

MİTRAL KAPAK KALSİYUM DÜZEYİNİN DOKU KAREKTERİZASYON YÖNTEMİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

EVALUATION OF MITRAL VALVULAR TISSUE CALCIUM LEVEL WITH INTAGRETED BACKSCATTER METHOD

Hasan KOCATÜRK¹✉ Hanefi Yekta GÜRLERTOP², Orhan ACAR³, Münacettin CEVİZ⁴

1. Erzurum Özel Buhara Hastanesi, Kardiyoloji Servisi, Erzurum/TÜRKİYE
2. Trakya Üniversitesi, Trakya Araştırma ve Uygulama Merkezi Kardiyoloji AD, Tekirdağ/TÜRKİYE
3. Gazi Üniversitesi, Fen Fakültesi Kimya Bölümü Ankara/TÜRKİYE
4. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve damar Hastalıkları Anabilim Dalı, Erzurum/TÜRKİYE

ORCID: 0000-0001-5794-2101, 0000-0001-5963-9747, 0000-0002-0969-2627, 0000-0003-0166-2893

E-posta: haskturk@hotmail.com

Geliş Tarihi/Received	Kabul Tarihi/Accepted	Yayın Tarihi/Published
12.02.2023	11.04.2023	30.04.2023

Bu makaleye atıfta bulunmak için / to cite this article:

Kocaturk H, Gurlertop HY, Acar O, Ceviz M. Mitral kapak kalsiyum düzeyinin doku karakterizasyon yöntemi ile değerlendirilmesi. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Cerrahi Tıp Bilimleri Dergisi. 2023; 2(1) 13-21

Özet

Amaç: Mitral kapak hastalığının etyolojisinde çeşitli faktörler rol oynamaktadır. Mitral kapak hastalıklarında müdahalenin zamanı klinisyen için önemli bir problemdir. Müdahale kararı verilse bile kapak yapısı ve morfolojisi seçilecek yöntemi etkilemektedir. Çalışmamızda mitral kapak hastalıklarında müdahalenin şeklini belirleyen en önemli faktörlerden biri olan kapak kalsifikasyonun derecesinin değerlendirilmesinde non-invazif bir yöntem olan Integrated Backscatter'in (IBS) geçerliliğini sınadık. **Materyel ve metod:** Bu amaçla çalışmaya mitral kapak replasmanı endikasyonu konulan 15 kadın, 5 erkek toplam 20 hasta alındı. Operasyon öncesi bütün hastalara standart transtorasik ekokardiyografi yapıldı. IBS ölçümleri parasternal uzun eksen, apikal dört boşluk, apikal iki boşluk pencerelerinden yapıldı. Her pencerede kapakta 5 noktadan IBS ölçümü yapılarak bulunan değerlerin ortalaması alındı. Kazanç etkisinden kurtulmak için kapak IBS değerlerinin interatrial septum ve sol atrial boşluk IBS değerleri toplamlarına oranı kullanıldı. Operasyonla çıkarılan kapaklardaki kalsiyum seviyesi atomik absorpsiyon yöntemi ile çalışıldı. **Bulgular:** Veriler ortalama \pm standart sapma olarak ifade edildi. Gruplar arası farklılıklar Kruskal-Wallis ile test edildi. IBS değerleri ile kapak kalsiyum seviyesi arasındaki ilişki korelasyon analizi ile test edildi. Korelasyon analizinde mitral kapak kalsiyum konsantrasyonu ile IBS oranı arasında anlamlı ilişki gösterildi. ($r: 0.7$; $p<0.05$). **Sonuç:** Çalışmamızda IBS tekniğinin mitral kapak kalsiyum içeriğini tayin edebilen non-invazif, kantitatif bir yöntem olduğu gösterildi. Bu yöntem mitral kapak hastalıklarında müdahalenin şekli ve zamanlamasında yardımcı bir parametre olabilir.

Anahtar kelimeler: Integrated backscatter, mitral kapak hastalığı, atomik absorpsiyon

Abstract

Objectives: A lot of factors play role in the etiology of mitral valvular disease. Timing and type of the intervention for mitral valve disease are difficult problems for clinicians. Albeit the decision of intervention such as surgery or percutaneous balloon valvotomy is given, valvular structure and morphology have been affecting the type of the intervention. We tried integrated backscatter (IBS) method which measures tissue density non-invasively in evaluating of valvular calcification degree that is one of the most important factors affecting the type of intervention in mitral valvular disease. **Methods:** 20 patients, 15 females and 5 males, in whom indications of mitral valve replacement were present, were included. Routine transthoracic two-dimensional echocardiography was performed to all patients preoperatively. Also integrated backscatter records were taken in apical four chambers, apical two chambers and parasternal long axis views. IBS measurements were taken from five points for each leaflet and averaged. This approach was repeated in each echocardiographic window. To get rid of gain effect, total average valvular IBS value was divided by average value of interatrial septum plus left atrial cavity IBS value. Calcium level in the excised mitral valve was studied with atomic absorption spectrophotometry method. **Results:** All data were expressed as mean \pm Standard deviation. Multiple group comparison was performed with Kruskal-Wallis test. Relationship between IBS value and valvular calcium level was tested with correlation analysis. Correlation analysis showed significant relationship between calcium level and IBS ratio ($r:0.7$; $p<0.05$). **Conclusions:** In our study, it was documented that integrated backscatter imaging method determines non-invasively mitral valvular calcium level. This method might play a role in the timing and selection of the type of intervention in mitral valvular disease.

Keywords: Integrated backscatter, mitral valvular disease, atomic absorption

1. GİRİŞ

Romatizmal kapak hastalıkları ülkemizde halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir (1). Romatizmal ateş olgularının %50-60 da yalnız mitral kapak tutulmakta (2), ataklar sonucunda kapak kalınlaşması, retraksiyon, kalsifikasyon, kommissural ve kordal yapışıklıklara sekonder kapak tutulumu oluşmaktadır (1-4). Bu patolojik süreç kapakta vakaların %25'inde saf mitral darlığı şeklinde; %40' da mitral yetersizliği ve darlığı olarak kendini gösterir (4-6). Hastaların büyük kısmında kapak değişmekte, daha az oranda ise mitral yetersizliği için tamir, mitral darlığında ise kommissürotomi ya da valvuloplasti yapılmaktadır (1, 3, 7, 8).

Mitral kapak hastalıklarına müdahalenin zamanlaması klinisyen için önemli bir problem oluşturmaktadır (1, 2, 9). Ekokardiyografik incelemede mitral darlığında kapak kalsifikasyonu, yapılacak işlemin seçimi açısından belirleyici rol oynamaktadır. İleri kalsifik kapaklarda tamir, kommissürotomi, valvuloplasti gibi daha tercih edilen işlemlerin uygulanması çok zor hatta imkânsızdır. Bu amaçla özellikle mitral darlığında seçilecek işlemin belirlenebilmesi için kapak kalsifikasyonunu da içeren bir takım skorlama sistemleri geliştirilmişken (Wilkins, Padial), mitral yetersizliğinde böyle bir skorlama sistemi yoktur (3, 7, 9). Klinik olarak hastanın semptomlarının değerlendirilmesi ile birlikte kapağın ekokardiyografik olarak değerlendirilmesi uygulanacak tedavi şekline rehberlik etmektedir (2-11).

Bu çalışmanın amacı doku yoğunluğunu desibel cinsinden ifade edebilen nesnel bir ekokardiyografik yöntem olan integrated backscatter'ı kullanarak mitral kapaktaki kalsiyum miktarının kansız olarak belirlenip belirlenmeyeceğini araştırmaktır.

2. MATERYAL VE METOD

2.1. Vaka Seçimi

Bu çalışmaya Nisan 2003 ve Nisan 2004 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesinde mitral kapak hastalığı nedeniyle kapak replasmanı yapılan 15 kadın, 5 erkek toplam 20 hasta dahil edildi. Çalışma üniversite etik kurulu tarafından onaylandı (etik kurulun 04.04.2003 tarih, 40 sayılı oturum ve 26 sayılı kararı; Dahili tıp bilimleri bölüm kurulunun 30.12.2003 tarih, 5 sayılı oturum ve 34 sayılı kararı), hastalar çalışma hakkında bilgilendirildi ve yazılı onayları alındı.

Çalışmaya Amerikan Kardiyoloji Koleji / Amerikan Kalp Cemiyeti (ACC / AHA) yol göstericilerine göre mitral kapak replasmanı endikasyonu konulan hastalar alındı. Operasyon esnasında posterior leaflet korunan olgular, mitral kapak çıkarılırken

kapak dokusunda kayıp olanlar, eko penceresi yetersiz olanlar, kalsiyum ve fosfor metabolizmasını etkileyecek sistemik bir hastalığı (hipo ya da hiperparatroidi, malignensi, renal yetmezlik gibi) olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

2.2. Ekokardiyografi

Transtorasik ekokardiyografi operasyon öncesi, GE Vingmed V performance model aletle 2,5 MHz prob kullanılarak alındı. Amerikan Ekokardiyografi Cemiyetinin önerilerine göre sol ventrikül fonksiyonları, çapları M-mode ekokardiyografi ile (12); mitral darlığı olanlarda ortalama ve maksimal gradient, basınç yarılanma zamanı ve planimetrik kapak alanı ölçüldü. Mitral yetersizliğin derecesi renkli-akım alanı yöntemi ile kalitatif olarak ve regurjitan volum, efektif regurjitan orifis alanı ve PISA (proximal isovelocity surface area: proksimal eş hızlı yüzey alanı) kullanılarak kantitatif olarak da ölçüldü.

2.3. İntegrated Backscatter Ölçümler

Mitral kapak doku yoğunluğu, ekokardiyografi cihazı üzerindeki yüklü bulunan yazılım kullanılarak gerçekleştirildi. Ölçümler miyokardial kontrast paketi kullanılarak yapıldı. Prob frekansı 2,5 MHz'e yükseltılarak harmonik görüntülemeye çıkıldı, güç %100 olarak ayarlandı, derinlik 16 cm olarak sabitlendi, Mitral kapak ölçümleri diyastol sonunda EKG de q dalgası ile tetiklenmiş olarak 5 siklus üzerinden alındı, daha sonra bu siklusların ortalaması hesaplandı. Ölçüm bölgesi (region of interest) alanı 4x4 pixel olarak belirlendi, ölçümler mitral ön kapakta kapak ucu, kapak ortası ve bazalden; mitral arka kapakta ise uç ve bazalden olmak üzere 5 noktadan alındı, kalibrasyonda kullanılacak interatrial septum ölçümü apikal dört boşluk pencerede kapak anulus düzleminden 0,5 cm uzaklıktaki noktadan, boşluk ölçümü ise yine aynı pencerede mitral anulus düzleminden 1 cm mesafede atrial boşluktan alındı, Gain ayarının (kazanç ayarı) ölçümler üzerindeki etkisini gidermek için mitral ön kapak integrated backscatter (IBS) değeri + mitral arka kapak IBS değeri / interatrial septum IBS değeri (O1), mitral ön kapak integrated backscatter (IBS) değeri + mitral arka kapak IBS değeri / Sol atriyal boşluk IBS değeri (O2), mitral ön kapak IBS değeri + mitral arka kapak IBS değeri IBS değeri / interatrialseptum IBS değeri + sol atriyal boşluk IBS değeri (O3) oranları kullanıldı, Kazanç ayarının bu oranlar üzerindeki etkisinin minimal olduğu değerleri tespit etmek amacıyla 10 sağlıklı gönüllü üzerinde 1,7,10,16,22,25,31,34,37,40 kazanç değerlerinde bu ölçümler yapıldı. O3 oranında 10-22 kazanç değerlerinin 1'e yakın olduğu tesbit edildi [0.97 (0.96-0.99)] Oranların kazanç değerlerine göre değişimi Şekil 1' de gösterilmiştir. Hasta grubunda ölçümler alınırken kazanç değerinin 10-22 arasında olması sağlandı ve

O3 oranı kullanıldı, görüntüler magneto-optik diske yüklendi. Magneto-optik diske kaydedilen IBS görüntüleri tekrar değerlendirmek üzere geri çağrıldı. Integrated backscatter ölçümleri, apikal dört boşluk, apikal iki boşluk parasternal uzun eksen eko pencereleri kullanılarak alındı. Her pencereden elde edilen IBS değerlerinin ortalaması alınarak kapağın ortalama IBS negatif değeri desibel (dB) cinsinden bulundu.

2.4. Mitral Kapak Operasyonu

Bütün hastalarda kapak replasman operasyonları, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalında yapıldı. Mitral anterior leaflet anulüsten 2mm mesafeden rezektore edilerek total çıkarıldı. Posterior leaflet de aynı şekilde rezektore edilerek çıkarıldı. Kordal yapılar çıkarılmışsa kapaklardan uzaklaştırıldı (16).

2.5. Mitral Kapakların Kalsiyum İçeriğinin Belirlenmesi

Hastaların operasyonla çıkarılan kalp kapakları Türkiye Atom Enerjisi Kurumu (TAEK) Ankara Nükleer Araştırma ve Eğitim merkezi Nükleer Kimya bölümüne gönderildi. Kapaklardaki mineral seviyesi bu bölümde atomik absorpsiyon yöntemi ile çalışıldı.

2.6. Örneklerin Çözülmesi

Çıkarılan kapaklar petri kaplarında oda sıcaklığında 24 ila 36 saat bekletilerek kurutuldu ve TAEK'na gönderildi. Örnekler cam petri kaplarında tartılarak yaş ağırlıkları belirlendi. Petri kaplarındaki örnekler etüv de 1050C sıcaklıkta 1 saat süre ile kurutuldu ve tekrar tartılarak nem kayıpları bulundu.

Çözme işlemi, Milestone Ethos Selmikro dalga fırın (MLS Ethos-1600, İtalya) kullanılarak gerçekleşti (17-19). Örnekler, mikrodalga fırında kullanılan 120 mL'lik yüksek basınca dayanıklı teflon beherlere konuldu ve üzerine 4 mL derişik nitrik asit (%65 m/m), 2ml derişik H₂O₂ (%35m/m) ilave edildi ve bir gece süre ile laboratuvar ortamında bekletildi. Mikrodalga fırına yerleştirilen örnekler daha önce ön denemelerle belirlenen sıcaklık programı uygulandı. Birinci basamakta 10dakika süre içinde laboratuvar sıcaklığında 1300C ulaşıldı ve buradan 10 dakika bekletildi (900W). İkinci basamakta 10 dakika süre içinde sıcaklık 1300C dan 1800C artırıldı ve burada 20 dakika bekletildi. (1000 W). Üçüncü basamakta, 20 dakikaventilasyon işlemi ile cihaz laboratuvar sıcaklığına soğumaya bırakıldı. Soğutulan örnekler fırından alındı, ısıtıcı tablaya konularak 1200C'da dikkatli bir şekilde ısıtılarak yaklaşık 1 mL kuruluğa kadar ortamdaki asitler buharlaştırıldı. Çözünme işleminin tam olmadığı durumlarda yukarıdaki işlemler tekrarlandı. Son çözeltiler 25 mL'lik ölçülü balon jöjelere konularak deionize su ile işaret çizgilerine kadar tamamlandı. Aynı şartlarda teflon

beherlere 3 ml derişik nitrik asit ve 2 ml derişik hidrojen peroksit ilave edilerek çözüme esasında reaktiflerden gelebilecek kirlenmeleri kontrol etmek için tanık (Blank) çözeltiler hazırlandı ve bu çözeltiler 25 mL'lik balon jöjelere aktarılarak deionize su ile işaret çizgilerine kadar tamamlandı.

2.7. Atomik Absorpsiyon Cihazı

Elementlerin absorpsiyon ölçümleri Hitachi model 180/80 alevli ve grafit fırınlı (Hitachi 180/78) atomik absorpsiyon cihazı kullanılarak yapıldı. Cihazda Zeeman effect background düzelticisi, otomatik numune alıcısı (P/N-170/126) ve otomatik data toplayıcısı (P/N-180/205) mevcuttu. Analiz elementleri için optimum instrumental parametreler üretici firmanın tavsiye ettiği değerlere ayarlandı. Işın kaynağı olarak Hitachi tek elementli oyuk katot lambaları ve Photron çok elementli süper lambası kullanıldı. Absorpsiyon değerleri prolitik karbon kaplamalı grafit tüp (P/N-190/6007) içine yerleştirilen grafit platformlar kullanılarak integrasyon modu ile ölçüldü. Grafit fırında taşıyıcı gaz olarak Ar 99.99% (v/v) kullanıldı. Platform tüpe enjekte edilen standart ve numune hacmi 20 µl idi. Alevli atomik absorpsiyon spektrometresi ile Ca elementi analizinde asetilen hava alevli kullanıldı.

2.8. Örneklerin Analizi

Örneklerdeki Ca element analizi alevli atomik absorpsiyon spektrofotometresi (FAAS) ve asetilen-hava alevli, kullanılarak yapıldı. Analiz elementinin stok AAS standart çözeltileri (BDH Chemicals) uygun derişime seyreltilerek standart çalışma çözeltileri hazırlandı. Standart çözeltilerin derişimlerine karşı ölçülen absorpsiyon değerlerinde kalibrasyon eğrileri elde edildi. Gerektiğinde örneklerin seyreltilmesi işlemleri yapıldı ve kalibrasyon aralığında ölçülen absorpsiyon değerlerine karşı derişimleri bulundu. Alevli AAS ile 15 absorpsiyon değerine karşı gelen element derişimi bulundu. Bulunan element derişiminin ortalaması standart sapması ve öğrenci test (ttest)(%95 güven aralığında) ($\bar{x} \pm t_{\alpha} s / \sqrt{n}$) hesaplandı. Ayrıca çalışmanın doğruluğunu kontrol etmek için National Institute of Standards and Technology (NIST) Bovineliver(1577b) ve International Atomic Energy Agency (IAEA) freeze-dried animal blood(A-13) standartları da analiz edildi. Bulunan sonuç ve bağıl hata Tablo 1' de verilmiştir. Ca, elementinin dedeksiyon limiti (LOD) 38.1 ng/ml olarak bulundu.

1.9. İstatistik

Veriler ortalama \pm standart sapma olarak ifade edildi. Gruplar arası farklılıklar Kruskal-Wallis ile test edildi. Bonferroni düzeltmesi yapıldıktan sonra ikili gruplar arasındaki Mann-Whitney U testi ile araştırıldı. Integrated backscatter değerleri ile kapak seviyesi arasındaki ilişki kolerasyon analizi ile test edildi. En yüksek kolerasyon tespit edilen değer

için regresyon formulu curve estimation kullanılarak üretildi.

3. BULGULAR

3.1. Genel Özellikler:

Çalışmaya 15 kadın, 5 erkek hasta olmak üzere toplam 20 hasta alındı. Hastaların ortalama yaşı 47-53 yıldır. Çalışmaya alınanların mitral kapak hastalığının nedeni romatizmal kaynaklıydı. 12 hastada saf mitral darlığı (Grup I) 3 hastada saf mitral yetersizliği (Grup II) 5 hastada ise mitral darlığı ve mitral yetersizliği birlikte mevcuttu (Grup III), 17 (%85) hastada atrialfibrilasyon 3 (%15) hastada ise sinüs ritmi vardı.

Romatizmal ateşin başlangıç yaşı ancak 12 hastada atak sayısı ise ancak 10 hastada tespit edilebildi. Ortalama atak sayısı 3 ± 1 , ortalama başlangıç yaşı ortalama 17 ± 11 yıl bulundu. Ortalama serum kalsiyum seviyesi $8,8 \pm 0,5$ mg/dl ortalama serum fosfor seviyesi $3,5 \pm 1$ mg/dl olarak tespit edildi. Hasta gruplarının klinik özellikleri ve ekokardiyografik bulguları Tablo 2' de özetlenmiştir.

Gruplar arası yapılan karşılaştırmada sol ventrikül diyastol sonu çapı, grup II'de grup I'e göre anlamlı derecede büyüktü ($p < 0,05$). Diğer ölçümler açısından gruplar arasında anlamlı fark gözlenmedi. Ritim ve cinsiyet açısından da yine gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu.

Tablo 1. Standart örneklerde element analizi

Element	Bovine Liver (1577b)		
	Sertifika değeri	Bulunan	Bağlı hata(%)
Ca (µg / g)	116±4	115±3	-0,9
	Freeze dried animal blood (A-13)		
	286	292±5	2,1

Tablo 2. Hastaların genel özellikleri ve ekokardiyografik bulguları

	Grup I (n=12)	Grup II (n=3)	Grup III (n=6)
Yaş (yıl)	48 ± 12	32 ± 10	53 ± 13
VYA (m ²)	1,6 ± 0,2	1,5 ± 0,1	1,5 ± 1
Kalp hızı (vuru/dk)	90 ± 12	85 ± 13	100 ± 16
Romatizma başlangıç yaşı	19 ± 12	9 ± 4	19 ± 11
Romatizmal atak sayısı	3 ± 1	3 ± 1	4 ± 1
SV EF (%)	62 ± 12	68 ± 3	59 ± 3
SV diyastolik çap (mm)	46 ± 4	66 ± 8	51 ± 4
SV sistolik çap (mm)	31 ± 5	40 ± 7	34 ± 3
Sol atrium çapı (mm)	54 ± 6	65 ± 10	54 ± 4
SA maksimal alanı (cm ²)	42 ± 10	51 ± 13	41 ± 7,7
Mitral ön kapak kalınlığı (mm)	5,3 ± 1,4	6,8 ± 1	5,7 ± 1,2
Mitral arka kapak kalınlığı (mm)	6 ± 1,5	7 ± 1	5,7 ± 1
Mitral maks. gradient (mmHg)	24 ± 10		16 ± 5
Mitral ort. gradient (mmHg)	13 ± 7		8 ± 2,2
Mitral kapak alanı (PHT) (cm ²)	0,96 ± 0,37		1,64 ± 0,84
Mitral kapak alanı (Plan) (cm ²)	0,96 ± 0,40		1,66 ± 1,33
Kapak skoru (Wilkins)	10 ± 2		9 ± 2
Kapak skoru (Padiol)	10 ± 3		9 ± 2,2
EROA (PISA) (mm ²)		58 ± 26	23 ± 7
Regurjitan volüm (PISA) (ml)		65 ± 30	32 ± 13
RJA/SA (%)		34 ± 12	23 ± 5

VYA, Vücut yüzey alanı; SV, Sol ventrikül; EF, Ejeksiyon fraksiyonu; SA, Sol atrium; PISA, Proksimal eş hızlı yüzey alanı yöntemi; RJA/SA, Regurjitan jet alanının sol atrium alanına oranı; EROA, Efektif regurjitan orifis açıklığı; Plan, Planimetrik; PHT, Basınç yarılanma zamanı.

3.2. Integrated Backscatter Ölçümler

IBS ölçümleri tüm hastalardan elde edildi. Ölçüm sonuçları Tablo 3'de özetlenmiştir. Gruplar arası yapılan karşılaştırmada mitral ön, mitral arka, interatriyalseptum ve atrial boşluk IBS değerleri ve O₃ oranı açısından gruplar arasında anlamlı fark gözlenmedi. Mitral ön kapak IBS ölçümü grup I'de grup III'e göre anlamlı derecede yüksekti (p<0.05).

3.3. Mitral Kapak Kalsiyum Konsantrasyonu

Atomik absorpsiyon spektrofotometri yöntemi ile ölçülen mitral kapak kalsiyum konsantrasyonu ve serum kalsiyum ve fosfor seviyesi Tablo 4'de özetlenmiştir. Gruplar arasında yapılan ölçümlerde serum kalsiyum ve fosfor seviyeleri ile kapaktaki kalsiyum konsantrasyonu arasında

anlamlı bir fark gözlenmedi.

3.4. Mitral kapak kalsiyum seviyesi ile IBS değerleri arasındaki ilişki

Yapılan korelasyon analizinde, IBS oranı ile atomik absorpsiyon spektrofotometrik kalsiyum yoğunluğu arasında tesbit edilen r katsayısı 0.7 olarak bulundu. Bu katsayı istatistiksel olarak anlamlıydı (P<0.001). Bu değer için lineer regresyon analizi yapıldı. Regresyon analizinde dağılımın en fazla kübik parametreye uyduğu (Şekil 2) ve total dağılımın %71'ini gösterdiği tespit edildi. Dağılım formülü şu şekilde hesap edildi: $Kapak (Ca) = -112942 + 496996 (O_3) - 663812 (O_3)^2 + 303445(O_3)^3$. Bu eşitlikteki kalsiyum konsantrasyonu atomik absorpsiyon yöntemi ile belirlenen kalsiyum yoğunluğunu göstermektedir

Tablo 3: Hasta gruplarının IBS ölçümleri

	<i>Grup I (n=12)</i>	<i>Grup II (n=3)</i>	<i>Grup III (n=6)</i>
Mitral ön kapak IBS (-dB)	17±7	14,5±12	8,8±2
Mitral arka kapak IBS (-dB)	12±3	10±7	8,5±2,1
İnteratrial septum IBS (-dB)	6,7±2,4	6±3	4,3±1,4
Atrial boşluk IBS (-dB)	26,5±5,5	31±3	24±3
O ₃	0,9±0,2	0,7±0,3	0,6±0,1

IBS: Integrated backscatter; IAS: interatrial septum; dB: desibel; O₃: Mitral ön kapak + mitral arka kapak IBS / interatrial septum + sol atrial boşluk IBS oranı

Tablo 4: Hasta gruplarının serum kalsiyum ve fosfor seviyeleri ile atomik absorpsiyon ile ölçülen doku kalsiyum seviyesi

	<i>Grup I (n=12)</i>	<i>Grup II (n=3)</i>	<i>Grup III (n=6)</i>
Serum Ca (mg/dl)	8,9 ± 0,5	8,5 ± 0,4	8,7 ± 0,2
Serum P (mg/dl)	3,4 ± 0,76	4,1 ± 1,4	3,3 ± 0,9
Kapak Ca (µgr/gr)	30834 ± 13351	11524 ± 10792	9475 ± 4963

4. TARTIŞMA

Romatizmal mitral kapak hastalığında kapaktaki kalsiyum birikmesinin klinik açıdan önemli sonuçları vardır. Fakat kalsiyum kapakta niçin birikmektedir sorusunun cevabı açık değildir. Yaşın ilerlemesi ile birlikte mitral kapakta kalsiyum, fosfor ve magnezyumun progresif olarak biriktiği rapor edilmiştir (20). Fakat mitral kapak hastalığında hastalığın doğal bir sonucu mu yoksa hastalığın ilerleyişine katkıda bulunan bir faktör olup olmadığı belli değildir (21). Bir çalışmada romatizmal mitral darlıklı hastaların eksize edilen kapaklarında atomik absorpsiyon fotometri yöntemi ile kalsiyum ve diğer mineraller çalışılmıştır. Kapaklarda ya da kalp kasındaki element

dengeindeki bozukluğun hastalığın bir sonucu ya da bazı sekonder faktörlerle hastalığa katkıda bulunabileceğini ileri sürmüşlerdir (22). Ancak bu değerler ekokardiyografi ya da başka bir yöntemle karşılaştırılmamış, günlük pratiğe aktarılabilen bir sonuç vermemiştir. Başka bir çalışmada mitral kapak replasmanı yapılacak hastalarda mitral kapağı integrated backscatter amplitudu ile değerlendirilmiş, daha sonra operasyonla çıkarılan kapaklarda histopatolojik değerlendirme yaparak bu ikisi arasında ilişki aramışlardır. Sonuçta integrated backscatter amplitüdünün normal, fibrotik, kalsifik kapakları ayırt etme yeteneğine sahip olduğu görülmüş ve yapısal değişikliği takip etmede

faydalı bir indeks olduğu sonucuna varılmıştır (23).Kalp kasında da yapısal değişikliği tespit etmede de strain analizinden daha fazla faydalı bulunmuştur (24). Biyoprotez kapaklarda yapılan bir çalışmada yine integrated backscatter amplitudunun kapaklardaki dejeneratif değişiklikleri göstermede faydalı olduğu ve kapak dejenerasyonun takibinde kullanılacağı rapor edilmiştir (25). Biz bu çalışmada mitral kapak kalsiyum miktarının kantitatif olarak tesbitinde integrated backscatter analizinin geçerliliğini test ettik. Bu çalışmada mitral kapak kalsiyum içeriği kantitatif olarak değerlendirilmiştir. Ölçüm sonuçlarının objektif değerlendirmeye ışık tutması için IBS değerlerinin eksizite edilen mitral kapaklardaki kalsiyum konsantrasyonu bir altın standart olan atomik absorpsiyon fotometresi ile ölçüldü. Yaptığımız literatür araştırmasında mitral kapak kalsiyum içeriğini kantitatif olarak belirleyen non-invazif bir yöntem tespit edemedik.

İntegratedbackscatter yöntemi her ne kadar kantitatif olarak doku yoğunluğunu değerlendiriyorsa da bu yöntemle ilgili bazı problemler mevcuttur. Kazanç ayarındaki değişikliklerin ölçüm sonuçlarını önemli oranda etkilemesinden dolayı yapılan çalışmalarda ventrikül kavitesi, interatrial septum ve perikard kullanılmıştır (26,27). İnteratriyal septum son derece yoğun, sol atriyal kavite yoğunluğu ise içindeki kanın dansitesine bağlı olarak daha azdır. Kazanç ayarlarındaki değişiklik bu iki farklı ortamın backscatter özelliğini de farklı olarak etkileyecektir. Nitekim sağlıklı gönüllülerde yaptığımız kayıtlarda bu oranların değişik kazanç değerlerinde, kazanç etkisini tam olarak yok etmediğini gösterdik. Bu nedenle her iki ortamın IBS değerinin toplamının ortamlar arası yoğunluk farkını azaltıp standardizasyon için daha uygun hale getireceğini düşündük. Hazırlık çalışmamızda 10-22 dB kazanç değerlerinde kazanç etkisini en başarılı olarak ortadan kaldıran (0.97) oranın bu olduğunu gösterdik. Önceki çalışmalarda kazanç etkisini yok etmeye amaçlayan oranlar birbirleri ile karşılaştırılmamıştır.

Akustik dansitometride bölgenin desibel olarak verilen yoğunluğu birçok faktöre bağlıdır. Romatizmal mitral darlıklı hastaların eksizite edilen kapaklarında atomik absorpsiyon yöntemi ile yapılan element tayininde Durak ve ark. en fazla biriken elementin kalsiyum, ikinci sırada ise magnezyum olduğunu tespit etmişlerdir. Bakır, çinko, demir gibi elementlerde analizde ortaya çıkmıştır. Ancak bu son elementlerin kapak konsantrasyonları istatistiksel olarak anlamlı bir farka ulaşmamıştır (21).Bu da göstermektedir ki normalde kalsiyum, magnezyum kapakta belirli bir konsantrasyonda bulunmaktadırlar. Ancak klinik literatürde normal mitral kapakta bunların

konsantrasyonunu belirleyen bir çalışma yoktur. Bu nedenle ölçülen konsantrasyonun hangi değerden sonra patolojik olduğu belirsizdir. Nitekim bizim çalışmamızda mitral kapak kalsiyum konsantrasyonları hastalar arasında ciddi farklılık göstermekteydi (741-151750 µgr/gr arasında). Fibrotik sürecin ve kollajen birikiminin de akustik dansiteyi etkilemesi tabiidir (21, 23).Miyokardiyal integratedbackscatter çalışmalarında fibrozis artarsa ortalama IBS değerinin arttığı tespit edilmiştir (23, 24, 28, 29).Aynı durum kapak için de geçerli olmalıdır.

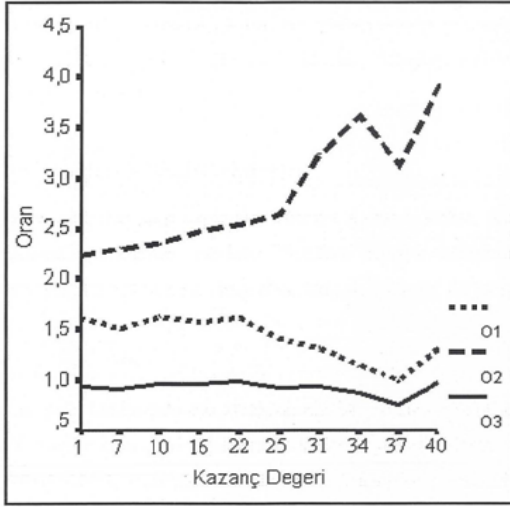
Bizim çalışmamızda mitral ön kapak ve mitral arka kapak IBS toplamının kapak kalsiyumu ile korelasyon göstermemesinin nedeni ön planda kazanç etkisinin giderilememiş olmasına, daha küçük ölçüde de olsa yukarıda bahsedilen nedenlere (fibrozis, diğer elementlerin birikimi) bağlı olabilir.

Romatizmal hastalıklar sürecinde serum kalsiyumu ve fosforu ile kapak kalsifikasyonu arasında bağlantıyı gösteren bir çalışma yoktur. Kronik böbrek yetmezliği ve hiperparatiroidinin aort ve/veya mitral kapaklarda kalsiyum birikmesine neden olduğu belirlenmiştir (5, 30). Bizim çalışmamızda bu iki elementin serum seviyesi bütün hastalarda normal sınırlardaydı. Bu da göstermektedir ki romatizmal hastalık sürecinde kapak kalsifikasyonu serum kalsiyum seviyesinden bağımsız olarak meydana gelmektedir.

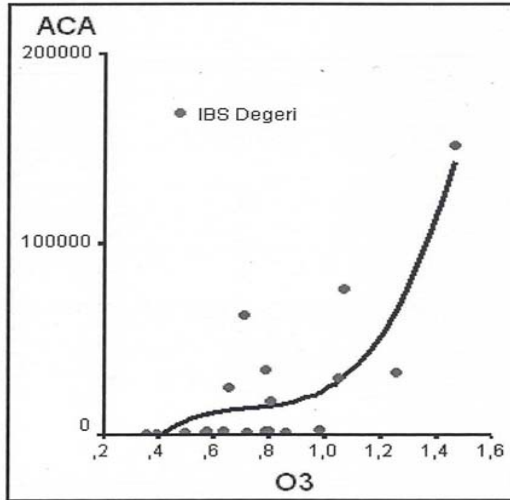
Mitral kapak hastalıklarında uygulanacak tedavi yöntemi kapaktaki kalsiyum yükünden etkilenmektedir. Kalsifikasyon ne kadar fazla ise tercih edilebilir işlemlerin (valvuloplasti, tamir, komissürotomi) şansı o derece azdır (9, 14, 31, 32). Kapak kalsiyumunu ve kalsifik depozitlerin değerlendirilmesinde iki boyutlu ekokardiyografinin spesifitesi düşüktür. Mitral kapağın ekojenitesinin öncelikle iyi bir şekilde değerlendirilmesi temel amaçlardan biridir. Ancak cihaz ayarları standardize edilse bile (örneğin kazanç ayarı, derinlik) bu değerlendirmeyi etkilemektedir. Yüksek kazanç ayarlarında kapak daha ekojenik görünmektedir. Bu durum yanlış pozitif sonuçlara yol açmaktadır. Ayrıca ekokardiyografi yapan kişinin tecrübesi sonuçları önemli oranda etkilemektedir (23).

İki boyutlu ekokardiyografi kapak kalsifikasyonunu tespitinde değişkenlik göstermektedir (33,34,37). Sonuç olarak ekokardiyografik olarak değerlendirme orta derecede tanısal doğruluk taşımaktadır (23). Ancak günümüzün tedavi modelleri kapak yapısını ve sertliğini çok daha keskin olarak belirleme ihtiyacını da beraberinde getirmiştir. Bu amaçla klinik uygulamaya ilk giren yöntem Wilkins ve Padiol skorlama sistemleridir.

Şekil 1: Kontrol grubunda IBS (İntagreted backscatter) oranlarının kazanç (gain) ile değişimi



Şekil 2: Ca (kalsiyum) ile IBS (intagreted backscatter) değerleri arasındaki ilişki.



ACA, Atomik absorpsiyon yöntemi ile tayin edilen kalsiyum konsantrasyonu (mikrogram/gr); O₃, Mitral ön kapak+ mitral arka kapak IBS/İnteratrial septum + sol atrial boşluk IBS.

Bu skorlama sistemlerinin geçerliliğini değerlendirmeyi yapan kişiye olan bağımlılıkları nedeni ile tartışılmaktadır (25, 32, 36, 37). Son yıllarda 3 boyutlu ekokardiyografik değerlendirmeler kapak yapısını daha iyi değerlendirmeye imkan tanımakta bu skorlama sistemlerinin eksikliğini bir ölçüde ortadan kaldırmaktadır (38, 39). Bizim çalışmamız ise kapak kalsiyumu dansitometrik ölçümlerle daha iyi değerlendirilebilme amacını taşımaktaydı. Doku

yoğunluğuna kalsifikasyon önemli oranda katkıda bulunmaktadır (40, 41). O halde IBS dokunun kalsiyum yoğunluğunu doğruya yakın tespit edebilir denilebilir.

Klinik uygulamada bizim tespit ettiğimiz oranın kapak kalsifikasyonu ile ilişkili olmasından dolayı konvansiyonel ekokardiyografik değerlendirmelerin yanında kullanılabilir. Bizim çalışmamızda hastaların tümü operasyon endikasyonu konulan hastalar olduğu için eksizye edilen kapaklarda kalsiyum konsantrasyonunun hangi değerden sonra patolojik olduğu doğal olarak tespit edilemedi. Ayrıca O₃ oranı ile Wilkins skorlama sistemi arasında zayıf bir korelasyon saptandı. Sonuçta kantitatif bir yöntemde kapak kalsiyumu hangi değerden sonra patolojik olarak kabul edilmeli sorusunun cevabı bulunamadı. Ancak bizim çalışmamız kantitatif ölçümlerde kullanılacak temel bir oran ortaya çıkardı. Bu oran valvuloplasti yapılan hastalarda ölçülerek klinik uygulamalara ışık tutabilir. Kapak yapısının valvuloplasti ya da komissürotomiye uygunluk açısından Wilkins ya da Padiyal skoru ile karşılaştırmada kullanılabilir. Yine aynı şekilde mitral kapak hastalığı olanlarda kapağın seri IBS ölçümleri yapılarak kantitatif takip yapılabilir. Eğer kapak yoğunluğunda aşırı bir artış olursa erken müdahale imkânı verebilir. Mitral yetersizliğinde kalsifik kapaklar tamir için engel teşkil ettiğinden IBS ölçümleri bu konuda daha net veriler sağlayabilir. Ancak daha önce belirtildiği gibi bu oranın hangi değerden sonra patolojik olduğunu tespit etmek için bu alanda yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

5. SONUÇ

Çalışmamızda mitral ön ve arka kapak IBS değerleri toplamının interatriyal septum ve atrial boşluk IBS değerleri toplamına oranının kapak kalsiyum konsantrasyonu ile anlamlı korelasyon gösterdiği tespit edilmiş, sonuçlarımız integrated backscatter'in mitral kapaktaki kalsiyum miktarını belirlemede kullanılacak kantitatif bir yöntem olduğunu göstermektedir.

Çıkar çatışması: Çıkar çatışması yoktur.

Finansman: Çalışmada herhangi bir kurum/kuruluştan finansman destek alınmamıştır.

Teşekkür: Katkılarından dolayı Türkiye Atom Enerjisi Kurumuna teşekkür ederiz.

6. KAYNAKLAR

1. Taşdemir O. Mitral kapak hastalarında cerrahi değerlendirme ve cerrahi yaklaşımlar T Klin Kardiyoloji 2002;15:99-110
2. Bonow RO, Carabello B, De Leon AC, Edmunds LH, Fedderly BJ, Freed MD, et al. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease. A report of American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines(Committee on the management of patients with valvular heart disease.) J Am Coll Cardiol 1998;32:1515-1588
3. Can İ, Oto A. Kapak hastalıklarında durum ve değişen epidemiyoloji. Türk Kardiyoloji Seminerleri 2004;4(1):11-29
4. Gök H (yazar). Klinik Kardiyoloji, Genişletilmiş ikinci baskı. Konya: Nobel Tıp Kitabevleri 2002;337-353.
5. Braunwald E. Valvular Heart Disease. In: Braunwald E(ed), Heart Disease A Textbook of Cardiovascular Medicine 5th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1997;1007-1029.
6. Smiseth OA, Bjorherheim R, Nitler-Hauge S. Noninvasive assesment of valvular function. In: Crawford MH, Dimarco JP(eds) London: Mosby 2001;6(1,1)-6(1,5)
7. Rahimtoola SH, Durairaj A, Mehra A, Nuno I. Current evaluation and management of Patients With Mitral Stenosis. Circulation 2002;106:1183-1188.
8. Wunderlich NC, Beigel R, Siegel RJ. Management of mitral stenosis using 2D and 3D echo-Doppler imaging. JACC Cardiovasc Imaging. 2013 Nov;6(11):1191-205.
9. Enriquez-Sarano M. Timing of mitral valvesurgery. Heart 2002;87:79-85.
10. Dinçer İ, Döven O, Candan İ, Mitral darlığı, Mitral Yetersizliği. İçinde: Candan İ, Oral D (yazarlar), Kardiyoloji. Ankara: Antip 2002;832,881
11. Oh JK, Seward JB, Tajik AJ (eds). Valvular Heart Disease. In: The Echo Manual, 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 1999;103-129
12. Report of the American Society of Echocardiography Committee on nomenclature and standarts in two dimensionalechocardiography. Circulation 1980;62:212-217
13. Hu R, Chen T. Leaning Too Much on the Power of Proximal Flow Velocity Surface Area? Don't Forget the Volumetric Method for Quantifying Functional Mitral Regurgitation. J Am Heart Assoc. 2021 Jun;10(11):e021914. doi: 10.1161/JAHA.121.021914. Epub 2021 May 22
14. Lambert AS, Mitral regurgitation. In: Perrino AC, Reeves ST(eds). A Practical approach to Transesophageal Echocardiography. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2003;133-142
15. Otto CM, ed. Textbook of clinical echocardiography, 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders 2000;249-285
16. Kirklin JW, Barrot-Boyes BG (eds). Cardiac Surgery, 2nd ed. New York: Churchill Livingstone, 1993;438-442
17. Lima E.C, Barbosa F. Jr, Krug F.J, Silva M.M, Vale M.G.R. Comparison of ultrasound assisted extractions lurry sampling and microwave-assisted digestion for cadmium, copper, and lead determination in biological and sediment samples by electrothermal atomic absorption spectrometry. J Anal At. Spectrom 2000;15:995-1000
18. Barbosa F. Jr, Krug F.J, Taravers A. Copper determination in biological materials by ETAAS using W-Rh permanent modifier. Talanta, 2002;57:177-186
19. Lima E.C, Brasil J.L, Vagheti J.C.P. Evaluation different permanent modifiers for the determination of arsenic in environmental samples by electrothermal atomic absorption spectrometry. Talanta, 2003;60:103-113
20. Tohno S, Moriwake Y, Tohno Y, Minami T, Nishiwaki F, Utsumi M, Yamada M. Age-related changes of element contents in human mitral and tricuspid valves. Biol Trace Elem Res 1999;70(2):137-147
21. Durak I, Sahin A, Yurtaslani Z, Sonel A. Analysis of calcium, zinc, magnesium, iron and copper content in myocardium and stenotic mitral valves. Am J Cardiol. 1989 Dec 1;64(19):1392-1394
22. Durak I, Akyol O, es MU, Canbolat O, Akpoyraz M. Element structure in stenotic mitral valves. Am J Cardiol. 1993;71(4):355
23. Lattanzi F, Picano E, Landini L, Mazzarisi A, Pelosi G, Benassi A, et al. In vivo identification of mitral valve fibrosis and calcium by real-time quantitative ultrasonic analysis. Am J Cardiol. 1990;65(5):355-359
24. Tuohinen SS, Skytta T, Huhtala H, Virtanen V, Kellokumpu-Lehtinen PL, Raatikainen P. Dynamic Integrated Back scatter Detects Radiotherapy-induced Cardiac Changes Better than Strain Analysis - A Prospective Three-year Study. Anticancer Res. 2022 May;42(5):2507-

2517Changes Better than Strain Analysis - A Prospective Three-year Study.

25. Rigolin VH, Vonesh MJ, Ng KH, Roth SI, Sehgal R, McPherson DD, Mehlman DJ. Structural evaluation of porcine heart valve prostheses with radiofrequency ultrasound. *Cardiovasc Pathol*. 2001;10(4):179-188

26. Klein AL, Murray RD, Black IW, et al. Integrated Backscatter for quantification left atrial spontaneous echo contrast. *J Am Coll Cardio* 1996;28:222-231

27. Ito T, Suwa M, Kobashi A, Hatsumi Y, Nakamura T, et al. Integrated back scatter assesment of left atrial spontanouse chocontrast in chronic nonvalvuler atrial fibrillation: Relation with clinical and echocardiographic parameters. *J Am Soc Echocardiogr* 2000;13(5):666-673

28. DiBello V, Talarico L, Picano E, Giorgi D, Bertini A, Paterni M, Giusti C. Increased myocardial echodensity in left ventricular pressure and volume overload in human aortic valvular disease: An ultrasonic tissue characterization study. *J Am Soc Echocardiogr*. 1997;10(4):320-329

29. Onbaşılı A, Tekten T, Ceyhan C. Dilate Kardiyomyopati Hastalarında Ultrasonik Intergrated Back scatter Analizi: Sağlıklı Bireylerle Karşılaştırma. *Ana Kar Der*. 2002,2(1):4-11

30. Stefenelli T, Abela C, Frank H, Koller-Strametz J, Globits S, Bergler-Klein J, Niederle B. Cardiac abnormalities in patients with primary hiperparathyroidism: implications for follow-up. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82(1):106-112

31. Wei T, Zeng C, Chen F, Wang C, Chen L, et al. Influence of commissural calcification on the immediate outcomes of percutaneous balloon valvuloplasty. *Acta Cardiol* 2003;58(5):411-415

32. Palacios IF. Farewell to surgical mitral commisuratomy for many patients. *Circulation*. 1998;97:223-226

33. Nicolosi GL, Pugh DM, Dunn M. Sensitivity and spesificity of echocardiography in the assessment of valve calcification in mitral stenosis. *Am Heart J*. 1979;98(2):171-175

34. Zanolla L, Marino P, Nicolosi GL, Peranzoni PF, Poppi A. Two-dimensional echocardiographic evaluation of mitral valve calcification. Sensitivity and specificity. *Chest*. 1982;82(2):154-157

35. Wong M, Tei C, Shah PM. Sensitivity and specificity of two-dimensional echocardiography in the detection of valvular calcification. *Chest*. 1983;84(4):423-427

36. Abascal VM, Wilkins GT, O'Shea JP, Choong CY, Palacios IF, Thomas JD, Rosas E, Newel JB, Block PC, Weyman AE. Predicton of

sucesful outcome in 130 patients under going percutaneous balloon mitral valvotomy. *Circulation*. 1990;82(2):448-456

37. Mezilis NE, Salame MY, Oakley GD. Predicting mitral regurgitation following percutenous mitral valvotomy with the Inoue balloon: Comparising two echocardiographic system. *Clin Cardiol*. 1999;22(7):453-458

38. Passeri JJ, Dal-Bianco JP. Percutaneous Balloon Mitral Valvuloplasty: Echocardiographic Eligibility and Procedural Guidance. *Interv Cardiol Clin*. 2018 Jul;7(3):405-413

39. Cimino S, Guarracino F, Valenti VG, Sciarretta S, Miraldi F. Echocardiography and Correction of Mitral Regurgitation: An Unbreakable Link. *Cardiology*. 2020;145(2):110-120

40. Dattolo P, Ferdeghini EM, Morales MA, et al. Myocardial texture charecterization in uremics by ultrasonic video dansitometric analysis: A review. *J Nephrol* 2003;16:635-640

41. DiBello V, Panichi V, Pedrinelli R, Giorgi D, Bianchi M, Bertini A, et al. Ultrasonic video densitometric analysis of myocardium in end-stage renal disease treated with haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:2184-2191