

## ARAŞTIRMA

## Mitral darlığında anjiyopoietin-1 seviyesinin sağ kalp doku doppler parametreleri ile ilişkisi

Hekim Karapınar<sup>1</sup>, Özlem Batukan Esen<sup>2</sup>, Mehmet Yanartaş<sup>3</sup>, Yusuf Karavelioğlu<sup>4</sup>, Hasan Kaya<sup>5</sup>, Zekeriya Kaya<sup>6</sup>, Mustafa Akçakoyun<sup>7</sup>, Ramazan Kargın<sup>7</sup>, Serkan Doğan<sup>8</sup>, Sembol Türkmen<sup>9</sup>, Ali Metin Esen<sup>7</sup>, Cevat Kıрма<sup>7</sup>,

<sup>1</sup>Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Van

<sup>2</sup>İstanbul Üniversitesi Kardiyoloji Enstitüsü, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

<sup>3</sup>Numune Hastanesi, Kalp Damar Cerrahisi Kliniği, Sivas

<sup>4</sup>Devlet Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Çorum

<sup>5</sup>Siverek Devlet Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Şanlıurfa

<sup>6</sup>Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Şanlıurfa

<sup>7</sup>Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, İstanbul

<sup>8</sup>Bahar Hastanesi, Biyokimya Laboratuvarı, Bursa

<sup>9</sup>Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Biyokimya Laboratuvarı, İstanbul

### Özet

**Amaç:** Mitral darlığında (MD) sağ kalp fonksiyonlarında bozulma olmaktadır. Yine MD' de anjiyopoietin-1 (Anj-1) seviyelerinin azaldığı gösterilmiştir. Ancak Anj-1 seviyeleri ile sağ kalp fonksiyonlarının ilişkisiyle ilgili veri bulunmamaktadır. Çalışmamızda Anj-1 seviyesi ve sağ ventrikül doku Doppler hızları arasında ilişki olup olmadığını araştırdık.

**Yöntem:** Normal sinüs ritminde önemli mitral darlığı olan (mitral kapak alanı (MKA) <1.1 cm<sup>2</sup>) 24 hasta, hafif mitral darlığı olan (MKA 1.1-2.0 cm<sup>2</sup>) 17 hasta ve 18 sağlıklı gönüllü çalışmaya alındı. Hastaların kapak alanları, ortalama mitral gradientleri, mitral yetersizliği derecesi ve sistolik pulmoner arter basınçları ekokardiyografik olarak tespit edildi. Triküspit kapak lateral anülüsten renkli doku Doppler ile sistolik (s), erken diyastolik

(e') ve geç diyastolik (a') dalga hızları tespit edildi. Anj-1 seviyeleri ile doku Doppler parametrelerinin ilişkisi araştırıldı.

**Bulgular:** Gruplar arasında yaş ve cinsiyet yönünden anlamlı fark izlenmedi. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu açısından anlamlı farklılık saptanmadı (grup 1: %60±4 vs. grup 2: %61±3 vs. grup 3: %64±3, p=0.345). MKA (p<0.001), mitral kapak ortalama gradyenti (p=0.001), mitral yetersizliği derecesi (p<0.001), sol atriyum çapı (p<0.001), sistolik pulmoner arter basıncı (p<0.001), triküspit yetersizliği derecesi (p=0.001) gruplar arasında anlamlı olarak farklı saptandı. Anj-1 seviyesi gruplar arasında anlamlı olarak farklı bulundu (grup1: 23510±11153 vs. grup2: 31665±12544 vs. grup3: 44254±9184 pg/ml, p<0.001). Anj-1 seviyesi ile sistolik pulmoner arter basıncı arasında ters yönlü (r=-0.529 p<0.001), s dalga hızı (r=0.301 p=0.031), e' dalga hızı (r=0.476 p<0.001) ve e'/a' oranları (r=0.426 p=0.002) ile arasında ise aynı yönlü, orta derecede ilişki saptandı. Pulmoner arter basıncına göre düzeltildikten sonra Anj-1 seviyeleri ile sağ kalp doku doppler hızları arasında anlamlı ilişki bulunmadı (s için p=0.303, e' için p=0.140, e'/a' için p=0.75). A' dalga hızıyla ise anlamlı ilişki saptanmadı (r=0.131 p=0.359).

**Yazışma Adresi:** Dr.Hekim Karapınar  
Van Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
Edremit, Van Telefon:+905053149560  
e-mail: drhekim@yahoo.com

**Sonuç:** Çalışmamızda sağ ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonları ile Anj-1 seviyeleri arasında orta derecede korelasyon saptandı. Ancak bu ilişkinin pulmoner arter basıncından bağımsız olmadığı bulundu. Sağ atriyum sistolik fonksiyonları ile Anj-1 arasında ilişki saptanmadı.

**Anahtar Kelimeler :** mitral darlığı, anjiyopöietin, sağ ventrikül, doku doppler

### Is angiotensin-1 levels correlated with tissue doppler parameters of right heart in patients with mitral stenosis?

**Objective:** In mitral stenosis (MS), right heart functions deteriorate. Also in MS it was shown that angiotensin-1 (Anj-1) levels were decreased. However there is no data on the relationship between Anj-1 levels and the right heart functions. In our study we sought whether there was any correlation between the Anj-1 levels and right ventricular tissue Doppler systolic and diastolic velocities.

**Methods:** Twenty-four patients with severe MS (mitral valve area (MVA)  $<1.1 \text{ cm}^2$ ), 17 patients with moderate MS (MVA  $1.1-2.0 \text{ cm}^2$ ) and 18 healthy controls in normal sinus rhythm were included in the study. Patients were evaluated echocardiographically for mitral valve area, mean gradient, degree of mitral regurgitation and systolic pulmonary artery pressure. Systolic (s) early diastolic (e') and late diastolic (a') velocities from the lateral tricuspid annulus were obtained by color coded tissue Doppler. The relationship between Anj-1 levels and tissue Doppler velocities was investigated.

**Results:** There was no difference between the groups with respect to age and sex. The left ventricular ejection fraction values did not show any significant difference (group 1:  $60 \pm 4\%$  vs. group 2:  $61 \pm 3\%$  vs. group 3:  $64 \pm 3\%$   $p=0.345$ ). MVA ( $p<0.001$ ), mean gradient values ( $p=0.001$ ), degree of mitral regurgitation ( $p<0.001$ ), left atrial diameter ( $p<0.001$ ), systolic pulmonary artery pressure ( $p<0.001$ ), degree of tricuspid regurgitation ( $p=0.001$ ) were significantly different between the groups. Anj-1 levels were also significantly different between the groups (group 1:  $23510 \pm 11153$  vs. group 2:  $31665 \pm 12544$  vs. group 3:  $44254 \pm 9184 \text{ pg/ml}$ ,  $p<0.001$ ). There was moderate negative correlation between Anj-1 levels and systolic pulmonary artery pressure ( $r=-0.529$   $p<0.001$ ). It was shown that there was positive correlation between Anj-1 levels and s velocity ( $r=0.301$   $p=0.031$ ), e' velocity ( $r=0.476$   $p<0.001$ ) and e'/a' ratios ( $r=0.426$   $p=0.002$ ). However after adjusting for systolic pulmonary artery pressure there was no significant correlation between Anj-1 levels and right ventricular tissue Doppler velocities (s velocity  $p=0.303$ , e' velocity  $p=0.140$ , e'/a' ratio  $p=0.75$ ). Also there was no significant relationship between a' velocity and Anj-1 levels.

**Conclusion:** This study shows that there was moderate correlation between right ventricular systolic and diastolic functions and Anj-1 levels. However this relationship was not independent of pulmonary artery pressure. Lastly there was no relationship between Anj-1 levels and the right atrial function.

**Key Words:** mitral stenosis, angiotensin, right ventricle, tissue doppler

Anjiyopöietin (Anj)'ler damar gelişimini uyaran-düzenleyen, glikoprotein yapıda endotel hücre büyüme faktörleridir. Bilinen dört çeşidinden (Anj-1, 2, 3 ve 4) en çok araştırılmış olanı Anj-1'dir. Embriyolojik hayatta damar gelişimi ve matürasyonundan sorumlu iken yetişkindeki esas rolü vasküler yeniden şekillenmeyi kontrol etmek ve dengede tutmak olarak bildirilmiştir. Tie1 ve Tie2 olarak isimlendirilen, endotelden salgılanan iki çeşit reseptöre bağlandıkları bildirilmiştir. Anj-1 ve Anj-2'nin Tie2 reseptörü üzerine antagonist etki yaptıkları bildirilmiştir. Anj-1'in Tie2 reseptörünü uyarması damar dayanıklılığını ve devamlılığını artırırken, Anj-2 ile uyarılması ise (hipoksi veya diğer etkenler üzerinden aktive edilmesiyle) bu etkiyi engelleyerek damar stabilizasyonunu bozar (1). Ayrıca Anj-2 etkisi, diğer endotelial faktörler tarafından etkilenerek, büyüme veya regresyona yol açabilirler. Anj-1'in deney hayvanlarında üretilmesinin engellendiğinde; embriyonik vasküler gelişimin yetersiz, dallanmanın sınırlı, geniş ve yırtılmaya yatkın bir yapıda olduğu bulunmuştur (2). Tersine genetik olarak fazla salgılandığında veya dışarıdan verildiğinde damar gelişimini olumlu olarak etkilediği bulunmuştur (3). Ayrıca yeni çalışmalarda Anj-1'in damar devamlılığını artırdığı, damar dışına kaçağı engellediği ve inflamatuvar gen ekspresyonunu baskıladığı gösterilmiştir. Böylece sepsis, inme, transplant arteriosklerozu, diyabetik retinopati ve özellikle pulmoner hipertansiyonda patofizyolojik önemi ve tedavideki olası önemi hala araştırılmaktadır (4). Fonksiyonları tam anlaşılammış olmakla birlikte pulmoner hipertansiyon (PHT) gelişiminden koruyucu etkileri bildirilmiştir (5). Ancak bu konudaki çalışmaların sonuçları çelişkilidir (6). Sekonder PHT'nin önemli bir nedeni olan mitral darlığı (MD)'nda Anj-1 seviyelerinin arttığı gösterilmiştir (7). MD'de aynı zamanda sağ kalp fonksiyonlarının bozulduğu, başarılı valvüloplasti sonrasında bu fonksiyonların bir kısmında düzelme olduğu gösterilmiştir (8). Çalışmamızda MD hastalarında sağ kalp fonksiyonları ile Anj-1 seviyesi arasındaki ilişkiyi araştırdık.

**Tablo .** Grup ortalamalarının karşılaştırılması

	Grup 1 (n=24)	Grup 2 (n=17)	Grup 3 (n=18)	P değeri
Yaş (yıl)	34±9	40±9	35±9	0.114
Cins (erkek/kadın)	5/19	4/13	3/15	0.228*
Sol ventrikül EF (%)	60±4	61±3	64±3	0.345
Sol atriyum çapı (cm)	4.41±0.54	4.29±0.46	2.98±0.44	<0.001
MKA (planimetrik) cm <sup>2</sup>	1.06±0.19	1.54±0.32	-	<0.001
Ortalama gradyent (mmHg)	11.64±4.32	7.44±2.67	-	0.001
Mitral yetersizliği (0-4)	0.51±0.45	0.84±0.74	0.05±0.15	<0.001*
Dinlenme Sistolik PAB	48.83±10.1	37.02±7.01	-	<0.001
Triküspit yetersizliği (0-4)	0.85±0.82	0.66±0.24	0.31±0.25	0.001*
s dalga hızı (cm/s)	8.65±2.47	9.48±2.21	10.47±1.78	0.018
e' dalga hızı (cm/s)	-7.14±1.94	-8.31±2.63	-9.98±2.07	0.002
a' dalga hızı (cm/s)	-8.78±2.56	-11.89±1.78	-9.54±2.66	0.001
e'/a' oranı	0.85±0.24	0.71±0.22	1.13±0.40	0.001
Anjiyopietin-1 seviyesi (pg/ml)	23510±11153	31665±12544	44254±9184	<0.001

EF: ejeksiyon fraksiyonu, MKA: mitral kapak alanı, PAB: pulmoner arter basıncı, \*Kruskal-Wallis testi

## Gereç ve Yöntem

Çalışmaya önemli MD'si olan [Mitral kapak alanı (MKA) <1,1 cm<sup>2</sup>] 24 hasta (Grup 1: 5 erkek, ortalama yaş 34±9 yıl), hafif-orta MD'si olan (MKA 1,11-2,0 cm<sup>2</sup>) 17 hasta (Grup 2: 4 erkek, ortalama yaş 40±9 yıl) ve yaş-cins olarak eşleştirilmiş 18 sağlıklı gönüllü (Grup 3: 3 erkek, ortalama yaş 35±9 yıl) alındı. Atriyal fibrilasyon, sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu (EF <%50), koroner arter hastalığı, obstrüktif veya restriktif akciğer hastalığı, bilinen malignitesi veya bağ doku hastalığı, tiroid disfonksiyonu, eşlik eden önemli aort darlığı (maksimum hız >2 m/sn), aort yetersizliği (>2°), mitral yetersizliği (>2°), organik triküspit hastalığı, hipertansiyon, diyabet, kronik böbrek yetersizliği, aktif karaciğer hastalığı (AST, ALT normalin üç katından fazla yüksek) olan hastalar çalışmaya alınmadı. Tüm hasta ve gönüllülerden aydınlatılmış onam alındı. Çalışma yerel etik kurul tarafından onaylandı.

Tüm hastalara kılavuzda belirtildiği şekilde ayrıntılı yüzey ekokardiyografik inceleme 2,5 MHz transduser ile Vingmed system 5 (GE Horten, Norway) cihazıyla yapıldı. Parasternal uzun eksenden anteroposterior sol atriyum çapı, sol ventrikül sistolik ve diyastolik çapı ölçüldü. Teicholz yöntemiyle sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu hesaplandı. Kısa eksenden planimetrik yöntemle kapak alanı ölçüldü. Apikal dört boşluk

görüntüden maksimum ve ortalama gradyent hız-zaman integrali ile hesaplandı. Triküspit kaçak jetinden sistolik pulmoner arter basıncı (PABs) bilinen yöntemle hesaplandı (9-11).

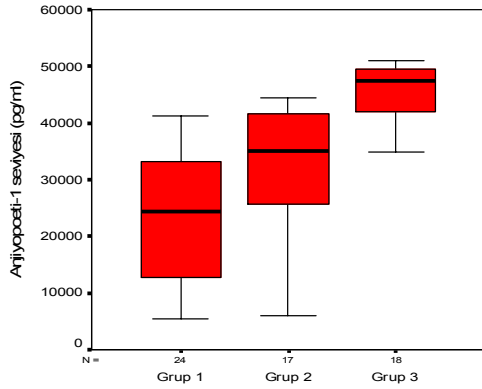
Hastalardan ve sağlıklı gönüllülerden dinlenme sırasında antekubital venden alınan kan örnekleri 3000 devirde 10 dakika santrifüj edildi. Elde edilen serumlar -80°C'de saklandı. Serumlar oda ısısında eritildikten sonra aynı gün ELİSA yöntemi ile Anj-1 seviyesi çalışıldı (The RayBio® Human Anjiyopietin-1 ELISA kit, Raybiotech, Inc. Norcross, GA, US). Sonuçlar mililitrede pikogram (pg/ml) olarak verildi.

## İstatistik

Üç grubun ortalamaları varyans analizi ile karşılaştırıldı. Parametrik olmayan değişkenler için Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Anj-1 seviyesi ile parametrik değişkenlerin ilişkisi Pearson, parametrik olmayan değişkenlerin ilişkisi Spearman correlation coefficient testi kullanılarak araştırıldı. Anj-1 seviyesi ve MKA üç gruba kategorize edildikten sonra sağ kalp parametreleriyle ilişkisi Spearman correlation coefficient testi ile araştırıldı. Anj-1 ile sağ kalp parametrelerinin ilişkisi pulmoner arter sistolik basıncına göre ayarlanarak tekrar analiz edildi (Kovaryans analizi). p<0.05 seviyesi istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. İstatistiksel analiz için SPSS 11.5 programı kullanıldı.

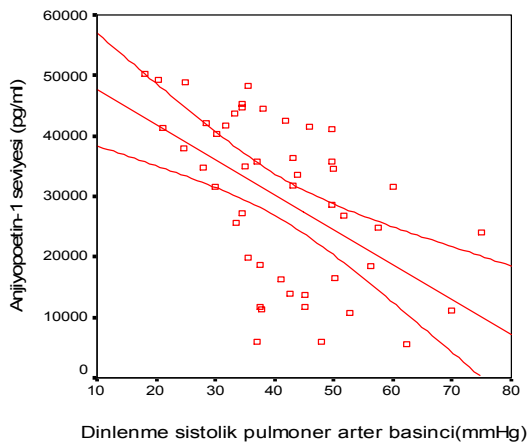
## Bulgular

Gruplar arasında yaş ve cinsiyet yönünden anlamlı fark izlenmedi (sırasıyla  $p=0.114$ ,  $p=0.228$ ). Grupların sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonları anlamlı farklı değilken ( $p=0.345$ ), mitral kapak alanı ( $p<0.001$ ), mitral kapak ortalama gradyenti ( $p=0.001$ ), mitral yetersizliği derecesi ( $p<0.001$ ), sol atriyum çapı ( $p<0.001$ ), sistolik pulmoner arter basıncı ( $p<0.001$ ), triküspit yetersizliği derecesi ( $p=0.001$ ) ve Anj-1 seviyesi anlamlı farklıydı ( $p<0.001$ , Tablo, Grafik 1).



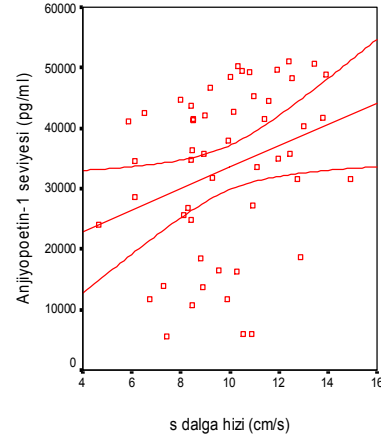
**Grafik 1.** Anjiyopietin-1 için grupların karşılaştırılması ( $p<0.001$ )

Anj-1 seviyesi sistolik pulmoner arter basıncı ile orta derecede ters ilişkili bulundu ( $r=-0.529$   $p<0.001$ , Grafik 2). Anj-1 seviyesi ile kategorik MKA arasında ters yönlü ilişki bulundu ( $r=-0.656$   $p<0.001$ ).



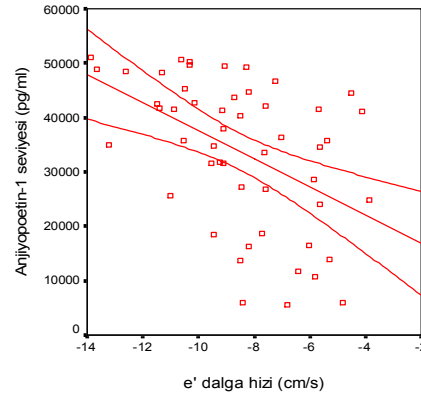
**Grafik 2.** Anjiyopietin-1'in sistolik pulmoner arter basıncı ile ilişkisi ( $r=-0.529$   $p<0.001$ )

Anj-1 seviyesi s dalga hızı ile anlamlı ilişkili bulundu ( $r=0.301$   $p=0.031$ , Grafik 3).



**Grafik 3.** Anjiyopietin-1'in s dalga hızı ile ilişkisi ( $r=0.301$   $p=0.031$ )

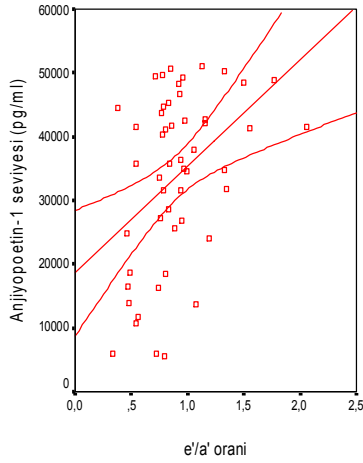
Anj-1 seviyesi e' dalga hızı ile anlamlı ilişkili bulundu ( $r=0.476$   $p<0.001$ , Grafik 4).



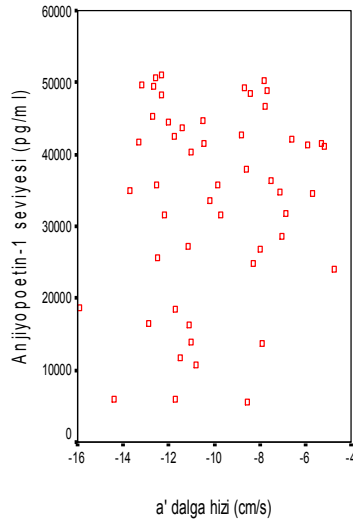
**Grafik 4.** Anjiyopietin-1'in e' dalga hızı ile ilişkisi ( $r=0.476$   $p<0.001$ )

Anj-1 seviyesi e'/a' dalga hızı ile anlamlı ilişkili bulundu ( $r=0.426$   $p=0.002$ , Grafik 5).

Anj-1 seviyesi ile a' dalga hızı arasında anlamlı ilişki saptanmadı ( $r=0.131$   $p=0.359$ , Grafik 6). Anj-1 seviyeleri üç gruba kategorize edildiğinde de aynı ilişkinin olduğu görüldü (sırasıyla, sistolik PAB için  $r=-0.640$   $p<0.001$ ; s dalga hızı için  $r=0.332$   $p=0.016$ ; e' dalga hızı için  $r=0.494$   $p<0.001$ ; e'/a' oranı için  $r=0.389$   $p=0.005$ ). Ancak kovaryans analizde PABs'a göre



**Grafik 5.** Anjiyopietin-1'in e'/a' oranı ile ilişkisi ( $r=0.426$   $p=0.002$ )



**Grafik 6.** Anjiyopietin-1'in a' dalga hızı ile ilişkisi ( $r=0.131$   $p=0.359$ )

ayarlandıktan sonra kategorik Anj-1 seviyeleri ile sağ kalp doku doppler bulgularının anlamlı ilişkisi bulunmadı (s dalga hızı için  $p=0.303$ , e' dalga hızı için  $p=0.140$ , e'/a' oranı için  $p=0.75$ ).

## Tartışma

Triküspit anülüsünden doku Doppler ile elde edilen sistolik dalga hızının sağ ventrikül global sistolik fonksiyonlarını, erken diyastolik dalga hızı ile erken ve geç dalga hızı oranının diyastolik fonksiyonlarını, geç diyastolik dalga hızının ise sağ atriyum sistolik fonksiyonlarını temsil edebildiği değişik çalışmalarda gösterilmiştir (12-13). MD'de sağ ventrikül

sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının bozulduğu, başarılı valvüloplasti ile sistolik fonksiyonların hemen, diyastolik fonksiyonların geç dönemde düzeldiği gösterilmiştir. Ancak aynı çalışmada sağ atriyum fonksiyonlarında erken dönemde görülen düzelmelerin geç dönemde kaybolduğu bildirilmiştir (8). Yine çalışmamızda da triküspit anüler s, e' ve a' dalga hızlarının gruplar arasında anlamlı farklı olduğu bulunmuştur. s ve e' dalga hızlarındaki değişim kapak alanı ile ters ilişkili iken, a' dalga hızı ve dolayısıyla e'/a' oranında böyle bir değişim izlenmemiştir. Bu durum a' dalga hızının önyük ve ardyük değişimlerine daha duyarlı olması ve atriyal miyokardın kendi kasılma dinamikleriyle daha fazla etkileşime girmesiyle ilişkili olabilir. MD romatizmal ateşten yıllar sonra gelişen mekanik bir hastalıktır. Geleneksel olarak MD'de PHT'nin mekanik darlık sebebiyle sırasıyla sol atriyum, pulmoner venler-kapillerler ve pulmoner arterde meydana gelen göllenme sebebiyle geliştiği, ancak zamanla pulmoner vasküler yatakta reaktif vazokonstriksiyon ve yeniden şekillenme olduğu ve pulmoner arter distal dalları seviyesinde sekonder bir darlığın meydana geldiği kabul edilmiştir. Bu sekonder darlığın gelişiminde MD derecesi ve eşlik eden mital yetersizliği, sol ventrikül sistolik ve/veya diyastolik disfonksiyonu, sistemik hipertansiyon, aort kapak hastalığı kadar diğer kişisel farklılıkların önemli olduğu bildirilmiştir. Kişisel farklılıklar renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi ve endotelin sistemi aracılığıyla vasküler tonus ve yeniden şekillenme üzerinden olabilir. Diğer bir farklılık da vasküler gelişim ve buna aracılık eden moleküller üzerinden olması muhtemeldir. Bilindiği gibi PHT'de zamanla ana pulmoner arter ve dallarında genişleme olurken distal dallarında budanma olur. Bu olayı açıklayabilecek iki mekanizma bildirilmiştir. Birincisinde giderek distal dallanmanın azalmasıyla direncin arttığı diğeri ise distal dallarda intima-medya kalınlaşması ile direncin arttığı şeklindedir. Bu iki mekanizmada da Anj-1'in rolü olduğu öne sürülmüştür. Birincisinde Anj-1'in yokluğunda apoptoz ile endotel kaybı olduğu ikincisinde ise Anj-1'in çok olması nedeniyle düz kas proliferasyonunun fazla olduğu şeklinde iddia edilmiştir. Papapetropoulos A ve ark. yaptıkları çalışmada anjiyogenez sırasında Akt (protein kinaz B) ve survivin ile endotelden anti-apoptotik yolların aktive edilmesiyle Anj-1 seviyesinin artırılıp böylece vasküler dallanma ve maturasyonun tamamlanabileceğini bildirmişlerdir (14). Du L ve ark. yaptıkları çalışmada PHT'li hastaların pulmoner dokularında PAB ile ilişkili yoğun olarak Anj-1

ve Anj-1 mRNA'sı bulduklarını, kontrol hastalarında aynı bulguya rastlamadıklarını bildirmişlerdir. Yine hastaların ana pulmoner arter duvarında ve serumunda aynı bulguya rastlamadıklarını bildirmişler ve bu proteinin varlığının ve etkinliğinin akciğere sınırlı olduğu şeklinde yorumlamışlardır (15). Kugathasan L ve ark. ise çalışmalarında PHT'li hastalarda Tie-2 yolağının hipoksi sebebiyle çalışmasının engellendiğini, bu durumda dışarıdan Anj-1 verilerek PHT gelişiminin yavaşlatılabileceğini göstermişlerdir (16). Bu bulgu Anj-1'in pulmoner vasküler yatak yeniden şekillenmesi üzerinde etkili olduğuyla uyumludur. Ancak tam tersi bulgular elde edilen çalışmalar da yapılmıştır (17). Çalışmamızda gruplar arasında Anj-1 seviyesi de farklı bulunmuştur. Ancak Anj-1 seviyesinin MKA ile anlamlı doğrusal ilişkisi bulunmamıştır. Anj-1 seviyesinin sistolik PAB ile ters yönlü orta dereceli ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu bulgu daha önceki çalışma sonuçlarıyla uyumludur (7, 16). Çalışmamızda farklı olarak Anj-1 seviyesinin sağ kalp doku Doppler bulguları ile ilişkisi araştırılmıştır. Anj-1 seviyesinin sağ ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyon belirteçleriyle aynı yönlü anlamlı ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu ilişkinin, sistolik PAB'a göre ayarlanarak tekrar analiz edildiğinde, anlamlı olmadığı bulunmuştur. Böylece ilişki PAB artışına sekonder bir değişim olarak değerlendirilmiştir.

### Kısıtlılıklar

Anj-1'in fonksiyonu için bağlandığı Tie-2 reseptörü ve bu reseptör üzerinden antagonisti olduğu bildirilen Anj-2'nin de seviyelerinin araştırılması fonksiyonel ilişkilerin açıklanmasına katkılarda bulunabilirdi. Ayrıca dokuda Anj-1 seviyeleri bakılması destekleyici kanıtlar sağlayabilirdi.

### Sonuç

Sağ ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonları ile Anj-1 seviyeleri aynı yönlü ilişkilidir. Ancak bu ilişki pulmoner arter basıncındaki değişimden bağımsız değildir. Ayrıca sağ atriyum sistolik fonksiyonları ile Anj-1 arasında ilişki saptanmamıştır.

### Kaynaklar

1. Maisonpierre PC, Suri C, Jones PF, Bartunkova S, Wiegand SJ, Radziejewski C, Compton D, McClain J, Aldrich TH, Papadopoulos N, Daly TJ, Davis S, Sato TN, Yancopoulos GD. Angiopoietin-2, a natural antagonist for Tie2 that disrupts in vivo angiogenesis. *Science*. 1997;277:55-60.
2. Suri C, Jones PF, Patan S, Bartunkova S, Maisonpierre PC, Davis S, Sato TN, Yancopoulos GD. Requisite role of angiopoietin-1, a ligand for the TIE2 receptor, during embryonic angiogenesis. *Cell*. 1996;87:1171-1180.
3. Suri C, McClain J, Thurston G, McDonald DM, Zhou H, Oldmixon EH, Sato TN, Yancopoulos GD. Increased vascularization in mice overexpressing angiopoietin-1. *Science*. 1998;282:468-471.
4. Brindle NPJ, Saharinen P, Alitalo K. Signaling and Functions of Angiopoietin-1 in Vascular Protection. *Circ Res*. 2006;98:1014-1023
5. Zhao YD, Campbell AIM, Robb M, Ng D, Stewart DJ. Protective role of angiopoietin-1 in experimental pulmonary hypertension. *Circ Res*. 2003;92:984-991.
6. Du L, Sullivan CC, Chu D, Cho AJ, Kido M, Wolf PL, Yuan JX, Deutsch R, Jamieson SW, Thistlethwaite PA. Signaling molecules in nonfamilial pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 2003;348:500-509.
7. Karapınar H, Esen ÖB, Kaya Z, İzgi A, Karavelioğlu Y, Emiroğlu MY, ve ark. Mitral Darlığında Anjiyopietin-1 Seviyesi. TKD 24. Ulusal kongresi S-046, Türk Kardiyol Dern Arş 2008, Suppl 2, 27
8. Karapınar H, Kaya Z, Kaya H, Esen OB, Akcakoyun M, Acar G, et al. The influence of mitral balloon valvuloplasty on short and long term right ventricular function: evaluation by tissue doppler imaging. P-202, EUROECHO 2009, Madrid
9. Gottdiener JS, Bednarz J, Devereux R, Gardin J, Klein A, Manning WJ et al. American Society of Echocardiography recommendations for use of echocardiography in clinical trials. *J Am Soc Echocardiogr*. 2004 Oct;17(10):1086-119.
10. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005 Dec;18(12):1440-63.
11. Quiñones MA, Otto CM, Stoddard M, Waggoner A, Zoghbi WA. Recommendations for quantification of Doppler echocardiography: a report from the Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2002 Feb;15(2):167-84.

- 
12. Miller D, Farah MG, Liner A, Fox K, Schluchter M, Hoit BD. The relation between quantitative right ventricular ejection fraction and indices of tricuspid annular motion and myocardial performance. *J Am Soc Echocardiogr.* 2004;17(5):443-7.
  13. D'Andrea A, Caso P, Sarubbi B, Russo MG, Ascione L, Scherillo M et al. Right ventricular myocardial dysfunction in adult patients late after repair of tetralogy of fallot. *Int J Cardiol.* 2004;94(2-3):213-20.
  14. Papapetropoulos A, Fulton D, Mahboubi K, Kalb RG, O'Connor DS, Li F et al. Angiopoietin-1 Inhibits Endothelial Cell Apoptosis via the Akt/Survivin Pathway. *J Biol Chem.* 2000;275(13):9102-5.
  15. Du L, Sullivan CC, Chu D, Cho AJ, Kido M, Wolf PL et al. Signaling Molecules in Nonfamilial Pulmonary Hypertension. *N Engl J Med.* 2003;348(6):500-9.
  16. Kugathasan L, Dutly AE, Zhao YD, Deng Y, Robb MJ, Keshavjee S et al. Role of Angiopoietin-1 in Experimental and Human Pulmonary Arterial Hypertension. *Chest.* 2005;128:633S-642S.
  17. Sullivan CC, Du L, Chu D, Cho AJ, Kido M, Wolf PL et al. Induction of pulmonary hypertension by an angiopoietin 1/TIE2/serotonin pathway. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003 Oct 14;100(21):12331-6. Epub 2003 Sep 25.
- 
-