



BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
Kardiyoloji Anabilim Dalı

**PERKÜTAN MİTRAL VALVÜLOPLASTİ YAPILAN HASTALARDA
SOL ATRİYUM “SPONTAN EKO KONTRAST” İLE KAN
VİSKOZİTESİ, PERİFERİK YAYMA, TRANSTORASİK VE
TRANSÖZOFAGEAL EKOKARDİYOĞRAFI BULGULARI
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Uzmanlık Tezi
Dr. Ziya GÖKALP BİLGEL

Adana, 2017



BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
Kardiyoloji Anabilim Dalı

**PERKÜTAN MİTRAL VALVÜLOPLASTİ YAPILAN HASTALARDA
SOL ATRİYUM “SPONTAN EKO KONTRAST” İLE KAN
VİSKOZİTESİ, PERİFERİK YAYMA, TRANSTORASİK VE
TRANSÖZOFAGEAL EKOKARDİYOĞRAFİ BULGULARI
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Uzmanlık Tezi
Dr. Ziya GÖKALP BİLGEL

Tez Danışmanı
Prof. Dr. İbrahim Hakan GÜLLÜ

Adana, 2017

*Başta bu kurumun bugünlere gelmesinde en büyük pay sahibi olan Başkent Üniversitesi Kurucu Rektörü Sayın **Prof. Dr. Mehmet Haberal**'a,*

*Bize sağladığı geniş imkanlardan dolayı Başkent Üniversitesi Rektörü **Prof. Dr. Ali Haberal**'a,*

*Engin bilgi ve deneyimlerinden faydalandığımız, Başkent Üniversitesi Dekanı ve Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanımız **Prof. Dr. İ. Haldun Müderrisoğlu**'na,*

*Eğitimim boyunca desteğini hep hissettiğim, her an kapısını rahatlıkla çalabildiğim Kardiyoloji Bölüm Başkanım **Prof. Dr. Şenol Demircan**'a,*

*Tezimin yazılmasında emeği geçen, mesleki alanda bana kattıklarını unutamayacağım tez danışmanım **Prof. Dr. İbrahim Hakan Güllü**'ye,*

*İhtisas sürem boyunca kardiyoloji eğitimimde çok büyük emeği olan, bilgi ve birikimlerinden çok şey öğrendiğim, tecrübelerinden faydalandığım hocalarım **Prof. Dr. Göknur Tekin, Prof. Dr. Fatma Yiğit, Doç Dr. Tansel Erol, Doç Dr. Abdullah Tekin, Yrd. Doç. Dr. Mustafa Yılmaz**'a*

*Özellikle eğitimimin başlarında birlikte çalışma fırsatı bulduğum ve bana kattıklarını unutamayacağım **Prof. Dr. Alpay Turan Sezgin, Doç. Dr. Muhammed Bilgi, Doç. Dr. Hakan Altay, Yrd. Doç. Dr. Cihan Altın, Dr. Volkan Çamkıran, Dr. Ali Çoner**'e*

*Birlikte çalışmaktan her zaman büyük mutluluk duyduğum, sadece mesleki alanda değil sosyal hayatımda da önemli yerleri olan **Araşt. Gör. Dr. Saif Hamad, Dr. Yüksel Akkoyunlu, Dr. Zahide Naldöken**'e*

Ankara, Alanya, Konya ve İstanbul Başkent Üniversitesi Hastanesi Kardiyoloji Bölümü'nde görev alan tüm meslektaşlarıma,

*Başta **Fatma Olcar Koyuncular** ve **Tuba Özakayüz** olmak üzere koroner yoğun bakım, kateter laboratuvarı, kardiyoloji servis ve poliklinik hemşireleri, teknisyenleri, sekreterleri ve yardımcı personeline,*

*Beni yetiştiren, bugünlere gelmemi sağlayan, desteğini hiçbir zaman esirgemeyen canım **annem, babam ve kardeşime,***

*En zor günlerimde yanımda olan, beni kendisinden çok düşünen, bana her konuda destek olan eşim **Duygu Bilgel**'e*

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Ziya GÖKALP BİLGEL
Adana 2017

ÖZET

Perkütan Mitral Valvüloplasti Yapılan Hastalarda Sol Atriyum “Spontan Eko Kontrast” ile Kan Viskozitesi, Periferik Yayma, Transtorasik ve Transözofageal Ekokardiyografi Bulguları Arasındaki İlişki

Spontan eko kontrast (SEK) özellikle mitral darlığı hastalarında sol atriyumda sık görülen ve serebrovasküler olaylar (SVO) için risk faktörü olduğu bilinen ancak patofizyolojisi tam olarak aydınlatılamayan bir ekokardiyografik bulgudur.

Perkütan mitral valvüloplasti yapılması planlanan 48 mitral darlığı hastası çalışmaya dahil edildi. Sol atriyum SEK derecesi 0’dan 4’e kadar yoğunluğuna göre sınıflandırıldı. İşlem sırasında aort ve sol atriyumdan kan örnekleri alındı. Bu örneklerden ayrı ayrı tam kan viskozitesi, plazma viskozitesi çalışıldı ve periferik yayma (PY) yapıldı.

Hastaların 23’ünde (%48) ciddi SEK (SEK derecesi 3-4), 25’inde (%52) hafif-orta derece SEK (SEK derecesi 0-1-2) saptandı. Atriyal fibrilasyon (AF) ve hipertansiyonu olan hastalarda daha yoğun SEK saptandı. SEK yoğunluğu ile SVO öyküsü, mitral kapak alanı, mitral kapak basınç farkı, sol atriyum ortalama duvar hızları, toplam atriyal ileti zamanı ve PY’de rulo formasyonu arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Ciddi SEK’i olan hastalarda yaş, vücut kitle indeksi (VKİ), sol atriyum çapı, sol atrium alanı ve sol atriyum plazma viskozitesi (PV) hafif-orta SEK’i olanlara göre daha yüksek bulundu. Buna karşın sol ventrikül atım oranı, sol atriyal appendiks (SAA) doluş ve boşalma hızları, SAA dış duvar geç sistolik hızı, SAA fraksiyonel alan değişimi ve pulmoner ven (PVe) sistolik hızı ciddi SEK olan hastalarda daha düşüktü. Yapılan çoklu doğrusal regresyon analizi sonrası SEK derecesi ile en güçlü ilişki AF, sol atriyum PV ve sol atriyum çapı arasında bulunmuştur. Sinus ritmindeki hastalar incelendiği zaman SEK derecesi ile en kuvvetli ilişki sol atriyum çapı, sol atriyum PV ve VKİ arasında bulunmuştur.

Sonuç olarak bu araştırma ile mitral darlığı olan hastalarda AF, HT, artmış VKİ, SAA sistolik fonksiyon bozukluğu, sol atriyum boyutlarındaki artış, sol ventrikül atım oranında düşüş, PVe akım hızlarında azalma ve sol atriyum PV’sindeki artış ile SEK’in oluşumu arasındaki ilişkiyi göstermiş olduk.

Anahtar Kelimeler: Mitral darlığı, Spontan eko kontrastı, Viskozite, Ekokardiyografi.

ABSTRACT

Relationship Between Blood Viscosity, Peripheral Smear, Transthoracic and Transesophageal Echocardiographic Findings with Left Atrium “Spontaneous Echo Contrast” in Patients Undergoing Percutaneous Mitral Valvuloplasty

Spontaneous echo contrast (SEC) is an echocardiographic finding particularly found in left atrium of patients with mitral stenosis and known as a risk factor for stroke. However, its pathophysiology is not fully understood.

Forty-eight patients with mitral stenosis scheduled for percutaneous mitral valvuloplasty were included in the study. The severity of SEC was graded from 0 to 4 according to its density. Blood samples were taken from the aorta and left atrium during the procedure. Whole blood viscosity, plasma viscosity and peripheral smear (PS) samples were obtained and analysed separately from these sites.

Severe SEC (grade 3-4) was found in 23 patients (48%), remaining 25 patients (52%) had mild to moderate SEC (grade 0-1-2). The patients with atrial fibrillation (AF) and hypertension (HT) had more significantly severe SEC compared to other patients. A history of stroke, rouleaux formation at the PS, mitral valve area, transmitral diastolic gradient, left atrial mean wall velocities and total atrial conduction time were not different between two groups. Compared to patients with mild to moderate SEC, patients with severe SEC had increased age, body mass index (BMS), left atrial diameter, left atrial area and left atrial plasma viscosity (PV). However, ejection fraction, left atrial appendage (LAA) filling and emptying velocities, LAA lateral wall late systolic velocity, LAA fractional area change and pulmonary vein (PVe) systolic velocity were found to be significantly reduced in patients with severe SEC compared to mild to moderate SEC. On multiple linear regression analysis, AF, left atrium PV and left atrial diameter were the strongly correlated with SEC grade. When patients with sinus rhythm were analyzed, the strongest correlation with SEC grade was found with left atrium diameter, left atrium PV and BMI.

In conclusion, we have shown that AF, HT, increased BMI, systolic dysfunction of LAA, increased left atrial dimensions, reduced ejection fraction, decreased PVe flow velocity and increased left atrial PV were related with the development of SEC in patients with mitral stenosis.

Keywords: Mitral stenosis, Spontaneous echo contrast, Viscosity, Echocardiography.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER ve TABLOLAR DİZİNİ	viii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENELBİLGİLER	2
2.1. Mitral darlığı ve tromboembolizm	2
2.2. Spontan eko kontrastı	4
2.3. Sol atriyum morfolojisi ve fonksiyonları.....	6
2.4. Sol atriyal appendiks morfolojisi ve fonksiyonları.....	7
2.5. Pulmoner ven akımları.....	9
2.6. Kan viskozitesi	10
2.7. Periferik yayma.....	11
3. GEREÇ ve YÖNTEM	13
3.1. Çalışmaya dahil edilen hastalara sırasıyla uygulanan işlemler	13
3.2. Ekokardiyografi	14
3.3. Kan örneklerinin alınması	15
3.4. İstatistiksel analiz	16
4. BULGULAR	17
5. TARTIŞMA	23
6. KISITLILIKLAR	29
7. KAYNAKLAR	30

KISALTMALAR ve SİMGELER DİZİNİ

A	: Geç diyastolik mitral akım hızı	S'	: Sistolik mitral anulus hızı
A'	: Geç diyastolik mitral anulus hızı	SA	: Sol atriyum
Aa	: Sol atriyum duvar hızı	SAA	: Sol atriyal appendiks
ADE	: Anjiotensin dönüştürücü enzim	SAADD	: Sol atriyal appendiks dış duvar
AF	: Atriyal fibrilasyon	SAAİD	: Sol atriyal appendiks iç duvar
DDE	: Doku Doppler ekokardiyografi	SEK	: Spontan eko kontrastı
DSH	: Diyastol sonu hacim	SR	: Sinüs ritmi
E	: Erken diyastolik mitral akım hızı	SSH	: Sistol sonu hacim
E'	: Erken diyastolik mitral anulus hızı	ST	: EKG'de S ve T dalgası arası
EKG	: Elektrokardiyografi	SVAO	: Sol ventrikül atım oranı
ESH	: Eritrosit sedimentasyon hızı	SVO	: Serebrovasküler olay
GİA	: Geçici iskemik atak	TÖE	: Transözofageal ekokardiyografi
IgM	: İmmunglobulin M	TAİZ	: Toplam atriyal ileti zamanı
INR	: Protrombin zamanının uluslararası düzeltilmiş oranı		
IVGZ	: İzovolemik gevşeme zamanı		
KAH	: Koroner arter hastalığı		
MD	: Mitral darlığı		
MDZ	: Mitral E dalgası deselerasyon zamanı		
MKA	: Mitral kapak alanı		
mPa-s	: Mili Pascal saniye		
NYHA	: New York Heart Association		
PMBV	: Perkütan mitral balon valvüloplasti		
PV	: Plazma viskozitesi		
PVe	: Pulmoner ven		
PY	: Periferik yayma		

ŞEKİLLER VE TABLOLAR DİZİNİ

Şekil 2.1: Sol atriyum dış duvar ortasından alınan DDE görüntüsü	7
Şekil 2.2: Sol atriyal appendiks akım hızları	8
Şekil 2.3: Sol atriyal appendiks duvarlarından elde edilde DDE hızları	9
Şekil 2.4: Pulmoner ven akımları.....	10
Şekil 2.5: Periferik yaymada eritrositlerin rulo formasyonu şeklinde görünümü.....	12
Tablo 2.1: PMBV endikasyonları	3
Tablo 2.2: PMBV kontraendikasyonları	3
Tablo 2.3: Sol atriyum çapında artış yapan patolojik nedenler	6
Tablo 3.1: SEK'in tanımlaması ve derecelendirilmesi	15
Tablo 4.1: Klinik ve demografik veriler	17
Tablo 4.2: İlaçların kullanım dağılımı	18
Tablo 4.3: Transtorasik ekokardiyografi ve Doppler verileri	19
Tablo 4.4: Sinüs ritmindeki hastaların sol atriyum duvar hızları ve toplam atriyal ileti zamanının SEK ciddiyetine göre dağılımı	20
Tablo 4.5: Sol atriyal appendiks ve pulmoner ven transözefageal ekokardiyografi verileri.....	21
Tablo 4.6: Sol atriyum ve aortadan alınan kanların viskozite sonuçları	21
Tablo 4.7: Aort ve sol atriyum PV değerlerini hastaların sol atriyum SEK ciddiyetlerine ve ritimlerine göre karşılaştırması	22

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Mitral darlığı (MD) olan hastalarda tromboemboli eğilimi ve serebrovasküler olay (SVO) riski artmıştır. Bu risk artışı atriyal fibrilasyonun (AF) eşlik ettiği mitral darlığı olan hastalarda belirgin olmakla birlikte sinus ritminde olan mitral darlıklı hastalarda da mevcuttur. Spontan eko kontrast (SEK), tromboembolik olaylar için önemli bir ön gördürücüdür ve MD olan hastalarda sık görülür.

SEK, normalde ekokardiyografik olarak kontrastlanma göstermeyen kanın, kendiliğinden ekojenite kazanarak transtorasik ekokardiyografi (TTE) veya transözofageal ekokardiyografide (TÖE) duman şeklinde görülmesidir. SEK, mitral darlığı olan hastalarda SVO için bağımsız bir risk faktörüdür ve SEK yoğunluğu arttıkça bu risk de doğru orantılı olarak artar. SEK'li hastalarda Doppler ekokardiyografi ile sol atriyal appendiks (SAA) sistolik fonksiyon bozukluğu gösterilmiştir ve bu hastalarda SAA'de trombüs görülme sıklığı fazladır. Bu ilişki SEK'i olan hastalarda tromboembolik olayların sık görülmesinin nedenini açıklar niteliktedir.

SEK'in etyolojisini aydınlatmaya yönelik çalışmalar yapılmış olsa da bu konu tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. SEK ile kanın reolojik özellikleri arasındaki ilişkiyi araştırmaya yönelik bazı çalışmalar yapılmıştır. Ancak sol atriyumda görülen SEK ile kan viskozitesi artışı arasındaki ilişki ve bu ilişkinin önemi bilinmemektedir.

Kan viskozitesi, kanın akıma karşı olan direncinin ölçüsüdür. Kanın viskozitesi suyun viskozitesinin 1.8 katıdır. Kardiyovasküler olay ve inme geçiren hastaların kan viskozite değerlerinin normal popülasyona göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir.

Bu çalışmada, MD tanısıyla perkütan mitral valvüloplasti yapılacak hastalarda sol atriyum ve aort kanından kan viskozitesi, plazma viskozitesi ve periferik yayma çalışılması, sol atriyum ve aort değerlerinin karşılaştırılması ve bunların sol atriyum SEK derecesi ile olan ilişkisinin araştırılması planlandı. Aynı zamanda sol atriyum (SA) ve sol atriyal appendiks morfolojik özellikleri ve fonksiyonları ile birlikte pulmoner ven akımlarının da SEK derecesi üzerine muhtemel etkilerinin araştırılması amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Mitral Darlığı ve Tromboembolizm

Mitral darlığı geliştirmekte olan ülkelerin önemli bir sağlık sorunudur. Kuzey Amerika ve Avrupa'da 1/100000 oranında görülürken bu oran Afrika'da 35/100000'dir (1). Ülkemizde ise bu oranın yaklaşık 15/100000 olduğu tahmin edilmektedir (2). MD, kadınlarda daha sık görülmektedir. MD'ye genelde % 40 oranında mitral yetersizliği eşlik eder. MD'nin en sık nedeni romatizmal ateşe bağlı mitral kapağın romatizmal tutulumudur (3). Romatizmal mitral kapaklarda karakteristik olarak kapak uçlarında kalınlaşma, komissural yapışma, kordalarda kısılma ve yapışma görülür (4). Akut romatizmal ateş ile birlikte kapaklarda öncelikle inflamasyon ve ödem gelişir. Sonraki dönemde gelişen fibrozis, kollajen doku artışı ve vaskülarizasyon MD'nin tipik ekokardiyografi bulgusu olan mitral ön liflette diyastol sırasında gelişen kubbeleşme hareketine sebep olmaktadır. Hastalığın ilerleyen evrelerinde skar dokusu belirginleştikçe ve romatizmal tutulumun üstüne kalsifikasyon eklendikçe bu kubbeleşme hareketi görülmeyebilir. MD'nin daha nadir görülen diğer nedenleri dejeneratif kalsifikasyon, konjenital MD, sistemik lupus eritramatosus, romatoid artrit, karsinoid sendrom, mukopolisakkaridozlara bağlı gelişen mitral darlıklardır (1,3,4).

MD yıllarca asemptomatik kalabilir. Genellikle ilk semptom egzersiz dispnesidir. AF, gebelik, anemi, hipertiroidizm ve enfeksiyon asemptomatik hastaların semptomatik hale gelmesine sebep olabilirler. Bu hastaların prognozu hızla kötüye gidebilir ve acil müdahale gerekebilir. Tanısı genellikle fizik muayene, akciğer grafisi, elektrokardiyografi (EKG) ve ekokardiyografi ile konulur. Mitral kapak alanının (MKA) 1 cm²'den küçük olması ciddi MD anlamına gelir (5).

Günümüzde romatizmal MD'nin en geçerli tedavi yöntemi perkütan mitral balon valvüloplastidir (PMBV). Kapağın PMBV için uygunluğuna kapakların hareketliliği, kalınlığı, kalsifikasyonu ve kapak altı yapıların kalınlığının değerlendirildiği Wilkins Ekokardiyografi sınıflamasına göre karar verilir. Her biri için 1 ile 4 arası puanlamanın yapıldığı skorlamada 8 ve altındaki toplam puana sahip olan hastalarda işlemin komplikasyon riski düşük ve başarı şansı yüksektir. PMBV'nin endikasyonları ve kontraendikasyonları sırasıyla Tablo 2.1 ve Tablo 2.2'de özetlenmiştir.

Tablo 2.1: PMBV Endikasyonları (5)

Öneriler	Sınıf	Kanıt Düzeyi
Semptomatik ve kontraendikasyonu olmayan uygun kapak morfolojisine sahip, MKA'nın 1.5 cm ² 'nin altında olan hastalara PMBV önerilir.	I	A
Aseptomatik ve kontraendikasyonu olmayan uygun kapak morfolojisine sahip, MKA'nın 1.0 cm ² 'nin altında olan hastalara PMBV uygulanabilir.	IIa	C
Aseptomatik ve kontraendikasyonu olmayan uygun kapak morfolojisine sahip, MKA'nın 1.5 cm ² 'nin altında olan ve yeni AF gelişen hastalarda PMBV düşünülebilir.	IIb	C
Semptomatik ve MKA'nın 1.5 cm ² 'nin üstünde olan ancak egzersizle hemodinamik olarak ciddi MD gösterilen hastalarda PMBV düşünülebilir.	IIb	C
Ciddi semptomatik (NYHA III/IV) olan ve MKA'nın 1.5 cm ² 'nin altında olan, optimal olmayan kapak anatomisine sahip ancak cerrahi için yüksek riskli olan hastalarda PMBV düşünülebilir	IIb	C

MKA: Mitral kapak alanı, PMBV: Perkütan mitral balon valvüloplasti, AF: Atrial fibrilasyon, MD: Mitral darlığı, NYHA: New York Heart Association

Tablo 2.2. PMBV Kontraendikasyonları (5)

Sol atriyal trombus
Ciddi mitral yetersizliği
Şiddetli veya bikomissural kalsifikasyon
Komissural birleşme bulunmaması
Eşlik eden şiddetli aort kapak hastalığı veya şiddetli triküspit darlığı ve triküspit yetersizliğinin birarada bulunması
Başka nedenlerle açık kalp cerrahisi gereken durumlar

Mitral darlığının en sık görülen komplikasyonu AF'dir (6). AF'nin görülme sıklığı MD'nin ciddiyeti ve yaş ilerledikçe artar. AF, semptomların başlamasına ve kötüleşmesine neden olabileceği gibi sol atriyal trombus oluşumuna, dolayısıyla da sistemik embolilerin gelişmesine yol açabilir. MD olan hastalarda en önemli ölüm ve morbidite nedeni tromboembolik olaylardır (7). Bir otopsi serisinde MD ve AF'si olan hastaların %41'inde sistemik emboli görülmüştür (8). MD'de gelişen sistemik embolilerin nedeni sol atriyal trombuslardır. Sistemik emboliler çoğunlukla AF'li hastalarda görülmesine karşın sistemik emboli görülen MD hastalarının %20'si sinus ritmindedir. Bu durum MD olan hastalarda AF'den bağımsız olarak pıhtılaşma eğiliminin sağlıklı insanlara göre daha fazla olduğunu göstermektedir (9).

MD olan kronik ya da paroksizmal AF'li hastalarda varfarin ile antikoagülasyon gereklidir (10). Emboli öyküsü ya da sol atriyumda trombus olan MD'li hastalarda sınıf I kanıt düzeyi C endikasyonla antikoagülasyon önerilirken bunlar olmasa bile sol atriyumunu geniş - M-Mod çapı >50 mm ya da SA hacmi >60 ml/m² - veya TÖE'de sol atriyumda yoğun SEK görülenlerde sınıf IIa kanıt düzeyi C endikasyonla antikoagülasyon önerilir (11).

2.2. Spontan Eko Kontrast

SEK normalde ekokardiyografik olarak kontrastlanma göstermeyen kanın, kendiliğinden ekojenite kazanarak ekokardiyografide tipik yuvarlanma hareketi yapan dumana benzer bir şekilde görülmesidir. Bu görüntü sol ve sağ kalp boşluklarında, büyük venlerde ve arterlerde karşımıza çıkabilir (12).

Bu durum ilk olarak Feigenbaum tarafından 1976'da koroner arter hastalığı olanlarda M-mod ekokardiyografi yöntemi kullanılarak keşfedilmiştir (13). Sol atriyumdaki SEK bazı hastalarda TTE'de saptanabilmesine rağmen TÖE; SA ve SAA'nın değerlendirilmesinde daha duyarlı olması nedeniyle SEK'i göstermede daha üstündür (14).

Sol atriyumda SEK görülen durumlar sıklıkla MD, valvuler olmayan AF ve protez mitral kapaktır (15). Ek olarak sol atriyal genişlemenin eşlik ettiği sol ventrikül sistolik ve/veya diyastolik fonksiyon bozukluklarında, kardiyak transplantasyon sonrasında da görülebilmektedir (16). SEK herhangi bir kardiyak hastalığı olmayanlarda nadir olarak görülmektedir ki bu hastalar tanı konulmamış paroksizmal AF veya sol ventrikül diyastolik fonksiyon bozukluğu olan hastalar olduğu düşünülmektedir (16).

1980'lerin başında Siegel ve arkadaşları (17) in vitro olarak SEK'in oluşumu için eritrosit agregasyonu, yüksek fibrinojen miktarı ve düşük akım hızı durumlarının olması gerektiğini göstermiştir. Bununla birlikte SEK oluşumunda altta yatan patolojik mekanizmanın kanın durağanlaşması olduğu düşünülmektedir. Sol atriyumun hemodinamik durumunun değişmesi kanın durağanlaşmasındaki esas etkidir. Sol atriyum hemodinamiğini etkileyen faktörler sol atriyal genişleme, mitral gradiyent nedeniyle oluşan hız farkı ve SAA sistolik fonksiyonlarının azalmasıdır. PMBV yapılan hastalarda balon şişirildikten 3 saniye sonra sol atriyumda SEK'in artması ve balon indirildikten 4 saniye sonra kaybolması SEK'in sol atriyum hemodinamisine duyarlı dinamik bir olay olduğunu göstermektedir (18). Ancak yapılan çalışmalar SEK'in sadece sol atriyumdaki hemodinamik değişikliklere bağlı değil aynı zamanda kanın reolojik özellikleriyle de ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır (16). SEK ile koagülasyon sistemi ve eritrosit agregasyonu ile ilgili değişkenler olan sedimentasyon hızı, kan fibrinojen (19), protrombin fragman 1 ve 2, trombin-antitrombin III kompleksi, fibrinopeptid-A-B düzeyleri (20,21) arasında ilişki olduğu mevcut çalışmalardan elde edilen bilgilerdir.

İn vitro ve in vivo çalışmalar yoğun SEK'in, trombüs gelişimi sürecindeki kırmızı kan hücreleri ve fibinojenin oluşturduğu ağ zemininde gelişen bir geçiş evresi olduğunu göstermiştir (22,23). Yine 135 hasta üzerinde yapılan bir çalışma valvuler olmayan AF'li hastalardaki SEK miktarının venöz kan hematokrit ve fibrinojen miktarıyla doğru orantılı olduğu sonucuna ulaşmıştır (24).

SEK'in patofizyolojisinde inflamasyonun da önemli rol aldığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Özellikle CRP düzeylerinin sol atriyumda yoğun SEK'i olan hastalarda olmayanlara göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (25,26). Ancak SEK'in patofizyolojisi günümüzde hala tam olarak aydınlatılamamıştır.

SEK ile tromboembolik olaylar arasındaki ilişki ilk olarak Black ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (27,28). Sonrasında yapılan çalışmalarda da SEK'in AF ve MD'den bağımsız olarak sol atriyumda trombüs oluşumu ve embolizasyon için bağımsız bir risk faktörü olduğu ortaya konmuştur (29,30). SEK'in ilerde trombüs oluşumu ve inme gelişimi için de ön gördürücü olduğu bildirilmiştir (31).

SEK'i olan hastalarda uzun dönem takip sonrasında tromboembolik olaylar ve inmeler SEK olmayanlara göre daha sık görülmektedir (32). Bu nedenle bazı durumlarda yoğun SEK, antikoagülasyon tedavisi için bir endikasyon oluşturabilmektedir (33). SEK'in tromboembolik olaylarla istatistiksel olarak da gösterilmiş olan bu yakın ilişkisine rağmen elde edilen verilerin bunun bir sonuç mu, neden mi ya da bağımsız bir belirteç mi olduğu

konusunda yeterli bilgi vermez. SEK'in patofizyolojisinin aydınlatılması tromboemboli ile olan ilişkisinin açığa çıkarılmasında yol gösterici olabilir.

2.3. Sol Atriyum Morfolojisi ve Fonksiyonları

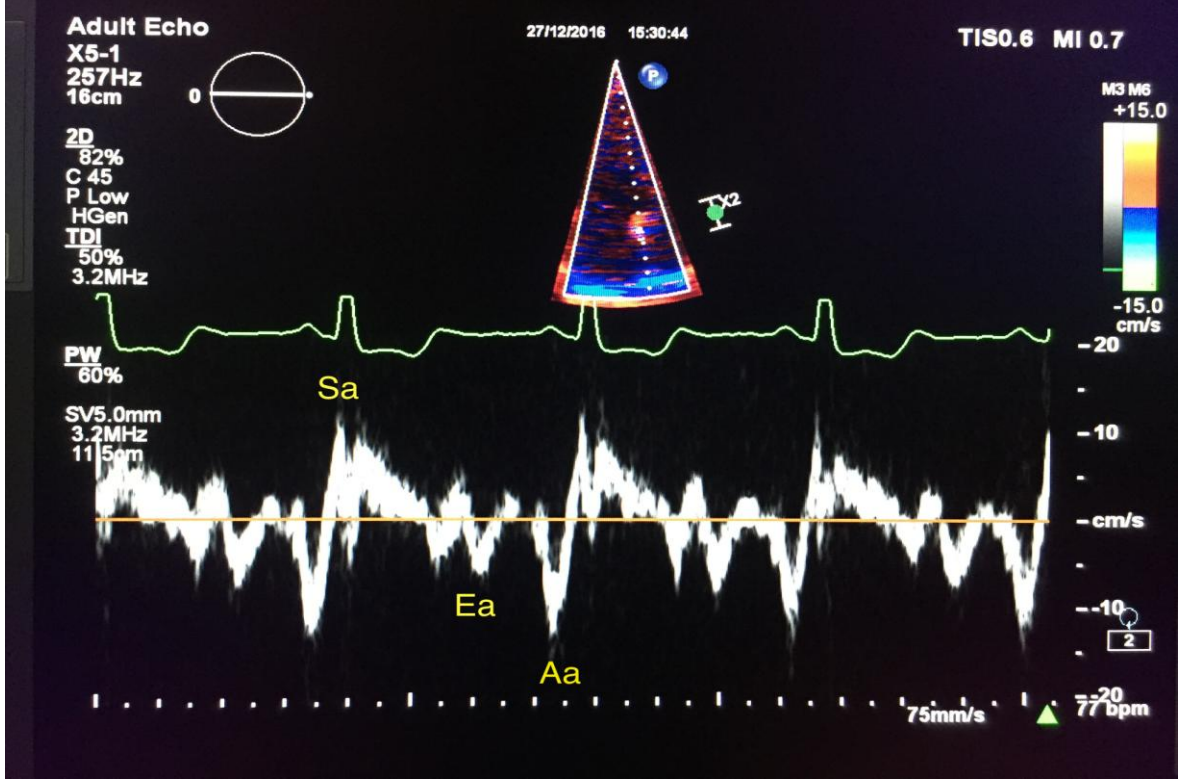
Sol atriyum TTE ve TÖE ile kolayca görüntülenebilmektedir. Sol atriyumdaki bazı morfolojik ve fonksiyonel değişikliklerle SEK yoğunluğu ve tromboembolik olaylar arasında ilişki olduğunu gösteren bazı çalışmalar yayınlanmıştır. Bu çalışmalar sol atriyum çap, alan, hacim artışlarının tromboembolik olaylar için önemli bir değişken olduğunu vurgulamaktadırlar (34,35). Birçok fizyopatolojik nedenlerle sol atriyum çapında artış olabilir. Bradikardi, sporcu kalbi, gebelik, ileri yaş gibi durumlar fizyolojik nedenler arasında sayılabilir. Patolojik nedenler Tablo 2.3'de verilmiştir. Sol atriyum çap artışı kalp yetmezliği ve SVO gibi hastalıkların güçlü bir ön gördürücüsüdür (36,37).

Tablo 2.3: Sol Atriyum Çapında Artış Yapan Patolojik Nedenler

Diyastolik kalp yetmezliği
Hipertirofik kardiyomiyopati
Restriktif kardiyomiyopati
Atriyal fibrilasyon
Mitral kapak darlığı/yetmezliği
Sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu
İnfiltratif hastalıklara sekonder kardiyomiyopatiler

Sol atriyum duvarlarının ortalama kasılma hızlarının ölçümü ve toplam atriyal ileti zamanı (TAİZ) sol atriyum fonksiyonları hakkında bize bilgi veren önemli DDE verileridir (38,39). Sol atriyum duvarlarının ortalama kasılma hızları TTE'da sol atriyumun dört boşluk ve iki boşluk görüntülenmesi sırasında atriyal septum, sol atriyum ön-arka ve dış duvarlarının ortalarından alınan pulse wave doku Doppler ölçümündeki ikinci diyastolik dalga (Aa dalgası) olarak tanımlanmaktadır ve bu dalga atriyal kontraksiyonu temsil eder (Şekil 2.1) (38). TAİZ ise; EKG'deki P dalgası ile sol atriyum lateral anulüsten DDE ile ölçülen pik A' dalgası arasındaki süredir. TAİZ'in AF için güçlü bir öngördürücü olduğu

yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (39). Aynı zamanda sol atriyum fibrozis yaygınlığı arttıkça TAİZ'in uzadığı bilinmektedir (40).



Aa: Atriyal kontraksiyon dalgası (sol atriyal duvar hızı)

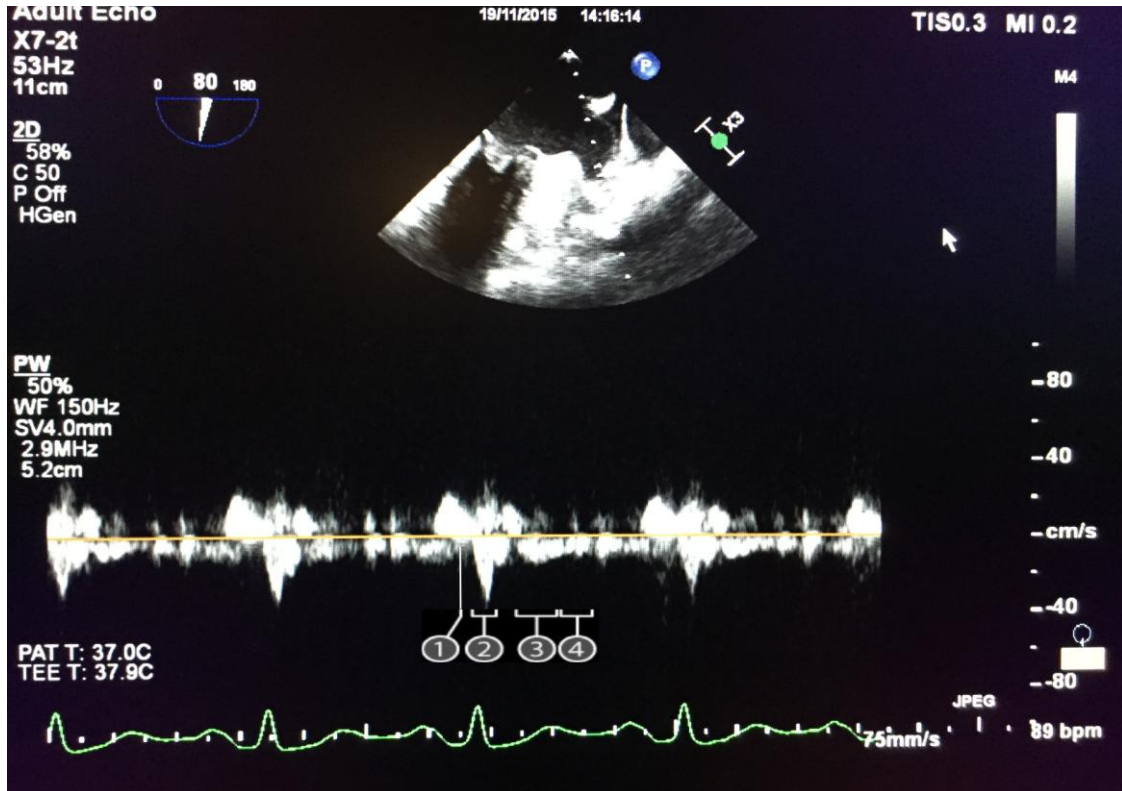
Şekil 2.1: Sol atriyum dış duvar ortasından alınan DDE görüntüsü

2.4. Sol Atriyal Appendiks Morfolojisi ve Fonksiyonları

Sol atriyal appendiks sol atriyovenriküler olukta uzanan, sol sirkümfleks arter ve sol üst pulmoner ven ile yakın komşuluğu olan SA'nın embriyolojik bir kalıntısıdır (41). SAA sadece bir embriyolojik kalıntı olmayıp bazı fonksiyonları vardır. Sol ventrikül sistolü sırasında sol atriyuma dolan kan için bir rezervuar görevi görmekteyken, diyastolün erken evresinde kanın pulmoner venlerden sol ventriküle iletimini sağlayan bir kanal görevi görmektedir (42). Ayrıca SAA'nın kontraksiyon yapabilme yeteneği atım volümüne katkı sağlayabilmektedir (43). SAA'nın endokrin fonksiyonu da vardır. Gerilime ve basınca duyarlı reseptörleri sayesinde kalp hızını ve atriyal natriuretik peptid salınımını düzenler (44).

Sol atriyal appendiks en iyi TÖE ile değerlendirilir. SAA'nın alanı, hacmi, trombüs içerip içermediği, var ise septalı yapısı, akım hızları TÖE ile kolayca ölçülebilir. SAA fraksiyonel alan değişimi, akım hızları ve DDE ile saptanan SAA duvar hızlarındaki değişimler SEK ve trombüs oluşumu ile ilişkili olup (45) bu durumun iskemik SVO gelişimiyle de alakalı olduğu gösterilmiştir (46).

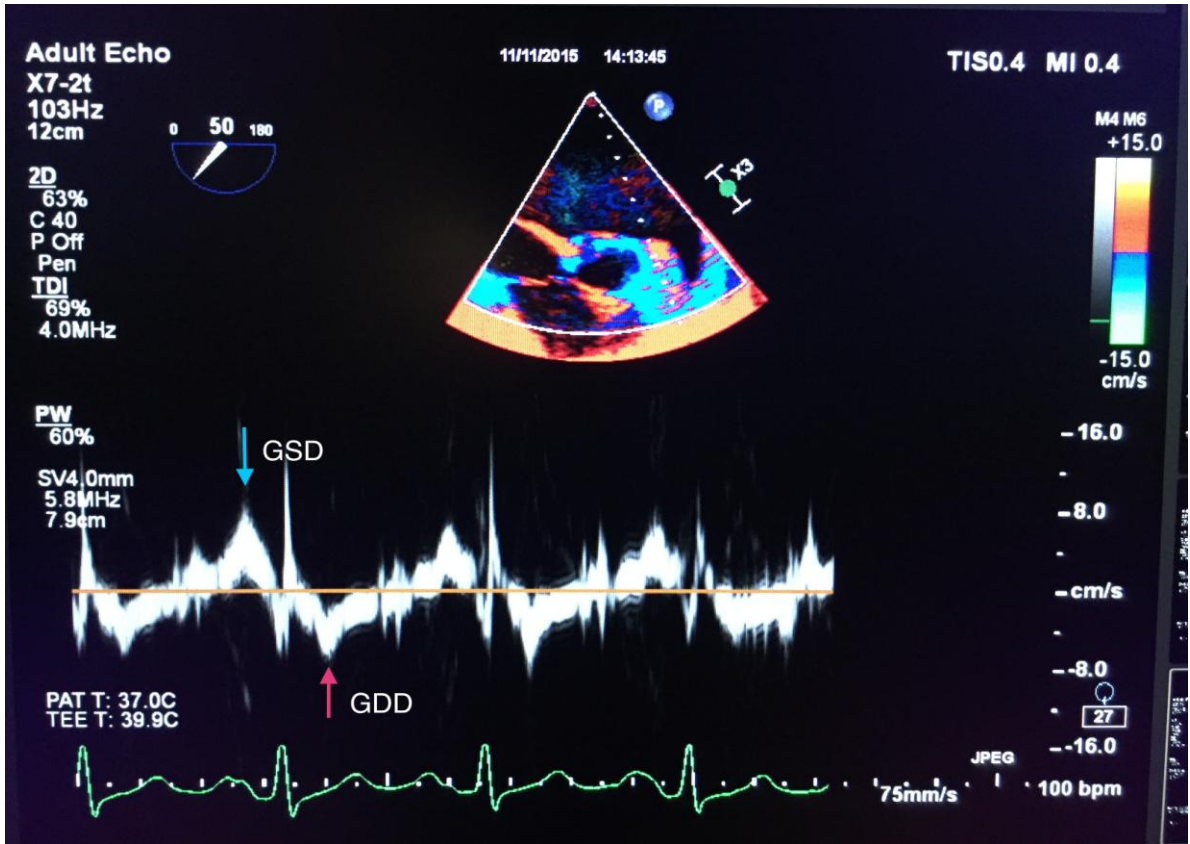
SAA'nın orta kısmına "pulse wave Doppler" yerleştirilerek elde edilen dalga örneği Şekil 2.1'de gösterilmiştir. Boşalma hızının normal değeri yaklaşık 60 cm/sn iken doluş hızının normal değeri yaklaşık 52 cm/sn'dir (47). Yaşla birlikte SAA pik akım hızlarında fizyolojik bir azalma görülmekle birlikte (Her 10 yılda 2-4 cm/sn) azalmış SAA pik akım hızı trombüs oluşumunda güçlü bağımsız ön gördürücülerden biridir (48). Ayrıca bir çalışma SAA akım hızının kardiyoversiyon başarısıyla ilişkili olduğunu göstermiştir. Boşalma hızının 31 cm/sn'in üzerinde saptanan hastalarda elektiriksel veya farmakolojik kardiyoversiyon başarı oranı artmaktadır (49).



1) Atriyal sistol sırasında gözlenen SAA'nın kontraksiyon ile boşalma hızı, 2) Erken sistol sırasında SAA'nın doluş hızı, 3) Sol ventrikül sistolünün geri kalan kısmında pasif doluş hızı, 4) Sol ventrikülün erken doluşu sırasında gözlenen SAA'nın erken boşalma hızı

Şekil 2.2: Sol atriyal appendiks akım hızları

SAA fraksiyone alan değişimi, SAA alanının en geniş ve en küçük olduğu görüntüler seçilerek (SAA diyastolik alan – SAA sistolik alan) / SAA diyastolik alan x 100 formülünden elde edilerek hesaplanmaktadır (50). Fraksiyonel alan değişimi azalan hastalarda SAA’da trombus görölme ihtimalinin arttığı bilinmektedir (50). DDE yöntemi ile ölçülen SAA duvar hızları da SAA’nın kasılma fonksiyonu ile ilgili bilgi edinilmesini sağlayan ve son yıllarda tromboembolik olayların öngörölmesinde önemli rol oynayan bir ekokardiyografik yöntemdir (51,52). SAA iç ve dış duvarına “pulse wave Doppler” yerleştirilerek elde edilen DDE hız örneği Şekil 2.2’de gösterilmiştir.



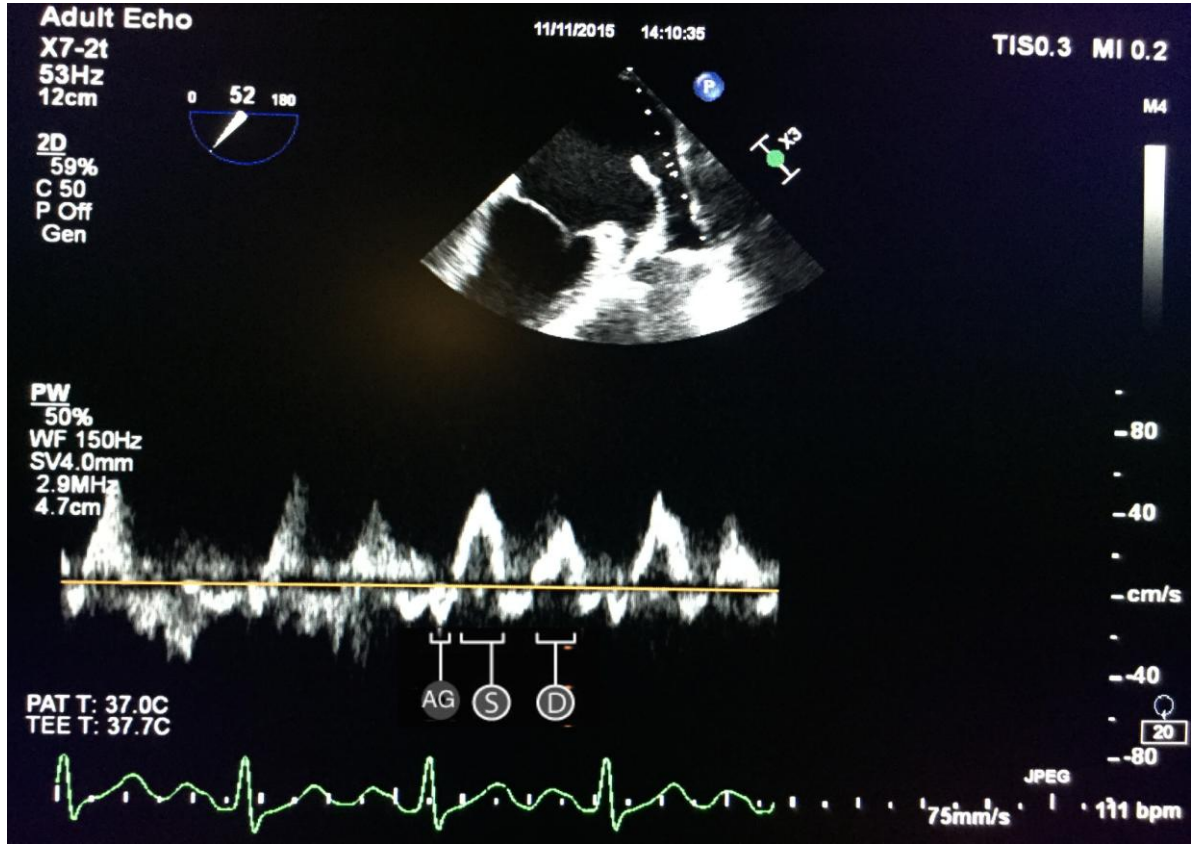
GSD: Geç sistolik dalga (P dalgasından sonra gelen pozitif dalga); GDD: Geç diyastolik dalga (QRS sonrası gözlenen negatif dalga)

Şekil 2.3: Sol atriyal appendiks duvarlarından elde edilde DDE hızları

2.5. Pulmoner Ven Akımları

Pulmoner venöz (PVe) akımlar normalde sistol ve diyastolde gerçekteşen ileri akım ve atriyumun kasılması esnasında oluşan geri akımdan oluşmaktadır (53). Pulmoner venöz akımlar pulsatildir ve sol atriyum basıncı, kompliyansı, kontraktilitesi, kalp ritmi ve sol

ventrikül kompliyansından etkilenir (54). PVe sistolik hız ile SEK arasında ilişki olduğu bilinmektedir (55). Pulmoner venöz akım örneği Şekil 2.3’de gösterilmiştir.



AG: Atrial geri dönüş, S: Sistolik hız, D: Diyastolik hız

Şekil 2.4: Pulmoner ven akımları

2.6. Kan Viskozitesi

Hemoreoloji, başta ateroskleroz olmak üzere kardiyovasküler hastalıkların patofizyolojisinde önemli bir rol oynar. Kanın damardaki akışını etkileyen birçok fizyolojik parametre (basınç, lümen çapı, damarların kompliyansı, periferik vasküler direnç) olmasına rağmen bunlardan en önemlisi kan viskozitesidir (56). Tam kan viskozitesinin 4 komponenti vardır. Bunlar plazma viskozitesi (PV), hematokrit, eritrositlerin şekil değiştirebilme ve agregasyon yeteneği, sıcaklıktır (57).

Plazma viskozitesi, plazma proteinleriyle kanın sıvı komponentinin karışımı ve modifikasyonuna bağlı bir parametredir (58). Proteinlerin molekül ağırlıkları ve yapıları, PV’yi etkileyen asıl özelliklerdir. Plazma viskozitesinin esas belirleyicileri IgM, α 2-makroglobulin ve fibrinojen gibi yüksek molekül ağırlıklı proteinlerdir (59). Normal değeri

37 °C’de yaş ve cinsiyetten bağımsız olarak 1,10 - 1,35 mPa-s (mili Pascal saniye)’dir (60). İleri yaşlarda PV hafifçe yükselirken, egzersizden ve gebelikten etkilenmez (61).

PV, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ile paralellik gösterir ancak hematokritten, kırmızı kan hücrelerinin agregasyonundan ve hemoglobinopatilerden etkilenmez. PV’de meydana gelen bir değişiklikten ancak 24-48 saat sonra bu değişiklik ESH’da saptanabilir. Akut faz reaktanı olan proteinlerin artışına neden olan birçok klinik durum (travma, akut enfeksiyonlar, kronik inflamasyon, konnektif doku hastalıkları, kanser, yanık vb.) PV’de artışa sebep olabilir (61). Ayrıca obezite, hipertansiyon, diyabet, kronik kalp yetmezliği ve sigara içiciliği PV’nin yüksek olduğu diğer durumlardır (62,63,64,65,66).

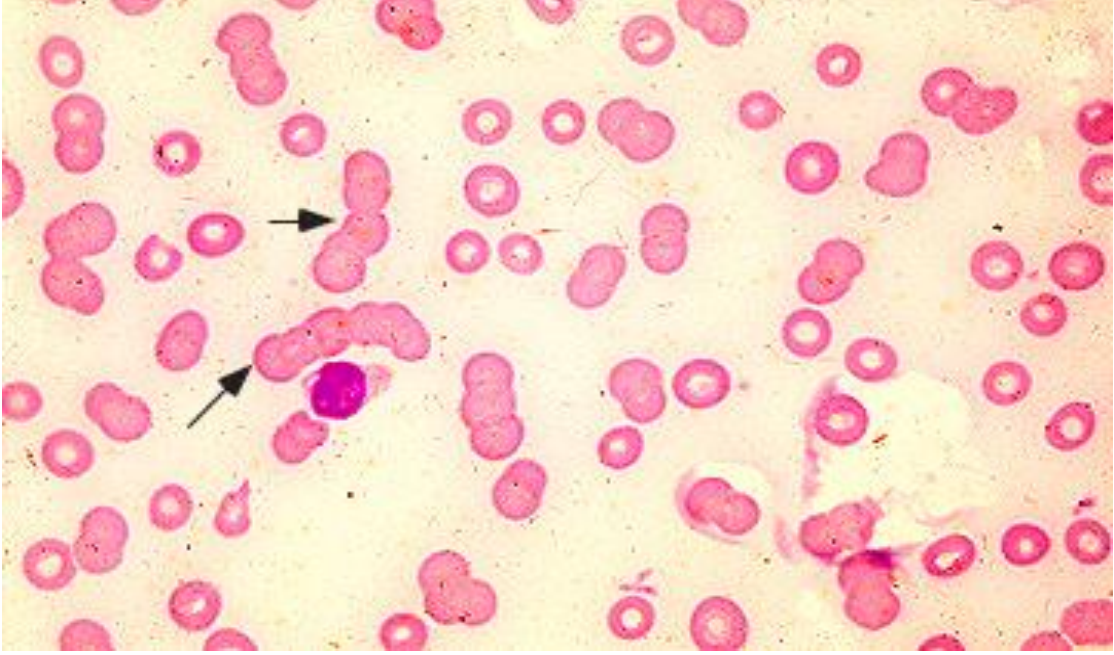
Yüksek viskozite değerleri vasküler olaylar için bir risk faktörüdür (67). Yapılan çalışmalarda koroner arter hastalığı, periferik arter hastalığı ve inme öyküsü olanlarda tam kan viskozitesinin yüksek olduğu gösterilmiştir (68,56,69). PV yüksekliği iskemik kalp hastalığında kötü prognoz göstergesi olarak saptanmıştır (70,71). SEK’in trombus oluşumunun öncülü ve aşırı pıhtılaşmaya eğilimin göstergesi olması, araştırmacıları SEK ile kan viskozitesi arasında bir ilişki olup olmadığı konusunda çalışmalara yöneltmiştir. Nitekim bu ilişki 1994’de 50 SVO hastasıyla yapılan bir çalışmada ortaya konulmuştur (72).

2.7. Periferik Yayma

Otomatik kan sayımı ve periferik yayma (PY) ile koagülasyon bozuklukları dışındaki neredeyse tüm kan hastalıklarına tanı koymak mümkündür. May-Grünwald Giemsa ile boyanan preparatlar incelenirken belirli bir sırayla incelenir. Eritrosit ve lökositlerin dağılımı kontrol edildikten sonra trombositler gözden geçirilir. Genel taramadan sonra eritrosit morfolojisinin inceleneceği alan seçilir. Daha sonrasında ise en az 100-200 hücre sayılarak lökosit formülü yapılır (73). PY kemik iliğinin fonksiyonları ile ilgili önemli bilgiler sağlar. Eritrositlerin şekilleri, dağılımları, içerikleri, yoğunlukları, büyüklükleri periferik yaymada değerlendirilen ve bazı hastalıklarda tanıya yönlendirmede kullanılan verilerdir.

Eritrositlerin tek sıra halinde madeni para dizisi şeklinde istiflenmiş gibi görünmesine rulo formasyonu denir. Rulo formasyonunun PY’de nasıl görüldüğüne ait örnek Şekil 2.4’de gösterilmiştir. Rulo formasyonu multiple myelom, monoklonal ya da poliklonal gamopatiler, herhangi bir nedene bağlı fibrinojen ve toplam protein miktarındaki artışlarda görülür (74). Sol atriyal SEK oluşumunda bu protein

komponentlerinin lokal olarak artışıyla birlikte kanın durağanlaşmasının etkili olduğu ve rulo formasyonunun SEK'in açıklayıcı bir mekanizması olduğu düşünülmektedir (75).



Şekil 2.5: Periferik yaymada eritrositlerin rulo formasyonu şeklinde görünümü

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Başkent Üniversitesi Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi Kardiyoloji Bölümü'nde perkütan mitral valvüloplasti yapılması planlanan mitral darlıklı 48 hasta Ocak 2013-Aralık 2015 tarihleri arasında çalışmaya alınmıştır. Çalışma için Başkent Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan KA16/155 numara sayılı etik kurul onayı alınmıştır.

Ekokardiyografi ile orta-ciddi MD - MKA<1.5 cm²ve/veya ortalama gradiyenti >10 mmHg - tanısı konulan, son bir aydır SVO geçirmemiş olan, SAA'de trombus saptanmayan ve perkütan mitral valvüloplasti işlemi planlanan hastalar çalışmaya dahil edildi.

3.1. Çalışmaya Dahil Edilen Hastalara Sırasıyla Uygulanan İşlemler

- Yaş, cinsiyet, kilogram, boy, vücut yüzey alanı gibi temel klinik özellikler kayıt edildi.
- Hastanın öz geçmişi sorgulandı
 - Serebrovasküler olay
 - Geçici iskemik atak
 - Hipertansiyon
 - Diyabetes mellitus
 - Hiperlipidemi
 - Koroner arter hastalığı (KAH)
 - Ailede KAH öyküsü
 - Sigara içiciliği
 - Atrial Fibrilasyon
- MD ve AF semptomları açısından tam bir sorgulama yapıldı.
 - Dispne
 - Ortopne
 - Efor Kapasitesi (NYHA Sınıf I-II-III-IV)
 - Çarpıntı
 - Senkop
 - Hemoptizi

- Kullanılan ilaçlar kayıt edildi.
- Hastaların sistemik fizik muayeneleri yapılarak kayıt edildi.
- Açlık venöz kan örnekleri alınarak biyokimyasal parametreleri -tam kan sayımı, lipid düzeyleri, böbrek işlev testleri, karaciğer işlev testleri, tiroid işlev testi- çalışıldı.
- On iki kanallı EKG çekildi.
- Hastalara PMBV öncesi TTE ve TÖE yapıldı.
- PMBV işlemi sırasında aortadan ve sol atriyumdan kan örnekleri alındı.

3.2. Ekokardiyografi

Çalışmaya alınan her hastanın işlemden önce TTE ve TÖE'si yapılarak sol ventrikül mekanik işlevleri, mitral kapak yapısı ve fonksiyonları, sol atriyum ve sol atriyal appendiks morfolojisi ve fonksiyonları, pulmoner ven akımları değerlendirildi. Her katılımcıya Avrupa Ekokardiyografi Cemiyetinin kılavuzunda yer alan standart görüntüler ve tekniklere uyularak ekokardiyografi yapıldı (76).

TTE inceleme en az 15 dakika dinlenme sonrasında, sol lateral pozisyonda (2-boyutlu, M-mod, renkli Doppler ekokardiyografi) Philips Epiq 7C cihazı ve X5-1 (1-5 MHz) prob veya GE Vivid 7 cihazı ve 3S (1.5-3.6 MHz) probu kullanılarak parasternal ve apikal pencerelerden yapıldı. MKA parasternal kısa aksan planimetrik yöntemle ve mitral kapak akımından elde edilen basınç yarılanma zamanı üzerinden hesaplandı. Mitral kapak basınç farkı Doppler akım yöntemiyle ölçülen basınç farklarının ortalaması alınarak hesaplandı. Sol atriyum çapları ve alanları, sağ kalp boşluklarının çapları, sol atriyum duvar hızları, izovolemik gevşeme zamanı (İVGZ), mitral E dalgası deselerasyon zamanı (MDZ), TAİZ, sol ventrikül atım oranı (SVAO), mitral anulüs septal ve lateral duvar DDE değerleri ölçüldü.

TTE bittikten sonra bir gece açlıktan emin olunarak TÖE uygulandı. Hastanın boğazına topikal %10'luk lidokain sprey ile lokal anestezi yapıldı. Hastaya iv midazolam (2-6 mg) ile sedasyon uygulandıktan sonra Philips Epiq 7C cihazı ve X7-2t (2-7 MHz) probu veya GE Vivid 7 cihazı ve 6 T (2.9-7 MHz) probu ile TÖE yapıldı. Kalp boşluklarının ve kapaklarının standart görüntüleri alındıktan sonra sol atriyum ve sol atriyal appendiks SEK ve trombüs açısından ayrıntılı incelendi. SEK ciddiyeti; yoğunluk, hareketlilik, lokalizasyon açısından 0'dan 4'e kadar hastanın diğer veri ve sonuçlarından haberi olmayan bağımsız iki gözlemci tarafından aşağıdaki kriterler doğrultusunda derecelendirildi (Tablo 3.1) (77). SAA alanı, duvar hızları, akımları, PVe akımları

kaydedildi. SAA alanı hesaplanırken limbüs ile aorta arasında çizilen çizginin altı SAA olarak kabul edildi. SAA akım hızları SAA ağzının 2 mm altından; duvar hızları ise iç ve dış duvarın orta bölümlerinden ölçüldü. PVE akımları, pulse Doppler kursoru sol üst pulmoner venin sol atriyum orifisinden 5-10 mm içeri yerleştirilerek elde edildi.

Tablo 3.1: SEK'in Tanımlaması ve Derecelendirilmesi

SEK derecesi	TANIMLAMA
0	SEK yok
1	Hafif (SAA'de veya seyrek olarak sol atriyum içinde yerleşmiş minimal ekojenite. Kardiyak siklus esnasında geçici olarak görülür; "gain" ayarı ile görülüp kaybolabilir.)
2	Hafif-Orta (Birinci dereceyle aynı dağılımda fakat daha yoğundur. "Gain" ayarını arttırmadan tesbit edilebilir.)
3	Orta (SAA yoğun kıvrımlar ve dalgalanmalar yapar, sol atriyumda daha az yoğunluktadır. Kardiyak siklus boyunca yoğunluğu değişmekle birlikte devamlı görülür.)
4	Ciddi (SAA yoğun ekodens görünür ve çok yavaş kıvrım yapar, genellikle sol atriyumda da aynı yoğunluktadır)

SEK: Spontan eko kontrastı, SAA: Sol atriyal appendiks

3.3. Kan Örneklerinin Alınması

Varfarin kullanan hastaların PMBV'den 3 gün önce varfarin tedavisi kesildi ve işlem günü INR < 1.3 olanlar işleme alındı. PMBV sırasında femoral ven ve arterden damar kılıfları yerleştirildi. Önce 15 ml kan pigtail kateter yardımı ile inen aortadan alındı. Septostomi sonrası sol atriyumdan 15 ml kan alındı ve sonrasında hastalara farksiyone olmamış heparin yapıldı. Her birinden alınan kan örnekleri 2'şer adet mor kapaklı 13 x 75'lik 2 ml BD Vacutainer cam K3EDTA tüpe konuldu. Alınan bu kan örneklerinde tam kan viskozitesi ve plazma viskozitesi çalışıldı. Kan ve plazma viskozitesi 37 °C'de Brookfield rotasyonel mekanik viskozimetre cihazında (DV II+Pro, Brookfield Engineering Labs, MA, USA) değerlendirildi. EDTA'lı tüplerden alınan kanlardan periferik kan yayması yapıldı. Periferik yaymalar May-Grünwald Giemsa boyası ile boyandıktan sonra hastaların kliniğinden haberi olmayan bir hematoloji uzmanı tarafından

değerlendirildi. Eritrositlerin şekilleri, rulo formasyonu, trombosit kümeleri açısından farklılıklar not edildi.

3.4. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler için, SPSS 17 for Windows (Statistical Program for the Social Services Inc, Chicago, IL, USA) programı kullanıldı. Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma olarak ifade edildi. Değişkenlerin normal dağılıma uygun olup olmadığı Kolmogorov Smirnow testiyle değerlendirildi. Sürekli değişkenler Bağımsız Örneklem T testi ile karşılaştırıldı. Normal dağılıma uygun olmayan verilerde iki bağımlı grubu karşılaştırmak için parametrik olmayan testlerden Wilcoxon-Signed Rank, bağımlı olmayan iki grubu karşılaştırmak için ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Sürekli olmayan değişkenler ise Ki- Kare testi ile değerlendirildi. $P < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan toplam 48 hastanın yaş ortalamaları $44,88 \pm 14,09$, vücut kitle indeksi ortalamaları $28,53 \pm 6,45$ 'di. Çalışmaya dahil edilen hastaların çoğunluğunu kadınlar oluşturmaktaydı (%85,4). Hastaların genel klinik ve demografik özellikleri Tablo 4.1'de özetlenmektedir.

Tablo 4.1: Klinik ve Demografik Veriler

Klinik ve Demografik Veriler	Ortalama (Aralık)	Sayı (Yüzde %)
Yaş (yıl)	$44,88 \pm 14,09$ (19 - 76)	
VKİ (kg/ m ²)	$28,53 \pm 6,45$ (17,4 - 44,4)	
Kadın		41 (85,4)
Erkek		7 (14,6)
Hipertansiyon		10 (20,8)
Koroner Arter Hastalığı		1 (2,1)
Diyabet		5 (10,4)
Hiperlipidemi		3 (6,3)
SVO/GİA		7 (14,6)
Sigara		18 (37,5)
Ailede KAH		13 (27,1)
Atriyal Fibrilasyon		16 (33,3)
PAF		5 (10,4)
Sinüs Ritmi		32 (66,7)

VKİ: Vücut kitle indeksi, SVO: Serebrovasküler olay, GİA: Geçici iskemik atak, KAH: Koroner arter hastalığı, PAF: Paroksizmal atriyal fibrilasyon

Bulguların istatistiksel analizlerinin bir kısmı hastalar iki gruba ayrılarak değerlendirildi. SEK derecesi 0-1-2 olan hastalar "hafif-orta SEK" grubuna; 3-4 olanlar "ciddi SEK" grubuna dahil edildi. Hastaların 25'inde (%52) hafif-orta derece SEK, 23'ünde (%48) ciddi SEK saptandı. Ciddi SEK'i olan hastaların yaş ortalamaları ($p<0,001$) ve VKİ ortalamaları ($p=0,002$) hafif-orta SEK'i olanlara göre anlamlı olarak yüksek bulundu. SEK yoğunluğunda cinsiyetler arası fark saptanmadı ($p=0,47$).

SVO veya geçici iskemik atak (GİA) öyküsü olanlarda, olmayanlara göre sol atriyumda SEK daha yoğun görünse de bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,075$). Hastaların sigara içme durumuna göre SEK yoğunluğu değerlendirildiğinde iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,258$). AF'si olan hastalarda sol atriyumda SEK anlamlı olarak daha yoğun saptandı ($p=0,001$). Sinüs ritmindeki 32 hastanın 5'inin (%16) bilinen paroksizmal atriyal fibrilasyon (PAF) öyküsü vardı. PAF öyküsü ile SEK

yoğunluğu arasında herhangi bir ilişki bulunmadı ($p=0,568$). Betablokör ve diüretikler dışında en az bir adet farklı bir sınıf antihipertansif ilaç kullanan hastalar hipertansiyon (HT) hastası olarak kabul edildi. HT'si olan hastalarda sol atriyumda SEK derecesi anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p=0,040$).

Hastaların kullandıkları kardiyak ilaçların dağılımları Tablo 4.2'de verilmiştir. Varfarin alan hastalarda sol atriyumdaki SEK derecesi daha yoğun saptanmıştır ($p=0.003$). Diğer ilaçların kullanım dağılımıyla SEK yoğunluğu arasında herhangi bir ilişki saptanmadı.

Tablo 4.2: İlaçların Kullanım Dağılımı

İlaçlar	Sayı (Yüzde %)
Aspirin	26 (54,2)
Varfarin	16 (33,3)
Beta Blokör	36 (75)
Kalsiyum Kanal Blokörü	5 (10,4)
ADE İnhibitörü	2 (4,2)
Anjiyotensin Reseptör Blokörleri	3 (6,3)
Diüretik	30 (62,5)
Digoxin	4 (8,3)

ADE: Anjiyotensin dönüştürücü enzim

Hastaların iki boyutlu TTE ve Doppler verileri Tablo 4.3'de özetlenmiştir. Bu veriler incelendiğinde sol atriyum, sağ atriyum, sağ ventrikül çapları ve sol atriyum boyu ile SEK ciddiyeti arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı. Yine yapılan analizler sonucunda sol ventrikül sistol sonu hacim artışı ve sol ventrikül atım oranında azalma ile SEK arasında anlamlı bir ilişki saptandı. Sol ventrikül atım oranı hafif-orta SEK olan grupta ortalama 61 ± 6 hesaplanırken ciddi SEK olan grupta 56 ± 8 olarak hesaplandı ($p=0,024$). Ciddi SEK saptanan hastaların iki ve dört boşluk pencerelerden alınan ve bir kardiyak siklusun farklı evrelerinde ölçülen sol atriyum alan ölçümleri diğer gruba göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı.

Tablo 4.3: Transtorasik Ekokardiyografi ve Doppler Verileri

	Hafif-Orta SEK (0 - 1- 2)	Ciddi SEK (3-4)	p değeri
Sol atriyum (cm)	4,74 ± 0,52	5,35 ± 0,71	0,001*
Sağ atriyum (cm)	3,18 ± 0,44	4,01 ± 0,63	< 0,001*
Sağ ventrikül (cm)	2,60 ± 0,38	3,05 ± 0,56	0,002*
Sol atriyum boyu (cm)	6,73 ± 0,76	7,52 ± 1,24	0,010*
DSH (ml)	82 ± 24	87 ± 18	0,430
SSH (ml)	32 ± 12	39 ± 12	0,037*
Sol Ventrikül Atım Oranı (%)	61 ± 6	56 ± 8	0,024*
SA sistol sonu alanı (4 boşluk) (cm ²)	28,9 ± 5,9	37,3 ± 10	0,001*
SA diyastol sonu alanı (4 boşluk) (cm ²)	25,7 ± 6,6	33,8 ± 10	0,002*
SA sistol sonu alanı (2 boşluk) (cm ²)	25,9 ± 5,5	34,9 ± 9,5	< 0,001*
SA diyastol sonu alanı (2 boşluk) (cm ²)	22,7 ± 6,1	31,7 ± 9,1	< 0,001*
MDZ (msn)	561 ± 195	560 ± 171	0,980
İVGZ (msn)	71 ± 20	80 ± 17	0,094
Mitral E (cm/sn)	225 ± 43	226 ± 39	0,940
Mitral Ortalama Basınç Farkı (mmHG)	13,6 ± 4,1	11,9 ± 3,9	0,059
Mitral Kapak Alanı (cm ²)	1,10 ± 0,20	1,13 ± 0,21	0,580
Wilkins Skoru	7,4 ± 0,7	7,6 ± 1,1	0,443
Mitral anülüs ortalama E'	6,7 ± 2,5	6,9 ± 1,9	0,686
Mitral anülüs septal A'	6,7 ± 2	6,1 ± 1,8	0,518
Mitral anülüs septal S'	8,2 ± 1,5	7,6 ± 2,1	0,221
Mitral anülüs dış A'	8,6 ± 2,8	6,6 ± 2	0,076
Mitral anülüs dış S'	8,7 ± 1,2	7,9 ± 2,3	0,153

DSH: Diyastol sonu hacim, SSH: Sistol sonu hacim, SA: Sol atriyum, MDZ: Mitral E dalgası deselerasyon zamanı, İVGZ: İzovolemik gevşeme zamanı, E: Erken diyastolik mitral akım hızı, E': Erken diyastolik mitral anülüs hızı, A': Geç diyastolik mitral anülüs hızı, S': Sistolik mitral anülüs hızı, *: p<0,05

Sinüs ritmindeki 32 hasta SEK yoğunluğuna göre iki gruba ayrıldıktan sonra bu gruplar arasında sol atriyum fonksiyonları açısından bir farklılık olup olmadığının araştırılması amaçlı sol atriyum ortalama duvar hızları ve TAİZ analiz edildi. Elde edilen veriler Tablo 4.4'de özetlenmiştir. SEK ciddiyetinde artış ile TAİZ arasında pozitif yönlü (r = 363, p=0,044), SA ön duvar ortalama hızı ile negatif yönlü (r =-357, p=0,045) bir korelasyon bulunmasına rağmen SEK ciddiyeti iki gruba ayrılarak yapılan analizde bu iki parametre açısından anlamlı bir fark saptanmadı. TTE'den elde edilen diğer ekokardiyografi ve Doppler parametreleri ile SEK derecesi arasında bir ilişki saptanmadı.

Tablo 4.4: Sinüs Ritmindeki Hastaların Sol Atriyum Duvar Hızları ve Toplam Atriyal İleti Zamanının SEK Ciddiyetine Göre Dağılımı

	Hafif-Orta SEK (0 - 1- 2)	Ciddi SEK (3-4)	p değeri
İAS ortalama hızı (cm/sn)	9,8 ± 4,8	8,0 ± 3,1	0,367
SA dış duvar ortalama hızı (cm/sn)	10,3 ± 3,5	8,4 ± 3,9	0,322
SA ön duvar ortalama hızı (cm/sn)	10,3 ± 4	7,4 ± 2,8	0,085
SA alt duvar ortalama hızı (cm/sn)	9,7 ± 2,7	8,8 ± 3,2	0,461
TAİZ (msn)	132 ± 30	149 ± 12	0,200

İAS: İnteratriyal septum, SA: sol atriyum, TAİZ: toplam atriyal ileti zamanı, *: p<0,05

SAA morfolojisi ve fonksiyonlarını, sol üst PVe akımını değerlendiren TÖE bulguları ayrıntılı olarak incelendi (Tablo 4.5). Ciddi SEK olan hastalarda SAA doluş ve boşalma hızları diğer gruba göre anlamlı olarak düşük saptandı. SAA iç ve dış duvar doku Doppler hızları iki grup arasında tek tek karşılaştırıldığında dört parametrede de ciddi SEK grubunda azalma olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı sonuç SAA dış duvar sistolik hızında elde edildi (p=0.002). SAA en büyük ve en küçük alanları iki grup arasında karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunamadı. Ancak fraksiyonel alan değişimi yoğun SEK olan grupta % 21,3 ± 8,8 saptandı ve bu diğer grupla (% 30,6 ± 10,2) karşılaştırıldığında anlamlı olarak düşüktü (p=0,001).

Pulmoner ven akım hızları arasında bir fark olup olmadığı incelendiğinde pulmoner ven sistolik, diyastolik ve atriyal geri dönüş hızlarının hepsi yoğun SEK grubunda daha düşük saptanmıştır. Ancak anlamlı fark PVe sistolik hızda bulunmuştur (p=0,022).

Tablo 4.5: Sol Atriyal Appendiks ve Pulmoner Ven Transözefageal Ekokardiyografi Verileri

	Hafif-Orta SEK (0 - 1- 2)	Ciddi SEK (3-4)	p değeri
SAA doluş hızı (cm/sn)	38,7 ± 13,4	26,9 ± 8,3	0,001*
SAA boşalma hızı (cm/sn)	36,6 ± 13,6	25,7 ± 9,1	0,002*
SAADD geç sistolik hız (cm/sn)	7,2 ± 2,4	5,3 ± 1,5	0,002*
SAADD geç diyastolik hızı (cm/sn)	7,0 ± 3,7	6,0 ± 1,7	0,243
SAAİD geç sistolik hızı (cm/sn)	7,7 ± 2,9	6,4 ± 1,7	0,055
SAAİD geç diyastolik hızı (cm/sn)	7,2 ± 3,0	6,9 ± 2,3	0,288
SAA en geniş alan (cm ²)	5,27 ± 1,30	5,16 ± 1,41	0,770
SAA en küçük alan (cm ²)	3,70 ± 1,21	4,05 ± 1,18	0,316
SAA fraksiyonel alan değışimi (%)	30,6 ± 10,2	21,3 ± 8,8	0,001*
PVe sistolik hız (cm/sn)	51,1 ± 16,0	40,6 ± 14,7	0,022*
PVe diyastolik hız (cm/sn)	38,1 ± 12,3	33,4 ± 13,2	0,209
PVe atriyal dönüş hızı (cm/sn)	32,2 ± 12,4	28,2 ± 8,6	0,202

SAA: Sol atriyal appendiks, SAADD: Sol atriyal appendiks dış duvar, SAAİD: Sol atriyal appendiks iç duvar, PVe: Pulmoner ven, *: p<0,05

Sol atriyum ve aortadan alınan kan örneklerinden elde edilen viskozite sonuçları Tablo 4.6’da özetlenmiştir. Hastaların SEK miktarlarındaki artış ile sol atriyum PV ve aort PV arasında pozitif yönlü bir korelasyon saptandı (r =297, p=0,040 ; r =291, p=0,045). Hastalar iki gruba ayrılarak sonuçlar değerlendirildiği zaman ciddi SEK grubunda sol atriyum ve aorttan alınan tam kan ve plazma viskozite değerlerinin hepsi daha yüksek saptandı. Ancak anlamlı fark sol atriyum PV’de elde edildi (p=0.037).

Tablo 4.6: Sol Atriyum ve Aortadan Alınan Kanların Viskozite Sonuçları

	Hafif-Orta SEK (0 - 1- 2)	Ciddi SEK (3-4)	p değeri
Sol atriyum TKV (mPa-s)	4,10 ± 0,69	4,20 ± 0,51	0,552
Sol atriyum PV (mPa-s)	1,69 ± 0,22	1,86 ± 0,33	0,037*
Aort TKV (mPa-s)	3,94 ± 0,62	4,07 ± 0,48	0,470
Aort PV (mPa-s)	1,55 ± 0,26	1,69 ± 0,24	0,059

TKV: Tam kan viskozitesi, PV: Plazma viskozitesi, *: p<0,05

Hastaların sol atriyumlarından elde edilen PV değerleri, aorttan elde edilen PV değerleri ile karşılaştırıldı. Aort ve sol atriyum PV değerlerini hastaların sol atriyum SEK ciddiyetlerine ve ritimlerine göre karşılaştırması Tablo 4.7’de verilmiştir. SEK ve ritimden

bağımsız olarak tüm hastalar değerlendirildiğinde sol atriyum PV değerleri aort PV'ye göre daha yüksek saptandı (p=0,001). Hastalar SEK yoğunluğuna göre iki gruba ayrıldıktan sonra sol atriyum ve aort kan verileri karşılaştırıldığında iki grupta da sol atriyum PV lehine olan anlamlı yükseklik görülmüştür (ciddi SEK (p=0,025); hafif-orta SEK (p=0,022)).

Viskoziteler hastaların ritimlerine göre gruplandırılarak incelendiğinde AF'si olan hastaların sol atriyum ve aort PV değerleri arasında herhangi bir fark saptanmazken sinus ritminde olan hastalarda SEK ciddiyetinden bağımsız olarak sol atriyum PV anlamlı bir şekilde daha yüksek saptandı (p=0,005). Sol atriyum TKV ile aort TKV arasında ise alt grup analizleri dahil anlamlı bir fark saptanmadı.

Tablo 4.7: Aort ve Sol Atriyum PV Değerlerinin Hastaların Sol Atriyum SEK Ciddiyetlerine ve Ritimlerine Göre Karşılaştırması

		Sol atriyum PV (mPa-s)	Aort PV (mPa-s)	p değeri
Tüm Hastalar (n=48)		1,77 ± 0,29	1,62 ± 0,26	0,001*
SEK Ciddiyeti	Ciddi (n=23)	1,86 ± 0,33	1,69 ± 0,24	0,025*
	Hafif-Orta (n=25)	1,69 ± 0,22	1,55 ± 0,26	0,022*
Ritim	AF (n=16)	1,89 ± 0,36	1,74 ± 0,25	0,106
	SR (n=32)	1,71 ± 0,23	1,56 ± 0,24	0,005*

TKV: Tam kan viskozitesi, PV: Plazma viskozitesi, SEK: Spontan eko kontrastı, AF: Atriyal fibrilasyon, SR: Sinüs ritmi, *: p<0,05

Aort ve sol atriyum kanlarından yapılan periferik yaymalardaki rulo formasyon varlığı incelendi. İki grup arasında rulo formasyonu varlığı açısından anlamlı bir fark elde edilmedi.

Yapılan çoklu doğrusal regresyon analizi sonrası SEK derecesi ile en güçlü ilişki AF (B=0,866, p=0,011), sol atriyum PV (B=1,004, p=0,013) ve sol atriyum çapı (B=0,397, p=0,030) arasında bulunmuştur. Sinus ritmindeki hastalar incelendiği zaman SEK derecesi ile en kuvvetli ilişki sol atriyum çapı (B=0,912, p<0,001), sol atriyum PV (B=1,790, p=0,001) ve VKİ (B=0,045, p=0,048) arasında bulunmuştur.

5. TARTIŞMA

Mitral darlığı gelişmekte olan ÷lkelerde hala önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. MD esas olarak kardiyak bir problemdir ve hastada kapak fonksiyonunun bozulmasına bağlı şikayetlere neden olur. Ancak MD'nin kardiyak olmayan sistemik etkileri de önemli sağlık sorunları oluşturmaktadır. Sistemik tromboemboliler ve SVO bunların başında gelmektedir. AF'nin MD olan hastalarda sık g÷r÷lmesi bu durumun bir açıklaması olabilir. Ancak yapılan çalışmalar AF'den bağımsız olarak MD'li hastalarda tromboza eğilimin arttığını ve SVO'nun MD olmayanlara kıyasla daha sık g÷r÷ldüğünü göstermiştir (28). Sol atriyum yoğun SEK miktarı ile SVO ve SAA'de tromb÷s oluşumu arasında ilişkiyi gösteren çalışmalar bu klinik sonucun nedenlerinden birinin SEK olduğuna işaret etmektedir (78). SEK ile sol atriya ek olarak SAA'nın çap ve fonksiyonları arasındaki ilişkiyi ortaya koyan birçok çalışma bulunmaktadır (79). Yine çeşitli biyobelirteçler ile SEK arasında bir bağlantı olup olmadığını araştırmaya yönelik bazı çalışmalar bulunmaktadır (80). Ancak yapılan birçok çalışmaya rağmen SEK'in nedeni tam olarak ortaya konulamamıştır. Bizim çalışmamızda SEK'in etiyolojisini ağıklamaya yönelik sol atriyum ve aorttan alınan kan viskoziteleri ile periferik yaymalar, SAA ve sol atriyum morfolojisi, fonksiyonları, pulmoner ven akımları ayrıntılı olarak incelendi.

Çalışmamızdaki hastaların yaklaşık üçte biri AF ritmindeydi ve bu hastaların hepsinde yoğun SEK (3. veya 4. derece) saptandı. Yapılan çok değişkenli doğrusal regresyon analizi sonrası SEK miktarını etkileyen bağımsız değişkenlerden en önemlilerinin sol atriyum PV ve sol atriyum çapı ile birlikte AF olduğu saptandı. Literatür incelendiğinde bizim çalışmamızla benzer sonuçlara ulaşan çalışmalar mevcuttur. Kewal C. ve arkadaşları (34) 200 mitral darlıklı hasta ile yaptıkları bir TÖE çalışmasında SEK'in AF ile yakından ilişkili olduğunu bularak bizim çalışmamızla aynı paralellikte sonuçlar elde etmişlerdir. Soydaş C ve arkadaşları (81) da 1999 yılında 80 MD'li hastada AF ritminde olanların sinüs ritminde olanlara göre sol atriyumlarında daha yoğun SEK'e sahip olduğunu göstermişlerdir.

Sadanandan S. ve arkadaşları (28) sinus ritmindeki hastalarda yaptıkları çalışmada sol atriyum SEK ile SVO öyküsü arasında anlamlı bir ilişki saptamıştır. Bizim çalışmamızda SVO/GİA öyküsü olan hastalarda SEK daha yoğun saptansa da bu ilişki anlamlı bulunmamıştır. Sadanandan S. ve arkadaşlarının çalışmasında SEK'i olan hastalar

SEK'i olmayan kontrol grubu hastalarla karşılaştırılmıştır. Ancak bu çalışmada kontrol grubu olmayıp hastaları SEK yoğunluğuna göre iki gruba ayırmamız benzer şekildeki anlamlı bir sonucu elde edemememizin nedeni olabilir.

Elde edilen sonuçlardan biri de HT öyküsü olanlarda daha yoğun SEK saptanmasıdır. Bunun nedeni HT'si olan hastalarda diyastolik fonksiyon bozukluğunun daha çok görülmesi ve buna bağlı sol atriyum basıncının artarak kanın sol atriyumda durağanlaşmasına sebep olması olarak açıklanabilir. Bu sonucun diğer bir açıklaması da çalışmadaki HT'ü olan hastaların %70'inin AF ritminde olması şeklinde yapılabilir. Benzer şekilde varfarin kullanan hastaların hepsinin AF ritminde olması bu hastalarda diğer gruba oranla daha yoğun miktarda SEK saptanmasının muhtemel nedenidir.

VKİ'ndeki artış ve obezite AF riskini arttırmaktadır. Obezite AF'si olan hastalarda iskemik SVO, tromboembolizm ve ölüm için bir risk faktörüdür (82). Çalışmamızda sinüs ritmindeki hastalar doğrusal çoklu regresyon analizi ile incelendiğinde SEK yoğunluğunun sol atriyum çapı ve sol atriyum PV dışında VKİ ile de anlamlı olarak ilişkili olduğunu, VKİ arttıkça SEK yoğunluğunun arttığı bulundu. Bu sonuç AF'den bağımsız olarak obezitenin SEK yoğunluğunu artırması dolayısıyla tromboemboliye yatkınlığını göstermesi açısından dikkat çekicidir. Ayrıca yoğun SEK olan gruptaki hastaların yaş ortalamaları daha yüksekti. Kewal C. ve arkadaşları yaptıkları çalışmada bizim çalışmamızla benzer şekilde yaşlı hastalarda daha yoğun SEK görüldüğünü bildirmişlerdir (34).

Transtoraksik ekokardiyografiden elde edilen veriler ile SEK arasındaki ilişki incelendiğinde ciddi SEK olan grupta sol atriyum çapına ek olarak sol atriyum boyu, sol atriyum sistol ve diyastol sonu alanları, sağ atriyum çapları anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Çok değişkenli doğrusal regresyon analizinde SEK yoğunluğunu etkileyen önemli bağımsız değişkenlerden birinin sol atriyum çapı olduğu saptandı. Ancak çalışmamızda SEK derecesi ile mitral kapak alanı ve mitral kapak ortalama gradiyenti arasında bir ilişki bulunamadı. Soydaş C. ve arkadaşları (81) yaptıkları çalışmada bizimle benzer şekilde SA boyutlarındaki artışın SEK ile ilişkili olduğunu bulurken, MD derecesi ile SEK arasında herhangi bir korelasyon saptamamışlardır. Ancak Bernstein ve ark. (83) ve Agarwala ve ark. (84) MKA küçüldükçe ve mitral ortalama gradiyenti arttıkça sol atriyum SEK miktarının anlamlı olarak arttığını bildirmişlerdir. Bu uyumsuzluk çalışmalardaki hastaların sahip oldukları ritimlerdeki farklılıklardan kaynaklanıyor olabilir. Çünkü Bernstein ve Agarwala'nın çalışmalarında MKA ve mitral ortalama gradiyent ile SEK arasındaki ilişkiyi sinüs ritmindeki hastalarda göstermişlerdir. Yani AF'ye bağlı

yoğun SEK gelişimi, mitral kapak darlık derecesine bağlı oluşabilecek SEK yoğunluk farkını maskeleyebilir. Ayrıca bizim çalışmamızdaki hastaların hepsi, diğer çalışmalardaki değişken derecelerde MD sahip olan hasta gruplarından farklı olarak ciddi MD olan hastalardı. Hastalarımızın hepsinin MD derecesi yönünden türdeşlik göstermesi de diğer çalışmalardaki sonuçlar ile farklılığın nedeni olabilir.

Sol ventrikül atım oranındaki düşüşün sol atriyum SEK yoğunluğundaki artış ile korele olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur (35,85,86). Biz de hasta grubumuzda sol ventrikül atım oranı azaldıkça SEK derecesinin daha yüksek olduğunu saptadık. Bizim çalışmamızla da desteklenen bu sonuç muhtemelen sol ventrikül fonksiyonundaki bozukluğa bağlı kanın sol atriymdaki artmış stazından kaynaklanmaktadır.

Thomas L (87) ve Boyd AC (88) yaptıkları çalışmalarda SA duvarlarından elde edilen DDE verilerinin, bölgesel atriyal fonksiyonu yansıtan önemli bir parametre olduğunu göstermişlerdir. Liu YT. ve arkadaşları (89) 164 hasta ile yaptıkları prospektif çalışmada DDE ile ölçülen sol atriyum duvar hızı ortalamalarının sol atriyum fonksiyonları hakkında direkt bilgi sağladığını ve ST segment yükselmez miyokard infarktüs hastalarında prognostik değer taşıdığını bildirmişlerdir. Bizim çalışmamız MD hastalarında SEK ile SA fonksiyonlarının direkt göstergesi olan ve DDE ile elde edilen duvar hızlarının karşılaştırıldığı ilk çalışmadır. Her ne kadar SA'nın tüm duvarlarından elde edilen hızlar ciddi SEK olan grupta düşük saptanmış olsa da istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır. TAİZ'de de aynı şekilde iki grup arasında belirgin fark saptanmamıştır. Bu parametreler P dalgası ve atriyal kontraksiyonla birebir ilişkisi olması nedeniyle çalışmamızda sadece sinus ritmindeki hastalarda ölçülmüştür. Bizim örneklemimizdeki ciddi SEK'i olan hastaların büyük kısmının AF ritminde olması sonuçların anlamlı olmamasının nedeni olabilir. Diğer yandan çalışmamızda SEK olmayan hastaların sayısının azlığı nedeniyle SEK olan ve olmayan iki farklı grup oluşturamadığı için SA fonksiyonlarındaki bozukluk ile SEK ilişkisi tam olarak ortaya konulamamış olabilir.

Sol atriyal appendiks fonksiyon bozukluğu ile SEK yoğunluğu ve tromboembolik olaylar arasındaki ilişki bilinmektedir (18). Bollmann A. ve arkadaşları (55) AF hastalarında yaptıkları bir çalışmada yüksek SEK derecesinin düşük SAA akım hızı ile paralel olduğunu göstermişler. Reddy VG ve arkadaşları (90) ise sinus ritmindeki MD hastalarında PMBV sonrası erken dönemde SAA akım hızlarının belirgin düzeldiğini ve bu düzelmeye SEK yoğunluğundaki azalmayla ilişkili olduğunu göstermiştir. Biz de MD olan hastalarda SAA akım hızlarının azalması ile SEK yoğunluğundaki artış arasındaki ilişkiyi göstererek bu çalışmalardakine paralel sonuçlar elde etmiş olduk.

SAA fonksiyonu hakkında bize bilgi veren eko parametrelerinden biri de doku Doppler ile ölçülen SAA duvar hızlarıdır. AF ve MD hastalarında doku Doppler ile ölçülen SAA duvar hızları normal populasyona göre düşüktür (91,92). Uretsky S. ve arkadaşları (93) AF'si olan hastalarda SAA duvar apikalinden elde ettikleri geç sistolik hızındaki azalmanın SEK ile doğru orantılı olduğunu göstermişlerdir. Çaylı M. ve arkadaşları (94) ise MD olan hastalarda SEK derecesinin SAA duvar geç sistolik hızı ile negatif yönde korele olduğunu saptamıştır. Topsakal R. ve arkadaşları (95) 2004 yılında 38 MD'li hastada yaptıkları çalışmada sol atriyumda yoğun SEK olan hastaların SAA duvar sistolik hızının SEK olmayan hastalardakine göre daha düşük olduğunu saptamıştır. Yine aynı çalışmada SAA akımları ile SAA duvar DDE hızlarının paralellik gösterdiği saptanmış olup sonuçta SAA duvar sistolik hızının SAA fonksiyonları hakkında bilgi sağlayan bir parametre olduğu yorumlanmıştır. Biz de bu çalışmalarla örtüşen şekilde yoğun SEK grubunda SAA dış duvar geç sistolik hızının diğer gruba göre düşük olduğunu gördük. SAA iç duvar geç sistolik hızı da yoğun SEK grubunda düşük saptanmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlılık düzeyine ulaşamadı ($p=0,055$). Hasta sayısının az oluşu nedeniyle bu farkın istatistiksel anlamlı dereceye ulaşamadığını düşünüyoruz.

Diğer bir SAA fonksiyon göstergesi olan SAA fraksiyonel alan değişimi çalışmamızda yoğun SEK grubunda daha düşük bulunmuş olup bu sonuç da daha önce yapılan benzer çalışmalarla uyumludur (50). Yukarıda bahsedildiği üzere daha önce yapılan çalışmalardakine paralel şekilde SAA akım hızı, duvar hızı ve fraksiyonel alan değişimindeki azalma ile yoğun SEK arasında anlamlı bir ilişkiyi ortaya koymuş olduk. Elde ettiğimiz sonuçlar MD hastalarında görülen yoğun SEK ile SAA fonksiyonları ve morfolojik özellikleri arasındaki yakın ilişkiyi destekler niteliktedir.

Bollmann A. ve arkadaşları (55) 2002 yılında PVe akımındaki azalma ile SEK varlığı arasındaki ilişkiyi ilk kez ortaya koymuşlardır. AF ritmindeki 36 hastanın incelendiği söz konusu çalışma ile SEK olan hastaların sistolik PVe akımının SEK olmayanlara göre anlamlı olarak daha düşük bulunduğu ve sonuçta PVe akımdaki düşüşün SEK ile birlikte değerlendirildiğinde sol atriyum fonksiyonundaki belirgin azalmanın bir yansıtıcısı olabileceği sonucuna ulaşılmıştır. Nitekim Donal E. ve arkadaşları (96) 2005 yılında sistolik PVe akımının ablasyon ile pulmoner ven izolasyonu yapılan AF'li hastalarda sol atriyum fonksiyonlardaki düzelmenin bir belirteci olduğunu göstermişlerdir. Biz de Bollmann ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde yoğun SEK'e sahip hastalarda sistolik PVe akımının anlamlı olarak düşük olduğunu bulduk. Bollmann A. ve arkadaşları bu ilişkiyi AF'si olan hastalarda ortaya koyarken biz ilk kez ritimden bağımsız

olarak MD olan hastalarda benzer ilişkiyi ortaya koymuş olduk. Tabii ki bu sonuca varılırken çalışmamızdaki hastaların üçte birinin AF ritminde olduğu göz ardı edilmemelidir.

SEK'in oluşum mekanizmasıyla ilgili teorik olarak eritrosit agregasyonuna, kanın viskozitesindeki artış ve shear stressteki azalmaya bağlı olduğu yönünde tanımlamalar birçok kaynakta yapılmaktadır. İlgili literatür incelendiğinde SEK'in aydınlatılmasına yönelik bazı kan reolojik temelli ya da koagülasyon aktivitesini gösteren belirteçlerin araştırıldığı çalışmalara mevcuttur (97). Roger E. Peever ve arkadaşları (98) sinus ritmindeki MD hastalarında sol atriyum SEK yoğunluğu ile hematokrit ve eritrosit konsantrasyonu arasında korelasyon olduğunu göstermişlerdir. Zolt R. ve arkadaşları (99) SEK'i olan hastaların sol atriyumlarından aldıkları kan örneklerinde platelet aktivasyonunun venöz, arteriyal ve sağ atriyumdan alınan kanlara göre daha yüksek olduğunu saptamış ve SEK'in patogeneğinde trombosit agregasyonunun da rol oynayabileceğini söylemişlerdir. Wang J ve arkadaşları (100) da benzer yorumu PMBV yapılan yoğun SEK'e sahip MD darlığı hastalarının sol atriyum kanlarında yüksek çözünür P selektin, düşük antitrombin III ve protein C seviyeleri saptayarak yapmışlardır. Atak R ve arkadaşları (9) PMBV uygulanan sinus ritmindeki 25 MD hastasında SEK varlığına göre sistemik ve sol atriyum kanlarında bir koagülasyon aktivite belirteci olan protrombin fragmanı 1+2 seviyelerini incelemişlerdir. Bu çalışmada SEK'ten bağımsız olarak sinus ritmindeki MD hastalarında sol atriyum koagülasyon aktivitesinin yüksek olduğu gösterilmiştir. Fatkin D. ve arkadaşları (75) 1997'de oluşturdukları in vitro model ile SEK'in mekanizmasının protein aracılı eritrosit agregasyonu olduğu sonucuna vardılar. Briley DP. ve arkadaşları (72) ise daha önceden SVO öyküsü bulunan 50 hasta ile yaptıkları çalışmada plazma viskozitesinin SEK ile ilişkili olduğunu buldular. Tüm bu çalışmalardan yola çıkarak biz de bu çalışmayla SEK oluşumunda kan viskozitesinin belirleyici olup olmadığını sol atriyum kan örneğini de dahil ederek göstermeyi amaçladık.

Çalışmamızdan elde edilen viskozite sonuçları incelendiği zaman hem aort PV hem de sol atriyum PV, SEK derecesi ile anlamlı olarak pozitif yönde bir korelasyon göstermesine rağmen gruplar arası ilişki incelendiğinde sadece sol atriyum PV'nin ciddi SEK olan grupta anlamlı olarak yüksek olduğunu saptadık. Yine SEK derecesinden bağımsız olarak MD hastalarında sol atriyum PV değerlerinin aort PV değerlerinden anlamlı olarak daha yüksek olduğunu saptadık. Çalışmamız sonucunda elde edilen bu veriler SEK'in oluşumunda sol atriyumdaki lokal plazma viskozitesindeki artışın önemli

bir etkisi olduğuna dair oluşturmuş olduğumuz hipotezi destekler niteliktedir. Plazma viskozitesi normal değeri 37°C’de yaş ve cinsiyetten bağımsız olarak 1,10-1,35 mPa-s (mili Pascal saniye)’dir. Çalışmamız sonucunda hem aorttan hem de sol atriymdam alınan kanların PV’leri bu normal değer ile karşılaştırıldığında oldukça yüksek saptanmıştır. Ancak yine de çalışmanın tasarımında bir kontrol grubu olmadığı için sadece bu sonuçlar ışığında mitral darlıklı hastaların PV değerleri yüksektir sonucuna varmak pek mümkün değildir.

Çalışmamızda SEK yoğunluğu fazla olan hastaların hem aort hem de sol atriym kan yaymalarında rulo formasyonu bulgusu artmış olsa da bu artış anlamlı bulunmadı. Yine periferik yaymalar arasında trombosit kümeleri ve dağılımları ile ilgili fark saptanmadı.

Bu araştırma ile mitral darlığı olan hastalarda AF, SAA sistolik fonksiyon bozukluğu, sol atriym boyutlarındaki artış, sol ventrikül atım oranında düşüş, PVe akım hızlarında azalma ve artmış sol atriym plazma viskozitesi ile SEK’in oluşumu arasındaki ilişkiyi göstermiş olduk. Bu klinik çalışma ile ortaya konulan plazma viskozitesi ve SEK ilişkisinin, SEK’in etyolojisine yönelik yeni bir bakış açısı oluşmasına neden olacağını ve yeni çalışmalar için bir dayanak oluşturacağını düşünmekteyiz.

6. KISITLILIKLAR

Hasta sayısının az olması ve hastaların çoğunluğunun kadınlardan oluşuyor olması bu çalışmanın kısıtlılıklardır. Her ne kadar farklı iki gözlemci tarafından derecelendirilmiş olsa da SEK derecesinin kalitatif değil de kantitatif bir yöntemle belirlenmesi çalışmanın gücünü daha da arttırabilirdi. Çalışma boyunca 2 farklı marka ekokardiyografi cihazının kullanılmış olması da çalışmanın başka bir kısıtlılığıdır.

Çalışmanın esasında sol atriyum kanlarının değerlendiriliyor olması prosedür açısından eş bir kontrol grubu oluşturulamamasının esas nedeni olmakla birlikte benzer demografik özelliklere sahip bir kontrol grubunun olmayışı bu çalışma sonucunda elde edilen verilerin genel topluma yansımaları ile ilgili yorum yapılmasını engellemektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Braunwald E, Libby P, Bonow R, Mann D, Zipes D. Braunwald's Heart Disease A Text Book of Cardiovascular Medicine. Tenth Edition, USA, Elsevier, 2015.
2. Recep Demirbağ, Leyla Elif Sade, Mustafa Aydın, Abdi Bozkurt, Esmeray Acartürk. The Turkish registry of heart valve disease. *Turk Kardiyol Dern Ars* 41(1): 1-10, 2013.
3. Mensah GA. The burden of valvular heart disease. In Otto CM, Bonow RO (eds): *Valvular Heart Disease: A Companion to Braunwald's Heart Disease*. Philadelphia, Saunders/Elsevier, 1-18, 2009.
4. Roberts WC, Ko JM. Clinical pathology of valvular heart disease. In Otto CM, Bonow RO (eds): *Valvular Heart Disease: A Companion to Braunwald's Heart Disease*. Philadelphia, Saunders/ Elsevier, 19-38, 2009.
5. Nishimura, RA et al. AHA/ACC Valvular Heart Disease Guideline. *Circulation* 129: 000–000, 2014.
6. Carabello BA. Modern management of mitral stenosis. *Circulation* 112: 432, 2005.
7. Goswami KC, Yadav R, Rao MB, Bahl VK, Talvar KK, et al. Clinical and echocardiographic predictors of left atrial clot and spontaneous echo contrast in patient with severe rheumatic mitral stenosis: a prospective study in 200 patients by transesophageal echocardiography. *Int J Cardiol*. 73: 273–279, 2000.
8. Hinton RC, Kistler JP, Fallon JT, Friedlich AL, Fisher CM. Influence of etiology of atrial fibrillation on incidence of systemic embolism. *Am J Cardiol* 40: 509 –513, 1977.
9. Atak R, Yetkin E, Yetkin O, Ayaz S, Ileri M, Senen K, Turhan H, Erbay AR, Cehreli S. Increased systemic and regional coagulation activity in patients with mitral stenosis and sinus rhythm. *Angiology* 54: 593–7, 2003.
10. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, Van Gelder IC, Al-Attar N, Hindricks G, Prendergast B, Heidbuchel H, Alfieri O, Angelini A, Atar D, Colonna P, De Caterina R, De Sutter J, Goette A, Gorenek B, Heldal M, Hohloser SH, Kolh P, Le Heuzey JY, Ponikowski P, Rutten FH. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 31: 2369-2429, 2010.
11. Keenan NG, Cuffe C, Cimidavella C, Brochet E, Lepage L, Detaint D, Himbert D, Jung B, Vahanian A, Messika-Zeitoun D. Usefulness of left atrial volume versus diameter to assess thromboembolic risk in mitral stenosis. *Am J Cardiol* 106: 1152-1156, 2010.
12. Castello R, Pearson AC, Labovitz AJ. Prevalence and clinical implications of atrial spontaneous contrast in patients undergoing transesophageal echocardiography. *Am J Cardiol* 65: 1149 –1153, 1990.
13. Feigenbaum H. *Echocardiography*. 2nd ed. Philadelphia. Pa: Lea & Febiger, 1976.

14. Pearson AC. Transthoracic echocardiography versus transesophageal echocardiography in detecting cardiac sources of embolism. *Echocardiography* 10: 397–403, 1993.
15. Roger E. Peverill, John Gelman, Richard W. Harper, Joseph J. Smolich. Stability of left atrial spontaneous echo contrast at repeat transesophageal echocardiography in patients with mitral stenosis. *The American Journal of Cardiology* 79(4): 516-8, March 1997.
16. Black IW. Spontaneous echo contrast: where there's smoke there's fire. *Echocardiography* 17(4): 373-82, May 2000.
17. Sigel B, Machi J, Beitler JC, Justin JR. Red cell aggregation as a cause of blood flow echogenicity. *Radiology* 148: 799-802, 1983.
18. Fatkin D, Roy P, Sindone A, Feneley M. Rapid onset and dissipation of left atrial spontaneous echo contrast during percutaneous balloon mitral valvotomy. *Am Heart J* 135: 609-613, 1998.
19. Rastegar R, Harnick DJ, Weidemann P, Fuster V, Coller B, Badimon JJ, Chesebro J, Goldman ME. Spontaneous echo contrast videodensity is flow-related and is dependent on the relative concentrations of fibrinogen and red blood cells. *J Am Coll Cardiol* 41(4): 603-10, 2003 Feb 19.
20. Ileri M, Büyükaşık Y, Ileri NS, Haznedaroglu IC, Göksel S, Kirazli S, Dündar S. Activation of blood coagulation in patients with mitral stenosis and sinus rhythm. *Am J Cardiol* 81(6): 795-7, 1998 Mar 15.
21. Liang-Miin Tsai, Jyh-Hong Chen and Chao-Jung Tsao. Relation of left atrial spontaneous echo contrast with prethrombotic state in atrial fibrillation associated with systemic hypertension, idiopathic dilated cardiomyopathy or no identifiable cause (lone). *Am J Cardiol* 81(10): 1249-52, 1998 May 15.
22. Mike1 FL, Asinger RW, Elsperger J, Anderson WR, Hodges M. Regional stasis of blood in the dysfunctional left ventricle: echocardiographic detection and differentiation from early thrombosis. *Circulation* 66: 755-763, 1982.
23. Beppu S, Nimura Y, Sakaibara H, Nagata S, Park YD, Izumi S. Smoke-like echo in the leftatrial cavity in mitral valve disease: its fea turesand significance. *J Am Coll Cardiol* 6(4): 744-9, 1985 Oct.
24. Black IW, Chesterman CN, Hopkins AP, Lee LC, Chong BH, Walsh WF. Hematologic correlates of left atrial spontaneous echo contrast and thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 21(2): 451-7, 1993 Feb.
25. Conway DS, Buggins P, Hughes E, Lip GY. Relation of interleukin-6, C-reactive protein, and the prothrombotic state to transesophageal echocardiographic findings in atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 93(11): 1368-73, 2004 Jun 1.

26. Cianfrocca C, Loricchio ML, Pelliccia F, Pasceri V, Auriti A, Bianconi L, Guido V, Rosano G, Mercurio G, Santini M. C-reactive protein and left atrial appendage velocity are independent determinants of the risk of thrombogenesis in patients with atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 142(1): 22-8, 2010 Jun 25.
27. Vincelj J, Sokol I, Jaksić O. Prevalence and clinical significance of left atrial spontaneous echo contrast detected by transesophageal echocardiography. *Echocardiography* 19(4): 319-24, 2002 May.
28. Black IW, Hopkins AP, Lee LC, Walsh WF. Left atrial spontaneous echo contrast: a clinical and echocardiographic analysis. *J Am Coll Cardiol* 18(2): 398-404, 1991 Aug.
29. Sadanandan S, Sherrid MV. Clinical and echocardiographic characteristics of left atrial spontaneous echo contrast in sinus rhythm. *J Am Coll Cardiol* 35(7): 1932-8, 2000 Jun.
30. Fatkin D, Kelly RP, Feneley MP. Relations between left atrial appendage blood flow velocity, spontaneous echocardiographic contrast and thromboembolic risk in vivo. *J Am Coll Cardiol* 23(4): 961-9, 1994 Mar 15.
31. Leung DY, Black IW, Cranney GB, Hopkins AP, Walsh WF: Prognostic implications of left atrial spontaneous echo contrast in nonvalvular atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 24: 755-76, 1994.
32. Bernhardt P, Schmidt H, Hammerstingl C, Lüderitz B, Omran H. Patients with atrial fibrillation and dense spontaneous echo contrast at high risk a prospective and serial follow-up over 12 months with transesophageal echocardiography and cerebral magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 45(11): 1807-12, 2005 Jun 7.
33. Study Group of the Working Group on Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. Guidelines for prevention of thromboembolic events in valvular heart disease. *Eur Heart J* 16: 1320–1330, 1996.
34. Kewal C Goswami, Rakesh Yadav, M. Bhaskara Rao, Vinay K. Bahl, Kewal K. Talwar, Subhash C. Manchanda Clinical and echocardiographic predictors of left atrial clot and spontaneous echo contrast in patients with severe rheumatic mitral stenosis: a prospective study in 200 patients by transesophageal echocardiography. *Int J Cardiol* 73(3): 273-9, 2000 May 31.
35. Rui Providência, Ana Botelho, Joana Trigo, Nuno Quintal, José Nascimento, Paula Mota, Antonio Leitao-Marques. Possible refinement of clinical thromboembolism assessment in patients with atrial fibrillation using echocardiographic parameters. *Europace* 14(1): 36-45, 2012 Jan.
36. Ristow B, Ali S, Whooley MA, Schiller NB. Usefulness of left atrial volume index to predict heart failure hospitalization and mortality in ambulatory patients with coronary heart disease and comparison to left ventricular ejection fraction (from the Heart and Soul Study). *Am J Cardiol* 102: 70, 2008.
37. Di Tullio MR, Sacco RL, Sciacca RR, Homma S. Left atrial size and the risk of ischemic stroke in an ethnically mixed population. *Stroke* 30: 2019, 1999.

38. Pérez-Paredes M, González M, Ruiz Ros JA, Giménez DM, Carnero A, Carrillo A, Cubero T, Martínez-Corbalán FR, García Almagro F. Assessment of left atrial wall velocities by pulsed wave tissue Doppler imaging. A new approach to the study of atrial function. *Rev Esp Cardiol* 57(11): 1059-65, 2004 Nov.
39. Müller P, Ivanov V, Kara K, Klein-Wiele O, Forkmann M, Piorkowski C, Blockhaus C, Dimitroulis D, Afzal S, Shin DI, Kelm M, Makimoto H, Mügge A. Total atrial conduction time to predict occult atrial fibrillation after cryptogenic stroke. *Clin Res Cardiol* 19, 2016 Aug.
40. Müller P, Hars C, Schiedat F, Bösche LI, Gotzmann M, Strauch J, Dietrich JW, Vogt M, Tannapfel A, Deneke T, Mügge A, Ewers A. Correlation between total atrial conduction time estimated via tissue Doppler imaging (PA-TDI Interval), structural atrial remodeling and new-onset of atrial fibrillation after cardiac surgery. *J Cardiovasc Electrophysiol* 24(6): 626-31, 2013 Jun.
41. Sherif HM. The developing pulmonary veins and left atrium: implications for ablation strategy for atrial fibrillation. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* vol. 44, no. 5, pp. 792–799, 2013.
42. Barbier P, Solomon S. B, Schiller N. B, Glantz S. A. Left atrial relaxation and left ventricular systolic function determine left atrial reservoir function. *Circulation* vol. 100, no. 4, pp. 427–436, 1999.
43. Massoudy P, Beblo S, Raschke P, Zahler S, Becker BF. Influence of intact left atrial appendage on hemodynamic parameters of isolated guinea pig heart. *European Journal of Medical Research* vol. 3, no. 10, pp. 470–474, 1998.
44. Chapeau C, Gutkowska J, Schiller PW. et al. Localization of immunoreactive synthetic atrial natriuretic factor (ANF) in the heart of various animal species. *Journal of Histochemistry and Cytochemistry* vol. 33, no. 6, pp. 541–550, 1985.
45. Regazzoli D, Ancona F, Trevisi N, Guarracini F, Radinovic A, Oppizzi M, Agricola E, Marzi A, Sora NC, Della Bella P, Mazzone P. Left atrial appendage: physiology, pathology, and role as a therapeutic target. *Biomed Res Int* 2015: 205013, 2015.
46. Zabalgaitia M, Halperin J. L, Pearce L. A, Blackshear J. L, Asinger R. W, Hart R. G. Transesophageal echocardiographic correlates of clinical risk of thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology* vol. 31, no. 7, pp. 1622–1626, 1998.
47. Corrin M. Toronto General Hospital Department of Perioperative Interactive Education Virtual Transesophageal Echocardiography website. Erişim: <http://pie.med.utoronto.ca/TEE/index.html>.
48. Takada T, Yasaka M, Nagatsuka K, Minematsu K, Yamaguchi T. Blood flow in the left atrial appendage and embolic stroke in nonvalvular atrial fibrillation. *European Neurology* vol. 46, no. 3, pp. 148–152, 2001.
49. Pálincás A, Antonielli E, Picano E, Pizzuti A, Varga A, Nyúzó B, Alegret JM, Bonzano A, Tanga M, Coppolino A, Forster T, Baralis G, Delnevo F, Csanády M. Clinical value of left atrial appendage flow velocity for predicting of cardioversion success in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Eur Heart J* 22(23): 2201-8, 2001 Dec.

50. Gürlertop Y, Yılmaz M, Açikel M, Bozkurt E, Erol MK. The Use Of Anatomic M-Mode Echocardiography As An Independent Determinant To Diagnose Left Atrial Appendage Dysfunction, Accompanied By Spontaneous Echo Contrast, In Patients With Sinus Rhythm AÜTD 35: 13-16. 2003.
51. Topsakal R, Eryol NK, Çiçek Y, Sağlam H, Seyfeli E, Abaci A, Oğuzhan A, Ergin A, Başar E. Evaluation of left atrial appendage functions in patients with thrombus and spontaneous echo contrast in left atrial appendage by using color Doppler tissue imaging. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 9(4): 345-51, 2004 Oct.
52. Zhang Q, Yip GW, Yu CM. Approaching regional left atrial function by tissue Doppler velocity and strain imaging. *Europace* 10 Suppl 3: iii62-9, 2008 Nov.
53. Klein AL, Tajik AJ. Doppler assessment of pulmonary venous flow in healthy subjects and in patients with heart disease. *J Am Soc Echocardiogr* 4: 379-92, 1991.
54. Klein AL, Hatle LK, Burstow DJ, et al. Doppler characterization of left ventricular diastolic function in cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 13: 1017-26, 1989.
55. Andreas Bollmann, Karl-Heinz Binias, Frank Grothues, Andrea Schwerdtfeger, Helmut U. Klein. Left atrial appendage function and pulmonary venous flow in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and their relation to spontaneous echo contrast. *Echocardiography* volume 19, no. 1, January 2002.
56. Mohamed A. Elblbesy. Plasma viscosity and whole blood viscosity as diagnostic tools of blood abnormalities by using simple syringe method. *Medical Instrumentation* ISSN 2052-6962, volume 2, article 5, 2014.
57. Ciuffetti G, Mercuri M, Mannarino E, Robinson MK, Lennie SE and Lowe G. Peripheral vascular disease. Rheologic variables during controlled ischemia. *Circulation* 80: 348-52, 1989.
58. Irace C, Carallo C, Scavelli F, Esposito T, De Franceschi MS, Tripolino C, et al. Influence of blood lipids on plasma and blood viscosity. *Clin Hemorheol Microcirc* 57(3): 267-74, 2014.
59. Katharina C. Grotemeyer, Ralf Kaiser, Karl-Heinz Grotemeyer, Ingo W. Husstedt. Association of elevated plasma viscosity with small vessel occlusion in ischemic cerebral disease. *Thromb Res* 133(1): 96-100, 2014 Jan.
60. Chien S, Dormandy J, Ernst E, Matrai A. *Clinical Hemorheology*. The Hague, Martinus Nijhoff Publishers. *Br J Surg* 75: 623, 1987.
61. International Committee for Standardization in Hematology (expert Panel on Blood Rheology), Guidelines on selection of laboratory tests for monitoring the acute phase response. *J. Clin. Pathol* 41(11): 1203-12, 1988 Nov.
62. Dintenfass L. *Rheology of Blood in Diagnostic and Preventive Medicine, An Introduction to Clinical Haemorheology*. Boston MA, Butterworth & Co, 1976.
63. Jung F, Pindur G, Kiesewetter H. Plasma viscosity dependence on proteins and lipoproteins: Results of the Aachen study. *Clin Hemorheol Microcirc* 12: 557-71, 1992.

64. Kiesewetter H, Jung F, Wenzel E, Müller G. Variance, factors of influence and clinical relevance of plasma viscosity. *Biomed Tech (Berl)* 36: 241–7, 1991.
65. Yarnell JW, Sweetnam PM, Rumley A, Lowe GD. Lifestyle and hemostatic risk factors for ischemic heart disease : the Caerphilly Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 20: 271-9, 2000.
66. Guyton AC, Hall JE. *Textbook of Medical Physiology*, 9th edition. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 14: 169, 1996.
67. Dintenfass L. *Rheology of Blood in Diagnostic and Preventive Medicine, An Introduction to Clinical Haemorheology*. Boston MA, Butterworth & Co, 1976.
68. Jan KM, Chien S, Bigger JT. Observations on blood viscosity changes after acute myocardial infarction. *Circulation* 51: 1079-84, 1975.
69. Ioanna Tzoulaki, Gordon D. Murray, Amanda J. Lee, Ann Rumley, Gordon D.O. Lowe, F. Gerald R. Fowkes. Relative Value of Inflammatory, Hemostatic, and Rheological Factors for Incident Myocardial Infarction and Stroke The Edinburgh Artery Study. *Circulation* 115: 2119-2127, 2007.
70. Junker R, Heinrich J, Ulbrich H, Schulte H, Schönfeld R, Köhler E, Assmann G. Relationship between plasma viscosity and the severity of coronary heart disease. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 18: 870–875, 1998.
71. Marton Z, Horvath B, Alexy T, Kesmarky G, Czopf L, Habon T, Kovacs L, Papp E, Halmosi R, Mezey B, Roth E, Toth K. Follow-up of hemorheological parameters and platelet aggregation in patients with acute coronary syndromes. *Clin. Hemorheol. Microcirc* 29: 81–94, 2003.
72. Briley DP, Giraud GD, Beamer NB, Spear EM, Grauer SE, Edwards JM, Clark WM, Sexton GJ, Coull BM. Spontaneous echo contrast and hemorheologic abnormalities in cerebrovascular disease. *Stroke* 25: 1564-9, 1994.
73. Türk Hematoloji Derneği Hematoloji Laboratuvarı Kılavuzu Sürüm 1- Ekim 2014.
74. Amati F, Canellini G, Beris P. Polyclonal hypergammaglobulinaemia with hyperviscosity syndrome. *Br J Haematol* 116(1): 2, 2002 Jan.
75. Fatkin D, Loupas T, Low J, Feneley M. Inhibition of red cell aggregation prevents spontaneous echocardiographic contrast formation in human blood. *Circulation* 96(3): 889-96, 1997 Aug 5.
76. Edvardsen T, Helle-Valle T, Smiseth OA. Systolic dysfunction in heart failure with normal ejection fraction: speckle-tracking echocardiography. *Prog Cardiovasc Dis* 49: 207-14, 2006.
77. Fatkin D, Kelly RP, Feneley MP. Relations between left atrial appendage blood flow velocity, spontaneous echocardiographic contrast and thromboembolic risk in vivo. *J Am Coll Cardiol* 23(4): 961-9, 1994 Mar 15.
78. Namık Kemal Eryol, Servet Çetin, Ali Ergin, Şükrü Ünal, Burhanettin Kiranatlio, Ahmet H.Köker. Spontan eko kontrast trombüse dönüşüyor mu? Bir prospektif çalışma. *Türk Kardiyo Dern Arş* 25(6): 358-362, 1997.

79. Goswami KC, Yadav R, Rao MB, Bahl VK, Talwar KK, Manchanda SC. Clinical and echocardiographic predictors of left atrial clot and spontaneous echo contrast in patients with severe rheumatic mitral stenosis: a prospective study in 200 patients by transesophageal echocardiography. *Int J Cardiol* 73(3): 273-9, 2000 May 31.
80. Sahin T, Acar E, Celikyurt U, Kılıc T, Kozdag G, Agacdiken A, Ural D. Relation of hs-CRP and BNP levels with the atrial spontaneous echo contrast and thrombi in permanent atrial fibrillation patients with different etiologies. *Med Sci Monit* 18(2): CR 78-87, 2012 Feb.
81. Cahide Soydas Cinar, Cemil Gurgun, Sanem Nalbantgil, Levent Can, And Cuneyt Turkoglu. Relationship between echocardiographic determinants of left atrial spontaneous echo contrast and thrombus formation in patients with rheumatic mitral valve disease. *Echocardiography: A Jnl. of CV Ultrasound & Allied Tech*, Vol. 16, No. 4, 1999.
82. Kirchhof P. and etc. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal* 37, 2893-2962, 2016.
83. Bernstein NE, Demopoulos LA, Tunick PA. Correlates of spontaneous echo contrast in patients with mitral stenosis and normal sinus rhythm. *Am Heart J* 128: 287-292, 1994.
84. Agarwala AK, Venugopalanb P. Left atrial spontaneous echo contrast in patients with rheumatic mitral valve stenosis in sinus rhythm: relationship to mitral valve and left atrial measurements. *International Journal of Cardiology* 77: 63 –68, 2001.
85. Handke M, Harloff A, Hetzel A, Olschewski M, Bode C, Geibel A. Predictors of left atrial spontaneous echocardiographic contrast or thrombus formation in stroke patients with sinus rhythm and reduced left ventricular function. *Am J Cardiol* 96(9): 1342-4, 2005 Nov 1.
86. Bilge M, Güler N, Eryonucu B, Asker M. Frequency of left atrial thrombus and spontaneous echocardiographic contrast in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 84: 847– 849, 1999.
87. Thomas L, Levett K, Boyd A, et al. Changes in regional left atrial function with aging: Evaluation by Doppler tissue imaging. *Eur J Echocardiogr* 4: 92–100, 2003.
88. Boyd AC, Schiller NB, Ross DL, et al. Segmental atrial contraction in patients restored to sinus rhythm after cardioversion for chronic atrial fibrillation: A colour Doppler tissue imaging study. *Eur J Echocardiogr* 9: 12–17, 2008.
89. Liu YT, Li RJ, Fang F, Zhang Q, Yan BP, Lam YY, Lee AP, Yu CM. Left atrial function assessed by tissue doppler imaging as a new predictor of cardiac events after non-ST-elevation acute coronary syndrome.. *Echocardiography* 29(7): 785-92, 2012 Aug.
90. Reddy VG, Rajasekhar D, Vanajakshamma V. Effect of percutaneous mitral balloon valvuloplasty on left atrial appendage function: transesophageal echo study. *Indian Heart J* 64: 462-468, 2012.

91. Parvathaneni L, Mahenthiran J, Jacob S, Foltz J, Gill WJ, Ghumman W et al. Comparison of tissue Doppler dynamics to Doppler flow in evaluating left atrial appendage function by transesophageal echocardiography. *Am J Cardiol* 95: 1011–4, 2005.
92. Garcia-Fernandez MA, Torrecilla EG, San Roman D, Azevedo J, Bueno H, Moreno MM et al. Left atrial appendage Doppler flow patterns: implications on thrombus formation. *Am Heart J* 124: 955–61, 1992.
93. Uretsky S, Shah A, Bangalore S, Rosenberg L, Sarji R, Cantales DR, Macmillan-Marotti D, Chaudhry FA, Sherrid MV. Assessment of left atrial appendage function with transthoracic tissue Doppler echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 10(3): 363–71, 2009 May.
94. Cayli M, Acartürk E, Demir M, Kanadaşı M. Systolic tissue velocity is a useful echocardiographic parameter in assessment of left atrial appendage function in patients with mitral stenosis. *Echocardiography* 24(8): 816–22, 2007 Sep.
95. Topsakal R, Eryol NK, Ozdogru I, Seyfeli E, Abaci A, Oguzhan A et al. Color Doppler tissue imaging to evaluate left atrial appendage function in patients with mitral stenosis in sinus rhythm. *Echocardiography* 21: 235–40, 2004.
96. Donal E, Grimm RA, Yamada H, et al. Usefulness of Doppler assessment of pulmonary vein and left atrial appendage flow following pulmonary vein isolation of chronic atrial fibrillation in predicting recovery of left atrial function. *Am J Cardiol* 95: 941–947, 2005.
97. Roger E. Peverill, Richard W. Harper, T. Eng Gan, Joseph J. Smolich. Effects of balloon mitral valvuloplasty on systemic and regional left atrial levels of prothrombin fragment 1² in mitral stenosis. *Clinical Science* 99: 269–276, 2000.
98. Roger E. Peverill, Richard Graham, John Gelman, Lynette A. Yates, Richard W. Harper, Joseph J. Smolich. Haematologic determinants of left atrial spontaneous echo contrast in mitral stenosis *International Journal of Cardiology* 81: 235–242, 2001.
99. Rainer J. Zotz, Matthias Müller, Sabine Genth-Zotz, Harald Darius. Spontaneous echo contrast caused by platelet and leukocyte aggregates? *Stroke* 32(5): 1127–33, 2001 May.
100. Wang J, Xie X, He H, Huang J, Lu D, Yang Q. Hypercoagulability existing in the local left atrium of patient with mitral stenosis. *Chinese Medical Journal* 116(8): 1198–1202, 2003.