların büyük çoğunluğunun damar duvarındaki % 70' den daha az darlık oluşturan plaklardan kaynaklandığı gösterilmiştir (54).

2.3.3 Ateroskleroz ve Kalsifikasyon

Aterosklerotik kalsifikasyon yirmili yaşlardan itibaren, yağlı çizgilenme oluşumundan sonra başlar. Gençlerde aterosklerotik lezyonlarda lipid partikülleri arasında az miktarda

kalsiyum fosfat kristallerinin biriktiği bulunmuştur (55). Yaşlı bireylerde ve daha ileri lezyonlarda kalsiyum fosfat depozitlerinin daha fazla miktarda olduğu gösterilmiştir. Bu birikme aktif kemik oluşumunu ve remodelingini anımsatır (57). Aterosklerozun bir parçası olan koroner arteriyel kalsifikasyonun aterosklerotik damarlarda olduğu ve normal damarlarda olmadığı tespit edilmiştir (58). Kalsifikasyon tespit edilmesi fokal koroner arter darlığı için tutarlı bir bulgu olmasının yanında ayrıca koroner trombotik lezyonlarda ve anjioplasti sonrası diseksiyonda da rol oynayabilmektedir (59). Ayrıca bazı hafif ve orta derece stenotik plaklarda kalsifikasyonun, rüptüre ve akut koroner sendromlara yolaçabildiği belirtilmiştir (60). Onaltı çalışmanın meta analizi sonucunda koroner kalsiyum skorlamasının koroner arter hastalığı açısından tanısal doğruluğu gösterilmiştir (61).

Koroner kalsifikasyon için en önemli iki risk faktörü yaş ve cinsiyettir. 40 yaşın altında, her iki cinsiyette kalsifikasyon oranı %14 iken, 70 yaş üstü erkek cinsiyette % 93-100 oranında koroner kalsifikasyon görülür.

2.3.4 Koroner Arter Kalsifikasyon Tanısında Görüntüleme Teknikleri

Koroner kalsifikasyonu değerlendirmede; direk grafi, fluoroskopi, konvansiyonel bilgisayarlı tomografi, spiral bilgisayarlı tomografi, elektron beam bilgisayarlı tomografi (EBBT), intravasküler ultrasonografi (İVUS), transtorasik ekokardiyografi, transözofagial ekokardiyografi kullanılır. Direk grafi ile koroner kalsifikasyon değerlendirilebilirken artefaktlar nedeniyle değerlendirilmesi güçtür. Direk grafi kolay elde edilebilir ve ucuz olmasına karşın koroner kalsifikasyonu tanımlamada sensitivitesi düşüktür.

Fluoroskopi ile küçük kalsiyum depolanmasını tanımada yetersiz kalsa da orta ve ileri kalsifikasyon daha iyi tanımlanır. Fluoroskopi ile kalsifikasyon tanımlamada daha ucuz olmasına karşın orta düzeydeki sensitivitesi ve deneyimli operatöre ihtiyaç duyulması işlemin dezavantajıdır. Konvansiyonel bilgisayarlı tomografiyle koroner kalsifikasyonu tanımlamada fluoroskopiden daha iyi görüntü sağlar. Dezavantajı yavaş çekim süresi, hareket artefaktları ve solunumla görüntü kalitesinin kötüleşmesidir. Transtorasik ekokardiyografi ve transözofagial ekokardiyografide koroner arterlerin daha çok proksimal kesimleri görüntülenebildiğinden koroner kalsifikasyonu tanımlamada tanısal açıdan yetersizdir.

İntravasküler ultrasonografiyle sadece lüminal değil, aterosklerotik plak ve damar duvarı ile ilgili bilgiler de elde edilebilir. IVUS ile yapılan değerlendirme %100 spesifite gösterir. İnvaziv oluşu ve koroner yapıların bir bölümünü göstermesi işlemin dezavantajıdır.

2.3.4.1 Çok Kesitli Bilgisayarlı Tomografi

Çok kesitli bilgisayarlı tomografi (ÇDBT)' nin koroner arter değerlendirilmesinde kullanılabilmesini sağlayan teknolojik gelişmeler aynı anda çok sayıda görüntü alınabilmesi dışında zamansal çözünürlükteki (bir görüntünün alınma süresi) hızlanma, uzaysal çözünürlükte (görüntüdeki birbirinden ayrılabilen en yakın iki nokta) artış, EKG eşliğinde görüntü alma teknolojisinin geliştirilmesi ve ham görüntüler üzerinden istenen düzlemde değerlendirme sağlayan reformat tekniklerinin kolaylaşmasıdır.

Çok kesitli bilgisayarlı tomografi, koroner kalsiyum değerlendirmede konvansiyonel bilgisayarlı tomografi ve fluoroskopiden daha üstündür. Dedektör sayısı arttıkça görüntü kalitesi artmakta ve artefakt oranı azalmaktadır. Daha önce multidedektörler ile çekim süresi nispeten uzun olduğundan oluşan artefaktlar koroner arter kalsiyumunu değerlendirmede yanlış sonuçlar vermekteydi. Geliştirilen yeni çok kesitli bilgisayarlı tomografiler ile çekimler yaklaşık 20 saniye gibi daha kısa sürede yapılmaktadır. Elektrokardiyogram gated ile uygun zamanlama (R-R mesafesinin %70 inde EKG tetiklenerek) ile artefakt oranı azalmaktadır. Koroner arterlerin daha ince kesitlerle (2,5–3 mm) incelenmesi mümkün olmuştur.

2.3.4.2 Koroner Arter Kalsiyum Skoru

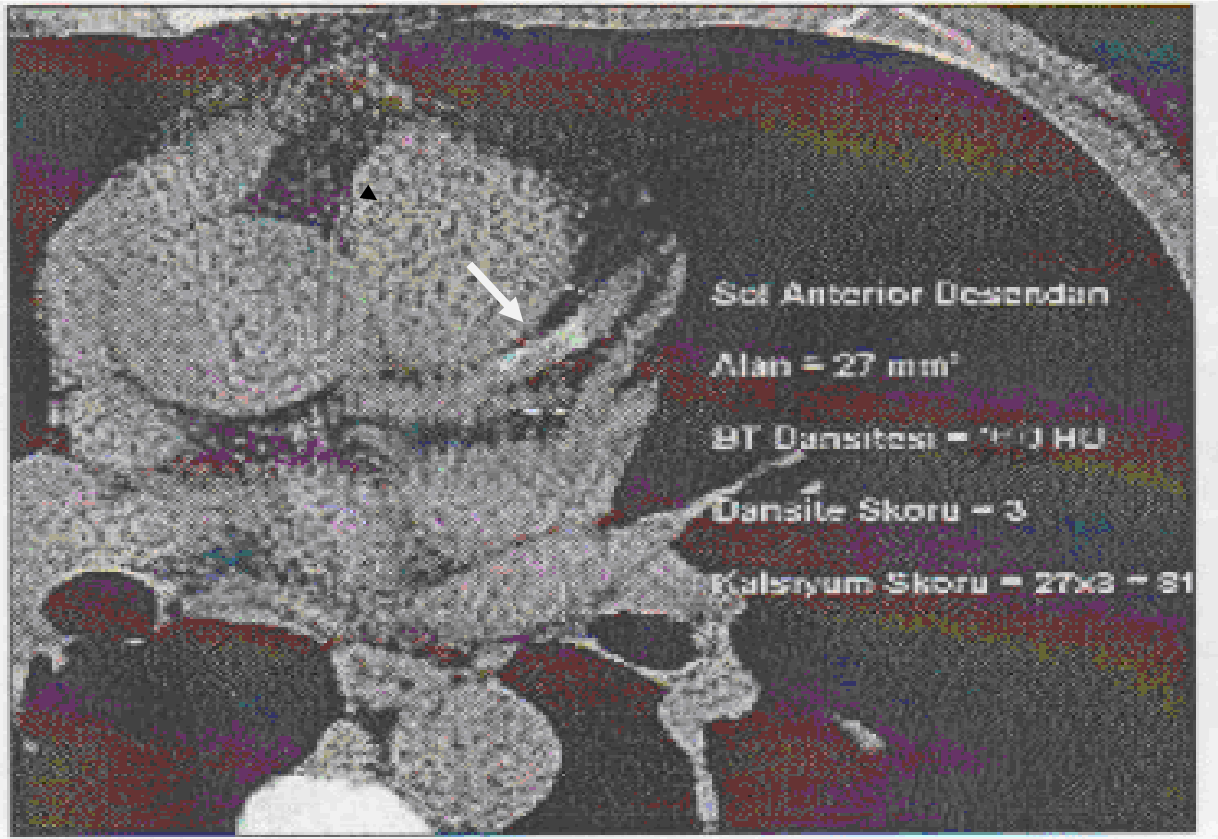
Koroner kalsiyum skorlama tetkiki retrospektif elektrokardiyogram eşliğinde 120 kV, 80 mAs, 3 mm kesit kalınlığı değerleri ile kontrast madde verilmeden uygulanır. Kana göre yüksek bilgisayarlı tomografi dansitesinden dolayı intramural kalsiyumun izlenebilir olması da tetkikin kontrast madde enjeksiyonuna gerek kalmadan yapılmasını sağlamaktadır (62). Aksiyel kesitlerin incelenmesinde kalbe ait dört ana koroner arter tüm traseleri boyunca kalsifiye lezyon varlığı yönünden değerlendirilmektedir. Görüntüler 0,25–0,50 mm² piksel boyutunda elde edilebildiğinden çok küçük miktarlardaki kalsiyum birikimleri doğru olarak saptanabilir. Total kalsiyum skorlaması hesaplamasında yarı otomatik programlar kullanılır ve sonuçlar Agatston skoru, kalsifiye plak hacmi veya kalsifiye plak kütlesi olarak hesaplanır. Literatürde kalsiyum skorlama çalışmalarında en sık kullanılan parametre Agatston skoru olup, hacim ve kütle sonuçlarının değerini gösteren geniş çalışma bulunmamaktadır (63).

Agatston skorlamasına göre birbirine komşu 2-3 pikselde 1 mm² den geniş bir alanda, radyoopasite ölçüsü olan ve hava için -1000'den kemikler için +1000 üniteye kadar değişen hounsfield skalası ile her bir kesit görüntüdeki koroner kalsiyum birikimlerinin radyoopasite

dereceleri ölçülür. Bilgisayarlı tomografi dansitesi 130 hounsfield unit (HU)' den fazla olan lezyonlar kalsifikasyon olarak yorumlanmaktadır (64). İncelemeyi yapan kişi tarafından işaretlenen lezyonların alanı ve dansitesi cihaz tarafından otomatik olarak ölçülmektedir. Her kalsifiye lezyon için kalsiyum skoru, lezyon alanı ile lezyon dansitesine göre belirlenen dansite skorunun çarpılması sonucu hesaplanmaktadır. Lezyon dansitesine göre belirlenen dansite skoru;

- 130–199 HU için 1
- 200–299 HU için 2
- 300–399 HU için 3
- ≥ 400 HU için 4 olarak belirlenir.

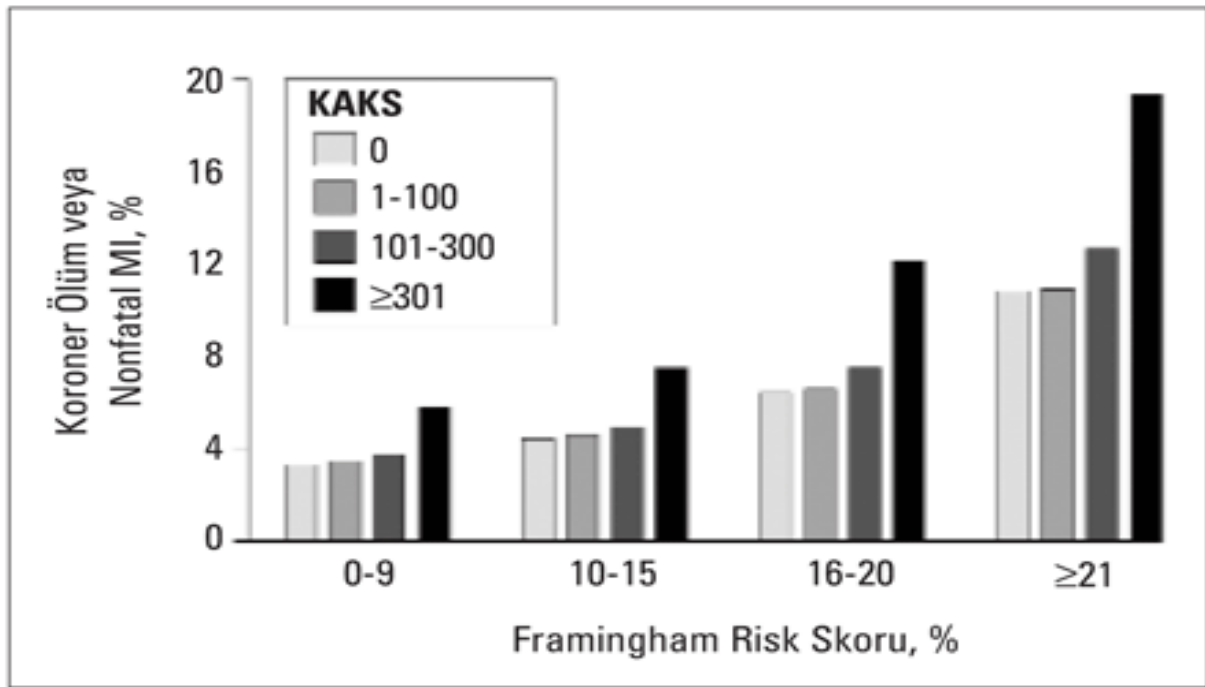
Dört ana koroner arterin her biri için kalsiyum skoru saptanarak o hasta için total kalsiyum skoru hesaplanır.



Şekil 4: Agatston skorlamasına göre koroner kalsiyum skorlaması: 46 yaşında erkek hastanın sol ön inen arterinde saptanan kalsiyum skoru Agatston skorlamasına göre 81 olarak hesaplanmıştır (65).

Koroner arterlerdeki total kalsiyum skoru, 1-10 arasında ise ciddi obstrüktif koroner arter lezyonu bulunma olasılığı %10'un altındadır. Kalsiyum skoru 11-100 arasında ise, hafif derecede koroner arteriyosklerotik hastalık gelişimi vardır ve ciddi obstrüktif koroner lezyon bulunma olasılığı %20 veya altındadır. Kalsiyum skoru 101- 400 arasında ise, orta derecede koroner arteriyosklerotik hastalık gelişimi vardır ve bulunma olasılığı yüksek olan orta dereceli nonobstrüktif koroner lezyonların yanısıra, eşlik eden ciddi obstrüktif koroner lezyon varlığı da muhtemeldir. Kardiyovasküler risk orta-yüksek derecededir. Kalsiyum skoru >400 ise, şiddetli koroner aterosklerotik hastalık gelişimi vardır ve en az 1 tane ciddi obstrüktif koroner lezyon bulunma olasılığı %50'nin üzerindedir. Kardiyovasküler risk yüksek derecededir (66).

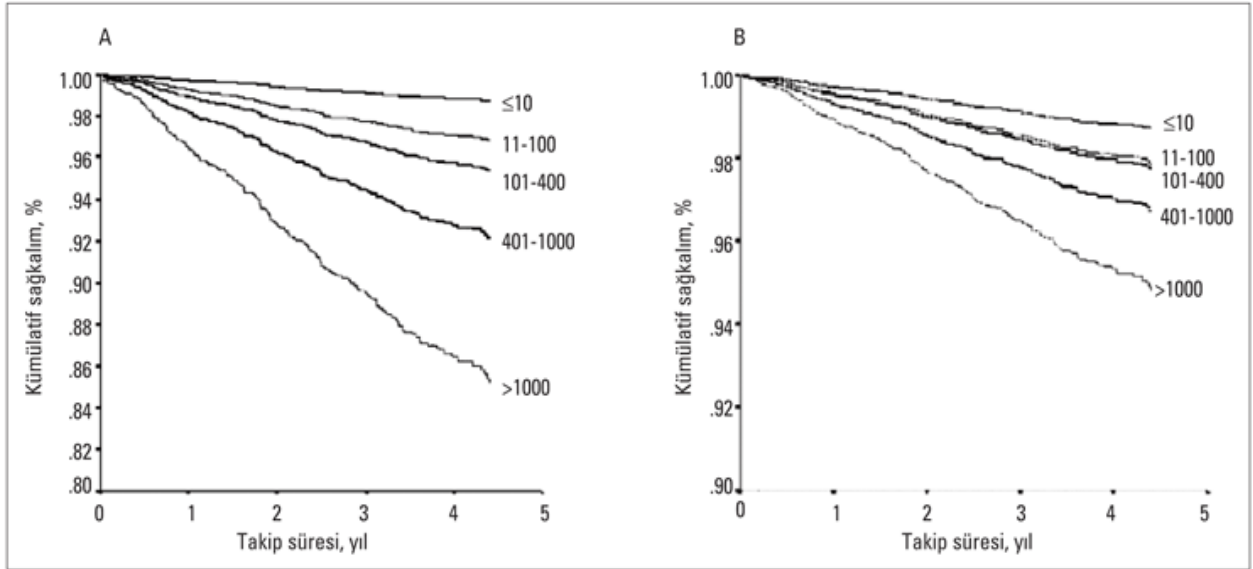
Koroner arter hastalığı açısından asemptomatik olgularda, Framingham risk skoru, koroner arter kalsiyum skoru (KAKS) ile birlikte değerlendirildiğinde, Framingham risk skorunun koroner ölüm ve nonfatal miyokard infarktüsü için prediktif değeri artar (Şekil 5) (67).



Şekil 5: Framingham risk skoru çeyrekliklerinde koroner arter kalsiyum skoru (KAKS) değerlerine göre major koroner olay sıklığı

Üç yıl takip edilen asemptomatik 2000 olgudan koroner kalsifikasyonu pozitif olanlarda negatif olanlara göre majör koroner olay gelişme riskinin 11 kat fazla olduğu gösterilmiştir (68).

Tüm nedenlere bağlı ölüm için, 10.377 hastada 5 yıllık takip sonuçları, koroner arter kalsiyum pozitifliğinin, artan skor ile orantılı derecede prediktif değere sahip olduğunu göstermektedir (Şekil 6) (69). Konvansiyonel risk faktörlerine göre düzeltildiğinde de bu anlamlı ilişkinin hala sürdüğü, bu nedenle koroner arter kalsiyum pozitifliğinin kendi başına da bir risk faktörü kabul edilebileceği bildirilmiştir.



Şekil 6: Koroner arter kalsiyum skoru ve tüm nedenlere bağlı mortalite (A- düzeltilmemiş B- risk faktörlerine göre düzeltilmiş ilişki)

Aterosklerozun polifazik karakteri nedeniyle, bazı segmentlerde kalsifik plakların görülmesi o hastada diğer fazlardaki plakların bulunma olasılığını da yükseltir. Bu nedenle, koroner arterlerde duvar kalsifikasyonlarının yer ve miktarlarını belirlemek koroner arterlerdeki aterosklerotik anatomiye tümüyle tanımlamamaya yetmez.

Sonuç olarak pozitif kalsiyum skoru, koroner arter hastalığının varlığını kanıtlar; skor ile orantılı olarak majör koroner olay gelişme riski artar; ikincil korunma gereğini işaret eder

ve diğ er veriler ile birlikte koroner arterlerin yapı ve fonksiyonlarına ilişkin daha ileri bilgiler sağ layan incelemelere ihtiyaç bulunduğ unu gösterebilir (70).

3. MATERYAL VE METODLAR

3.1. ÇALIŞ MA HASTALARI

Çalış ma popülasyonu, Ağ ustos 2009 – Ekim 2009 tarihleri arasında kardioloji polikliniğ inden herhangi bir kardiyak semptom (göğ üs ağ rısı, nefes darlığ ı veya ç arpıntı v.s) nedeniyle ekokardiyografi laboratuvarına refere edilmiş ve koroner arter hastalığ ı açısından en az 1 risk faktörü olan ve bu risk faktörleri nedeniyle koroner kalsiyum skorum tetkiki endikasyonu konulmuş , baş ka bir ekokardiyografik patolojik bulgu belirlenmeyen ve incelemede yalnız ca aort darlığ ı bulunan 28 hasta (ortalama yaş $64 \pm 9,45$ yıl), yalnız ca mitral darlığ ı bulunan 23 hasta (ortalama yaş $58 \pm 12,23$ yıl) ve 18 sağ lıklı kontrol grubundan oluş maktadır (ortalama yaş $60 \pm 7,27$ yıl).

Çalış madan dış lanma kriterleri: Koroner arter hastalığ ı hikayesi, dökümente serebral iskemik atağ ı olması, periferik arter hastalığ ı, konjenital kapak hastalığ ı, ciddi aort kapak darlığ ı, ciddi mitral kapak darlığ ı ve atrial fibrilasyonu olanlar çalış madan dış landı.

Çalış mayaya katılan her hastadan kardiyovasküler risk faktörlerini ve ko-morbiditeleri de iç eren ayrıntılı medikal hikaye alındı. Boy, kilo ve bel çevresini de iç eren ayrıntılı fizik muayene yapıldı.

Hastanemiz bilimsel araştırmalar değerlendirme kurulu tarafından 2010-022 karar numarası ile çalışmamız için onay alınmıştır.

3.2. METODLAR

3.2.1 Kan Basıncı

Tüm hastaların kan basıncı yatar pozisyonda civalı sfingmomanometre ile ölçölmüştür. Korotkoff I ve V fazları sistolik ve diastolik kan basınçlarını belirlemek için esas alındı. Üç ardışık ölçümün ortalaması klinik kan basıncı olarak kabul edilmiştir.

3.2.2. Çok kesitli bilgisayarlı tomografiyle Kalsiyum Skorlaması

Çok kesitli bilgisayarlı tomografi incelemesi, EKG monitörizasyonu eşliğinde 16-kesitli bilgisayarlı tomografi cihazı ile yapıldı (Aquilion 16 system, Toshiba Medical Systems Corporation, Japan). Kalp hızı dakikada 75 atım/dk' nin üzerinde olan ve kontrendikasyon olmayan hastalara, kalp hızını düşürmek için tetkikten 2 saat önce oral 50–100 mg metoprolol tartarat verildi. Kalsiyum skor tetkiki için kullanılan teknik parametreler: kV: 120, mAS: 400, kesit kalınlığı: 3mm, detektör kolimasyonu: 4x3mm, masa hızı: 12 mm/rotasyon idi. Hasta supin pozisyonda yatar iken alınan skenogram üzerinden aort kökünden tüm kalbi içerecek şekilde plan yapıldı. EKG tetiklemeli (ECG gating) olarak, kontrast madde kullanılmadan ve nefes tutmalı axial planda görüntüler elde edildi. R-R intervalinin % 75' de elde edilen aksial ham kesit görüntüler iç istasyonuna yüklendi. Ölçümler 130 HU ve üzeri dansitenin hesaba katıldığı Agatston skorlamasına göre kantitatif olarak yapıldı. Arter traseleri üzerinde kalsifik alanları içine alacak şekilde kursor yardımıyla manual çizim yapıldıktan sonra program otomatik olarak skor ölçümü yaptı. sol ana koroner arter (LMCA), sol anterior inen koroner arter (LAD), sirkumfleks arter (Cx) ve sağ koroner arter (RCA) için ölçölen kalsiyum skor toplamı total kalsiyum skoru olarak belirlendi.

3.2.3. Ekokardiyografik inceleme

3.2.3.1. Mitral kapak ölçümü

Ekokardiyografik değerlendirme Vingmed US System Vivid 7 marka ekokardiyografi cihazı ile yapıldı.

Hastaların ekokardiyografik incelemesi sol supin pozisyonda standart parasternal uzun ve kısa aks, apikal 4 ve apikal 2 boşluk görüntüleriyle yapıldı. Ekokardiyografik ölçümler M-mod, iki boyutlu ekokardiyografi ve doppler ekokardiyografi ile yapıldı.

Sinüs ritminde olan hastalardaki ölçümler en az 3 ortalama alınarak yapıldı. Parasternal uzun aks görüntülerde sol atriyum çapı ölçüldü. Apikal dört boşluk incelemede sol ventrikül sistol sonu, sol ventrikül diyastol sonu hacimler ve ejeksiyon fraksiyonu Modifiye Simpson tek düzlem metodu kullanılarak ölçüldü. M-mod traselerden sol ventrikül çapları, interventriküler ve sol ventrikül posterior duvar kalınlıkları ölçüldü.

Planimetrik mitral kapak alanının hesaplamasında, parasternal kısa aks incelemede mitral kapak ucundan geçen kesitler kullanıldı. Diyastolik maksimum kapak orifis alanı taranarak ölçüldü. Mitral in-flow akımla aynı yönde CW doppler kayıtları yapıldı ve elde edilen traseden; ortalama transmitral basınç gradyenti, erken diyastolik akım dalgasının basınç yarılanma zamanı (PHT) ile mitral kapak alanı ölçüldü.

Ölçülen Mitral kapak alanı 1.6-2 cm² olan ve mitral ortalama gradienti < 5 mmHg olan hastaların mitral kapak darlığı hafif, kapak alanı 1-1,5 cm² ve mitral ortalama gradienti 5-10 mmHg ise orta ve kapak alanı 1.0 cm² ve altında, mitral ortalama gradienti > 10 mmHg olanlar ise ciddi mitral kapak darlığı hastası olarak sınıflandırıldı.

3.2.3.2 Aort kapak ve sol ventrikül ölçümleri:

Hastaların parasternal uzun eksenden arka duvar, apikal dört boşluktan septal ve yan duvar, apikal iki boşluktan ön ve alt duvar renkli doku dopler görüntüleri alındı, apikal beş boşluk pozisyonundan aort kapak üzerine CW- Doppler ile aortik TVI, maksimal ve ortalama gradiyentler alındı, sol ventrikül çıkış yolu (LVOT) üzerinden puls wave (PW)- Doppler ile LVOT TVI alındı. Parasternal uzun aks görüntülerden aort kapağın septum ve mitral kapağın anterior yaprakçığına birleşme noktalarından sol ventrikül çıkış yolu (SVCÇY) çapı ölçüldü, sol ventrikül papiller kas hizasında M-mod kesitinden interventriküler septum (IVS), arka duvar

(AD), sol ventrikül diyastolik çapı (SVDC), sol ventrikül sistolik çapı (SVSC) ve ejeksiyon fraksiyonu hesaplandı, sol atriyum ve çıkan aortanın sistol sonu ve diyastol sonu çapları ile sol atriyal fraksiyonel kısalma (FS) oranı $[FS\% = (SA \text{ diyastol sonu çapı} - SA \text{ sistol sonu çapı}) / SA \text{ diyastol sonu çapı} \times 100]$ ölçüldü. Sinüs ritminde olan hastaların bütün ölçümler ardışık 3 siklusun ortalaması alınarak hesaplandı. Aort kapak alanın akımların süreklilik denkleminde $(Aort \text{ kapak alanı} = (SVCY \text{ çapı})^2 \times 0,785 \times (SVCY \text{ TVI}) / (Aort \text{ kapak TVI}))$ göre hesaplandı.

3.2.4 Verilerin Değerlendirilmesi

Verilerin analizi SPSS 15.0 istatistik paket programı kullanılarak yapılmıştır. Veriler değerlendirilirken frekans dağılımları, ortalamaları, standart sapmaları, yüzde değerleri ve çapraz tablolar kullanılmıştır. Kategorik karşılaştırmalar, Ki-Kare veya Fisher' in Kesin testi kullanılarak yapılmıştır. Araştırmada, gruplar arasında fark olup olmadığını karşılaştırmak için Student's t Testi, One-Way ANOVA ve Kruskal Wallis Testi kullanılmıştır. Çoklu karşılaştırmalarda, gruplar arasında fark bulunduğu durumlarda, farkın hangi gruplar arasında olduğunu bulmak için Tukey HSD testi uygulanmıştır. İhtimali (P) $\alpha=0.05$ ' ten küçük olan değerler önemli ve gruplar arasında fark vardır şeklinde, büyük olan değerler önemsiz ve gruplar arasında farkın olmadığı şeklinde kabul edilmiştir.

3. BULGULAR

Çalışmaya toplam 69 olgu alındı. Çalışma popülasyonunun gruplara göre demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri ve karşılaştırılması Tablo 4' de sunulmuştur.

Tablo 4. Hastaların Temel Özellikleri

	Grup I Mitral Darlığı(n=23)	Grup II Aort Darlığı(n=28)	Grup III Kontrol (n=18)	P değeri
Yaş	58,43 ± 12,21 yıl	64,43 ± 9,45 yıl	60,50 ± 7.27 yıl	0.101
Sistolik kan basıncı	128 ± 12 mmHg	125 ± 10,79 mmHg	124 ± 8 mmHg	0,106
AKŞ	98 ± 10 mg/dl	95 ± 8 mg/dl	90 ± 8 mg/dl	0,056
Ortalama gradient	6,32 ± 3,21 mmHg	20,26 ± 12,26 mmHg	-	-
SSÇ	2,82 ± 0,55 cm	2,98 ± 0,93 cm	2,31 ± 0,32 cm	0,684
DSC	4,79 ± 0,55 cm	4,91 ± 0,71 cm	4,48 ± 0,28 cm	0,053
EF	64,18 ± 3,02	63,07 ± 13,69	67,11 ± 2.03	0,090

Gruplar arasında yaş, sistolik kan basıncı, açlık kan şekeri (akş), sistol sonu çapı (ssç), diyastol sonu çapı (dsç) ve ejeksiyon fraksiyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

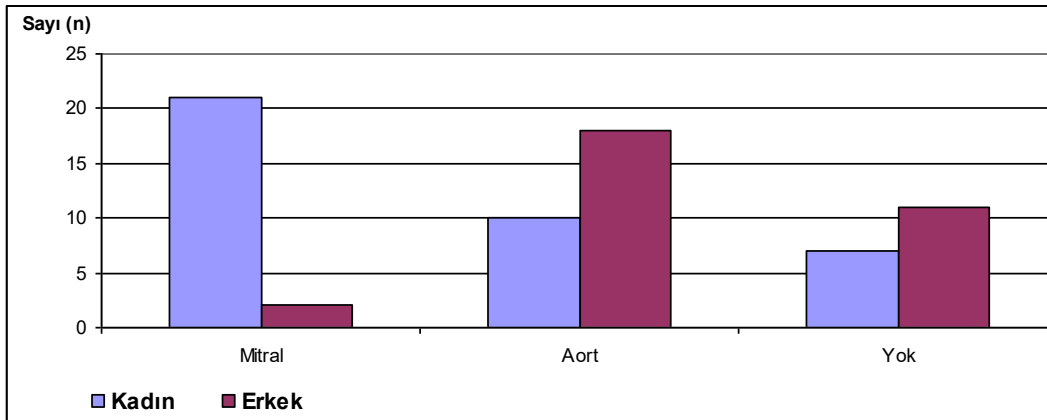
Gruplar arasında cinsiyetin karşılaştırılması Tablo 5' de sunulmuştur.

Tablo 5. Gruplar Arasında Cinsiyetin Karşılaştırılması

		Grup I Mitral Darlığı (n=23)		Grup II Aort Darlığı (n=28)		Grup III Kontrol (n=18)		P
		n	%	n	%	N	%	
Cinsiyet	Kadın	21	91,30	10	35,71	7	38,89	-
	Erkek	2	8,70	18	64,29	11	61,11	

Grup I (mitral darlığı grubu)' in % 98,30' u kadın, % 8,70' i erkektir. Grup II (aort darlığı grubu)' nin %35,71' i kadın, %64,29' u erkektir. Grup III (kontrol grubu)'ün % 38,89'u kadın, % 61,11'i erkektir.

Gruplar arasında cinsiyetin karşılaştırılması Şekil 7' de grafik olarak gösterilmiştir.



Şekil 7. Gruplar Arasında Cinsiyetin Karşılaştırılması

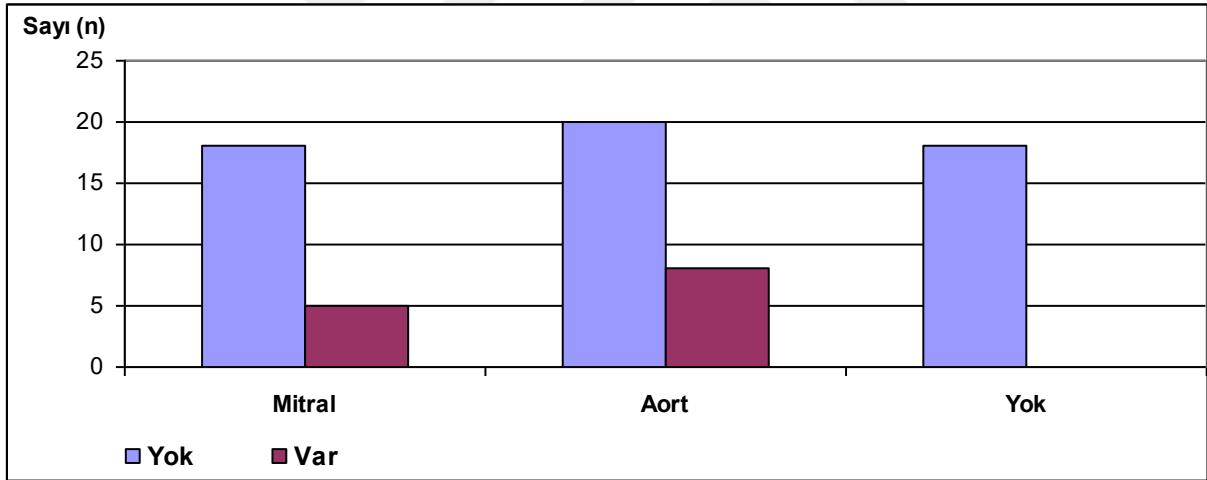
Hipertansiyonun (HT) gruplar arasında karşılaştırılması Tablo 6' da sunulmuştur.

Tablo 6. HT'nin Gruplar Arasında Karşılaştırılması

		Grup I Mitral Darlığı (n=23)		Grup II Aort Darlığı (n=28)		Grup III Kontrol (n=18)		P
		n	%	n	%	n	%	
HT	Yok	18	78,26	20	71,43	18	100,00	0,106
	Var	5	21,74	8	28,57	0	0,00	

Gruplar arasında hipertansiyon yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Hipertansiyonun gruplar arasında karşılaştırılması grafik olarak Şekil 8' de gösterilmiştir.



Şekil 8: Hipertansiyonun gruplar arasında karşılaştırılması

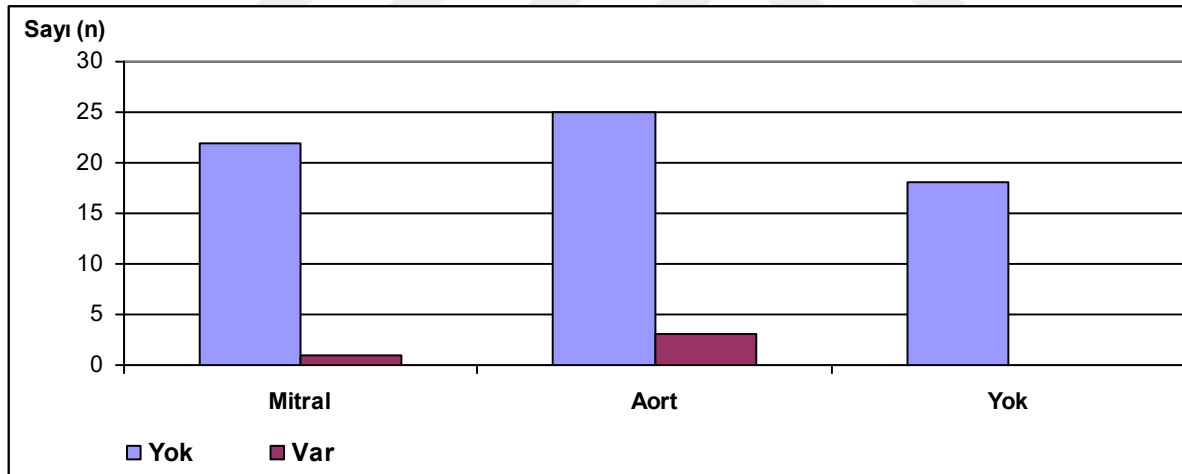
Diabetes Mellitusun (DM) gruplar arasında karşılaştırılması Tablo 7' de sunulmuştur.

Tablo 7: DM'nin Gruplar Arasında Karşılaştırılması

		Grup I Mitral Darlığı (n=23)		Grup II Aort Darlığı (n=28)		Grup III Kontrol Darlığı (n=18)		P
		n	%	n	%	n	%	
DM	Yok	22	95,65	25	89,29	18	100,00	0,296
	Var	1	4,35	3	10,71	0	0,00	

Gruplar arasında; Diabetes Mellitus yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Diabetes Mellitusun gruplar arasında karşılaştırılması grafik olarak Şekil 9' de gösterilmiştir.



Şekil 9 : Diabetes mellitusun gruplar arasında karşılaştırılması

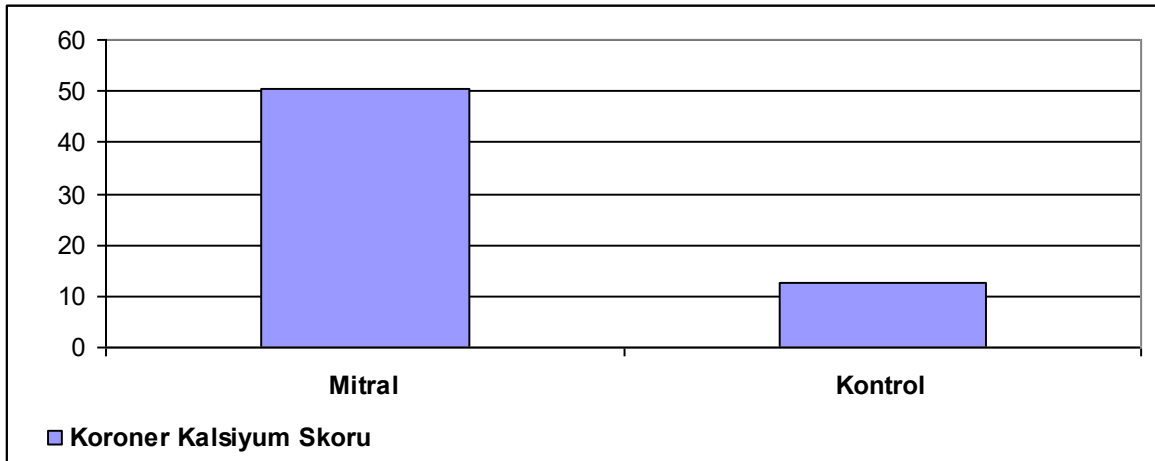
Mitral darlığı grubu ve kontrol grubu arasında Koroner Kalsiyum Skorunun karşılaştırılması Tablo 8' de sunulmuştur.

Tablo 8: Koroner Kalsiyum Skoru'nun mitral kapak darlığı grubu ve kontrol grubu arasında Karşılaştırılması

	Grup I Mitral kapak darlığı (n=23)	Grup III Kontrol (n=18)	P
Koroner Kalsiyum Skoru	50,55 ± 115,73	12,72 ± 16,16	0,144

Mitral kapak darlığı grubu ve kontrol grubu arasında; Koroner Kalsiyum Skoru yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Mitral kapak darlığı grubu ve kontrol grubu arasında Koroner Kalsiyum Skorunun karşılaştırılması grafik olarak Şekil 10' da sunulmuştur.



Şekil 10 : Mitral kapak darlığı grubu ve kontrol grubu arasında koroner kalsiyum skorunun karşılaştırılması

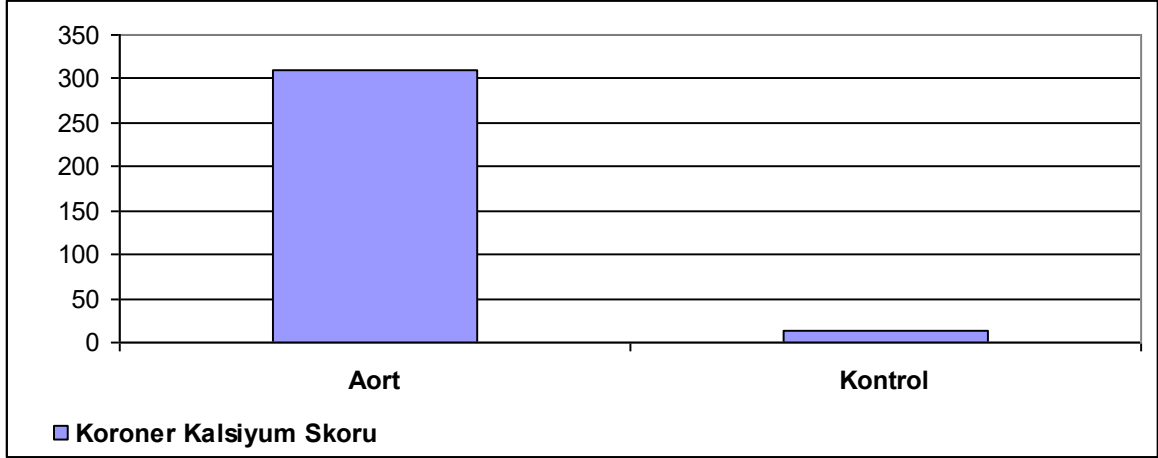
Aort darlığı grubu ve kontrol grubu arasında Koroner Kalsiyum Skorunun karşılaştırılması Tablo 9’ da sunulmuştur.

Tablo 9: Koroner kalsiyum skoru’nun aort kapak darlığı grubu ve kontrol grubu arasında karşılaştırılması

	Grup II Aort kapak darlığı (n=28)	Grup III Kontrol grubu (n=18)	P
Koroner Kalsiyum Skoru	309,43 ± 541,80	12,72 ± 16,16	0,007

Gruplar arasında; Koroner Kalsiyum Skoru yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu bulunmuştur (p<0,05). Aort kapak darlığı grubundaki Koroner Kalsiyum Skoru değerinin kontrol grubu değerlerinden önemli düzeyde yüksek olduğu bulunmuştur.

Aort darlığı grubu ve kontrol grubu arasında Koroner Kalsiyum Skorunun karşılaştırılması grafik olarak Şekil 11’ de sunulmuştur.



Şekil 11 : Aort kapak darlığı grubu ve kontrol grubu arasında koroner kalsiyum skorunun karşılaştırılması

5. TARTIŞMA

Koroner arter hastalığının (KAH) en sık nedeni koroner arterlerin aterosklerotik plakla tıkanmasıdır. Koroner kalsiyum skorlama üzerine yapılan 16 çalışmanın meta analizinde, KAH tespit etmede koroner kalsiyum skorlamanın tanısal doğruluğu gösterilmiştir (61). Klinik KAH' ı olan ve olmayan hastaların alındığı bir çalışmada Agatston tarafından bir skorlama sistemi geliştirmiş, total koroner kalsiyum skorunun sıfır olması durumunda önemli KAH ihtimalinin %5'in altında olduğu, 400'ün üzerinde olması durumunda ise >%90 ihtimalle en azından bir damarda önemli darlık olduğu tespit edilmiştir (64). Pozitif koroner kalsiyum skoru, koroner arter hastalığının varlığını kanıtlar; skor ile orantılı olarak majör koroner olay gelişme riski artar; ikincil korunma gereğini işaret eder ve diğer veriler ile birlikte koroner arterlerin yapı ve fonksiyonlarına ilişkin daha ileri bilgiler sağlayan incelemelere ihtiyaç bulunduğunu gösterebilir (70).

Biz de çalışmamızda mitral darlığı ve aort darlığı ile koroner arter hastalığı ilişkisini incelerken koroner arter hastalığını saptamada, hızlı, etkin, non-invazif ve kontrast madde kullanılmayan bir yöntem olan çok kesitli bilgisayarlı tomografi eşliğinde koroner kalsiyum skorlama yöntemini kullandık.

Mitral kapak darlığının (MD) nedeni hemen her zaman akut romatizmal ateştir. Seyrek görülen diğer nedenler arasında konjenital mitral darlığı, büyük vegetasyonlar ve tümörler sayılabilir ancak mitral anülüsünün masif kalsifikasyonu çok nadirdir. Koroner arter hastalığı ile mitral anüler kalsifikasyon (MAK)' ın ortak etiyolojiye sahip olabileceği ilk olarak otopsi çalışmalarında iddia edilmiştir (3). Bu çalışmalarda temel olarak koroner ateroskleroz patogenezinde rol alan köpük hücrelerin sadece koroner arterlerin endotelinde değil, aortik küspislerin aortik yüzeyinde, mitral kapak posterior leafletin ventriküler yüzünde bulunması benzer etiyolojiyi düşündürmüştür. Köpük hücrelerinin, zamanla büyüyerek metabolik ihtiyaçlarının artması ve bu ihtiyacın karşılanamaması durumunda bu hücrelerde dejenerasyon ve kalsifikasyon oluşması bu hücrelerin görüldüğü bölgelerde kalsifikasyon oluşumunun nedeni olduğu ileri sürülmüştür. Ayrıca transözofajial ekokardiyografi ile yapılan çalışmalarda

ise aortik aterom plakları ile KAH' ın birlikteliği gösterilmiştir (71). Ancak MAK belirlenen olgularda koroner arterlerde aterosklerotik daralmaların ve kalsifiye plakların görülmesi otopsi çalışmalarında MAK ve KAH'ın ortak etiyolojiye sahip olduğunu ileri sürerken bu durum klinik olgular üzerinde sadece bir çalışmada değerlendirilmiş ve patolojik çalışmaları destekleyen sonuçlar elde edilmiştir (4).

Bu verilerden yola çıkarak biz de çalışmamızda mitral kapak darlığı ve koroner arter hastalığı ilişkisini koroner kalsiyum skoru kullanarak araştırdık. Çalışmamızda mitral kapak darlığı grubu ve kontrol grubu arasında koroner kalsiyum skoru yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Bizim bulgularımız mitral kapak darlığı ve ateroskleroz ilişkisinin araştırılmasında, daha önce yapılan patolojik çalışmaları desteklememektedir.

Tarihsel olarak kalsifik aort kapak darlığının, aort kapağının yaşlanmayla yıpranma ve aşınmasına bağlı olduğu düşünülür ve dejeneratif veya senil tip olarak adlandırılırdı. Ancak günümüzde bu anlayış değişmeye başlamış olup klinik çalışmalar, kalsifik aort kapak hastaları ile aterosklerotik risk faktörleri ve ateroskleroz arasında bağımsız anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Stewart ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada aort kapak sklerozu ve stenozu ile aterosklerozun benzer risk faktörlerine sahip olduğu gösterilmiştir. Bunlar, yaş, erkek cinsiyet, sigara, hipertansiyon öyküsü, artmış LDL ve artmış serum lipoprotein a düzeyidir (72). Ayrıca aort kapak darlığıyla, ateroskleroz arasında histopatolojik olarak benzerlikler bulunmuştur.(73,74). Mekanik stres veya diğer faktörlerin yaprakçık endotelinde bozulmaya yol açması başlangıç lezyonu olup, ilerleyen aşamalarda bu patofizyolojik sürece genelde köpük hücreleri, makrofajlar ve T-lenfositler eşlik eder. Ayrıca sürecin evresinden bağımsız olarak subendotelial lipid ve lipoproteinler birikimi ve kalsiyum depolanması mevcuttur. Bu süreç aterom plağının oluşumuyla oldukça benzerdir.

Ailesel hiperkolestrolemi hastalığı için homozigot gen taşıyan hastalarda sıklıkla erken koroner arter hastalığının yanında genellikle önemsiz olmayan aort kapak hastalığı da mevcuttur. Bu hastalarda aort kapak yaprakçıklarında kalınlaşma ve hareket kısıtlılığı ve sonuçta aort kapağında daralmaya neden olan lipid infiltrasyonu gösterilmiştir. Hayatlarının ikinci dekadından önce konjenital olarak normal trileaflet kapağı olan hastalarda bu bulguların saptanması aort darlığıyla, ateroskleroz arasındaki patofizyolojik benzerliğini desteklemektedir (75).

Arorow ve arkadaşlarının aort kapak darlığı olan veya olmayan iki grupta yeni koroner olay sıklığını araştırdığı çalışmada aort kapak darlığı olan grupta, olmayan gruba göre yeni

koroner olay gelişme riski 1,8 kat yüksek bulunmuştur (76). Bu bulgular, kapak kalsifikasyonun sistemik aterosklerotik sürecin bir göstergesi olduğu hipotezini desteklemektedir.

Çalışmamızda aort kapak darlığı ile koroner arter hastalığı ilişkisini koroner kalsiyum skorlama kullanarak araştırdık. Aort kapak darlığı grubu ve kontrol grubu arasında, koroner kalsiyum skoru yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu bulunmuştur ($p<0,05$). Bulgularımız, aort kapak darlığı ve ateroskleroz ilişkisi bakımından literatürdeki çalışmalarla benzer olup, aort kapak darlığı ve koroner arter hastalığına yol açan ateroskleroz arasındaki ilişkiyi destekler niteliktedir. Aynı ilişkinin mitral kapak darlığı grubunda gözlenememesinin nedeni, mitral kapak darlığı oluşumunun etyopatogenezinde, romatizmal kapak hastalığı ve buna ikincil oluşan mitral kapak darlığın en sık neden olup, koroner arter hastalığı ve ateroskleroz ile ilişkili olduğu öne sürülen mitral anüler kalsifikasyon ve buna bağlı mitral kapak darlığı gelişmesinin oldukça nadir bir durum olması olabilir.

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı, hasta sayımızın yetersiz olmasıydı.

6. SONUÇ

Bu çalışmada, mitral kapak darlığı ve aort kapak darlığının koroner arter hastalığı ile ilişkisi çok kesitli bilgisayarlı tomografi eşliğinde koroner kalsiyum skorlama tetkiki kullanılarak incelenmiş ve aort kapak darlığı olan hastalarda koroner arter hastalığı sıklığı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu bulgu aort kapak darlığı ve koroner arter hastalığına yol açan ateroskleroz arasındaki etyopatolojik ilişkiyi desteklemektedir.



7. KAYNAKLAR

1. Blankenhorn DH. Coronary arterial calcification:A review.Am J Med Sci 1961;242:19
2. Rumberger JA, Simons DB, Fitzpatrick LA, et al. Coronary artery calcium area by electron-beam computed tomography and coronary atherosclerotic plaque area; a histopathologic correlative study. Circulation 1995; 92:2157-62.
3. Roberts WC. The senile cardiac calcification syndrome. Am J Cardiol 1986;58:572-4.
4. Adler Y, Herz I, Vaturi M, Fusman R, Shohat-Zabarski R, Fink N, et al. Mitral Annular Calcium Detected by Transthoracic Echocardiography Is a Marker for High Prevalence and Severity of Coronary Artery Disease in Patients Undergoing Coronary Angiography. Am J Cardiol 1998;82:1183-6.
5. 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.
6. Komsuoğlu B. Acil kardioloji. İn: Komsuoğlu B ed. İstanbul, 1992:176.
7. Virmani R and Roberts WC. Aschoff bodies in operatively excised atrial appendages and in papillary muscles. Circulation 1977; 55:559.
8. Horstkotte D; Niehues R; Strauer BE Pathomorphological aspects, aetiology and natural history of acquired mitral valve stenosis.Eur Heart J 1991 Jul;12 Suppl B:55-60.

9. 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. *Circulation* 2008; 118:e523.
10. Ruckman, RN, Van Praagh R:Anatomic types of congenital mitral stenosis: Report of autopsy cases with consideration of diagnosis and surgical implications. *Am J Cardiol* 1978;42:592.
11. Serraf A et al. Conjenital mitral stenosis with or without associated defects. *Circulation* 2000; 102 suppl 3: 166-171.
12. İliçin, Biberoglu Ü,Süleymanlar A, Temel İç Hastalıkları, Güneş Kitabevi Ltd.Şti. Ankara,1996; 1916-1929.
13. Roldan CA, Fields JA, Shively BK:Rheumatoid arthrritis valve disease:characterisation by transesophageal echo. *Circulation*, 1995;92:612.
14. Labovitz AJ; Nelson JG; Windhorst DM; Kennedy HL; Williams GA Frequency of mitral valve dysfunction from mitral anular calcium as detected by Doppler echocardiography *Am. J .Cardiol.* 1985 Jan 1;55(1):133-7.
15. Steven Droogmans, Dirk Kerkhove, Bernard Cosyns et al. Role of echocardiography in toxic heart valvulopathy *Eur. J.Echocardiogr.* June 1, 2009 10:467-476.
16. Vyngaarden JB, Smith LH, Bennett JC. Cecil textbook of medicine. İn: VVyngaarden JB ed. Wb Saunders Company, 1992:1632-38.

17. Selzer, A, Cohn, KE. Natural history of mitral stenosis: a review. *Circulation* 1972; 45:878.
18. Calcified rheumatic valve neoangiogenesis is associated with vascular endothelial growth factor expression and osteoblast-like bone formation. Rajamannan NM; Nealis TB; Subramaniam M, et al. *Circulation* 2005 Jun 21;111(24):3296-301.
19. Sagie A; Freitas N; Padial LR; Leavitt M; Morris E; Weyman AE; Levine RA Doppler echocardiographic assessment of long-term progression of mitral stenosis in 103 patients: valve area and right heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1996 Aug;28(2):472-9.
20. Bonow RO, Carabello BA, Kanu C, de Leon AC Jr, Faxon DP, Freed MD, Gaasch WH, Lytle BW, Nishimura RA, O'Gara PT, O'Rourke RA, Otto CM, Shah PM, Shanewise JS, Smith SC Jr, Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Antman EM, Faxon DP, Fuster V, Halperin JL, Hiratzka LF, Hunt SA, Lytle BW, Nishimura R, Page RL, Riegel B. 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): developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists: endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 2006;114:e84-231.
21. Keren G, Etzion T, Sherez J, Zelcer AA. Atrial fibrillation and atrial enlargement in patients with mitral stenosis. *Am Heart J*. 1987;114:1146-55.
22. W. B. Saunders, Eugene Braunwald, Peter Libby, Robert O. Bonow Braunwald Heart Disease : A Textbook of cardiovascular medicine, 7th edition Saunders, 2004:1554-57.
23. Kosuge H, Sagesaka YM. *Cardiology Clinics; Valvular Heart Disease*. 1998;3:375-403.

24. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1998 Sep 8;98(10):946-52.
25. Murphy JG, Lloyd MA. *Mayo Clinic Cardiology, Concise Textbook*, third edition, Informa, 2007;529-539.
26. Nichol PM, Gilbert BW, Kissio JA. Two dimensional echocardiographic assessment of mitral stenosis. *Circulation* 1997;55:120.
27. Braverman AC, Thomas JD, Lee RT. Doppler echocardiographic estimation of mitral valve area during changing hemodynamic conditions. *Am J Cardiol*. 1991;68(15):1485-1490.
28. Crawford MH, Roldan CA. Quantitative assessment of valve thickness in normal subjects by transesophageal echocardiography. *Am J Cardiol* 2001;87:1419-1423.
29. Wilkins GT, Weyman AE, Abascal VM, Block PC, Palacios IF. Percutaneous balloon dilatation of the mitral valve: an analysis of echocardiographic variables related to outcome and the mechanism of dilatation. *Br Heart J* 1988;60:299-308.
30. Langerveld J, Valocik G, Plokker T, et al. Additional value of three-dimensional transesophageal echocardiography for patients with mitral valve stenosis undergoing balloon valvuloplasty. *J Am Soc Echocardiogr* 2003 ;16:841-849.
31. Binder TM, Rosenhek R, Prenta G, et al. Improved assesment of mitral stenosis by volumetric real-time three-dimensional echocardiography. *J Am Coil Cardiol* 2000;36:1355-1361.
32. Henry WL, Griffin JM, Michaelis LL, et al. Measurement of mitral orifice area in patients with mitral valve disease by real-time, two dimentional echocardiography. *Circulation* 1975;51:827-60.

33. Nakatani S, Masuyama T, Kodama K et al. Value and limitations of Doppler echocardiography in the quantification of stenotic mitral valve area: comparison of the pressure half time and the continuity equation methods. *Circulation* 1988;77:78.
34. Deng YB, Matsumoto T, Wang XF et al. Estimation of mitral valve area in patients with mitral stenosis by the flow convergence region method: selection of aliasing velocity. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:68.
35. Rodriguez L, Thomas JD, Monteresso V. Validation of flow convergence method; Calculation of orifice area in patients with mitral stenosis. *Circulation* 1993;88:1157-65.
36. Anderson RH, Devine WA, Ho SY, Smith A, McKay R: The myth of the aortic annulus: the anatomy of the subaortic outflow tract. *The Annals of Thoracic Surgery* 1991; 52: 640-6.
37. Moller JH, Nakib A, Elliott RS, Edwards JE. Symptomatic congenital aortic stenosis in the first year of the life. *J. Pediatr* 1966;69:728-734.
38. Passik CS, Ackerman DM, Pluth JR, Edwards WD. Temporal changes in the causes of aortic stenosis: A surgical pathological study of 646 cases. *Mayo Clin Proc* 1987; 62:119-123.
39. Carroll JD, Carroll EP, Feldman T, Ward DM, Lang RM, McGaughey D, Karp RB. Sex-associated differences in left ventricular function in aortic stenosis of the elderly. *Circulation* 1992 ;86:1099-107.
40. Leborgne L, Tribouilloy C, Otmani A, Peltier M, Rey JL, Lesbre JP. Comparative value of Doppler echocardiography and cardiac catheterization in the decision to operate on patients with aortic stenosis. *Int J Cardiol.* 1998;65:163-8.
41. Otto CM, Pearlman AS. Doppler echocardiography in adults with symptomatic aortic stenosis. Diagnostic utility and cost-effectiveness. *Arch Intern Med.* 1988;148:2553-60.

42. Murray CJ, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349:1269-1276.
43. Alpert J, Thygesen K, for the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee. Myocardial infarction redefined – a consensus document of The Joint of the European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:959–69.
44. Thadani U. Medical therapy of stable angina pectoris. *Cardiol Clin.* 1991 Feb;9(1):73-87.
45. Asirvatham S, Sebastian C, Thadani U. Choosing the most appropriate treatment for stable angina. *Safety considerations Drug Saf.* 1998 Jul;19(1):23–44.
46. Thadani U. Treatment of stable angina *Curr Opin Cardiol.* 1999 Jul;14(4):349–58.
47. Werns SW, Walton JA, Hsia HH, Nabel EG, Sanz ML, Pitt B Evidence of endothelial dysfunction in angiographically normal coronary arteries of patients with coronary artery disease. *Circulation.* 1989 Feb;79(2):287–91.
48. Crea F, Gasparone A. New look to an old symptom: angina pectoris. *Circulation* 1997; 96:3766-73.
49. Pupita G, Maseri A, Kaski JC, Galassi AR, Gavrielides S, Davies G et al. Myocardial ischemia caused by distal coronary artery constriction in stable angina pectoris. *N Engl J Med* 1990;323:514-20.
50. Braunwald E. Unstable angina. A classification. *Circulation* 1989;80:410-4.

51. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993;362:801–9.
52. Geisterfer AA, Peach MJ, Owens GK. Angiotensin II induces hypertrophy, not hyperplasia, of cultured rat aortic smooth muscle cells. *Circ Res.* 1988;62:749-56.
53. Davies MJ, Thomas AC. Plaque fissuring: the cause of acute myocardial infarction, sudden ischaemic death, and crescendo angina. *Br Heart J.* 1985;53:363–373.
54. Bourassa MG, Fisher LD, Campeau L, Gillespie MJ, McConney M, Lesperance J: Long-term fate of bypass grafts: the Coronary Artery Surgery Study (CASS) and Montreal Heart Institute experiences. *Circulation* 1985.
55. Stary HC. The sequence of cell and matrix changes in atherosclerotic lesions of coronary arteries in the first forty years of life. *Eur Heart J.* 1990;11(suppl E):3-19.
56. Doherty TM, Detrano RC. Coronary arterial calcification as an active process: a new perspective on an old problem. *Calcif Tissue Int..* 1994;54:224-230.
57. Bostrom K, Watson KE, Horn S, Wortham C, Herman IM, Demer LL. Bone morphogenetic protein expression in human atherosclerotic lesions. *J Clin Invest.* 1993;91:1800-1809.
58. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1995;92:1355–74.
59. Simons DB, Schwartz RS, Edwards WD, Sheedy PF, Breen JF, Rumberger JA. Noninvasive definition of anatomic coronary artery disease by ultrafast computed tomographic scanning: a quantitative pathologic comparison study. *J Am Coll Cardiol.* 1992;20:1118-1126.
60. Fuster V. Lewis A. Conner Memorial Lecture. Mechanisms leading to myocardial infarction: insights from studies of vascular biology. *Circulation* 1994;90:2126–46.

61. O'Rourke RA, Brundage BH, Froelicher VF, et al. American College of Cardiology/American Heart Association expert consensus document on electron-beam computed tomography for the diagnosis and prognosis of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:326–40.
62. Stanford W, Thompson BH Imaging of coronary artery calcification. Its importance in assessing atherosclerotic disease *Radiol Clin North Am.* 1999 Mar;37(2):257–72.
63. Mollet NR, Cademartiri F, Nieman K, et al. Multislice spiral computed tomography coronary angiography in patients with stable angina pectoris. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 2265-70.
64. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M Jr, Detrano R Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol.* 1990 Mar 15;15(4):827–32.
65. Nihan Erdoğan ve ark. Tanısal ve Girimsel radyoloji 2002–8: 533–537.
66. Janowitz WR, Agatston AS, Kaplan G, et al. Differences in prevalence and extent of coronary calcium detected by ultrafast computed tomography in asymptomatic men and women. *Am J Cardiol* 1993; 72:247-254.
67. Greenland P, LaBree L, Azen SP, Doherty TM, Detrano RC. Coronary artery calcium score combined with Framingham score for risk prediction in asymptomatic individuals *JAMA* 2004; 291: 210-5.
68. Taylor AJ, Bindeman J, Feuerstein I, Cao F, Brazaitis M, O'Malley PG. Coronary calcium independently predicts incident premature coronary heart disease over measured cardiovascular risk factors: mean three-year outcomes in the Prospective Army Coronary Calcium (PACC) project. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 807-14.

69. Shaw LJ, Raggi P, Schisterman E, Berman DS, Callister TQ. Prognostic value of cardiac risk factors and coronary artery calcium screening for all-cause mortality. *Radiology*2003;228:826–33.
70. Mieres JH, Makaryus AN, Redberg RF, Shaw LJ. Noninvasive cardiac imaging. *Am FamPhysician*2007;75:1219-28 .
71. Adler Y, Zabarski RS, Vaturi M, Shapira Y, Ehrlich S, Jortner R et al.. The association between mitral annulus calcium and aortic atheroma as detected by transesophageal echocardiographic study. *Am.J.Cardiol*:1998;81:784-6.
72. Stewart BF, Siscovick D, Lind BK, et al: Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. *J Am Coll Cardiol*, 29: 630, 1997. -- Otto C.M., Kuusisto J., Reichenbach D.D., Gown A.M., O'Brien K.D., Characterization of the early lesion of 'degenerative' valvular aortic stenosis Histological and immunohistochemical studies . *Circulation*1994;90:844-853.
73. Otto C.M., Kuusisto J., Reichenbach D.D., Gown A.M., O'Brien K.D., Characterization of the early lesion of 'degenerative' valvular aortic stenosis Histological and immunohistochemical studies . *Circulation* (1994) 90 : pp 844-853.
74. O'Brien K.D., Kuusisto J., Reichenbach D.D., Ferguson M., Giachelli C., Alpers C.E., Otto C.M., Osteopontin is expressed in human aortic valvular lesions . *Circulation* (1995) 92 : pp 2163-2168.
75. Kawaguchi A, Miyatake K, Yutani C, et al. Characteristic cardiovascular manifestation in homozygous and heterozygous familial hypercholesterolemia. *Am Heart J* 1999; 137: 410-418.

76. Aronow WS, Ann C, Shirani J, Krozon I. Assessment of frequency of new coronary events in older subjects with and without valvular aortic sclerosis. *Am J Cardiol.* 1999; 83: 599-600.

