

165627



T. C.  
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**PLAZMA B TİP NATRİÜRETİK PEPTİT DÜZEYİ İLE  
MİTRAL DARLIĞININ CİDDİYETİ ARASINDAKİ  
İLİŞKİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. ALİ DOĞAN

Danışman  
Doç. Dr. NAMIK KEMAL ERYOL

KAYSERİ 2005

## İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR .....	i
TABLO LİSTESİ .....	ii
ŞEKİL LİSTESİ .....	iii
ÖZET .....	iv
ABSTRACT .....	vi
GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
GENEL BİLGİLER .....	3
NATRIÜRETİK PEPTİTLER .....	3
MİTRAL DARLIĞI .....	16
GEREÇ VE YÖNTEM .....	23
BULGULAR .....	27
TARTIŞMA .....	36
SONUÇLAR .....	44
KAYNAKLAR .....	46
TEZ ONAY SAYFASI .....	53

## KISALTMALAR

<b>AD</b>	: Aort darlığı
<b>AF</b>	: Atriyal fibrilasyon
<b>ANP</b>	: Atriyal natriüretik peptit
<b>AY</b>	: Aort yetmezliği
<b>BNP</b>	: B tip natriüretik peptit
<b>CNP</b>	: C tip natriüretik peptit
<b>DNP</b>	: Dendroapsis natriüretik peptit
<b>EKG</b>	: Elektrokardiyografi
<b>EKO</b>	: Ekokardiyografi
<b>KKY</b>	: Konjestif kalp yetmezliği
<b>LVEF</b>	: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu
<b>MD</b>	: Mitral darlık
<b>MY</b>	: Mitral yetmezlik
<b>NEP</b>	: Nötral endopeptidaz
<b>NP</b>	: Natriüretik peptit
<b>NPRA</b>	: Natriüretik peptit A reseptörü
<b>NPRB</b>	: Natriüretik peptit B reseptörü
<b>NPRC</b>	: Natriüretik peptit C reseptörü
<b>PAB</b>	: Pulmoner arter basıncı
<b>PHT</b>	: Basıncı yarılanma zamanı
<b>PPH</b>	: Primer pulmoner hipertansiyon
<b>RVEF</b>	: Sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu
<b>SVK</b>	: Sol ventrikül kitlesi
<b>TY</b>	: Triküspit yetmezliği

## TABLO LİSTESİ

	<b>Sayfa No</b>
<b>Tablo 1:</b> Natriüretik peptitlerin yükseldiği klinik durumlar .....	9
<b>Tablo 2:</b> Mitral darlığında ekokardiyografi endikasyonları .....	21
<b>Tablo 3:</b> Çalışmaya alınmama kriterleri .....	24
<b>Tablo 4:</b> Hastaların bazal karakteristik özelliklerinin gruplar arası karşılaştırılması .....	28
<b>Tablo 5:</b> Ekokardiyografik parametrelerin gruplar arası karşılaştırılması .....	32
<b>Tablo 6:</b> Hastalar tek grup olarak incelendiğinde BNP ile ekokardiyografik parametrelerin ilişkisi .....	35

## ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

<b>Şekil 1:</b> B tip natriüretit peptitin N terminal ve C terminal parçasının moleküler yapısı .....	5
<b>Şekil 2:</b> Bazı hastalıkların şiddeti ile plazma BNP düzeyi arasındaki ilişki .....	14
<b>Şekil 3:</b> Yaş, kalp hızı ve kan basınçlarının hafif, orta ve ciddi mitral darlığı gruplarındaki dağılımı .....	28
<b>Şekil 4:</b> MY, AY ve TY'nin gruplar arası dağılımı .....	29
<b>Şekil 5:</b> Sol ventrikül ekokardiyografik parametrelerinin gruplar arası karşılaştırılması .....	30
<b>Şekil 6:</b> Sağ ventrikül ekokardiyografik parametrelerinin gruplar arası karşılaştırılması .....	31
<b>Şekil 7:</b> Mitral darlığının ciddiyeti ile pulmoner arter basıncı arasındaki ilişki .....	33
<b>Şekil 8:</b> BNP düzeyinin gruplar arası dağılımı .....	33

## ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmada mitral darlığının ciddiyeti ile plazma B tip natriüretik peptit (BNP) düzeyi arasında herhangi bir ilişkinin olup olmadığı araştırıldı.

**Gereç ve yöntem:** 56 hasta (50 kadın,6 erkek) çalışmaya alındı. Mitral darlığı (MD) ve MD ile ilişkili parametreler ekokardiyografik olarak değerlendirildi. Mitral darlığının derecelendirmesi planimetrik olarak ölçülen mitral kapak alanlarına göre yapıldı. Hastalar kapak alanlarına göre hafif, orta ve ciddi MD olmak üzere üç gruba ayrıldı. Ekokardiyografik değerlendirmeden sonra, plazma BNP düzeyine bakıldı. Pearson korelasyon analiz yöntemi kullanılarak BNP ile MD derecesi ve diğer ekokardiyografik parametrelerin ilişkisine bakıldı.

**Bulgular:** Sağ ventrikül sistolik fonksiyonlarının bozulma derecesi ve pulmoner arter basıncı (PAB) arttıkça, plazma BNP düzeyinin de anlamlı olarak arttığı saptandı. Mitral kapak alanı daraldıkça plazma BNP düzeyi de anlamlı olarak artıyordu ( $r:-0,48$   $p<0,001$ ) Orta MD grubundaki BNP düzeyi hafif MD grubundaki BNP düzeyinden daha yüksekti ancak bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0,05$ ). Ciddi MD grubundaki BNP düzeyi, hafif MD grubundakinden ( $p<0,001$ ) ve orta MD grubundakinden ( $p<0,05$ ) anlamlı olarak daha yüksekti.

**Sonuç:** Plazma BNP düzeyi ile MD arasında bir ilişkinin olduğunu, MD'nin ciddiyeti arttıkça plazma BNP düzeyinin de bununla orantılı olarak arttığını saptadık.

**Anahtar kelimeler:** B tip natriüretik peptit, ekokardiyografi, mitral darlık, mitral kapak alanı.



# **THE RELATIONSHIP BETWEEN PLASMA CONCENTRATION OF BRAIN NATRIURETIC PEPTIDE AND SEVERITY OF MITRAL STENOSIS**

## **ABSTRACT**

**Aim:** This study was performed to investigate the relationship between plasma concentration of brain natriuretic peptide (BNP) and severity of mitral stenosis (MS).

**Materials and methods:** 56 patients (50 females, 6 males) with MS inserted in the study. Mitral stenosis and related parameters are evaluated by echocardiographic methods. The patients with MS, divided into three groups according to their planimetric mitral valve areas (mild MS, moderate MS and severe MS). After echocardiographic evaluation, plasma concentration of BNP measured. The relationship between plasma concentration of BNP and severity of MS, evaluated by pearson correlation analysis.

**Results:** Plasma concentrations of BNP increased in proportion to the extent of pulmonary artery pressure (PAP) and right ventricular systolic dysfunction. Plasma concentrations of BNP increased significantly in proportion to the significance of MS ( $r:-0,48$   $p:<0,001$ ). BNP concentrations in moderate MS group was higher than in mild MS group but it was not significant ( $p>0,05$ ). However



plasma concentrations of BNP in severe MS group was significantly higher than in moderate MS group ( $p<0,05$ ) and in mild MS group ( $p<0,001$ ).

**Conclusion:** We determined the relationship between plasma concentration of BNP and MS and we determined that plasma BNP levels increase in proportion to the severity of MS.

**Key words:** Brain natriuretic peptide, echocardiography, mitral stenosis, mitral valve area.



## GİRİŞ VE AMAÇ

Natriüretik peptitler (NP) hemodinamik değişikliklere cevap olarak daha çok kardiyovasküler sistemden salgılanan, fizyolojik olarak pek çok olumlu görev üstlenen, vazoaktif peptit ailesinden bir hormon grubudur. Son yıllarda, kardiyovasküler sistemi etkileyen hastalıkların tanısı ve prognoz takibindeki yerleri sıkça araştırılan konular olmuş ve bu alanlarda ciddi ilerlemeler kaydedilmiştir. Özellikle konjestif kalp yetmezliği (KKY) olan hastaların tedavi dozlarının düzenlenmesinde ve ilaç olarak tedavisinde kullanılabilen bir gruptur (1).

Natriüretik peptitlerin bir alt grubu olan B tip natriüretik peptit, basınç ve volüm yüklenmesi ile kardiyak miyositlerinin gerilmesi sonucunda salgılanan bir hormondur (2). İlk başlarda sol ventrikül kaynaklı bir hormon olarak düşünölmüş ve özellikle sol ventrikül fonksiyonunu bozan durumlarda plazma düzeylerinde aşırı yükselmeler olduğu saptanmıştır.

Daha sonraki çalışmalarda, miktar olarak sol ventrikülü etkileyen hastalıklar kadar olmasa da, sağ ventrikül ve atriyumları etkileyen hastalıklarda da plazma BNP düzeyinin arttığı gösterilmiştir. B tip natriüretik peptit miktarının sağ ventrikül fonksiyonunun bozukluk derecesi ile orantılı olarak yükseldiğı ve primer pulmoner hipertansiyon (PPH), kor pulmonale, pulmoner emboli gibi pulmoner

yatağı ve sağ kalbi etkileyen hastalıklarda plazma BNP düzeyinin yükseldiği gösterilmiştir (3).

Mitral darlığında kapak alanın azalması sonucunda, sol atriyumdaki basınç yükselmesinin pulmoner sisteme, dolayısı ile sağ kalbe yansması ile temel patolojik değişiklikler oluşur. Pulmoner hipertansiyon, sağ ventrikül hipertrofisi ve dilatasyonu MD'nin uzun dönem sonuçlarıdır (4).

Pulmoner sistemi ve sağ ventrikülü etkileyen hastalıklarda BNP düzeyinin yükseldiği daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir (4). Mitral darlığı uzun vadede pulmoner sistemi ve sağ ventrikülü etkileyen, bu etki ile de plazma BNP düzeyini yükseltebilecek bir kalp kapak hastalığıdır. Atriyal gerilmenin ve basınç artışının BNP'nin sentez ve salgılanmasını artırdığını gösteren çalışmalar mevcuttur (5,6). Mitral darlığında sol atriyal gerilme ve basınç artışı beklenen bulgulardır. Bu bilgilerden yola çıkılarak MD'de plazma BNP düzeyinin artacağı ve darlığın ciddiyeti ile plazma BNP düzeyi arasında ilişki olabileceği düşünöldü ve yapılan çalışmada bu ilişki araştırıldı.

## GENEL BİLGİLER

### NATRIÜRETİK PEPTİTLER

Natriüretik peptitler, hemodidamik dengenin kontrolünde önemli rol oynayan vazoaktif peptit ailesindedirler. Fizyolojik olarak pek çok olumlu görev üstlenirler. Kardiyovasküler hastalıklarda tanı koydurucu ve tedavi edici özellikleri ile yeni gelişmelere aday olan ve son zamanlarda ön plana çıkan bir hormon grubudur.

1950'lerde kalbin endokrin özellikleri ile ilgili birçok çalışma yapıldı. İlk önce Kisch ve arkadaşları kobay atriyumunda salgılayıcı granülleri saptadılar (7). Daha sonra Henry ve Pearce köpek sol atriyumunu balonla gerdiklerinde idrar çıkışında bir artışın meydana geldiğini saptadılar (8). Yıllar sonra, Bold homojenize atriyal dokuyu ratlara enjekte ederek sodyum atılımının ve idrar volümünün arttığını saptadı (9).

1984 yılında atriyal natriüretik peptitin (ANP) yapısı belirlendi (10). 1988 yılında ise ANP'ye benzer şekilde natriüretik ve diüretik cevaba neden olan bir madde domuz beyninden izole edildi. Bu peptite brain (B tip) natriüretik peptit denildiyse de asıl kaynak ve üretim yerinin ventrikül miyokartı olduğu anlaşıldı (11).

1990 yılında natriüretik peptitlerin üçüncü üyesi yine domuz beyninde saptandı ve buna da C tip natriüretik peptit (CNP) adı verildi. C tip natriüretik peptit yapı olarak ANP ve BNP'den farklıydı. Genel dolaşımdan çok bölgesel olarak,

özellikle merkezi sinir sistemi ve damar dokusunda fazla miktarda bulunmaktaydı. (12). Son yıllarda ise yeşil mamba yılanının zehirinde, dendroapsis natriüretik peptit (DNP) saptandı ve natriüretik peptit ailesinin dördüncü üyesi olarak yerini aldı (13).

### **Natriüretik peptitlerin biyokimyasal ve moleküler özellikleri**

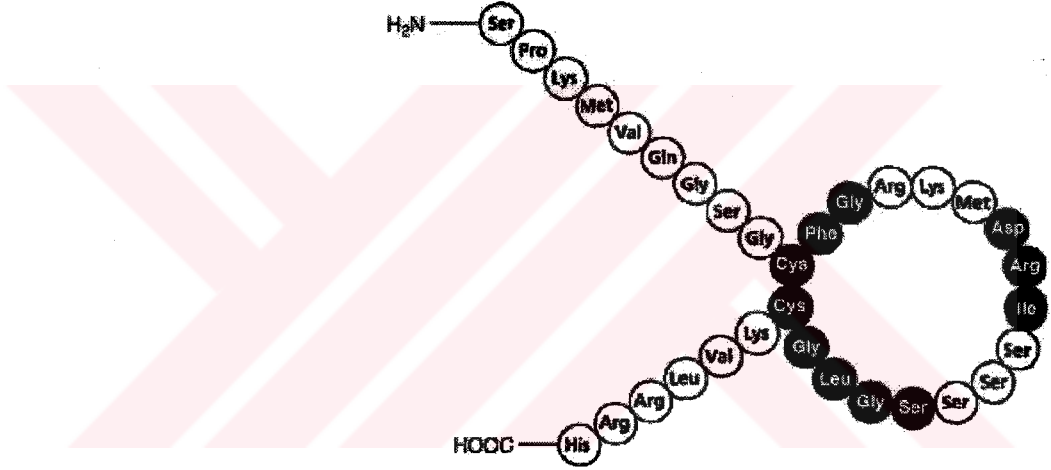
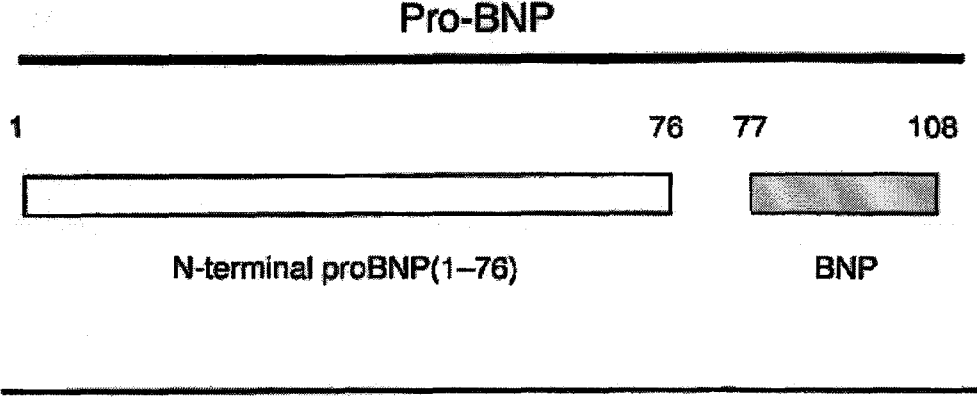
Natriüretik peptitlerin dört üyesi de yüksek moleküler ağırlıklı öncül hormonlar olarak üretilirler ve hücre içerisindeki üretim aşamalarından geçerek aktif formlara dönüşürler. Öncül hormonların her biri farklı genler tarafından kodlanırlar, fakat moleküllerindeki 17 aminoasitlik halka yapısı ve sistein – sistein çapraz bağlantısı ortaktır (14).

Atriyal natriüretik peptit, esas olarak atriyal dokuda üretilmekle birlikte, az miktarda miyokart ventrikülü, hipofiz ön lobu, akciğer ve böbreklerden de salgılanmaktadır. Ayrıca fetal ve yenidoğan ventrikül dokusunda ve hipertrofik ventrikülde de saptanmıştır.

Atriyal natriüretik peptit atriyal myositlerde üretilir. 126 aminoasit dizisine sahip öncül hormon olarak atriyal miyositlerde, salgılayıcı granüller içerisinde depolanır. Serin proteaz enzimi ile biyolojik olarak aktif olmayan 98 aminoasitlik N-terminal ANP ve biyolojik olarak aktif form olan 28 aminoasitlik ANP'ye parçalanır (2). Atriyal natriüretik peptitin yarılanma ömrü 2-5 dakikadır. N-terminal ANP'nin yarılanma ömrü ise 40-60 dakikadır. Bundan dolayı ANP'nin plazma düzeyi N-terminal ANP'ye göre çok daha düşüktür (15). Atriyal natriüretik peptit daha çok atriyaumlardan, duvar gerilimine cevap olarak salgılanır. Norepinefrin, anjiotensin II, endotelin ve sitokinlerin plazma düzeylerinin artması da ANP'nin salgılanmasını ve üretimini uyarır.

B tip natriüretik peptit, ilk olarak domuz beyninden izole edilmiş olmasına rağmen asıl üretim yerinin artriyal ve ventriküler miyositler olduğu kısa sürede anlaşılmıştır. B tip natriüretik peptitin üretim ve salgılanımı temel olarak miyokartta, miyositlerin içerisinde meydana gelir. B tip natriüretik peptit sentezi, uygun uyarı geldiğinde hızlı bir şekilde başlar. İlk sentezlenen ürün olan pre-pro BNP hücre içerisinde 108 aminoasitlik öncül BNP'ye dönüşür. Öncül BNP parçalanarak 76 aminoasitlik N-

terminal BNP ve 32 aminoasitlik aktif form olan C-terminal BNP şeklinde dolaşıma sargılanır (15). Aşağıdaki şekilde BNP'nin moleküler yapısı gösterilmiştir (16).



**Şekil 1:** Yukarıdaki şekilde BNP'nin yüksek moleküler ağırlıklı öncül hormon hali ile N-terminal parça ve C-terminal parçanın aminoasit dizisi gösterilmiştir. Aşağıdaki şekilde ise aktif form olan C-terminal parçanın moleküler şekli gözükmemektedir.

Atriyal natriüretik peptit ve BNP'nin sentezlenmesinde en önemli uyarıcı, duvar gerilimidir (17). B tip natriüretik peptidin asıl salgılanım ve üretim yerinin ventrikül miyokartı olduğu yaygın olarak benimsenmiştir. Ancak atriyal miyositlerde de BNP üretim ve salgılanmasının olduğu gösterilmiştir. B tip natriüretik peptidin atriyum miyositindeki düzeyi aslında ventrikül miyositinden daha fazladır. Bununla birlikte, ventriküllerin kitlesi daha fazla olduğu için, ventriküllerden salgılanan miktar toplamda daha fazladır. Plazmadaki BNP, ANP'ye göre daha karardır ve yarılanma ömrü ANP'ye göre daha uzundur (22 dakika). Bu nedenle BNP'nin plazma düzeyi ANP'den daha yüksektir. Aynı şekilde N-terminal BNP'nin de yarılanma ömrü ANP ve BNP'ye göre daha uzundur (yaklaşık 100 dakika) (15).

B tip natriüretik peptit, ANP'den farklı olarak salgılayıcı granüllerde hazır sentezlenmiş olarak bulunmaz. Salgılanması, uygun uyarın ile gen sunumunun hızlı bir şekilde aktifleşmesi sonucunda oluşur. Bu nedenle BNP'nin plazma düzeyi ANP gibi hızlı dalgalanmalar göstermez.

C tip natriüretik peptit de ilk olarak domuz beyinde saptanmış, ancak asıl salgılanma yerinin endotel hücreleri olduğu anlaşılmıştır (18). C tip natriüretik peptit ve reseptörleri periferik damar yapılarında bölgesel olarak saptanmıştır. Bu peptit, merkezi sinir sisteminde, ön hipofiz bezinde ve damar endotel hücrelerinde çok daha fazla miktarda bulunur. Endotel hücrelerinin duvar gerilimi ile uyarılması CNP üretimini tetikleyen bir faktör olarak belirtilmiştir. Ayrıca birçok sitokin ve büyüme faktörü de CNP gen sunumunu uyarır. Atriyal natriüretik peptit ve BNP gibi CNP de öncül hormon olarak sentezlenir. Öncül hormon daha sonra biyolojik olarak aktif olan 22 aminoasitlik CNP ve aktif olmayan yapıdaki 53 aminoasitlik CNP'ye parçalanır (18). C tip natriüretik peptit geni yapısal olarak ANP ve BNP geninden farklıdır. C tip natriüretik peptit daha çok parakrin ve otokrin etki gösterir ve etkisi periferik dokularda belirgindir. Sistemik etkisi ön planda değildir.

Natriüretik peptit ailesine en son katılan üye ise yeşil mamba yılanının zehirinden elde edilen DNP olmuştur. Dendroapsis natriüretik peptit yapısal olarak diğer NP'lere benzerlik gösterir. 38 aminoasitlik yapıdadır ve 17 aminoasitlik halkasal yapısı diğer NP'lerinkine benzer. Sistemik etkisi ANP ve BNP'ye benzemekle birlikte, fizyolojik ve patofizyolojik rolü henüz netlik kazanmamıştır (13).

### **Natriüretik peptit metabolizması**

Natriüretik peptitler, etkilerini hedef hücrelerin yüzeyindeki yüksek duyarlılıktaki reseptörlere bağlanarak gösterirler. Memeli dokusunda üç adet NP reseptörü tanımlanmıştır. Bunlar A, B ve C reseptörleridir. Natriüretik peptit A reseptörü (NPRA), özellikle ANP ve BNP'yi bağlar. Natriüretik peptit B reseptörü (NPRB) ise özellikle CNP'yi bağlar. Natriüretik peptitler A ve B reseptörlerine bağlanarak, guanil siklaz yolu ile hücre içerisindeki ikincil mesajcı olan siklik guanozin monofosfat üretimini uyararak etkilerini gösterirler. A reseptörleri daha çok büyük

damarlarda bulunur. B reseptörleri ise daha çok beyin dokusunda bulunur. Böbrek ve böbreküstü bezlerinde ise her iki reseptör eşit oranda bulunmaktadır.

### **Natriüretik peptit yıkım reseptörleri ve enzimleri**

Natriüretik peptit C reseptörü (NPRC) guanil siklaza bağımlı değildir ve NP'ler için yıkım reseptörü olarak görev yapar (14). Natriüretik peptit C reseptörünün BNP'ye duyarlılığı, ANP'ye göre daha azdır. Bu da BNP'nin yarı ömrünün daha uzun olmasına neden olmaktadır. Nötral endopeptidazlar (NEP) da enzimatik yıkım yolu ile NP'leri dolaşımdan temizler. Tüm damar yatakları boyunca damar endotel hücrelerinde, düz kas hücrelerinde, böbrek epitel hücreleri ve fibroblastlarda bulunurlar.

Natriüretik peptitler böbrekten doğrudan atılım yolu ile de bir miktar dolaşımdan temizlenir. Asıl yıkım yolları olan NPRC ve NEP'in etkinliği hemen hemen eşittir. Natriüretik peptit C reseptörü özellikle yağ dokusunda daha belirgin olduğundan, şişman insanlarda NP düzeyleri şişman olmayanlara göre daha azdır (19).

### **Natriüretik peptitlerin sistemik etkileri**

Natriüretik peptitler hem doğrudan hem de dolaylı yollarla vazodilatasyona neden olurlar. Doğrudan etkilerini vazokonstrüksiyona neden olan sempatik sinir sistemi, renin anjiotensin aldosteron sistemi ve endotelin gibi hormonal sistemleri baskılayarak gösterirler. Kardiyak debinin ve önyükün azaldığı bireylerde, ANP ve BNP infüzyonunun sistemik damar direncini her zaman azaltmadığı ve doğrudan vazodilatasyon etkisinin her zaman ortaya çıkmadığı gösterilmiştir. Kalp yetmezliği gibi vasküler tonusun arttığı durumlarda ise NP'lerin sistemik damar direncini ve doluş basıncını azaltıcı etkilerinin ön plana çıktığı gösterilmiştir (20).

Hem ANP hemde BNP'nin diüretik ve natriüretik etkisi vardır. Mezengial hücreleri gevşeterek ultrafiltrat miktarını artırır. Proksimal tübüllerden solit geçişini engelleyip toplayıcı kanallardan sodyumun geri emilimini azaltırlar. Böbrek kan akımını ve glomerüler filtrasyon oranını doğrudan ve dolaylı etkilerle artırır. Diüretiklerden farklı olarak glomerüler filtrasyon oranını azaltmaz ve hiponatremiye



neden olmazlar. Böbrek fonksiyonlarını koruyucu etkileri vardır. Normal bireylerde natriüretik etkileri belirgin iken kalp yetmezliği olanlarda bu etkileri belirgin değildir (21).

Natriüretik peptitlerin miyokartın gevşeme hızı üzerine de olumlu etkileri vardır. Kalp yetmezliği olan ve olmayan köpeklerde BNP infüzyonunun ventriküllerdeki gevşeme hızını ve miktarını artırdığı ve böylece kalp yetmezliğinde BNP'nin kalbin diyastolik fonksiyonlarını düzelttiği gösterilmiştir (20). Atriyal natriüretik peptit ve BNP kalbin önyük ve ardyükünü azaltıcı etkileri ile diyastolik fonksiyonlar üzerine olumlu etkiler gösterirler.

Natriüretik peptitlerin miyokart ventrikülünde antifibrotik ve antihipertrofik etkisi vardır. İn vivo çalışmalarda hormonal olarak uyarılan kardiyomiyosit'in büyümesi ile oluşan hipertrofik cevabın NP'ler ile engellendiği gösterilmiştir. Natriüretik peptit reseptör antagonisti verildiğinde ise hipertrofinin aktive olduğu saptanmıştır (22). Böylece NP'lerin basınç aşırı yüklenmesine bağlı gelişen hipertrofik cevabı azaltıcı etkisinin olduğu düşünülmektedir.

Son zamanlarda akut miyokart iskemik hasarlanmasında da NP'lerin olumlu etkileri saptanmıştır. Akut miyokart enfarktüsü geçirilen farelerde, BNP infüzyonunun doza bağımlı olarak enfarkt alanını azalttığı gösteren çalışmalar vardır. Natriüretik peptitlerin bu etkisinin sistemik etkilerinden bağımsız olduğu düşünülmektedir (23).

### **B tip natriüretik peptitin salgılanmasını etkileyen faktörler**

B tip natriüretik peptit, sürekli olarak kalpten salgılanır. Ancak salgılanan miktar, uyarının derecesine göre farklılık gösterir. Atriyal natriüretik peptitten farklı olarak salgılayıcı granüllerde hazır sentezlenmiş olarak bulunmaz. Uygun uyarın ile öncül BNP gen sunumu aktifleşir ve üretim miktarı artar. Bu nedenle plazma düzeyi ANP gibi hızlı dalgalanmalar göstermez. B tip natriüretik peptit salgılanmasındaki temel uyarı miyosit gerilmesidir. B tip natriüretik peptitin en çok salgılandığı yer kardiyak ventriküllerdir. Ventrikül fonksiyonundaki bozulma, ventrikül miyositlerinde gerilmeye neden olarak doğrudan etki ile BNP düzeyini artırır. Bu nedenle kalp yetmezliği BNP salgılanmasındaki en önemli etkidir. Bazı endojen vazoaktif

maddeler, nörotransmitterler, enflamatuar sitokinler ve hormonlar ANP ve BNP salgılanmasını doğrudan uyarırlar (24).

B tip natriüretik peptit düzeyi sol ventrikül kitlesi (SVK) ile ilişkilidir. Sol ventrikül hipertrofinde plazma BNP düzeyi artar. Yaşlı bireylerin ortalama ventrikül kitlesi gençlerinkinden daha fazladır. Bu nedenle yaşlılarda plazma BNP düzeyi gençlere göre daha yüksektir (25).

Kadınlardaki plazma BNP düzeyi erkeklere göre biraz daha yüksektir. Bunun nedeni, NP gen sunumu üzerine kadın seks hormonlarının uyarıcı etkisine bağlanmaktadır (26). Efordan sonra, hem kalp yetmezliği olanlarda hem de normal bireylerde plazma BNP düzeyinin arttığı gösterilmiştir (27).

Böbrek yetmezliği olan hastalarda plazma BNP düzeyi yüksektir ve diyaliz sonrası düzey anlamlı olarak düşer (28). Karaciğer yetmezliği ve hiperaldosteronizm gibi sıvı fazlalığı olan durumlarda da plazma BNP düzeyi artar.

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, PPH ve pulmoner emboli gibi sağ ventrikül yüklenme durumlarında plazma BNP düzeyinin arttığı gösterilmiştir (3).

**Tablo 1: Natriüretik peptitlerin yükseldiği klinik durumlar**

- Sol ventrikül fonksiyon bozukluğu	(ANP ve BNP)
- Böbrek yetmezliği	(ANP ve BNP)
- Akut miyokart enfarktüsü	(ANP ve BNP)
- Anstabil anjina pektoris	(ANP ve BNP)
- Hipertansiyon	(ANP ve BNP)
- Sol ventrikül hipertrofisi	(ANP ve BNP)
- Aort darlığı	(BNP)
- Subaraknoid kanama	(BNP)
- Hipoksi	(ANP ve BNP)
- Hipertofik kardiyomiyopati	(BNP)
- Dilate kardiyomiyopati	(ANP ve BNP)
- Sağ ventrikül fonksiyon bozukluğu	(BNP)
- Primer pulmoner hipertansiyon	(BNP)
- Pulmoner emboli	(BNP)

Plazma NP düzeyi, hemodinamik parametreleri etkileyen birçok faktörden etkilenir ve üst sınırı yaş, cins, vücut kitle indeksi gibi parametrelere göre değişkenlik gösterir.

## **B tip natriüretik peptit ölçüm yöntemleri**

B tip natriüretik peptit ilk dönemlerde RIA (Radio Immun Assay) yöntemi ile ölçülmüştür. Ancak RIA yöntemi zaman alıcı, yüksek maliyetli ve ölçümler arası değişkenliğin çok olduğu bir yöntem olduğu için pratik kullanımda yetersiz kalmıştır. Şu anda FDA tarafından onaylanmış üç farklı ölçüm yöntemi vardır.

Triage BNP yöntemi 2000 yılında uygulamaya girmiş ve son zamanlarda yapılan çalışmaların çoğunda bu yöntem kullanılmıştır. Tam otomatik bir yöntemdir. Ölçüm aralığı 5-1300 pg/ml dir (29). B tip natriüretik peptit düzeyi yaş, cins ve vücut kitle indeksi gibi parametrelerden etkilendiği için kardiyovasküler hastalığı olmayanlardaki normal düzeylerin belirlenmesinde bu parametrelere göre düzeltilmiş skalalar geliştirilmiştir.

Elecsys pro BNP yöntemi 2001 yılında uygulamaya girmiş bir yöntemdir. B tip natriüretik peptitin N-terminal pro BNP parçasını ölçer. Ölçülebilen en yüksek düzey 35000 pg/ml dir.

Shionogi BNP metodu birçok erken dönem çalışmalarda kullanılmıştır ve tam otomatik bir yöntem değildir. Sonuçların elde edilmesi yaklaşık yirmi saatlik bir süreyi gerektirir. Tam otomatik sisteme geçildiğinde, aynı anda pek çok ölçüm yapılabilecek, ölçümler arası farklılıklar daha alt düzeye indirilebilecek ve maliyet olarak daha avantajlı olacaktır (2).

B tip natriüretik peptit ve NT-Pro BNP'nin değişik klinik durumlardaki tanısal değerleri farklılıklar göstermekle beraber birbirine üstünlüğünü kanıtlayan büyük çalışmalar henüz mevcut değildir (30). Sol ventrikül fonksiyon bozukluğunda, NT-Pro BNP'nin plazma düzeyi, BNP'ninkine göre 2-10 kat daha fazladır. NT-Pro BNP'nin yarılanma ömrü BNP'ninkinden 6 kat daha fazladır (31). NT-Pro BNP ölçerken sodyum EDTA'lı plazmanın, oda sıcaklığında 7 gün bekleme sınırı vardır (32). BNP için ise bu sınır 4 C° de 8 saattir (33).

## **B tip natriüretik peptitin kardiyak belirteç olarak önemi**

Klinik pratikte bir belirteçin değerli olabilmesi için hızlı ve doğru bir şekilde ölçülebilmesi, kabul edilebilir maliyette olması, tanısal ve prognostik açıdan bilgilendirici özelliğinin olması ve tedaviyi düzenlemede klavuzluk edebilmesi gereklidir. B tip natriüretik peptit özellikle kalp yetmezliğinde bu kriterlerin çoğunu karşılamaktadır.

## **B tip natriüretik peptitin tanısal amaçlı kullanımı :**

### **Kalp yetmezliği**

Kalp yetmezliğinin belirti ve bulguları özgül ve özgün olmadığı için tanı koymada güçlükler olabilir. Bu güçlükler; özellikle belirtiler silik veya orta derecede ise, hastalar yaşlı ise veya kalp yetmezliğini taklit eden başka bir hastalık varsa ön plandadır (34). Erken dönemde yapılan çalışmalarda, nefes darlığının kalp yetmezliği dışındaki nedenlerini ayırmada BNP'nin sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonundan (LVEF) daha üstün olduğu gösterilmiştir. Bu sonuçlar birçok küçük çalışmayla da desteklenmiştir (34). Acil servise ani başlayan nefes darlığı şikayeti ile başvuran 1586 hastanın incelendiği çok merkezli bir çalışmada, KKY tanısı koymada klinik değerlendirmenin duyarlılığı %49, özgüllüğü %96; BNP'nin ise duyarlılığı %90, özgüllüğü %73 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada plazma BNP düzeyi, klinik olarak kalp yetmezliği olanlarda en yüksek, sol ventrikül fonksiyon bozukluğu olup klinik olarak rahat olanlarda orta derecede yüksek, sol ventrikül fonksiyonları iyi ve klinik olarak rahat olanlarda ise en düşük seviyede olduğu saptanmıştır. Kalp yetmezliği tanısında üst sınır 100 pg/ml alındığında, BNP diğer tüm klinik değişkenlerden daha üstün bulunmuştur. B tip natriüretik peptit özellikle kalp yetmezliğini dışlamada çok kullanışlıdır. Kalp yetmezliği tanısında Triage BNP yöntemi ile üst sınır, 100 pg/ml olarak kabul edilmektedir (1).

### **Diyastolik fonksiyon bozukluğu**

Aort darlığı (AD), restriktif kardiyomiyopati, hipertofik kardiyomiyopati gibi sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarını bozan hastalıklarda plazma BNP düzeyi anlamlı

olarak artmıştır (35). Sistolik fonksiyon bozukluğunda diyastolik fonksiyon bozukluğuna göre artış daha fazladır. En yüksek artış ise hem diyastolik hem de sistolik fonksiyon bozukluğunda görülür.

Sol ventrikül fonksiyonları iyi olan hastalarda plazma BNP düzeyi, diyastolik bozukluğun Doppler bulguları ile ilişkilidir. Dopplerde relaksasyon bozukluğu olanlarda düzey artmıştır. Restriktif dolu şekli olanlarda ise en yüksek düzeydedir (36).

### **Hipertansiyon**

Esansiyel veya ikincil hipertansiyonu olan hastalarda normotansif bireylere göre BNP düzeyi ılımlı şekilde daha yüksektir. Hipertansiyon sol ventrikül hipertrofisi veya diyastolik fonksiyon bozukluğuna eşlik ettiğinde bu yükselme belirginleşir (37). Hipertansif hastalarda BNP düzeyi yükseldikçe sistolik fonksiyonların bozulduğu ve sol ventrikül kitle indeksinin arttığı saptanmıştır. Bir çalışmada sol ventrikül hipertrofisi olan hipertansiflerde, sol ventrikül hipertrofisi olmayanlara kıyasla egzersiz sonrası BNP artış oranları anlamlı derecede daha fazla bulunmuştur. Ayrıca hipertansiyon düşürücü tedavi sonrasında, sol ventrikül kitlesindeki azalmaya plazma BNP düzeyindeki azalmanın eşlik ettiği gösterilmiştir (38).

### **Koroner arter hastalıkları**

Sol ventrikül fonksiyonları normal kararlı anjinası olan hastalarda, egzersiz sonrası benzer nabız ve basınç cevabı kontrol grubuna göre plazma BNP düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (39). Kararsız anjinalılarda ise kararlı anjinalılara göre plazma BNP düzeyi daha yüksek bulunmuştur. Akut Q dalgalı miyokart enfarktüsü ile başvuran hastaların seri N terminal Pro BNP ölçümlerinde N terminal Pro BNP pikinin ilk 12-48 saatte olduğu ve 5-8. günlerde ise ikinci bir pikin olduğu saptanmıştır (40). Akut koroner sendromlardaki NP kaynağının hasarlanmış kalp dokusu olduğu düşünülmektedir. Miyokart enfarktüsü sonrasındaki plazma BNP düzeyi ile LVEF değeri, kalp yetmezliği gelişimi ve hayatta kalış süresi arasında güçlü bir ilişki vardır.

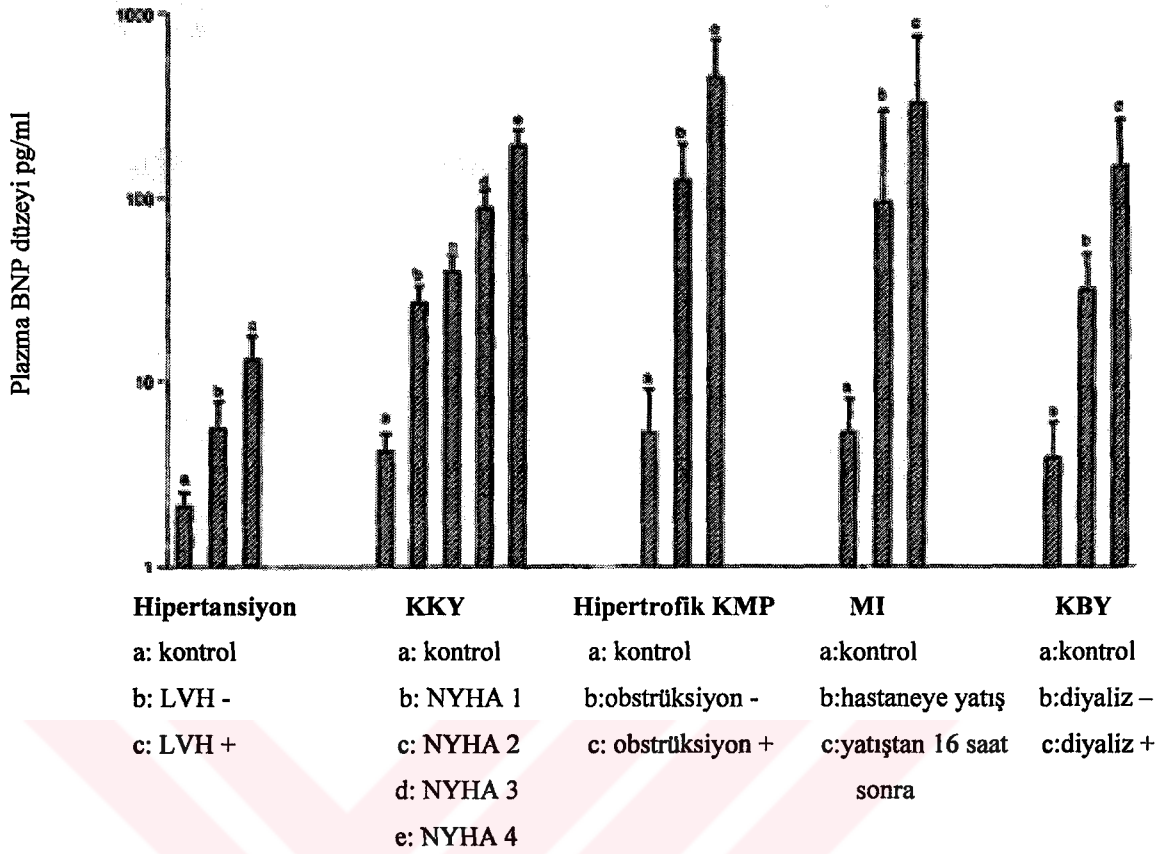
## **Sağ ventrikül etkileyen hastalıklar**

Sağ ventrikül yapısal hastalıkları veya sağ ventrikülde basınç veya volüm yüklenmesine yol açan birçok hastalıkta plazma BNP düzeyi artar. Plazma BNP düzeyi, sağ ventrikül fonksiyonlarının bozukluk derecesi ile orantılı olarak yükselir. Primer pulmoner hipertansiyon, kor pulmonale, pulmoner emboli, konjenital kalp hastalıkları ve aritmojenik sağ ventrikül displazisi gibi hastalıklarda plazma BNP düzeyi yüksek bulunmuştur (3). Ancak sağ ventrikül fonksiyonlarının bozulmasındaki BNP artışı sol ventrikül fonksiyonlarının bozulmasındakine göre daha azdır.

Primer pulmoner hipertansiyon veya tromboembolizm gibi nedenlere bağlı olarak sağ ventrikül basınç yüklenmesi olan hastalardaki plazma BNP düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Yine bu hastalardan yaşam süresi daha kısa olanlarda plazma BNP düzeyi daha yüksektir. Kucher ve arkadaşları, pulmoner embolisi olan 73 hastanın hastaneye yatıştan sonra 4 saat içerisinde plazma N terminal-Pro BNP ve BNP düzeyine bakmışlar ve plazma N terminal Pro BNP ve BNP düzeyi ile istenilmeyen klinik olay sıklığı arasında güçlü bir ilişki bulmuşlardır. 500 pg/ml'lik N terminal Pro BNP üst sınırının istenilmeyen klinik olaylar için öngördürücü değerini %97 olarak saptamışlardır (41).

Nagaya ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada plazma BNP düzeyinin ortalama pulmoner arter basıncı, sağ ventrikül diyastol sonu basıncı ve total pulmoner direnç düzeyi ile doğru orantılı olduğu saptanmıştır. Uzun dönem prostaglandin E veya prostasiklin ile yapılan vazodilatör tedavi sonucunda total vasküler dirençte ve hemen arkasından plazma BNP düzeyinde düşme belirlenmiştir (42). Şekil 2'de BNP ile ilişkili klinik durumlar ve bunların şiddeti ile plazma BNP düzeyi arasındaki ilişki gösterilmiştir (16).





**Şekil 2:** Bazı hastalıkların şiddeti ile plazma BNP düzeyi arasındaki ilişki. KKY: Konjestif kalp yetmezliği. KMP: Kardiyomiyopati. MI: Miyokart enfarktüsü. KBY: Kronik böbrek yetmezliği.

### **B tip natriüretik peptidin prognostik amaçlı kullanımı**

Konjestif kalp yetmezlikli hastalarda, plazma BNP düzeyinin artması yaş, NYHA sınıfı, daha önceki miyokart enfarktüsü hikayesi ve LVEF'den bağımsız olarak kardiyovasküler ve tüm nedenlere bağlı ölümlerde artış ile ilişkili bulunmuştur (43). Çok değişkenli bir analizde BNP'nin mortalite ile ilişkisi NYHA sınıfı ve LVEF'den daha güçlü bulunmuştur.

Konjestif kalp yetmezlikli hastalarda, artmış plazma BNP düzeyi ani kardiyak ölümlerle bağımsız olarak ilişkilidir. Bu ilişkiye ek olarak, kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye tekrar yatış oranları ve acil servise başvuranların prognozu ile plazma BNP düzeyi arasında da yakın ilişki saptanmıştır (44). Konjestif kalp yetmezliği nedeni ile

yatan hastalarda yoğun tedaviye rağmen plazma BNP düzeyinin yüksek olarak devam etmesi, istenmeyen klinik olaylar için risk oluşturur.

B tip natriüretik peptidin diyastolik kalp yetmezliği için de benzer prognostik önemi vardır (45). Akut miyokart enfarktüsü sonrasındaki aşırı BNP yükselmeleri, sol ventrikülün olumsuz şekilde yeniden yapılanması, KKY gelişme riski ve mortalite ile ilişkilidir. Bu ilişki LVEF'den bağımsızdır (46). Kor pulmonale ve PPH gibi sağ ventrikül fonksiyon bozukluğuna neden olan hastalıklarda BNP'nin benzer prognostik değeri vardır.

Tanısal ve prognostik değerinin yanında kalp yetmezlikli hastalarda BNP, klinisyene klinik karar verme aşamasında da yardımcı olur. Farmakolojik tedaviye başlamada, tedavi dozunu ayarlama aşamasında veya girişimsel tedavilere yönelme aşamasında sadece semptom ve fizik muayene ile değil, plazma BNP düzeyi ile de karar verilebilir. Konjestif kalp yetmezliği olan hastaların alındığı bir çalışmada, tedavisi plazma BNP düzeyine göre düzenlenen grupta, tedavisi klinik düzelme esas alınarak düzenlenen gruba göre hastaneye tekrar yatma oranı daha düşük bulunmuştur. Tedavi plazma BNP düzeyine göre düzenlendiğinde ACE inhibitörü ve diüretik ihtiyacı artmıştır (43).

### **B tip natriüretik peptidin tedavi amaçlı kullanımı**

B tip natriüretik peptidin natriüresis, arter ve venöz dilatasyon, sempatik sinir sistem blokajı, renin anjiotensin aldosteron sistem blokajı gibi özellikleri, kalp yetmezliğinde tedavi amaçlı kullanımına olanak sağlamıştır. Natriüretik sisteme etki etmek ya NP'yi direk dışarıdan vererek ya da NP'yi yıkan enzimleri engelleyerek mümkündür.

Nesiritide, rekombinan insan BNP'sidir. Erken dönem çalışmalarda nesiritide infüzyonunun PAB'ı ve pulmoner kama basıncını azalttığı, kardiyak debiyi ve idrar çıkışını artırdığı gösterilmiştir (47). Çalışmalarda nesiritidin kardiyak doluş basıncını taşikardi veya ventriküler aritmiye neden olmadan düşürdüğü gösterilmiştir. Ancak bu ilacın dobutamin gibi ilaçlara üstünlüğü halen kanıtlanmamıştır.



Natriüretik peptitlerin yıkımını engelleyerek etki eden ilaç grubu ise endopeptidaz inhibitörleridir. Endopeptidazlar natriüretiklere ek olarak endotelin ve anjiotensin II gibi vazokonstrüktörleri de yıkar. Bu nedenle net etkilerine göre vazodilatasyon ya da vazokonstrüksiyona neden olurlar. ACE inhibitörleri ile birlikte kullanılmaları etkinliklerini artırır. Bu grup ilaçların temel örneği omapatrilattır. Omapatrilatla yapılan çalışmalarda kardiyovasküler sistem üzerindeki etkisinin nesiritide benzediği saptanmıştır (48).

### **İlaçların B tip natriüretik peptitin plazma düzeyine etkisi**

Klinik kalp yetmezliği olup yoğun şekilde diüretikler ve vazodilatatörler ile tedavi edilen hastalarda kalp içi doluş basıncının düşmesiyle plazma BNP düzeyi hızlı bir şekilde azalır (49). ACE inhibitörleri, AII reseptör blokerleri ve aldosteron antagonistleri de plazma BNP düzeyini azaltır. Beta blokerlerin etkisi ise daha karmaşıktır. Adrenerjik uyarı natriüretik salgılanmasını azaltır. Başlangıçta beta blokaj, natriüretik konsantrasyonunu hafifçe artırır ancak uzun dönemde hemodinamiye ve sol ventrikül fonksiyonlarına olumlu etkisinden dolayı net etki plazma BNP düzeyinde düşme şeklindedir.

## **MİTRAL DARLIĞI**

### **Etyoloji ve patoloji**

Mitral darlığı sıkça rastlanılan bir kalp kapak hastalığıdır. Özellikle gelişmekte olan ülkelerde MD'nin en sık nedeni romatizmal kalp hastalığıdır. Mitral darlığının diğer nedenleri daha seyreklerdir. Bunlar arasında, mitral dokunun kapakçık, korda, papiller adele gibi yapılarını tutan olaylar, doğumsal mitral darlıkları, mitral kapağı etkileyen tümörler, karsinoid sendrom, romatoid artrit gibi sistemik hastalıklar ve bazı sistemik depo hastalıkları sayılabilir.

Mitral anuler bölgenin kalsifiye olması genellikle mitral yetmezliğine (MY) neden olurken, kapak gövde ve uç kısımlarındaki tutulum MD'yi ön plana çıkarır. Romatizmal kalp hastalığı olanların yaklaşık %25'inde saf MD vardır. %40 olguda ise MD ve MY beraber bulunur. Hastaların yaklaşık üçte ikisi kadındır (50).

Normal erişkinlerde kapak alanı 4 ila 6 cm<sup>2</sup> dir. Mitral darlığında kapak alanı 1.5 cm<sup>2</sup>'nin üstünde ise hafif, 1.5 ila 1 cm<sup>2</sup> ise orta, 1 cm<sup>2</sup>'nin altında ise şiddetli MD olarak kabul edilir (51).

### **Fizyopatoloji**

Mitral kapak açılma alanının daralmasına bağlı olarak sol atriyumdan sol ventriküle kan geçişindeki güçlük, patolojik değişimlerin temelini oluşturur. Sol atriyum ve sol ventrikül arasındaki kan akımının zorlaşması, sol atriyumda ve dolayısıyla akciğer yatağında kompanse edici mekanizmaların devreye girmesine neden olur.

Mekanik engel nedeni ile sol ventriküle atılamayan kan, sol atriyumda kısmen birikerek sol atriyum diyastolik basıncını artırır. Bunun sonucunda iki boşluk arasında diyastolik basınç farkı oluşur. Sol atriyum önündeki mekanik engelin yenilmesi için kasılma gücünün artırılması gerekir. Bu nedenle sol atriyum miyokart hücrelerinde hipertrofi oluşur. İleri dönemlerde hipertrofi duraklarken bağ doku hücrelerinde artış ön plana çıkar. Sol ventriküle atılmadaki zorluk nedeni ile kanın sol atriyumda birikmesi, sol atriyumun genişlemesi ile sonuçlanır.

Miyokardiyal kalınlaşma ve sol atriyumdaki genişleme, sol atriyal kasılmaların kuvvetlenmesine, kasılmaların kuvvetlenmesi de diyastolik basınç farkının artışı ile birlikte, sol atriyum önündeki engelin daha kolay aşılarak kanın sol ventriküle geçişine yardımcı olur. Böylece sol atriyumun kalp debisine katkısı artırılarak kalp debisi normal sınırlara yakın tutulmaya çalışılır. Bu durum istirahatte kardiyak debinin yeterli düzeyde devamını sağlayabilir. Kalp hızında artışa neden olan durumlarda, gevşeme döneminin kısalması sonucunda sol atriyum ile sol ventrikül arasındaki diyastolik basınç farkı daha fazla artar. Ancak mekanik engel nedeni ile kardiyak debide yeterli artış sağlanamaz.

Daha sonraki dönemlerde, sol atriyum miyokartındaki kalınlaşma duraklar ve bağ dokusu artışı ile birlikte sol atriyumda genişleme süreci hızlanır. İzole MD'de sol atriyumda aşırı büyüme seyrekdir. Aşırı büyüme daha çok, MD'ye eşlik eden MY'ye bağlıdır.

Miyokarttaki kalınlaşmanın duraklaması ve sol atriyumun gevşemesi, sol atriyum kasılma gücün azalmasına neden olur. Bunu takip eden dönemde önce sol atriyumda daha sonra ise pulmoner ven, pulmoner kapiller ve pulmoner arter alanlarında konjesyon ve basınç artışı yani pulmoner konjesyon ve pulmoner hipertansiyon gelişir. Pulmoner hipertansiyon zamanla pulmoner arterde mediya tabakasının kalınlaşmasına, lümenin daralmasına, pulmoner yatakta kan dağılma oranlarının değişmesine ve pulmoner direncin artmasına yol açar. Pulmoner hipertansiyon sonucunda pulmoner kapakta yetmezlik ve bunun sonucunda da sağ kalpte patolojik değişiklikler oluşur. Sağ ventrikülün volüm ve basınç aşırı yüklenmesi ile, sağ ventrikülde hipertrofi ve arkasından genişleme meydana gelir. Sağ ventrikül anüler genişleme triküspit yetmezliğine (TY) yol açar. Aynı şekilde sağ atriyal yüklenmeye bağlı sağ atriyal hipertrofi ve genişleme meydana gelir. Sonuç olarak sistemik venöz konjesyon ve bunun yol açtığı periferik alanda venöz basınç artışı ile sağ kalp yetmezliğinin klinik bulguları ortaya çıkar (52).

Gerek semptomların başladığı erken dönemde, gerekse sonraki dönemlerde, MD'nin ağırlık derecesine göre normal düzeyde veya ağır egzersiz yapılması ve diğer nedenlerle metabolizmanın artışı kalbi hızlandırarak diyastolik doluş süresini kısaltır. Bunun sonucunda kardiyak debi düşer. Atriyal fibrilasyonun (AF) eklenmesi ile sol ventrikül debisine atriyal katkı ortadan kalkar. Bu katkının ortadan kalkması debide yaklaşık %20'lik bir azalmaya neden olur. Yüksek ventriküler cevaplı AF'de, kalp hızının artmasından dolayı oluşacak olumsuz etki de tabloyu ek olarak ağırlaştırır. Atriyal fibrilasyonu olan ve olmayan MD'li vakalarda aynı düzeydeki egzersizin, kalp hızını aynı oranda artırmasına rağmen, AF'lilerde, AF'si olmayanlara göre sol atriyal diyastol sonu basıncının ve mitral diyastolik gradiyentindeki artışın daha fazla olduğu ve pulmoner hemodinaminin daha fazla bozulduğu gösterilmiştir.

### **Klinik seyir**

Romatizmal ataktan sonra 10-20 yıl arasında değişebilen belirtisiz bir dönem vardır. Bu dönemde mitral kapak açılma alanı giderek daralır. Kapak alanı 2,5cm<sup>2</sup> düzeyine inince belirtiler ortaya çıkmaya başlar. Başlangıçta yalnızca ağır eforda, kalp hızının arttığı dönemlerde, metabolizmanın yükselmesi veya AF gibi sol atriyumun, sol ventrikül debisine katkısının azaldığı durumlarda şikayetler vardır. Eforda kalp

hızının artmasına bağlı mitral diyastolik gradiyentin artması ve buna bağlı artan sol atriyal basıncın pulmoner yatağa ilerlemesi ile akciğer alanlarındaki konjesyona bağlı nefes darlığı gelişir. Kapak alanı daraldıkça belirtiler daha az eforla ortaya çıkar. Hasta bu dönemde efor düzeyini azaltarak belirtilerin ortaya çıkmasına engel olmaya çalışır (53).

Ciddi MD'de pulmoner konjesyon ve pulmoner hipertansiyon ileri düzeydedir. Tabloya ortopne ve paroksizmal nokturnal dispne de eklenir. Eforu takiben akut akciğer ödemi meydana gelebilir. Uygun şartlar oluştuğunda istirahatte bile akciğer ödemi oluşabilir.

Pulmoner vasküler direncin artması ile oluşan pulmoner hipertansiyon ilerledikçe kardiyak debi düşer. Bu dönemde halsizlik, çabuk yorulma, efor kapasitesinde azalma gibi kardiyak debinin düşmesine bağlı belirtiler ön plandadır. Pulmoner vasküler dirençteki aşırı artış, pulmoner yataktaki hidrostatik basıncı azaltarak ortopne ve akut akciğer ödemi oluşmasına karşı koruyucu bir rol üstlenir ve hastalığın ileri dönemlerinde bu bulguların sıklığı azalır (54).

Hafif veya orta derecedeki MD olgularında, pulmoner vasküler direnç artmamışsa PAB normal olabilir veya PAB sadece efor sırasında yükselebilir. Ciddi MD olan vakalarda veya pulmoner vasküler direnci ciddi derecede artmış olgularda, istirahat halinde bile PAB yüksektir.

Pulmoner arter basınçlarındaki orta derecedeki artışlarda (30-60 mmHg) sağ ventrikül performansı sıklıkla korunmuştur. PAB'ın 60 mmHg'den daha fazla olması durumunda, sağ ventrikülün boşalmasına karşı pulmoner vasküler yatakta ciddi direnç vardır.

Mitral darlığının klinik ve hemodinamik özellikleri, kardiyak debi ve pulmoner vasküler dirence bağlıdır. Aynı MD derecesine cevap, normal kardiyak debi ve yüksek mitral gradiyent şeklinde olabileceken, azalmış kardiyak debi ve düşük mitral gradiyent şeklinde de olabilir.

Sol ventrikül diyastolik basıncı, saf MD'li hastalarda %85 normal, %15 ise normalin altındadır. Mitral darlığının beraberinde MY, aort kapak hastalığı, sistemik hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı ve kardiyomyopati gibi hastalıklar varsa sol ventrikül diyastolik basıncı artabilir (55). Saf MD'de hastaların dörtte üçünde LVEF ve sol ventrikül sistolik fonksiyonlarının diğer parametreleri korunmuştur. Kalsifiye ve skarlaşmış mitral doku özellikle posteriyor bazal miyokardiyumu etkileyerek bu bölgelerdeki kasılmayı azaltabilir. Ayrıca iskemik kalp hastalıkları da bölgesel hipokinezi alanları oluşturabilir. Mitral darlığında sol ventrikül kitlesi normaldir veya hafifçe azalmıştır. Efor esnasında ise hastaların çoğunda LVEF'de normal oranda artış ve sistol sonu volümde azalma saptanır (56).

Mitral darlığı ritim bozukluklarının, özellikle de AF'nin en sık gözlemlendiği kalp kapak hastalığıdır. Sol atriyum üzerindeki basınç ve hacim yükü, bu aritmilerin temel nedenidir. Yaş ilerledikçe ve hastalığın şiddeti arttıkça AF riski de artmaktadır. Framingham çalışması verilerine göre romatizmal kapak hastalığı varlığı AF riskini erkeklerde 8,3, kadınlarda ise 15,3 kat artırmaktadır (57).

### **Prognostik seyir**

Romatizmal MD, gelişimini uzun süre içerisinde tamamlar ve semptom vermeye başlar. Yaklaşık 15-20 yıllık bir semptomsuz dönem vardır. Semptomlar ortaya çıktıktan sonra 5-10 yıl içerisinde hafif MD'den şiddetli MD evresine kadar ilerleyebilir. Bu süre bireysel ve çevresel faktörlerden etkilenir. Hastalığın ilerleme döneminde mitral kapak alanının yılda yaklaşık  $0.09\text{cm}^2$  azaldığı belirtilmektedir (58).

### **Mitral darlığının ekokardiyografik değerlendirilmesi**

Ekokardiyografi (EKO), MD'nin saptanması ve şiddetinin belirlenmesinde birincil girişimsel olmayan yöntemdir (59). Ayrıca mitral balon valvüloplasti için karar vermede çok yararlıdır (Tablo 2).

**Tablo 2: Mitral darlığında ekokardiyografi endikasyonları**

1. Mitral darlığının tanısı, şiddetinin değerlendirilmesi, sağ ventrikül büyüklük ve fonksiyonunun değerlendirilmesi (Sınıf I)
2. Perkütan mitral balon valvulotomi için kapak morfolojisinin değerlendirilmesi (Sınıf I)
3. İlave kapak lezyonlarının tanımı ve değerlendirilmesi (Sınıf I)
4. Mitral kapak hastalıklarındaki belirti ve bulgularındaki değişikliklerin değerlendirilmesi (Sınıf I)
5. İstirahat hemodinamisi ile semptomlar arasında uyumsuzluk olduğu zaman egzersiz Doppler eko ile pulmoner arter basıncı ve mitral gradiyentteki değişikliklerin değerlendirilmesi (Sınıf II a)
6. Orta şiddetteki mitral darlıklı belirtisi olmayan hastalarda pulmoner arter basıncını değerlendirmek için (Sınıf II b)
7. Normal bireylerin rutin değerlendirilmesi (Sınıf III)

Mitral darlığının değerlendirilmesi M-mod, iki boyutlu (2D), spektral Doppler ve renkli Doppler yöntemleri ile yapılmalıdır. Mitral darlığının morfolojik görünümü 2-D EKO ile saptanır. Bu yöntemle darlık, yaprak hareketliliği, yaprağın kalınlığı ve kalsifikasyon derecesi, kapak altı yapışıklıkları ve kapak birleşim noktalarının görünümü belirlenir. Bu işlemler girişimin zamanlanması ve girişim şeklinin belirlenmesinde çok önemlidir. Ayrıca bu yöntemle kalp odacıklarının büyüklüğü ve fonksiyonları ile kapaklardaki, miyokarttaki ve perikarttaki yapısal anormallikler değerlendirilir.

Doppler EKO yöntemi ile darlığın hemodinamik ciddiyeti ortaya konabilir. Modifiye Bernoulli eşitliği yardımı ile mitral kapaktan geçen devamlı Doppler dalga sinyali yardımıyla tekrarlanabilir ve güvenilir ortamda diyastolik transmitral gradiyent hesaplanabilir. Mitral kapak alanı planimetrik olarak ölçülebilir. Ayrıca diyastolik basınç yarılanma zamanı yöntemi ile de mitral darlık alanı bulunabilir. Sol atriyal veya sol ventriküler kompliyans anormalliklerinde, bu yöntem yanlış sonuçlar verebilir. Önceden valvülotomi geçirenlerde, ciddi AY olanlarda da sonuçlar çok

güvenilir değildir. Mevcut EKO cihazları bu yöntemle otomatik sonuç vermektedir. Doppler EKO ayrıca TY oluşturan MD olgularında kaçak sinyaller yardımı ile PAB'ın saptanmasında yardımcı olur (60). Belirti vermeyen hastalarda kapak alanı genellikle  $1.5 \text{ cm}^2$ 'nin üstündedir. Bu hastaların ortalama mitral akım gradiyentleri ise  $5 \text{ mmHg}$ 'den azdır. Belirtiler az da olsa PAB'ı istirahatte  $50 \text{ mmHg}$ 'yi geçen orta derecede pulmoner hipertansiyonda mitral valvüloplasti düşünülmelidir. Bu kararda mitral yaprakların hareketli, subvalvüler bölgenin az yapışık ve az kalsifiye olması başarı için önemlidir. Genellikle ciddi MD'de Doppler EKO ile transmitral gradiyent  $15 \text{ mmHg}$ 'den büyük pulmoner arter sistolik basınç ise  $60 \text{ mmHg}$ 'yi aşmış olarak hesaplanır (51).





## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Nisan 2004 – Temmuz 2004 tarihleri arasında yapıldı. Daha önceden MD tanısı ile takip edilen ve Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'na EKO kontrolü nedeni ile başvuran hastalardan, çalışmaya alınma kriterlerine uygun olan 56 hasta (50 Kadın - 6 Erkek) çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaşı, cinsi, MD tanısı ile takip süresi kaydedildi. Hastaların fizik muayeneleri yapılarak, sistolik ve diyastolik kan basınçları ve kalp hızları belirlendi. 12 derivasyonlu EKG analizi yapılarak ritimleri kaydedildi.

Hastalığın aktifleşmesi ile hastaneye yatırılan veya akciğer ödemi, ciddi nefes darlığı ve taşikardi nedeni ile hastaneye yatırılması düşünülen hastalar çalışmaya alınmadı. Yapay kapak takılanlarla, 3 ay içerisinde mitral balon valvüloplasti işlemi yapılanlar çalışmaya alınmadı. Arteriyel kan basınçları ölçülerek 140/90 mmHg'nin altındakiler çalışmaya dahil edildi. Kan basıncı 140/90 mmHg'nin üstünde olanlara 20 dakika dinlenme sonrası işlem tekrarlandı. Kan basınçları hala 140/90 mmHg'nin üstünde ise çalışmadan dışlandı (Tablo 3). Çalışmanın Helsinki Deklarasyonuna ve etik kurallara uygunluğu Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı.



Tablo 3: Çalışmaya alınmama kriterleri

- Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun %55'den düşük olması.
- İspatlanmış koroner arter hastalığı olması
- EKG' de geçirilmiş miyokart enfarktüsü veya iskemi bulugusunun olması
- Arteriyel kan basıncının 140/90 mmHg'den yüksek olması
- Kalp hızının 100/dak.'nın üstünde olması
- Hastanın akciğer ödeminde olması
- İkinci derecenin üstünde mitral yetmezliği olması
- İkinci derecenin üstünde aort yetmezliği olması
- Yapay kapak bulunması
- Kronik böbrek yetmezliği hikayesinin olması
- Ekojenitenin kötü olması

### **Ekokardiyografik değerlendirme**

Ekokardiyografik inceleme Vingmed Sistem V( Vingmed GE System 5, Horten, Norway) ekokardiyografi cihazında 2,5 MHz' lik proplar kullanılarak yapıldı. İşlem 5 dakikalık istirahat sonrasında sol yan dekubitis pozisyonunda yapıldı.

Ekokardiyografi işlemi, M mod, 2D ve Doppler teknikleri kullanılarak yapıldı. Parasternal uzun aksta M mod EKO ile sol ventrikül diyastol sonu genişliği ve sol ventrikül sistol sonu genişliği, interventriküler septum diyastolik duvar kalınlığı ve posteriyor duvar diyastolik duvar kalınlığı ölçüldü. İki boyutlu EKO ile parasternal uzun aks penceresinden aort kökü ve sol atriyum çapları ölçüldü. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu Teicholz ve arkadaşlarının önerdikleri formül kullanılarak hesaplandı (61). Aort kapak alanının 3cm<sup>2</sup>'den küçük olması ve ortalama transvalvüler basınç gradiyentinin 20 mmHg'den fazla olması AD olarak kabul edildi. Aort yetmezliği ve MY'nin değerlendirmesi, parasternal ve apikal pencereden 2D, renkli Doppler ve spektral Doppler teknikleri kullanılarak Amerikan Ekokardiyografi Derneği'nin önerileri temel alınarak yapıldı.

Mitral darlığının görsel değerlendirmesi, parasternal uzun aks ve apikal dört boşluk pencerelerinden yapıldı. Planimetrik mitral kapak alanı, apikal kısa aks görüntüsünden kapak seviyesindeki en dar bölgeden, sınırların elle çizdirilmesi ile cihaz tarafından otomatik olarak hesaplandı. Mitral kapak alanı ayrıca Basınç Yarılma Zamanı (PHT) yöntemi ile, Sürekli Dalga (CW) Doppler kullanılarak otomatik olarak hesaplandı. Kapakların kalınlığı, kalsifikasyon derecesi, hareketliliği ve subvalvüler bölgenin kalsifikasyon derecesine göre Wilkins skorlaması yapıldı. Transvalvüler gradiyentler apikal dört boşluk penceresinden CW Doppler ile ölçüldü.

Hastalar planimetrik kapak alanlarına göre ve transmitral gradiyentlerine göre MD açısından hafif, orta ve ciddi MD olarak üç gruba ayrıldı. Mitral kapak alanına göre kapak alanı 1,5 cm<sup>2</sup>'nin üstünde olanlar hafif, 1-1,5 cm<sup>2</sup> arasında olanlar orta, 1 cm<sup>2</sup>'nin altında olanlar ise ciddi MD olarak kabul edildi. Transmitral gradiyentlerine göre, ortalama gradiyenti 5mmHg'nin altında olanlar hafif, 5-10 mmHg arasında olanlar orta, 10 mmHg'nin üstünde olanlar ciddi MD olarak kabul edildi.

Triküspit kapağın değerlendirilmesi apikal dört boşluk penceresinden yapıldı. Triküspit yetmezliğinin derecelendirmesinde Amerikan Ekokardiyografi Derneği'nin önerileri temel alındı. Triküspit yetmezliğinin maksimal velositesi ve basınç gradiyenti, CW Doppler kullanılarak otomatik hesaplandı. Pulmoner arter basıncı ölçülen basınç gradiyentine TY derecesine göre tahmin edilen (1. derece TY de 4mmHg, 2. derece TY de 8mmHg, 3. derece TY de 12mmHg ) sağ atriyal basınçları eklenerek hesaplandı (62).

Sağ ventrikül değerlendirilmesi, apikal dört boşluk pencereden yapıldı. Sistolik ve diyastolik çaplar, sağ ventrikül bazal segmentinden ölçüldü. Sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (RVEF) Simpson yöntemi ile hesaplandı.

Sol ventrikül kitlesi Deverux formülü ile hesaplandı (63).  $SVK (gr) = 1.05 \times 0,8 \times [(SVPDDK + IVSDDK + SVDSG)^3 - (SVDSG)^3] + 0,6$ . (SVPDDK: Sol ventrikül posteriyor duvar diyastolik kalınlığı. IVSDDK: İnterventriküler septum diyastolik duvar kalınlığı. SVDSG: Sol ventrikül diyastol sonu genişliği.)

## **B tip natriüretik peptit ölçüm yöntemi**

Kan örnekleri ekokardiyografik değerlendirmeden sonra alındı. Beş mililitre kan periferik venöz yoldan alınarak potasyum EDTA'lı tüpe konuldu. Kan alma işleminden sonra, yarım saat içerisinde kan örnekleri çalışılmaya başlandı. Homojenite sağlanması için tüp işlemden önce birkaç defa ters çevrildi. Plazma BNP düzeyi "Triage- B- type natriuretic peptit test" (Biosite Diagnostics, San Diego, CA) yöntemi ile ölçüldü. Kan örnekleri standart pipetler yardımı ile, doğrudan test kitlerinin haznesine damlatılarak otomatik olarak ölçüldü. Test sonucu yaklaşık 15 dakikada alındı. B tip natriüretik peptitin ölçüm aralığı, 5-1300 pg/ml idi. Ölçüm sonuçları cihazın hafızasına kaydedildi ve çıktı olarak alındı.

## **İstatistiksel analiz**

İstatistiksel analiz SPSS 11.5 software bilgisayar programı kullanılarak yapıldı. Bütün parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogrov-Smirnov testi ile yapıldı. Normal dağılıma uyan değişkenler ortalama $\pm$ SD (standart sapma) şeklinde ifade edildi. Normal dağılıma uymayan değişkenler medyan (minimum-maksimum) değer kullanıldı. Üç grup arasındaki normal dağılıma uyan verilerin istatistiksel karşılaştırma için ANOVA testi kullanıldı. Yüzdelik verileri karşılaştırılmasında Ki-Kare testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişkiyi araştırmak Pearson korelasyon testi uygulandı.  $P < 0,05$  olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Bu çalışma, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'na MD nedeni ile kontrol amaçlı başvuran hastalardan, çalışmaya alınma kriterlerine uygun olan 56 hasta (50 Kadın - 6 Erkek) üzerinde gerçekleştirildi.

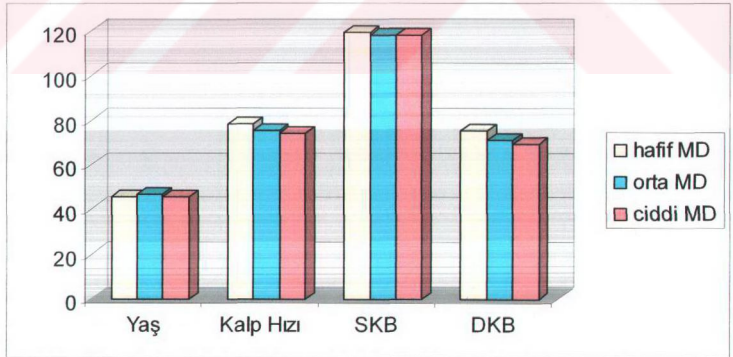
### **Bazal klinik karakteristik özellikler**

Hastalar kapak alanına göre üç gruba ayrıldığında, hafif MD grubunda 32 hasta, orta MD grubunda 14 hasta, ciddi MD grubunda ise 10 hasta bulunuyordu. Bazal karakteristik özelliklerine göre değerlendirildiğinde, üç grup arasında yaş, MD'nin süresi, sistolik ve diyastolik kan basıncı ve kalp hızı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Hastalardan 50'si kadın, 6'sı erkek idi. Altı erkek hastanın, 3'ü ciddi MD grubundaydı ( $P=0,05$ ). Hafif ve orta MD grupları arasında cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Hafif MD grubunda 1, orta MD grubunda 2 erkek hasta vardı. Hastaların 42'sinde normal sinüs ritmi, 14'ünde AF saptandı. Hafif MD grubunda 6, orta MD grubunda 3, ciddi MD grubunda ise 5 AF'li hasta vardı. Ritim açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p>0,05$ ). Bir hastaya mitral balon valvüloplasti, bir hastaya komissürotomi, bir hastaya da kapalı mitral komissürotomi uygulanmıştı (Tablo 4).

**Tablo 4:** Hastaların bazal karakteristik özelliklerinin gruplar arası karşılaştırılması

	Toplam n:56X±SD	Hafif MD grubu n:32X±SD	Orta MD grubu n:14 X±SD	Ciddi MD grubu n:10 X±SD	p değeri
Yaş (yıl)	45,7±13,3	45,6±13,7	46,5±10,2	45,2±16,7	AD
Cins (K/E)	50/6 (%89/%11)	31/1 (%97/%3)	12/2 (%86/%14)	7/3 (%70/%30)	P=0,05
MD süresi (yıl)	14,9±8,6	12,0±8,1	14,2±7,2	16,1±9,2	AD
Ritim (NSR/AF)	42/14 (%75/%25)	26/6 (%81/%19)	11/3 (%79/%21)	5/5 (%50/%50)	AD
Kalp Hızı (vuru/dak.)	76,5±11,2	73,9±15,4	75,0±10,0	77,9±10,2	AD
SKB (mmHg)	119,9±12,6	119,5±13,2	118,9±10,0	118,5±15,2	AD
DKB (mmHg)	73,2±9,6	75,1±9,7	71,7±6,6	69,0±11,7	AD

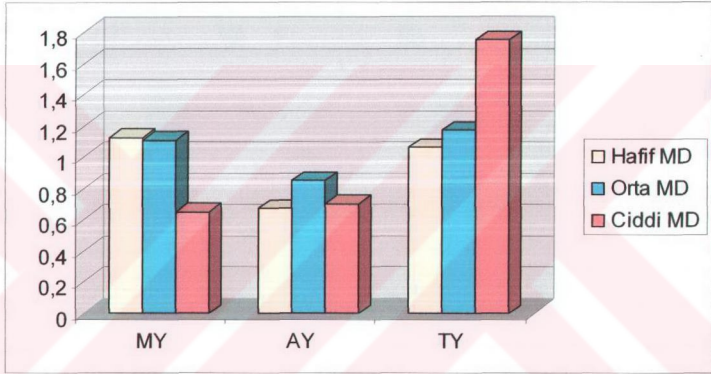
SKB: Sistolik kan basıncı. DKB: Diyastolik kan basıncı. AD: istatistiksel olarak anlamlı değil p=0,05; İstatistiksel olarak anlam sınırda. K: Kadın. E: Erkek. MD: Mitral darlığı. NSR: Normal sinüs ritmi. AF: Atriyal fibrilasyon.



**Şekil 3:** Yaş, kalp hızı ve kan basınçlarının hafif, orta ve ciddi mitral darlığı gruplarındaki dağılımı. SKB: Sistolik kan basıncı. DKB: Diyastolik kan basıncı.

## Ekokardiyografik bulgular

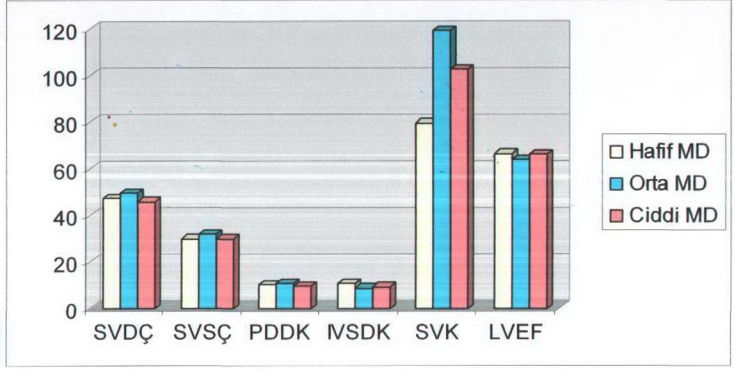
Ekokardiyografik parametreler açısından değerlendirildiğinde, BNP'nin yükselmesine neden olabilecek kapak patolojilerinden olan, Aort Yetmezliği (AY) ve MY'nin, derecesi açısından hafif, orta ve ciddi MD grupları arasında anlamlı fark yoktu ( $p>0,05$ ). Triküspit yetmezliği hafif MD grubunda, ciddi olan gruba göre anlamlı olarak daha düşüktü ( $p<0,05$ ). Hafif ile orta MD grupları ve orta ile ciddi MD grupları arasında ise TY açısından anlamlı fark yoktu (Şekil 4).



Şekil 4: MY, AY ve TY'nin gruplar arası dağılımı. MY: Mitral yetmezliği. AY: Aort yetmezliği TY: Triküspit yetmezliği.

Sol ventrikül sistolik performansını gösteren ve Teicholz metodu ile hesaplanan LVEF açısından hafif, orta ve ciddi MD grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p>0,05$ ). Deverux formülü ile hesaplanan ve BNP'nin yükselmesinde bir etken olan SVK'nın hesaplanmasında kullanılan parametrelerden, sol ventrikül diyastolik ve sistolik genişliği, posteriyör duvar ve interventriküler septum diyastolik kalınlığı açısından gruplar arası anlamlı fark yoktu ( $p>0,05$ ) (Şekil 5).



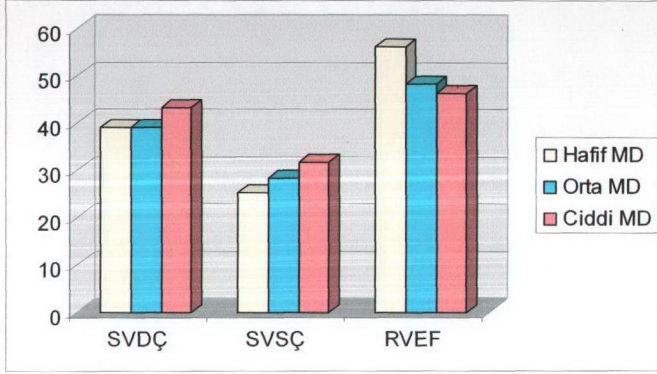


**Şekil 5:** Sol ventrikül ekokardiyografik parametrelerinin gruplar arası karşılaştırılması. SVDC: Sol ventrikül diyastolik çapı (cm) SVSC: Sol ventrikül sistolik çapı (cm) PDDK: Posteriyör duvar diyastolik kalınlığı (mm) IVSDK: İnterventriküler septum diyastolik kalınlığı (mm) SVK: Sol ventrikül kitlesi (gr) LVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (%)

Sol atriyum çapı açısından orta ile ciddi MD grupları arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0,05$ ). Hafif ile orta MD grupları ve hafif ile ciddi MD grupları arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p<0,05$ ). Orta ve ciddi MD grubunda hafif MD grubuna göre, sol atriyum çapı anlamlı olarak daha büyüktü.

Sol atriyum alanı açısından yapılan karşılaştırmada ise gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p>0,05$ ).

Sağ atriyum alanı açısından gruplar arası fark anlamlı değildi ( $p>0,05$ ). Sağ ventrikül diyastolik çapı açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu ( $p>0,05$ ). Sağ ventrikül sistolik çapı, hafif MD grubunda ciddi olan gruba göre anlamlı olarak daha düşük idi ( $p<0,05$ ). Sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu hafif MD grubunda, orta MD ve ciddi MD grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti ( $p<0,05$ ) (Şekil 6).



**Şekil 6:** Sağ ventrikül ekokardiyografik parametrelerinin gruplar arası karşılaştırılması. SVDC: Sağ ventrikül diyastolik çapı(cm) SVSC: Sağ ventrikül sistolik çapı (cm) RVEF: Sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (%)

Pulmoner arter basıncı açısından tüm grupların birbiri ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p<0,001$ ). Mitral darlığının derecesi arttıkça, PAB'in derecesi de artıyordu. (Şekil 7)

Planimetrik kapak alanlarına göre üç gruba ayrılan hastalar, mitral pik gradiyent açısından karşılaştırıldığında mitral pik gradiyent, orta ve ciddi MD grubunda hafif MD grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti ( $p<0,05$ ). Orta ile ciddi MD grupları arasında ise mitral pik gradiyent açısından anlamlı fark yoktu ( $p>0,05$ ). Mitral ortalama gradiyent açısından karşılaştırıldığında, orta ve ciddi MD grubundaki mitral ortalama gradiyent hafif MD grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti ( $p<0,05$ ). Orta ile ciddi MD grubu arasındaki fark ise istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0,05$ ).

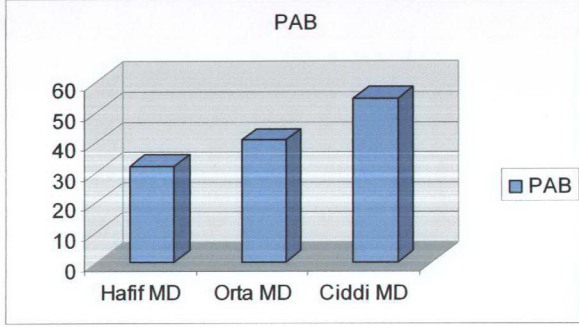
Basınç yarılanma zamanı (PHT) yöntemi ile ölçülen kapak alanları açısından tüm grupların birbiri ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p<0,05$ ). Planimetrik yöntemle ölçülen kapak alanının ciddiyeti, PHT yöntemi ile ölçülen kapak alanının ciddiyeti ile uyum gösteriyordu.



**Tablo 5:** Ekokardiyografik parametrelerin gruplar arası karşılaştırılması.

	Hafif MD grubu n:32X±SD	Orta MD grubu n:14 X±SD	Ciddi MD grubu n:10 X±SD	p değeri
MVA(plan)	2,0±0,2	1,3±0,1	0,94±0,1	<0,001
MVA(pht)	2,1±0,4	1,4±0,3	0,97±0,1	<0,001
AY(derece)	0,67±0,5	0,85±0,7	0,70±0,6	0,667
MY(derece)	1,12±0,5	1,10±0,4	0,65±0,5	0,059
TY(derece)	1,06±0,7	1,1±0,7	1,7±0,6	<0,05
MPG(mmHg)	12,0±3,3	16,7±3,2	18,9±4,6	<0,001
MMG(mmHg)	5,5±1,2	8,5±2,9	10,4±3,1	<0,001
LVEF(%)	66,3±5,9	63,8±5,6	65,9±7,6	0,447
LVDÇ(mm)	47,1±4,7	49,4±3,3	45,7±6,1	0,153
LVŞÇ(mm)	29,9±4,1	31,7±3,0	29,8±5,6	0,39
Post.DK(mm)	1,02±0,2	1,06±0,2	0,96±0,2	0,499
IVSDK(mm)	1,06±0,2	0,88±0,2	0,93±0,2	0,058
SVK(gr)	179,8±48,5	176,8±39,7	151,8±63,3	0,297
SolAtÇ(mm)	41,0±7,1	47,0±6,0	47,9±7,9	<0,05
SolAtAl(mm <sup>2</sup> )	26,5±18,7	29,2±6,4	30,0±6,3	0,747
SağAtr.Al(mm <sup>2</sup> )	18,6±8,0	19,6±7,7	25,2±13,2	0,146
RVDÇ(mm)	39,0±4,9	39,8±8,5	43,2±8,9	0,244
RVŞÇ(mm)	25, ±24,5	28,3±6,4	31,8±8,4	<0,05
RVEF(%)	56,3±10,7	48,3±4,9	46,21±0,3	<0,01
PAB(mmHg)	31,9±8,4	40,7±8,1	54,5±14	<0,001

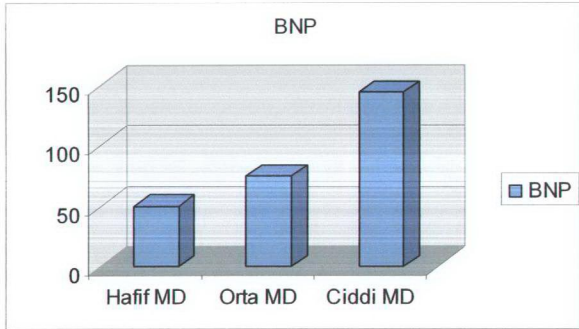
MVA(plan): Planimetrik mitral kapak alanı. MVA(pht): Basınç yarılanma zamanı ile mitral kapak alanı. AY: Aort yetmezliği. MY: Mitral yetmezliği. TY: Triküspit yetmezliği. MPG: Mitral pik gradient. MMG: Mitral ortalama gradiyent. LVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu. LVDÇ: Sol ventrikül diyastolik çapı. LVŞÇ: Sol ventrikül sistolik çapı PostDK:Posteriyor duvar diyastolik kalınlığı IVSDK: İnterventrküler septum diyastolik kalınlığı. SVK: Sol ventrikül kitlesi. SolAtÇ: Sol atriyum çapı. SolAtAl: Sol atriyum alanı. SağAtrAl: Sağ atriyum alanı. RVDÇ: Sağ ventrikül diyastolik çapı. RVŞÇ: Sağ ventrikül sistolik çapı. RVEF: Sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu. PAB: Pulmoner arter basıncı.



Şekil 7: Mitral darlığımın ciddiyeti ile pulmoner arter basıncı arasındaki ilişki.  
PAB: Pulmoner arter basıncı.

### Grupların BNP değerleri açısından birbiri ile karşılaştırılması

Gruplar BNP değerleri açısından karşılaştırıldığında, hafif ile orta MD grupları arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı değil iken ( $p>0.05$ ), hafif ile ciddi MD grupları arasındaki ilişki ( $p<0,001$ ) ve orta ile ciddi MD grupları arasındaki ilişki ( $p<0,05$ ) istatistiksel olarak anlamlı idi. Ciddi MD grubundaki BNP düzeyi, orta ve hafif MD gruplarına göre anlamlı olarak daha yüksekti (BNP düzeyi: hafif MD grubunda  $49,9\pm40,5$  pg/ml, orta MD grubunda  $74,9\pm49,7$  pg/ml, ciddi MD grubunda  $144,3\pm83,9$  pg/ml) (Şekil 8).



Şekil 8: BNP düzeyinin gruplar arası dağılımı. BNP: B tip natriüretik peptid.

### **Hastalar tek grup olarak ele alındığında parametrelerin birbiri ile ilişkisi**

Hastalar tek grup olarak ele alındığında, BNP ile planimetrik kapak alanı arasında anlamlı bir negatif ilişki vardı ( $r:-0,48$   $p:<0,001$ ) Aynı şekilde PHT ile ölçülen mitral kapak alanı ile BNP arasında da anlamlı şekilde negatif ilişki vardı ( $r:-0,46$   $p:<0,001$ ). B tip natriüretik peptit ile transmitral gradiyentlerin ilişkisi incelendiğinde, mitral ortalama gradiyent ile BNP arasında anlamlı olarak pozitif ilişki ( $r:+0,44$   $p:0,001$ ), mitral pik gradiyent ile BNP arasında yine pozitif bir ilişki vardı. ( $r:+0,32$   $p:0,015$ ).

Planimetrik mitral kapak alanı ile mitral ortalama ve pik gradiyentler arasında anlamlı olarak negatif ilişki vardı ( $r:-0,61/-0,64$   $p:<0,001/<0,001$ ). Basınç yarılanma zamanı ile ölçülen mitral kapak alanı ile mitral ortalama ve pik gradiyentler arasında da anlamlı olarak negatif ilişki vardı ( $r:-0,57/0,56$   $p:<0,001/<0,001$ ).

B tip natriüretik peptit ile PAB arasında anlamlı olarak pozitif ilişki vardı ( $r:+0,69$   $p:<0,001$ ). B tip natriüretik peptit ile RVEF arasında ise anlamlı bir negatif ilişki vardı ( $r:-0,34$   $p:0,009$ ). Pulmoner arter basıncı ile RVEF arasındaki ilişki de anlamlı olarak negatifti ( $r:-0,34$   $p:0,009$ ).

BNP ile sağ ve sol atriyum alanlarının ilişkisi incelendiğinde, BNP ile sol atriyum alanı arasında anlamlı bir ilişki saptanamadı ( $r:+0,47$   $p:0,20$ ). Sağ atriyum alanı ile BNP arasında ise pozitif olarak anlamlı ilişki vardı ( $r:+0,42$   $p:<0,001$ ). BNP ile sol atriyum çapı arasında da anlamlı olarak pozitif bir ilişki vardı ( $r:+0,47$   $p:<0,001$ )(Tablo 6).

**Tablo 6:** Hastalar tek grup olarak incelendiğinde, BNP ile ekokardiyografik parametrelerinin ilişkisi.

	MVApla	MVApht	MMG	MPG	PAB	RVEF	SağAtA	SolAtA	SolAtÇ
BNP	r:-0,48 p:<0,001	r:-0,46 p:<0,001	r:+0,44 p:0,001	r: +0,32 p:0,015	r:+0,69 p:<0,001	r:-0,34 p:0,009	r:+0,42 p:0,001	r: +0,174 p:0,200 (AD)	r: +0,47 p:<0,001

MVApla: Planimetrik mitral kapak alanı. MVApht: Basınç yarılanma zamanı ile mitral kapak alanı. MMG: Mitral ortalama gradiyent. MPG: Mitral pik gradiyent. PAB:Pulmoner arter basıncı RVEF: Sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu. SağAtA: Sağ atriyum alanı. SolAtÇ: Sol atriyum çapı. AD: İlişki istatistiksel olarak anlamlı değil.

Hastalar mitral ortalama gradiyentlerine göre üç gruba ayrıldığında, hafif MD grubunda 21 hasta, orta MD grubunda 27 hasta, ciddi MD grubunda 8 hasta vardı. Pulmoner arter basıncı açısından hafif ile orta MD grupları ve orta ile ciddi MD grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu ( $p>0,05$ ). Pulmoner arter basıncı, ciddi MD grubunda hafif MD grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti ( $p<0,05$ ). B tip natriüretik peptid düzeyi açısından karşılaştırma yapıldığında, hafif ile orta MD grupları ve orta ile ciddi MD grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p>0,05$ ). Ciddi MD grubunda ise plazma BNP düzeyi hafif MD grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti ( $p<0,05$ ).

## TARTIŞMA

Mitral darlığı, özellikle gelişmekte olan ülkelerde sık rastlanılan bir kalp kapak hastalığıdır ve en sık nedeni romatizmal kardittir. Genelde romatizmal ataktan sonra on ila yirmi yıl arasında değişen bir semptomsuz dönem vardır. Bu dönemde kapak açılma alanı gittikçe daralır. Kapak alanı 2,5 cm<sup>2</sup>'nin altına inince semptomlar ortaya çıkmaya başlar.

Patolojik değişikliklerin temelinde kapak açılma alanının daralması ve buna bağlı olarak sol atriyumda ve akciğer yatağında meydana gelen kompensatuvar mekanizmalar vardır. Sol atriyumda meydana gelen fizyopatolojik değişiklikler takip eden dönemlerde pulmoner sisteme yansır. Pulmoner ven, pulmoner kapiller ve pulmoner arter alanlarında konjesyon ve basınç artışı meydana gelir. Pulmoner arterde mediya tabakası kalınlaşıp lümen daralır ve pulmoner vasküler direnç artar. İleri dönemlerde pulmoner hipertansiyon nedeni ile sağ kalpte patolojik değişiklikler oluşur. Sağ ventrikül volüm ve basınç aşırı yüklenmesi ile sağ ventrikülde hipertrofi ve sonra genişleme meydana gelir. Sonuçta sağ atriyumun da etkilenmesi ile tablo sağ kalp yetmezliğine kadar gidebilir (52).

Plazma BNP düzeyi kardiyovasküler hastalıkların değerlendirilmesinde son zamanlarda ön plana çıkan bir parametredir. Özellikle sol ventrikül fonksiyon bozukluğunda ve buna bağlı gelişen KKY'deki tanısal değeri ve prognoz takibindeki önemi sıkça araştırılan konular olmuştur. Bu özellikleri ile plazma BNP düzeyi, sol

ventrikül fonksiyonlarının değerlendirilmesinde önemli bir parametre olarak yerini almıştır (64). B tip natriüretik peptit daha çok sol ventrikülü etkileyen hastalıklarda ön plana çıksada son yıllarda yapılan birçok çalışmada, sağ ventrikülü etkileyen hastalıklardaki önemi gösterilmiştir. Plazma BNP düzeyi sağ ventrikül fonksiyonlarının bozukluk derecesi ile doğru orantılı olarak artmaktadır (42,65,66). Primer pulmoner hipertansiyon, kor pulmonale, pulmoner emboli gibi hastalıklarda plazma BNP düzeyi anlamlı olarak artmaktadır (3). Yapılan bazı çalışmalarda, sağ atriyumun gerilmesi ile BNP salınımının arttığı gösterilmiştir (67,68).

Romatizmal kalp kapak hastalıklarının, özellikle de MD'nin BNP ile ilişkisi hakkındaki veriler çok sınırlıdır. Mitral darlığı, sol atriyumu ve uzun vadede pulmoner sistemi ve sağ kalbi etkileyen bir hastalıktır. Çalışmamızda bu ilişkiden yola çıkarak MD'nin şiddeti ile plazma BNP düzeyi arasında ilişki olabileceğini düşündük.

### **Mitral darlığının derecelendirilmesi**

Mitral darlığı derecelendirilirken, hastalar planimetrik kapak alanlarına göre hafif, orta ve ciddi MD olmak üzere üç gruba ayrıldı. Çalışmanın değerlendirilmesinde planimetrik kapak alanına göre yapılan derecelendirme esas alındı.

Mitral darlığının derecelendirmesi ekokardiyografik olarak, transmitral gradiyente göre veya PHT yöntemi kullanılarak yapılabilirdi. Ancak derecelendirme transmitral gradiyentlere göre yapıldığında birtakım problemler ortaya çıkabilir. Transmitral gradiyent özellikle hemodinamik değişmelerden çok çabuk etkilenen bir parametredir (69). Basınç yarılanma zamanı yöntemi de sadece saf MD'nin değerlendirilmesinde güvenilir sonuç vermektedir. Mitral darlığına eşlik eden MY varsa güvenilirliği azalmaktadır (70). Bu nedenlerle MD'nin derecelendirmesi hata payı daha az olan planimetrik kapak alanı esas alınarak yapıldı.

### **Bazal karakteristik özellikler**

Plazma BNP düzeyi, birçok faktörden etkilenen bir parametredir. Yaş, cins, kapak hastalıkları, ventriküllerin sistolik ve diyastolik fonksiyonları, kalp hızı, kalbin ritmi,



sistolik ve diyastolik kan basınçları gibi parametreler plazma BNP düzeyini etkilemektedir.

Mitral darlığında semptomlar genellikle üçüncü veya dördüncü onyılıda ortaya çıkmaktadır. Bizim çalışma gurubumuzdaki hastaların da yaş ortalamaları 45 idi. Mitral darlığında kadın hastaların erkeklere oranı yaklaşık 3/2 dir (50). Bizim çalışma gurubumuzda ise 56 hastadan 50'si kadın, (%89,3) 6'sı erkekti (%10,7). Kadınlardaki ortalama plazma BNP düzeyi erkeklere göre daha yüksektir (26). Ayrıca yaşlı bireylerdeki ortalama plazma BNP düzeyi de gençlere göre daha yüksektir (25). Bizim çalışmamızda, MD grupları arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı bir fark yoktu. Bu nedenle çalışmamızda, yaş ve cinsiyetin gruplar arası BNP farklılığında bir etken olmadığını düşünüyoruz.

Hipertansiyonu olan ve hipertansiyona meyilli olan bireylerde plazma BNP düzeyinin normal bireylere göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (71). Biz de, çalışma grubunu seçerken arteriyel kan basıncının 140/90 mmHg'nin üstünde olmasını dışlama kriteri olarak aldık. Plazma BNP düzeyi, hemodinamik değişimlerden çabuk etkilenen bir parametredir. Çalışmamızda hipertansif hastanın olmamasının yanında, diyastolik ve sistolik kan basıncı açısından da üç grup arasında anlamlı bir fark yoktu. Hastaların kan basınçları normal sınırlarda olup, sistolik ve diyastolik kan basınçları açısından gruplar arası farklılıklar olsaydı ,bu durum plazma BNP düzeyinin gruplar arası farklılığında bir etken olabilirdi. Bizim çalışmamızda, sistolik ve diyastolik kan basıncı açısından gruplar arası farklılığın olmamasının bu etkiyi ortadan kaldırdığını düşünüyoruz.

Mitral darlığı atriyal aritmilerin, özellikle de AF'nin en sık görüldüğü kalp kapak hastalığıdır (72,57). Atriyal fibrilasyon sıklığı darlığın şiddeti ve yaş ile doğru orantılı olarak artmaktadır (73,74). Çalışmamızdaki 56 hastadan 14'ünde AF vardı (%25) ve darlığın şiddeti arttıkça AF oranı da artmaktaydı. Bizim çalışma grubumuzdaki AF oranları, daha önceki çalışmalarda bulunan oranlara göre daha düşüktü. Ciddi darlık grubundaki hasta sayısının az olması ve ciddi derecedeki kapak hastalıkları, hipertansiyon ve sol ventrikül fonksiyon bozukluğu gibi AF'nin sık görülmesi muhtemel hastaların çalışmadan dışlanmış olması bunun nedeni olabilir. Atriyal fibrilasyonlu hastalarda plazma BNP düzeyinin normal ritimdeki hastalara

göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (75). Bizim çalışmamızda AF açısından gruplar arası fark anlamlı değildi. Bu nedenle gruplar arası BNP farklılığında AF'nin etkisinin olmadığı düşünülmektedir.

### **Ekokardiyografik parametreler**

Mayer ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, diyastolik ve sistolik kalp yetmezliği olan hastalarda MY derecesi arttıkça BNP düzeyinin de arttığını saptadılar (64). Bizim çalışmamızki hasta grubu seçilirken, 2. derecenin üstünde MY si olanlar çalışmadan dışlanmıştı ve hastaların tümünün LVEF'si %55'in üstünde idi. Ayrıca MY derecesi açısından üç grup arasında anlamlı fark yoktu.

Aort yetmezliği, sol ventrikül volüm aşırı yüklenmesi ve uzun dönemde sol ventrikül fonksiyon bozukluğu yapması nedeni ile plazma BNP düzeyinin yükseltir. Micah ve arkadaşları, sol ventrikül fonksiyonları korunmuş asemptomatik AY'li hastalarda plazma BNP düzeyinin arttığını gösterdiler (76). Bizim çalışmamızda 2. derecenin üstünde AY'si olan hastalar çalışmadan dışlandı. AY derecesi açısından da üç grup arasında anlamlı fark yoktu.

Aort darlığı sol ventrikül basınç aşırı yüklenmesine sebep olan ve SVK'yı artıran bir kalp kapak hastalığıdır. Aort darlığı bu şekilde BNP'nin yükselmesine neden olmaktadır (77). Aort darlığı olan hastalar bu nedenle çalışmaya alınmadı. Çalışmamızda AD'li hastaların olmaması, MY ve AY derecelerinin düşük olması ve MY ve AY derecesi açısından gruplar arası anlamlı farkın olmaması, gruplar arası BNP farklılığının kapak ek patolojileri ile ilişkili olmadığını düşündürmektedir.

Wei Qi ve arkadaşları AD'li hastalarda yaptıkları bir çalışmada, SVK ile plazma BNP düzeyi arasındaki pozitif ilişkiyi ortaya koydular (78). Bizim çalışmamızda SVK normal sınırlardaydı ve SVK açısından gruplar arası anlamlı fark yoktu. Mitral darlığında ikincil bir sebep yoksa SVK artışı beklenen bir bulgu değildir. Bizim verilerimiz de bununla uyumlu idi.



## **BNP ile pulmoner sistem ve sağ kalbin ilişkisi**

Mitral darlığında pulmoner hipertansiyon, sağ ventrikül volüm ve basınç aşırı yüklenmesi, sağ ventrikül hipertrofisi ve ilerleyen dönemlerde dilatasyonu, sağ ventrikül anuler genişlemesi ve TY hastalığın ileri dönem sonuçlarıdır (4,52). Bizim çalışmamızda da bununla uyumlu olarak, MD'nin ciddiyeti arttıkça PAB ve TY'nin derecesi anlamlı olarak artıyordu. Ayrıca sağ ventrikül sistolik fonksiyonlarının etkilenme derecesini yansıtan RVEF de MD'nin ciddiyeti arttıkça anlamlı olarak azalıyordu.

B tip natriüretik peptit ile pulmoner sistem ve sağ kalbin ilişkisi, son yıllarda önem kazanmaya başlayan çalışma konuları olmuştur. Nagaya ve arkadaşları, izole sağ ventrikül yüklenmesinin sağ ventrikül fonksiyonları ve BNP salgılanması üzerine etkisini araştırdıkları bir çalışmada, plazma BNP düzeyinin sağ ventrikül fonksiyon bozukluğu ve pulmoner hipertansiyonun derecesi ile orantılı olarak arttığını ortaya koymuşlardır. Çalışmada BNP'nin ortalama PAB, total pulmoner damar direnci ve ortalama sağ atriyal basıncı ile pozitif olarak ilişkili olduğunu, RVEF ile ise negatif ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca bu çalışmada plazma BNP düzeyinin artışında, sağ ventrikül basınç aşırı yüklenmesinin volüm aşırı yüklenmesinden daha etkili olduğunu saptamışlardır (42). Mitral darlığı da sağ ventrikül basınç aşırı yüklenmesinin ön planda olduğu bir kalp kapak hastalığıdır. Nagaya ve arkadaşlarının sonuçları ile uyumlu olarak bizim çalışmamızda da PAB arttıkça plazma BNP düzeyi anlamlı olarak artıyordu. Ayrıca, sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu azaldıkça plazma BNP düzeyi de anlamlı olarak artıyordu.

Sol ventrikül fonksiyon bozukluğunda fonksiyonel kapasite ile BNP'nin negatif ilişkisi birçok çalışmada gösterilmiştir (43,44). Hanno ve arkadaşları ise PPH'sı olan hastaların fonksiyonel kapasiteleri ile BNP'nin ilişkisini araştırdıkları bir çalışmada, fonksiyonel kapasite azaldıkça plazma BNP düzeyinin anlamlı olarak arttığını saptamışlardır (79). Primer pulmoner hipertansiyonda fonksiyonel kapasitenin azalması, sol ventrikül fonksiyon bozukluğundan bağımsızdır. Mitral darlığında da fonksiyonel kapasitenin sol ventrikül fonksiyonlarından bağımsız olarak etkilenmesini bekleriz. Çalışmamızdaki hastalar, ayakta takip edilen kontrol amaçlı

başvuran hastalar olduğu için fonksiyonel kapasiteleri sınıf I ve sınıf II'yi geçmiyordu. Fonksiyonel kapasitesi sınıf III ve sınıf IV olan hastalar, taşikardi, ciddi MY ciddi AY veya akciğer ödemi nedeniyle çalışmadan dışlanmıştı. Bu nedenle MD'de fonksiyonel kapasite ile BNP'nin ilişkisi tam olarak araştırılmadı. Yine de MD'nin şiddeti arttıkça, fonksiyonel kapasitesi sınıf II olan hastaların sayısı anlamlı olarak artıyordu.

### **Mitral darlığı ile B tip natriüretik peptidin ilişkisi**

Kalp yetmezliği semptomları olan orta - ciddi derecedeki MD'li hastalarda (kapak alanı  $1,5\text{cm}^2$ 'nin altında) girişimsel tedavi önerilmektedir. Mitral darlığının değerlendirilmesinde kullanılan ekokardiyografik ve girişimsel işlemler genelde işlemi yapan kişiye bağımlı yöntemlerdir. Ayrıca hastanın semptomlarının değerlendirilmesinde de birtakım sorunlar olabilmektedir. Hastanın tariflediği şikayet MD'ye bağlı olmayabilir. Bazı hastalar semptomlarını olduğundan az tarifleyebilir. Bazen de hastalar aktivitelerini kısıtladıkları için fonksiyonel sınıflandırmada güçlükler olabilmektedir. Bu problemler özellikle girişimsel tedavi kararı vermede zorluk çekilen, darlık derecesi girişimsel tedavi için sınırda olan ve kalp yetmezliği semptomları net olarak değerlendirilemeyen hastalarda önem kazanmaktadır. Plazma B tip natriüretik peptit düzeyi, ölçümü basit ve kısa süren, girişimsel olmayan ve değeri ölçüm yapan kişiye göre değişmeyen bir parametre olarak ön plana çıkmaktadır. Mitral darlığının değerlendirilmesinde kullanılan girişimsel ve girişimsel olmayan yöntemleri destekleyici objektif bir parametre olarak kullanılabilir.

Mitral darlığı ile BNP'nin ilişkisinin araştırıldığı çalışmalar çok sınırlı sayıdadır. Bununla ilgili ilk çalışmalardan birisi Nakamura ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadır. Bu çalışmada MD nedeni ile perkütan mitral valvüloplasti uygulanan hastalarda işlem öncesi ve sonrası plazma ANP ve BNP düzeyine bakılmış, işlem sonrası plazma ANP düzeyinde anlamlı şekilde düşme saptanırken, işlemden 24 saat sonra bakılan plazma BNP düzeyinde anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır. Aynı çalışmada MD olan hastalardaki plazma BNP düzeyi ile normal popülasyondaki plazma BNP düzeyi arasında anlamlı fark saptanmamıştır (80). İki yıl sonra Tharaux ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yine MD nedeni ile mitral balon valvüloplasti

uygulanan hastalarda işlem öncesi ve sonrası plazma BNP düzeyine bakılmış, işlemden 48 saat sonraki ölçümlerde, plazma BNP düzeyinde anlamlı şekilde düşme belirlenmiştir. Ayrıca bu çalışmada plazma BNP düzeyi normal popülasyona göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (81). Atriyal natriüretik peptit hemodinamik değişikliklerden çabuk etkilenen ve yarı ömrü BNP'ye göre daha kısa olan bir parametre iken, BNP nispeten daha kararlı bir parametredir. B tip natriüretik peptit, hemodinamik değişmelere ANP kadar kısa sürede yanıt vermez. Nakamura ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada mitral balon valvüloplasti sonrası erken dönemde plazma BNP miktarının değişmemesinin nedeni buna bağlanabilir. Ayrıca bu çalışmada zaten bazal plazma BNP düzeyi açısından MD grubu ile normal popülasyon arasında fark saptanmamıştır. Nishikimi ve arkadaşları da MD nedeni ile perkütan balon valvüloplasti uygulanan hastalarda işlem öncesi ve sonrası plazma BNP düzeyine baktıkları çalışmada, işlemden 20 dakika sonra plazma BNP düzeyinde değişiklik olmadığını ancak bir hafta sonraki ölçümlerde plazma BNP düzeyinin anlamlı olarak düştüğünü bulmuşlardır (82).

Mitral darlığı ile BNP nin ilişkisinin incelendiği çalışmaların çoğunda, MD'de plazma BNP düzeyinin normal popülasyona göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Bizim çalışmamızdaki BNP değerleri kontrol grubu ile karşılaştırılmadı. Ancak çalışmamızdaki ortalama plazma BNP düzeyi, diğer çalışmalardaki normal popülasyonun ortalama plazma BNP düzeyine göre daha yüksekti (73 pg/ml) (79,81,82).

Yakın zamanlarda Gölbaşı ve arkadaşları bizim çalışmamıza benzer şekilde, romatizmal kalp hastalığı olan hastalarda, plazma BNP düzeyi ile ekokardiyografik parametrelerin ilişkisini araştırmışlardır (79). Bu çalışmada romatizmal kalp hastalığı olanlarda plazma BNP düzeyinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğunu ve saf MD olan hastaların sağlıklı bireylere göre plazma BNP düzeyinin anlamlı olarak daha yüksek olduğunu saptamışlardır. Bizim çalışma grubumuzdaki hastalar, Gölbaşı ve arkadaşlarının çalışma grubundaki hastalardan birtakım farklılıklar gösteriyordu. Bizim çalışma dizaynımızda, MD'nin ciddiyeti ile BNP arasındaki ilişkinin araştırılması ön planda olduğu için özellikle dışlama kriterlerimizde farklılıklar vardı. Gölbaşı ve arkadaşlarının çalışmasında ciddi AY, ciddi MY, AD, triküspit darlığı olan ve LVEF'si düşük olan hastalar çalışmadan

dışlanmamıştı. Hastaların ortalama MY derecesi  $2,3\pm0,9$  ortalama AY derecesi ise  $2,1\pm0,8$  idi. Bizim çalışmamızda ise MD'nin ciddiyeti ile BNP arasındaki ilişkinin araştırılması ön planda olduğu için MD'ye eşlik eden ve plazma BNP düzeyine etki edebilecek faktörler mümkün olduğu kadar en aza indirilmeye çalışıldı. Bu nedenle ikinci derecenin üstünde MY, ikinci derecenin üstünde AY, AD, triküspit darlığı olan hastalar ve EF'si %55'in altında olan hastalar çalışmadan dışlandı. Bizim çalışma grubumuzdaki hastaların ortalama MY derecesi  $1,03\pm0,5$  ortalama AY derecesi ise  $0,7\pm0,6$  idi. Çalışma grubumuzdaki hastaların sol ventrikül sistolik fonksiyonlarının korunmuş olması, kan basınçları ve kalp hızlarının normal sınırlarda olması, ortalama MY ve AY derecelerinin düşük olması, MD dışındaki plazma BNP düzeyine etki edebilecek etkenlerin, hasta grubumuzdaki etkisini en aza indirdiğini ve bunun da plazma BNP düzeyi ile MD'nin ilişkisinin araştırılmasında önemli bir avantaj olduğunu düşünüyoruz.

Çalışmamızda, MD'nin ciddiyeti arttıkça plazma BNP düzeyi de anlamlı olarak artmaktaydı. Mitral darlığında plazma BNP düzeyinin artışı, darlığa ikincil olarak gelişen, sol atriyum, pulmoner sistem ve sağ kalpteki fizyopatolojik değişikliklerin sonucudur. Mitral darlığının ciddiyeti arttıkça, plazma BNP düzeyinin artmasına neden olan sağ kalpteki fizyopatolojik değişikliklerin de artmasını bekleriz. Bu nedenle MD'nin ciddiyeti arttıkça, plazma BNP düzeyinin de artması beklediğimiz bir sonuçtu. Mitral darlığı olan hastalarda plazma BNP düzeyinin arttığı daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir. Ancak MD'nin şiddeti ile BNP arasındaki ilişki ilk defa bizim yaptığımız çalışmada incelenmiştir.

Sonuç olarak çalışmamızda, MD'nin şiddeti arttıkça plazma BNP düzeyinin de anlamlı olarak arttığı gösterilmiştir. Plazma BNP düzeyi, MD'nin değerlendirilmesinde kullanılan mevcut ekokardiyografik ve girişimsel yöntemlere ek bir destekleyici parametre olarak kullanılabilir. Elde edilebilecek bir cut off değer ile MD'nin şiddeti hakkında daha objektif bilgilere ulaşılabilir. Bu nedenle daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

## SONUÇLAR

- 1- Hastalar planimetrik mitral kapak alanlarına göre hafif, orta ve ciddi MD olarak üç gruba ayrıldığında, MY ve AY derecesi açısından gruplar arası anlamlı fark yoktu.
- 2- Mitral darlığında beklendiği şekilde sol ventrikül kitlesi açısından gruplar arası anlamlı fark yoktu.
- 3- Planimetrik olarak ölçülen kapak alanı, PHT ile ölçülen kapak alanı ile uyum gösteriyordu.
- 4- Kapak alanı daraldıkça, mitral pik ve ortalama gradiyentler de anlamlı olarak artıyordu.
- 5- Mitral darlığının şiddeti arttıkça, PAB da anlamlı olarak artıyordu.
- 6- Sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, MD'nin şiddeti arttıkça anlamlı olarak azalmaktaydı.
- 7- Daha önceki çalışmalarla uyumlu olarak PAB arttıkça plazma BNP düzeyi de anlamlı olarak artıyordu.
- 8- Sağ ventrikül sistolik fonksiyonlarının bozulma derecesi arttıkça, plazma BNP düzeyi de anlamlı olarak artıyordu. Daha önceki çalışmalarla uyumlu olarak RVEF ile BNP arasında anlamlı olarak negatif bir ilişki vardı.
- 9- Mitral ortalama ve pik gradiyent arttıkça, plazma BNP düzeyi de anlamlı olarak artıyordu.

10- Basınç yarılanma zamanı yöntemi ile ölçülen kapak alanı daraldıkça, plazma BNP düzeyi de anlamlı olarak artıyordu.

11- Hastalar planimetrik yöntem ile ölçülen mitral kapak alanlarına göre hafif, orta ve ciddi MD gruplarına ayrıldıklarında, darlık derecesi hafiften ciddiye doğru gittikçe, plazma BNP düzeyi de anlamlı olarak artmakta idi. Orta MD grubundaki plazma BNP düzeyi, hafif MD grubundakine göre daha yüksekti ancak bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ciddi MD grubundaki plazma BNP düzeyi ise hafif ve orta MD gruplarındakine göre daha yüksekti ve bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı idi.

12- Hastalar tek grup olarak ele alındığında, mitral darlığının şiddeti arttıkça plazma BNP düzeyi de anlamlı olarak artıyordu.



## KAYNAKLAR

- 1- Maisel AS, Krisnaswamy P, Nowak RM, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N England J Med* 2002;347:161-167.
- 2- Munagala VK, Burnett JC, Redfield MM. The natriuretic peptides in cardiovascular medicine. *Curr Prob Cardiol* 2004;29:707-769.
- 3- Bolger AP, Sharma R, Li W, et al. Neurohormonal activation and the chronic heart failure syndrome in adults with congenital heart disease. *Circulation* 2002;106:92-99.
- 4- Gaasch WH, Folland ED. Left ventricular function in rheumatic mitral stenosis. *Eur Heart J* 1991;12(suppl B):66-69.
- 5- Pentti M, Olli V, Minna M, Heikki R. Atrial stretch induces rapid increase in brain natriuretic peptide but not in atrial natriuretic peptide gene expression in vitro. *Endo* 1993;133:1470-1473.
- 6- Kiyoshi D, Manabu F, Genzou T, et al. Expression and distribution of brain natriuretic peptide in human right atria. *JACC* 1998;32:1832-1838
- 7- Kisch B. Electron microscopy of the atrium of the heart: I Guinea pig. *Exp Med Surg* 1956;14: 99-112.
- 8- Henry JP, Pearce JW. The possible role of cardiac stretch receptors in the induction of changes in urine flow. *J Physiol* 1956;131:572-594.
- 9- de Bold AJ, Borenstein HB, Veress AT, Sonnenberg H. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rates. *Life Sci* 1981;28:89-93.
- 10- Kangawa K, Fukada A, Minamino N, Matsuo H. Purification and complete amino acid sequence of beta-rat atrial natriuretic polypeptide (beta-rANP) of 5000 daltons. *Biochem Biophys Res Commun* 1984;119:893-940
- 11- Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature* 1988;332:78-81.



- 12- Minamino N, Makino Y, Tateyama H, Kangawa K, Matsuo H. Characterization of immunoreactive human C-type natriuretic peptide in brain and heart. *Biochem Biophys Res Commun* 1991;179:535-542.
- 13- Schweitz H, Vigne P, Moiner D, et al. A new member of the natriuretic peptide family is present in the venom of the green mamba (*Dendroaspis angusticeps*). *J Biol Chem* 1992;267:13928-13932.
- 14- Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *N Engl J Med* 1998;339:321-328.
- 15- Ruskoaho H. Cardiac hormones as diagnostic tools in heart failure. *Endocr Rev* 2003;24:264-266.
- 16- Sagnella. Measurement and importance of plasma brain natriuretic peptide and related peptides. *Ann Clin Biochem* 2001;38:83-93.
- 17- Kinnunen P, Vuolteenaho O, Ruskoaho H. Mechanism of atrial and brain natriuretic peptide release from rat ventricular myocardium: effect of stretching. *Endocrinology* 1993;132:1961-1970.
- 18- Kalra PR, Anker SD, Struthers AD, Coats AJ. The role of C-type natriuretic peptide in cardiovascular medicine. *Eur Heart J* 2001;22:997-1007.
- 19- Sarzani R, Dessi-Fulgheri P, Paci VM, Espinosa E, Rapelli A. Expression of natriuretic peptide receptors in human adipose and other tissues. *J Endocrinol Invest* 1996;19:581-585.
- 20- Lainchbury JG, Burnett JC Jr, Meyer DM, Redfield MM. Effects of natriuretic peptides on load and myocardial function in normal and heart failure dogs. *Am J Physiol Heart Circul Physiol* 2000;278:H 33-40.
- 21- Scriven TA, Burnett JC Jr. Effects of synthetic atrial natriuretic peptide on renal function and renin release in acute experimental heart failure. *Circulation* 1985;72:892-897.
- 22- Silberbach M, Roberts CT Jr. Natriuretic peptide signalling: molecular and cellular pathways to growth regulation. *Cell Signal* 2001;13:221-231.
- 23- Lerman A, Gibbons RJ, Rodeheffer RJ, et al. Circulating N-terminal atrial natriuretic peptide as marker for symptomless left-ventricular dysfunction. *Lancet* 1993;341: 1105-1109.
- 24- Suttner SW, Boldt J. Natriuretic peptide system: physiology and clinical utility. *Curr Opin Crit Care* 2004;10:336-341.



- 25- Lernfelt B. Aging and left ventricular function in elderly healthy people. *Am J Cardiol* 1991;68:547-549.
- 26- Vasan RS, Benjamin EJ, Larson MG, Leip EP, Wang TJ, Wilson PW, et al. Plasma natriuretic peptides for community screening for left ventricular hypertrophy and systolic dysfunction The Framingham Heart Study. *JAMA* 2002;228:1252-1259.
- 27- McNairy M, Gardetto N, Clopton P, et al. Stability of B-type natriuretic peptide levels during exercise in patients with congestive heart failure: implications for out patient monitoring with B-type natriuretic peptide. *Am Heart J* 2002;143:406-411.
- 28- Mair J Thomas S, Puschendorf B. Natriuretic peptides in assesment of left ventricular dysfunction. *Scand J Clin Lab Invest* 1999;59 supp 230:132-142.
- 29- Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, et al. Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:976-982.
- 30- Pfister R, Schneider CA. Natriuretic peptides BNP and NT-pro-BNP: established laboratory markers in clinical practice or just perspectives? *Clin Chim Acta* 2004;349: 25-38
- 31- McCullough PA, Omland T, Maisel AS. B-type natriuretic peptides: a diagnostic breakthrough for clinicians. *Rev Cardiovasc Med* 2003;4:72-80.
- 32- Yeo KT, Wu AH, Apple FS, et al. Multicenter evaluation of the Roche NT-proBNP assay and comparison to the Biosite Triage BNP assay. *Clin Chim Acta* 2003;338:107-115.
- 33- Wieczorek SJ, Wu AH, Christenson R, et al. A rapid –type natriuretic peptide assay accurately diagnoses left ventricular dysfunction and heart failure: a multicenter evaluation. *Am Heart J* 2002;144:834-839.
- 34- Dao Q, Krishnaswamy P, Kazanegra R, et al. Utility of B-type natriuretic peptide in diagnosis of congestive heart failure in an urgent-care setting. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:379-385.
- 35- Mizuno Y, Yoshimura M, Harada E, et al. Plasma levels of A- and B-type natriuretic peptides in patients with hypertrophic cardiomyopathy or idopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 200;86:1036-1040.
- 36- Yu CM, Sanderson JE, Shum IO, et al. Diastolic dysfunction and natriuretic peptides in systolic heart failure: higher ANP and BNP levels are associated with restrictive filling pattern. *Eur Heart J* 1996;17:1694-1702.
- 37- Takeda T, Kohno M. Brain natriuretic peptide in hypertension. *Hypertens Res* 1995;259-266.

- 38- Kohno M, Yasunari K, Yokokawa K, et al. Plasma brain natriuretic peptide during ergometric exercise in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. *Metabolism* 1996;45:1326-1329.
- 39- Marumoto K, Hamada M, Hiwada K. Increased secretion of atrial and brain natriuretic peptides during acute myocardial ischemia induced by dynamic exercise in patients with angina pectoris. *Clin Sci* 1995;88:551-556.
- 40- Talwar S, Squire IB, Downie PF, et al. Profile of plasma N-terminal proBNP following acute myocardial infarction correlation with left ventricular systolic dysfunction. *Eur Heart J* 200;21:1514-1521.
- 41- Kruger S, Graft J, Merx MW. Brain natriuretic peptide predicts right heart failure in patients with acute pulmonary embolism. *Am Heart J* 2004;147:60-65.
- 42- Nagaya N, Nishikimi T, Okano Y, et al. Plasma brain natriuretic peptide levels increase in proportion to the extent of right ventricular dysfunction in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:202-208.
- 43- Richards AM, Doughty R, Nicholls MG, et al, for the Australia-New Zealand Heart Failure Group. Neurohumoral prediction of benefit from carvedilol in ischemic left ventricular dysfunction. *Circulation* 1999;99:786-792.
- 44- Richards AM, Doughty R, Nicholls MG, et al, for the Australia-New Zealand Heart Failure Group. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and adrenomedullin: prognostic utility and prediction of benefit from carvedilol in chronic ischemic left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1781-1787.
- 45- Osca H, Zorio E, Martinez Ortiz de Urbina L, et al. Brain natriuretic peptide as an indicator of long-term survival in isolated diastolic heart failure. *Circulation* 2001;104(suppl): II 501.
- 46- Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG et al. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and adrenomedullin: new neurohormonal predictors of left ventricular function and prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 1998;97: 1921-1929.
- 47- Holmes SJ, Espiner EA, Richards AM, Yandle TG, Frampton C. Renal endocrine, and hemodynamic effects of human brain natriuretic peptide in normal man. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:91-96.

- 48- McClean DR, Ikram H, Garlick AH, Richards AM, Nicholls MG, Crozier IG. The clinical, cardiac, renal, arterial and neurohormonal effects of omopatriilat, a vasopeptidase inhibitor, in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:479-486.
- 49- Kazanegra R, Cheng V, Garcia A, et al. A rapid test for B-type natriuretic peptide correlates with falling wedge pressures in patients treated for decompensated heart failure: a pilot study. *J Card Fail* 2001;7:21-29.
- 50- Kumar A, Sinha M, Sinha D.N.P. Chronic rheumatic heart diseases in Ranchi. *Angiology* 1982;33:141.
- 51- Kawanishi DT, Rahimtoola SH: Mitral stenosis in Rahimtoola, Diseases. Vol. 11. St. Louis, Mosby, 1996: 8.1-8.24.
- 52- Meisner JS, Keren G, Pajaro OE, et al. Atrial contribution to ventricular filling in mitral stenosis. *Circ* 1991;84:1469-1480.
- 53- Silverstein DM, Hansen DP, Ojiambo HP, et al. Left ventricular function in severe mitral stenosis as seen at the Kenyatta National Hospital. *Am Heart J* 1980;99:727-733.
- 54- Leavitt JL, Coats MH, Falk RH. Effects of exercise on transmitral gradient and pulmonary artery pressure in patients with mitral stenosis or a prosthetic mitral valve: A doppler echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:1520-1526.
- 55- Kennedy JW. The use of quantitative angiocardiography in mitral valve disease. Duran C, Angell WW, Johnson AD, Oury JH (eds.). *Recent Progress in mitral valve disease*. London, Butterworths, 1984, pp 149-159.
- 56- Johnston DL, Kotsuk WJ. Left and right ventricular function during symptom-limited exercise in patients with isolated mitral stenosis. *Chest* 1986;89:186.
- 57- Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, incidence, prognosis and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol* 1998;82:2N-9N.
- 58- Gordon SP, Douglas PS, Come PC, et al. Two dimensional and doppler echocardiographic determinants of the natural history of mitral valve narrowing in patients with rheumatic mitral stenosis: Implications for follow up. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:968-973.
- 59- Kaymaz C. Wilkins ekokardiyografi skorunun yeniden değerlendirilmesi. *Türkiye Klin Kardiyo Derg* 1999;12(suppl):177-182.

- 60- Bonow RO. 50th Anniversary historical article . Valvular heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:315-317.
- 61- Pitsovas C, Toutouzas K, Demellis J, et al. Aortic stiffness in young patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Am Heart J* 1998;135: 604-608.
- 62- Borgeson DD, Seward JB, Miller FA Jr, Oh JK, Tajik AJ. Frequency of doppler measurable pulmonary artery pressures. *J Am Soc Echocardiogr* 1996;9(6): 832-837.
- 63- Bruch C, Hermann B, Schmermund A, Bartel T, Mann K, Erbel R. Impact of disease activity on left ventricular performance in patients with acromegaly. *Am Heart J* 2002;144:538-543.
- 64- Mayer SA, Lemos J, Murphy SA, Brooks S, Roberts BJ, Grayburn PA. Comparison of B-type natriuretic peptide levels in patients with heart failure with versus without mitral regurgitation. *Am J Cardiol* 2004;93:1002-1006.
- 65- Leuchte HH, Holzzapfel M, Baumgartner RA, et al. Clinical significance of brain natriuretic peptide in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:764-770.
- 66- Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M, et al. Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2000;102:865-870.
- 67- Mantymaa P, Vuolteenaha O, Marttila M, Ruskoaho H. Atrial stretch induces rapid increase in brain natriuretic peptide but not in atrial natriuretic peptide in vitro. *Endo* 1993;133:1470-1473.
- 68- Doyama K, Fukumoto M, Takemura G, et al. Expression and distribution of brain natriuretic peptide in human right atria. *JACC* 1998;32:1832-1838.
- 69- Loperfido F, Laurenzi F, Gimigliano F, et al. A comparison of the assessment of mitral valve area by continuous wave Doppler and by cross sectional echocardiography. *Br Heart J* 1987;57:348-355.
- 70- Fredman CS, Pearson AC, Labovitz AJ, et al. Comparison of hemodynamic pressure half time method and Gorlin formula with Doppler and echocardiographic determination of mitral valve area in patients with combined mitral stenosis and regurgitation. *Am Heart J* 1990;119:121-129.
- 71- Freitag MH, Larson MG, Levy D, et al. Plasma brain natriuretic peptide levels and blood pressure tracking in the framingham heart study. *Hypertension* 2003;41:978-983.

- 72- Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA* 1994;271:840-844.
- 73- Moreya AE, Wilson AC, Deac R, et al. Factors associated with atrial fibrillation in patients with mitral stenosis: a cardiac catheterization study. *Am Heart J* 1998;135:138-145.
- 74- Acar J, Michel PL, Cormier B, Vahanian A, Lung B. Features of patients with severe mitral stenosis with respect to atrial rhythm. Atrial fibrillation predominant and tight mitral stenosis. *Acta Cardiol* 1992;47(2):115-124.
- 75- Inoue S, Murakami Y, Katoh H, Shimada T. Atrium as a source of brain natriuretic peptide in patients with atrial fibrillation. *J Card Failure*. 2000;6:92-96.
- 76- Eimer MJ, Ekery DL, Rigolin VH, et al. Elevated B-type natriuretic peptide in asymptomatic men with chronic aortic regurgitation and preserved left ventricular systolic function. *Am J Cardiol* 2004;97:676-678.
- 77- Weber M, Arnold R, Rau M, et al. Relation of N terminal Pro-BNP type natriuretic peptide to severity of valvular aortic stenosis. *Am J Cardiol* 2004;94:740-745.
- 78- Qi W, Mathisen P, Kjekshus J, et al. Natriuretic peptides in patients with aortic stenosis. *Am Heart J* 2001;142:725-732.
- 79- Gölbaşı Z, Ucar Ö, Yüksel AG, Gülel O, Aydoğdu S, Ulusoy V. Plasma brain natriuretic peptide levels in patients with rheumatic heart disease. *The European Journal of Heart Failure* 2004;6:757-760.
- 80- Nakamura M, Kawata Y, Yoshida H, et al. Relationship between plasma atrial and brain natriuretic peptide concentration and hemodynamic parameters during percutaneous transvenous mitral valvulotomy in patients with mitral stenosis. *Am Heart J* 1992;124:1283-1288.
- 81- Tharaux Pl, Dussaule JC, Hubert-Bierre J, Vahanian A, Acar J, Ardaillou R. Plasma atrial and brain natriuretic peptides in mitral stenosis treated by valvulotomy. *Clin Sci (Lond)* 1994;87:671-677.
- 82- Nishikimi T, Nagata S, Sasaki T, et al. Plasma concentrations of adrenomedullin correlate with the extent of pulmonary hypertension in patients with mitral stenosis. *Heart* 1997;78:390-395.

TC.  
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Ali Doğan'a ait " PLAZMA B TİP NATRİÜRETİK PEPTİT DÜZEYİ İLE MİTRAL DARLIĞININ CİDDİYETİ ARASINDAKİ İLİŞKİ" adlı çalışma, jürimiz tarafından Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih : 06/05/2005

İmza

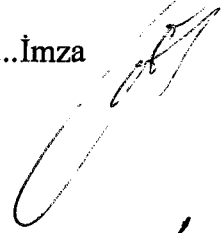
Başkan.....*Doç. Dr. Nemat Kemal Eysel*.....İmza



Üye.....*Prof. Dr. Naci İmreşpulleri*.....İmza



Üye.....*Prof. Dr. Ali ÜNAL*.....İmza



Üye.....*Doç. Dr. Kutay Tardemir*.....İmza



Üye.....*Doç. Dr. Remazan Toprak*.....İmza

