

T.C.
CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
Kardiyoloji Anabilim Dalı

KALP KAPAK HASTALIĞI İLE NT-proBNP İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ferhat ÖZYURLU

Tez Danışmanı
Yrd. Doç. Dr. Özgür BAYTURAN

Manisa, 2007

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
I. GİRİŞ VE AMAÇ	1
II. GENEL BİLGİLER	
1. Kalp kapak hastalığı	2
2. Natriüretik peptidler	24
III. GEREÇ VE YÖNTEM	31
IV. BULGULAR	33
V. TARTIŞMA	40
VI. SONUÇLAR	44
VII. ÖZET	45
VIII. İNGİLİZCE ÖZET	46
IX. KAYNAKLAR	47

I. GİRİŞ VE AMAÇ

Gelişmekte olan ve gelişmemiş ülkelerde romatizmal kapak hastalığı hala ciddiyetini ve sıklığını korur. Bununla birlikte gelişmiş ülkelerde romatizmal kapak hastalığı azalmasına rağmen yeni tip kapak hastalıkları ortaya çıkmaktadır. Böylece farklı nedenleri olmakla birlikte kalp kapak hastalıkları gelişmemiş, gelişmekte olan ve gelişmiş ülkelerin hala önemli bir sağlık problemidir.

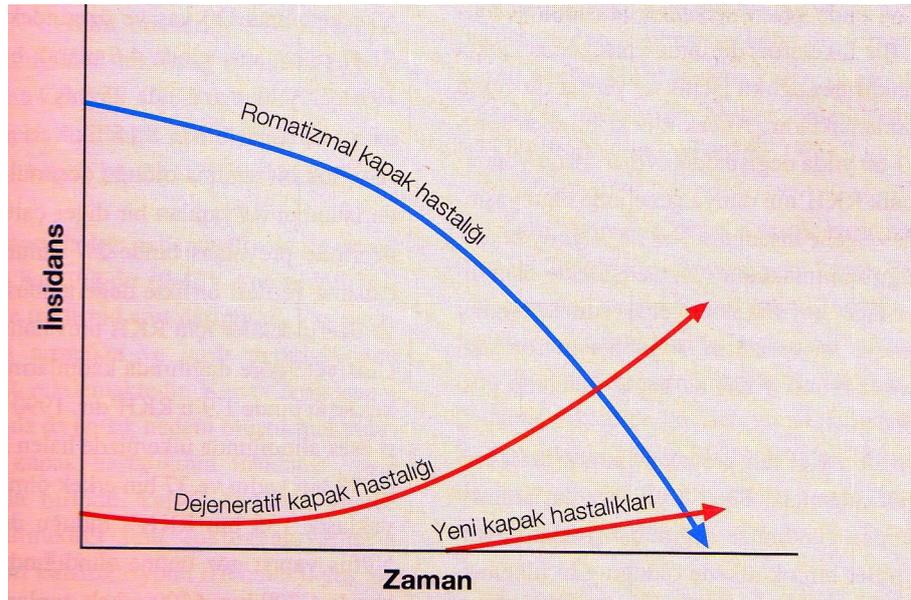
Natriüretik peptid ailesinin bir üyesi olan NT-proBNP büyük oranda ventriküllerden, az miktarda da atiyumlardan salgılanmaktadır. Yapılan çalışmalarda atriyal ve ventriküler basınç artışlarına yanıt olarak kalp yetmezliğinde ve miyokard infarktüsünde miyositlerden NT-proBNP sekresyonunda artış görülmüştür. BNP seviyesi, ventriküler fonksiyonu gösteren ejeksiyon fraksiyonu (EF) ile ters orantılıdır ayrıca teşhisi zor olan asemptomatik sol ventrikül disfonksiyonunda da artmaktadır¹. NT-proBNP seviyesi miyokard enfarktüsünü takip eden ilk haftada artmakta ve hastalığın ciddiyeti hakkında bilgi verebilmektedir²

NT-proBNP kalp yetmezliğinde klinik uygulamalarda güncel olarak yerini almasına rağmen kalpte duvar gerilimi, hipertrofi, basınç yüklenmesi sonuçlarını doğuran kalp kapak hastalıklarında klinik pratikte henüz yerini alamamıştır. Biz bu çalışmada NT-proBNP' nin kalp kapak hastalığı varlığı, ciddiyeti ve hastalığın progresyonu ile ilişkisinin yanı sıra mekanik protez kapaklı hastaların ekokardiyografik kapak fonksiyonlarını ve New York Heart Association'a (NYHA) göre fonksiyonel kapasiteleri arasında bir ilişki olup olmadığını araştırmayı planladık.

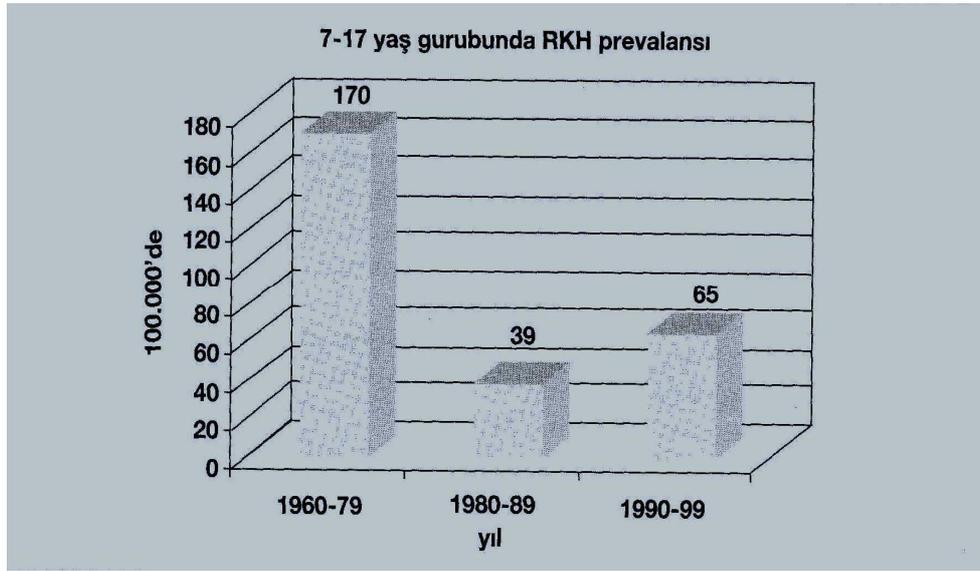
II. GENEL BİLGİLER

1. KALP KAPAK HASTALIĞI

Kalp kapak hastalıklarının nedenleri toplumların sosyo-ekonomik düzeyleri ile yakından ilişkilidir. Gelişmiş toplumlarda romatizmal kalp hastalığının (RKH) insidansında belirgin azalma göze çarparken, ilginç olarak bu ülkelerde yeni tip kapak hastalıkları ortaya çıkmakta ve buna bağlı olarak kapak hastalığının sıklığı hala yüksek seyretmektedir (Şekil 1)³.



Bunlardan en önemlisi gelişmiş ülke insanlarında gelişmekte olan ülkelere göre daha uzun yaşam süresinin ortaya çıkardığı dejeneratif kapak hastalığıdır. Bununla birlikte gelişmekte olan ülkelerde ise romatizmal kalp hastalığı hala ölüm ve sakat kalmanın en önde gelen nedenleri arasında yer almaktadır. Ülkemizdeki duruma bakarsak, 1990 yılında TEKHARF çalışmasında ülke genelinde 20 yaş ve üzeri popülasyonda RKH prevalansı binde 4,6 olarak bulunmuştur⁴. (Şekil 2)



1. A. MİTRAL KAPAK DARLIĞI

En sık görülen RKH' dır. Mitral kapak darlığının en önemli nedeni romatizmal ateştir⁵⁻⁶. Mitral kapak darlığının diğer nedenleri konjenital, aktif infektif endokardit, neoplazi, masif annular kalsifikasyon, SLE, karsinoid sendrom, metiserjid tedavisi, Hurler-Hunter sendromu, Fabry hastalığı, Whipple hastalığı ve Romatoid artritir⁷. RKH' lı tüm hastaların yaklaşık %25' i saf mitral darlığı (MD), %40' ı ise kombine MD ve mitral yetmezliği (MY) dir⁸. Romatizmal MD' li hastaların 2/3' ü kadındır⁵.

Normal erişkinlerde mitral kapak alanı 4-6cm² dir.

Mitral Darlığı Ciddiyeti Sınıflaması⁹

	Hafif	Orta	Ciddi
Ortalama gradiyent (mmHg)	5↓	5-10	10↑
Pulmoner arter sistolik basınç (mmHg)	30↓	30-50	50↑
Kapak alanı (cm ²)	1,5↑	1,5-1,0	1,0↓

MD' de semptomlar ve klinik bulgular:

En sık görülen semptomlar dispne, wheezing, öksürük, yorgunluk, aktivite azalması veya aktivite durgunluğu, çarpıntı, presenkop, senkop, paroksizmal noktürnal dispne, ortopne, hemoptizi, ses kısıklığıdır (Ortner sendromu). MD komplikasyonlarının neden olduğu diğer semptomlar ise göğüs ağrısı, sistemik embolizm, infektif endokardit ve atriyal fibrilasyondur¹⁰⁻¹¹.

MD' de oskültasyon bulgusu tipik olarak Duroziez ritmidir;

- 1-Birinci kalp sesinde (S1) sertleşme
- 2-Mitral açılma sesi (opening snap)
- 3-Mid diyastolik rulman
- 4-Presistolik şiddetlenme

Mitral Darlığında Ekokardiyografi:

- 1-Normalden kalın ve/veya kalsifik kapakçıklar
- 2-Diyastolik açılımın kısıtlanması, çatılaşma (diyastolik doming)
- 3-Erken diyastolik açılma süresinin uzaması (EF slop uzaması)
- 4-Doppler ve 2-D ekokardiyografik kapak alanı ölçümlerinde daralmış kapak alanı
- 5-Kapak gradiyentinin artması
- 6-Sol atrium çapının artması
- 7-Pulmoner hipertansiyon gelişen olgularda, buna sekonder olarak gelişen bulgular.

Mitral kapağın ekokardiyografik olarak skorlaması hastanın perkütan mitral balon valvotomiye (PMBV) uygunluğu açısından gerekli bir skorlamadır.

Mitral kapağın ekokardiyografik skorlaması¹²
(Wilkins skorlaması)

	Hareketlilik	Subvalvüler Kalınlaşma	Kapak kalınlığı	Kalsifikasyon
1	Sadece kapak uçlarında hareket kısıtlanması var	Kapakçıkların hemen altında hafif kalınlaşma	Kapakçıklar normale yakın kalınlıkta (4-5mm)	Tek bölgede eko artışı
2	Kapakçık orta ve bazal kısımları normal hareket ediyor	Kordaların 1/3' üne kadar kalınlaşma	Kapakçıkların ortası normal kenarları kalın (5-8 mm)	Kapakçık kenarlarına yayılmış kalsifikasyon
3	Sadece bazalinden öne doğru hareket ediyor	Kordaların distal 1/3' üne kadar kalınlaşma	Tüm kapakçık kalın (5-8 mm)	Kapakçıkların ortasına kadar kalsifikasyon
4	Hareket yok yada çok az	Papiller kaslara kadar kalınlaşma	Kapakçıkların tümünün ileri derecede kalınlaşması (>8-10mm)	Tüm kapakçıkta kalsifikasyon

TEDAVİ

1-Medikal Tedavi

2-Perkütan Mitral Balon Valvotomi (PMBV)

3-Cerrahi

Medikal tedavi

Romatizmal ateş rekürrensinden korunma ve infektif endokardit profilaksisi yapılmalıdır. Semptomatik hastalarda diüretik tedavisi ve tuz kısıtlaması yapılır. Hipertiroidi, anemi ve infektif endokardit veya ateş ile taşikardi yapacaklarından her türlü enfeksiyon, ritm bozuklukları ve AF hızlı bir şekilde tedavi edilmelidir. Dijital glikozitleri sinüs ritmindeki MD' de faydalı değildir fakat AF' de hız kontrolü ve sağ KY geliştiğinde faydalıdır. Eforla veya yüksek kalp hızlarında semptomları gelişen hastalara negatif kronotropik etkilerinden dolayı β -bloker veya nondihidropiridin kalsiyum kanal blokerleri verilebilir. Gerekli hasta grubunda antikoagülasyon yapılmalıdır.

Sistemik Embolizasyonun Önlenmesi İçin Öneriler¹³

Klas I

1-MD ve AF' si (paroksizmal, persistan, permanent) olan hastalarda antikoagülasyon endikasyonu vardır.

2-MD olan ve sinüs ritminde olsa bile geçirilmiş embolik olay öyküsü olan hastalarda antikoagülasyon endikasyonu vardır.

3-MD olan ve sol atriumunda trombus olan hastalarda antikoagülasyon endikasyonu vardır.

Klas IIb

1- Ciddi MD, asemptomatik ve sol atriumu 55 mm ve üzeri olan hastalarda antikoagülasyon yapılabilir.

2- Ciddi MD, büyük sol atrium ve ekokardiyografide spontan eko kontrast gözlenen hastalarda antikoagülasyon yapılabilir.

PMBV Endikasyonları¹⁴

Klas I

1-Semptomatik (NYHA fonksiyonel klas II-III-IV), orta veya ciddi MD' si ve PMBV' ye uygun kapak yapısı olan, sol atrial (SA) trombusu ve orta-ciddi mitral yetmezliği (MY) olmayan hastalar.

2-Asemptomatik, orta veya ciddi MD' si, PMBV' ye uygun kapak yapısı ve pulmoner hipertansiyonu (PHT) (Pulmoner arter sistolik basıncı (PABs) istirahatte 50 mmHg

üzeri ve egzersizle 60 mmHg üzeri olması) olan, sol atrial trombüsü ve orta-ciddi MY' si olmayan hastalar.

Klas IIa

1- Semptomatik (NYHA fonksiyonel klas III-IV), orta veya ciddi MD, kapak yapısı kalsifik ve cerrahiye uygun olmayan veya cerrahi için yüksek riskli hastalar.

Klas IIb

1- Asemptomatik, orta veya ciddi MD' si, PMBV' ye uygun kapak yapısı ve yeni başlayan atrial fibrilasyonu (AF) olan, sol atrial trombüsü ve orta-ciddi MY' si olmayan hastalar.

2- Semptomatik (NYHA fonksiyonel klas II-III veya IV), mitral kapak alanı 1,5 cm² den büyük ve egzersiz ile PABs 60 mmHg üzeri, pulmoner arter wedge basıncı 25 mmHg ve üzeri, ortalama mitral kapak gradiyentinin 15 mmHg üzeri olan hastalar.

3- Semptomatik (NYHA fonksiyonel klas III, IV), orta veya ciddi MD, kapak yapısı kalsifik olan hastalarda cerrahiye alternatif olarak.

Klas III

1-Hafif MD

2-Orta-ciddi MY veya SA' da trombüs varlığı.

Cerrahi Endikasyonları¹⁴

Klas I

1-Mitral kapak cerrahisi (eğer onarıma uygunsa), semptomatik (NYHA fonksiyonel klas III, IV) ve orta veya ciddi MD varlığında

a)PMBV için uygun değilse

b)PMBV kontrendike ise (antikoagülasyona rağmen SA' da trombüs varlığı veya orta-ciddi MY).

2-Semptomatik, orta veya ciddi MD ve orta veya ciddi MY' si olan hastalarda cerrahi sırasında kapak onarımı için uygun olmayan hastalara replasman yapılır (MVR).

Klas IIa

1-Ciddi MD, ciddi PHT (PABs 60 mmHg üzeri) ve semptomatik (NYHA fonksiyonel klas I, II) olan, PMBV ve cerrahi onarıma uygun olmayan hastalar.

Klas IIb

1-Asemptomatik, orta veya ciddi MD ve uygun antikoagülasyona rağmen tekrarlayan embolik olayları olan ve kapak yapısı onarıma uygun olan hastalarda mitral kapak onarımı.

Klas III

1-Hafif MD' de kapak onarımı.

2-Mitral kapak onarımı yapılması uygun hastada kapalı kommisürotomi yapılması (açık kommisürotomi tercih edilir).

1. B. MİTRAL KAPAK YETMEZLİĞİ

MY, mitral aparatın (mitral annulus, mitral kapakçıklar, korda tendinea, papiller kaslar) çeşitli bozukluklarına bağlı olarak gelişir¹⁵⁻¹⁶.

MY' nin sık görülen sebepleri mitral valve prolapsusu (MVP), romatizmal kalp hastalığı, infektif endokardit, annuler kalsifikasyon, kardiyomiyopati ve iskemik kalp hastalığıdır. Daha az görülen sebepleri ise kollajen vasküler hastalıklar, travma, hipereozinofilik ve karsinoid sendromdur.

Mitral Yetmezliği Sınıflandırması⁹

	Hafif	Orta	Ciddi
Kalitatif			
Anjiyografik derecelendirme	1+	2+	3-4+
Renkli doppler jet alanı	Küçük, santral jet (4 cm ² ↓ veya LA alanının %20↓)	Hafif ve ciddi arası	Vena kontrakta 0,7 cm↑, büyük santral MY jeti (LA alanının %40↑) veya jetin büyüklüğüne bakılmaksızın LA duvarına çarpan ve türbülans oluşturan yetmezlik akımı
Vena kontrakta	0,3cm↓	0,3-0,69cm	0,7cm↑
Kantitatif			
Regürjitan volüm (ml/atım)	30↓	30-59	60↑
Regürjitan fraksiyon (%)	30↓	30-49	50↑
Regürjitan orifis alanı (cm ²)	0,2↓	0,2-0,39	0,4↑
Ek temel kriterler			
LA büyüklüğü			Büyük
LV büyüklüğü			Büyük

Hafif MY hastalarında uzun yıllar boyunca herhangi bir semptom olmayabilir. Semptomlar yetmezliğin şiddetine ve SA-SV (sol ventrikül) deki etkilerine bağlı olarak efor dispnesi, efor kapasitesinde azalma, çarpıntı, gece öksürüğü, ortopne ve hemoptizi olarak karşımıza çıkabilir. Akut MY gelişen olgularda ise SV fonksiyonları

aniden bozular, akciğer ödemi ve bunun sonucu olarak şiddetli dispne, ortopne, ölüm korkusu ve siyanoz ortaya çıkar.

Oskültasyonda S1 hafifler, S2' de (ikinci kalp sesi) geniş çiftleşme olur, PHT varsa P2 (pulmoner kapak kapanma sesi) sertleşir, S3 (üçüncü kalp sesi) duyulur ve holosistolik üfürüm duyulur¹¹.

Mitral Yetmezliğinde Ekokardiyografi:

1-SA ve SV' nin genişlemesi ve sistolik fonksiyonları değerlendirilir.

2-MY' ye neden olan alttaki patolojinin (Örneğin romatizmal mitral hastalık, korda tendinea rüptürü, flail mitral, vejetasyon ve LV dilatasyonu gibi) tespiti.

3-Doppler ve Renkli Doppler inceleme ile yetmezliğin derecesi ve hemodinamik değerlendirmeler yapılır.

Ayrıca kapak onarımı yapılacak hastalarda preoperatif ya da intraoperatif olarak kılavuzluk etmek ve MY' nin şiddetini, mekanizmasını ve/veya SV fonksiyonunu göstermekte Transtorasik Ekokardiyografi (TTE) yetersiz kalmışsa Transözofagiyal Ekokardiyografi (TEE) yapılır.

TEDAVİ

1-Medikal

Ciddi akut MY' de medikal tedavi olarak nitroprussid verilir ama asıl amaç hastayı cerrahiye taşımaktır. Nitroprussid önyükü azaltmakla birlikte LV büyümesini engelleyerek mitral kapak bozulmasını azaltır¹⁷⁻¹⁸. Hipotansif hastalarda ise pozitif inotrop ile birlikte verilir. Kronik MY'de afterload' da önemli bir artış yoktur, bu nedenle afterload' ı azaltıcı tedaviler akut MY' deki kadar etkili değildir. LV disfonksiyonu mevcutsa β bloker (özellikle karvedilol) yada Anjiotensin Konverting Enzim inhibitörü (ACE-İ) verilebilir¹⁹⁻²⁰. AF varsa hız kontrolü yapılır.

2-Cerrahi¹⁴

Klas I

- 1-Semptomatik akut ciddi MY' de mitral kapak cerrahisi.
- 2-Kronik ciddi MY, semptomatik (NYHA fonksiyonel klas II, III ve IV), ciddi SV disfonksiyonu (ejeksiyon fraksiyonu (EF) % 30 üzeri) ve/veya SVSSÇ (sol ventrikül sistol sonu çap) 55 mm üzeri olmayan hastalarda mitral kapak cerrahisi
- 3- Kronik ciddi MY, asemptomatik, hafif-orta SV disfonksiyonu (EF %30-60) ve/veya SVSSÇ 40 mm veya üzeri olan hastalarda mitral kapak cerrahisi.
- 4-Ciddi MY nedeniyle cerrahi gereken hastalar, mitral kapak replasmanı (MVR) yerine mitral kapak onarımı konusunda tecrübeli olan merkezlere kapak onarımı için yönlendirilmeli.

Klas IIa

- 1- Kronik ciddi MY, asemptomatik ve korunmuş SV fonksiyonları (EF % 60 üzeri ve SVSSÇ 40 mm altı) olan hastalarda mitral kapak onarımı konusunda tecrübeli olan merkezlerde (%90 üzerinde başarı olasılığı ile) mitral kapak onarımı.
- 2- Kronik ciddi MY, asemptomatik, korunmuş SV fonksiyonları ve yeni başlangıçlı AF' si olanlarda mitral kapak cerrahisi.
- 3- Kronik ciddi MY, asemptomatik, korunmuş SV fonksiyonları ve PHT' si olanlarda mitral kapak cerrahisi.
- 4-Mitral aparatındaki primer anormalliğe bağlı kronik ciddi MY, semptomatik (NYHA fonksiyonel klas III, IV) ve ciddi SV disfonksiyonu (EF % 30 altı ve/veya SVSSÇ 55 mm üzeri) olan hastalarda mitral kapak cerrahisi. (Bu grupta kapak onarımı tercih edilmeli)

Klas IIb

- 1-Ciddi SV disfonksiyonuna sekonder gelişen kronik ciddi MY, kalp yetmezliği (KY) için optimal tedavi ve biventriküler pacing tedavisine rağmen devam eden semptomları olan (NYHA fonksiyonel klas III, IV) hastalarda mitral kapak onarımı.

Klas III

- 1-MY, asemptomatik, korunmuş SV fonksiyonları olan ve onarılabileceği konusunda ciddi şüphe olan hastalarda mitral kapak cerrahisi.
- 2-Hafif-orta MY' de izole mitral kapak cerrahisi.

1. C. AORT KAPAK DARLIĞI

a-Valvuler aort darlığı (AD)

b-Subvalvuler AD

c-Supravalvuler AD

Valvuler AD' nin 3 önemli nedeni vardır:

Konjenital

Romatizmal

Dejeneratif.

Erişkinlerde AD' nin en sık sebebi normal trilifletin kalsifikasyonu veya konjenital biküspit kapaktır^{21_22_23_24}.

Aort Darlığı Ciddiyeti Sınıflandırması⁹

	Hafif	Orta	Ciddi
Jet velosite (m/sn)	3↓	3-4	4↑
Ortalama gradient (mmHg)	25↓	25-40	40↑
Kapak alanı (cm ²)	1,5↑	1,0-1,5	1,0↓
Kapak alanı indeksi (cm ² /m ²)			0,6↓

Hafif AD hastalarında uzun yıllar boyunca herhangi bir semptom olmayabilir. AD' nin kardinal bulguları anjina pektoris, senkop, egzersiz dispnesi ve kalp yetmezliğidir²⁵⁻²⁶. Anjina başladıktan sonra yaşam beklentisi 5 yıl, senkoptan sonra 3 yıl ve KY'den sonra 2 yıldır.

Oskültasyonda S1 normal veya hafiflemiş, S4 duyulabilir, A2 duyulmayabilir, S2' nin tek ses olarak duyulması veya paradoks çiftleşme olabilir, aortik ejeksiyon kliği ve pansistolik kreşendo-dekreşendo üfürüm duyulabilir.

Aort Darlığında Ekokardiyografi:

- Fibrotik, kalınlaşmış, kalsifik kapak yapısı gözlenir.
- Kapak hareketlerinde ve açılımında kısıtlanma vardır.
- Çıkan aortada poststenotik genişleme olabilir.
- Diğer kapaklar değerlendirilir, biküspit kapak, SV sistolik performansı, diastolik fonksiyon değerlendirilir, dilatasyon ve hipertrofi gözlenebilir.
- SV-Aort basınç gradienti artışı olur.

TEDAVİ

1-Medikal

Hafif AD olan hastalarda fiziksel aktivite kısıtlanmazken, ciddi AD olan hastaların aşırı fizik aktiviteden kaçınmaları gerekir. İnfektif endokardit profilaksisi yapılmalıdır. SV volümünde artma veya EF' de azalma varsa dijital glikozidler verilir. KY geliştiğinde dikkatli bir şekilde diüretikler verilebilir. AF gelişmesi durumunda hemen sinüs ritmine döndürülmelidir.

2-Cerrahi¹⁴

Klas I

- 1-Ciddi AD ve semptomatik olan hastalarda aort kapak replasmanı (AVR) yapılmalıdır.
- 2-Koroner arter bypass greft operasyonu (CABG-O) yapılacak olan ciddi AD' li hastalarda AVR yapılmalıdır.
- 3-Aort veya diğer kalp kapakları nedeniyle cerrahi yapılacak ciddi AD olan hastalarda AVR yapılmalıdır.
- 4- Ciddi AD ve SV sistolik disfonksiyonu (EF % 50 nin altı) olan hastalarda AVR önerilir.

Klas IIa

- 1-Orta derecede AD, CABG-O veya aort- diğer kapaklar nedeniyle cerrahi yapılacak olan hastalarda AVR önerilir.

Klas IIb

1-Ciddi AD ve asemptomatik hastalarda anormal egzersiz yanıtı (septom olması veya asemptomatik hipotansiyon) varsa AVR yapılabilir.

2-Erişkin ciddi AD, asemptomatik ve hızlı ilerleme olasılığı yüksek olan (yaş, kalsifikasyon ve koroner arter hastalığı (KAH)) veya semptomlar başladığında cerrahi geciktirilebilecekse

3-Hafif AD, CABG-O yapılacak hastada orta-ileri kapak kalsifikasyonu, hızlı ilerleme olasılığı varsa AVR yapılabilir.

4-Son derece ciddi AD (aort kapak alanı 0,6 cm² altı, ortalama gradient 60 mmHg üzeri ve jet velozite 5,0 m/sn üzeri), asemptomatik hastada operasyon mortalitesinin %1 den az olacağı düşünülüyorsa AVR yapılabilir.

Klas III

1-Klas IIa ve IIb ye girmeyen asemptomatik AD' li hastalarda ani ölümden korumak için AVR faydalı değildir.

1. D. AORT YETMEZLİĞİ

Aort yetmezliği (AY) aort kapakçıklarının ve/veya aort kökünün primer hasarlanması sonucu ortaya çıkar. Geçmişte en sık nedeni primer kapak hastalıkları iken günümüzde aort kökü hastalıklarıdır²⁷⁻²⁸. Valvüler nedenli AY' nin en sık nedeni romatizmal kalp hastalığıdır²⁷⁻²⁸. Diğer nedenler ise biküspit kapak, ventriküler septal defekt (VSD), infektif endokardit, travma ve konnektif doku hastalıkları (SLE, RA, AS) dır. Aort kökünü etkileyen nedenler dejeneratif aort dilatasyonu, aort diseksiyonu, Marfan sendromu, Kistik mediyal nekroz ve diğer konnektif doku hastalıklarıdır. Akut AY nedenleri ise infektif endokardit, akut aort diseksiyonu, travma ve prostetik kapak disfonksiyonudur.

Aort Yetmezliği Ciddiyeti Sınıflandırması⁹

	Hafif	Orta	Ciddi
Kalitatif			
Anjiyografik derecelendirme	1+	2+	3-4+
Renkli doppler jet genişliği	Santral jet, LVOT'un genişliğinin %25↓	Hafif ile ciddi arası	Santral jet, LVOT'un genişliğinin %65↑
Vena kontrakta	0,3cm↓	0,3-0,6cm	0,6cm↑
Kantitatif			
Regütjitan volüm (ml/atım)	30↓	30-60	60↑
Regürjitan fraksiyon (%)	30↓	30-49	50↑
Regürjitan orifis alanı (cm ²)	0,1↓	0,1-0,29	0,3↑
Ek temel kriterler			
LV büyüklüğü			Artmış

LVOT:Sol ventrikül çıkış yolu

Akut AY' de semptomlar halsizlik, nefes darlığı, hipotansiyon ve ani kardiyak kollapsestir. Kronik AY' de hastalar uzun süre asemptomatik seyrederekler. LV dilatasyonu ve disfonksiyonu sonrasında semptomlar ortaya çıkar, bu da genellikle 4. veya 5. dekatta olur. Kronik AY' de semptomlar sıklıkla dispne, ortopne ve paroksizmal noktürnal dispnedir.

Oskültasyonda S1 hafiflemesi, A2 hafiflemesi, S2 dar veya paradoks çiftleşmesi ve A2 ile başlayan yüksek frekanslı dekreşendo tarzda diyastolik üfürüm duyulur. Üfürümün süresi yetmezliğin şiddeti ile ilişkilidir. Ciddi AY' de apekte diyastolik rulman duyulabilir. Bu aort yetmezlik akımına bağlı oluşan fonksiyonel MD üfürümüdür (Austin Flint üfürümü).

Aort Yetmezliğinde Ekokardiyografi:

- AY' nin nedeninin saptanması (Kapak kalınlığı, konjenital anomaliler, kapak prolapsusu, flail kapak, vejetasyon veya aort kökü dilatasyonu).
- LV sistol sonu ve diyastol sonu çaplar, volümler, fraksiyonel kısalma, EF değerlendirilir.
- Mitral anterior yaprakçıkta ince titreşimler görülmesi önemli bir bulgudur.
- Dopler ve renkli dopler ekokardiyografi tanı ve değerlendirme için önemli bir tetkiktir.

TEDAVİ

1-Medikal¹⁴

Klas I

1-Kardiyak veya nonkardiyak nedenlerle cerrahi yapılamayan, semptomatik veya SV disfonksiyonu olan ve ciddi AY' si olan hastalarda kronik vazodilatatör tedavi verilir.

Klas IIa

1-AVR (Aort kapak replasmanı) planlanan fakat ciddi KY (Kalp yetmezliği) bulguları ve SV disfonksiyonu olan hastada cerrahi öncesi hemodinamiyi düzeltmek için kısa dönem vasodilatör tedavi uygundur.

Klas IIb

1-SV dilatasyonu olan fakat sistolik fonksiyonları normal olan asemptomatik ciddi AY' de uzun dönem vazodilatatör tedavi verilebilir.

Klas III

1-SV fonksiyonları normal olan, asemptomatik hafif-orta AY' de uzun dönem vazodilatatör tedavi önerilmez.

2-SV sistolik disfonksiyonu olan asemptomatik bireylerde başka nedenlerden dolayı AVR planlanıyorsa uzun dönem vazodilatatör tedavi önerilmez.

3-Semptomatik, SV fonksiyonları normal veya hafif-orta SV disfonksiyonu olan ve başka nedenlerden dolayı AVR planlanıyorsa uzun dönem vazodilatatör tedavi önerilmez.

2-Cerrahi

Klas I

1-Semptomatik, ciddi AY' si olan hastalarda SV fonksiyonlarına bakılmaksızın AVR yapılır.

2-Aseptomatik, kronik ciddi AY ve SV sistolik disfonksiyonu (LVEF % 50↓) olan hastalarda AVR yapılır.

3-CABG-O, diğer kapaklar veya aort nedeniyle cerrahi planlanan kronik ciddi AY' si olan hastalarda AVR yapılır.

Klas IIa

1-SV sistolik fonksiyonları normal, aseptomatik, kronik ciddi AY' si olan hastalarda ciddi SV dilatasyonu (SVDSÇ 75 mm↑ veya SVSSÇ 55 mm↑) varsa AVR yapılması uygundur.

Klas IIb

1-Asenden aorta cerrahisi planlanan orta derecede AY' si olan hastalarda AVR yapılabilir.

2-CABG-O planlanan orta derecede AY' si olan hastalarda AVR yapılabilir.

3-Aseptomatik, ciddi AY ve LV sistolik fonksiyonları normal olan hastalarda SVDSÇ 70 mm↑ veya SVSSÇ 50 mm↑ ve progresif SV dilatasyonu, egzersiz kapasitesinde azalma ve egzersize bozulmuş hemodinamik yanıt varsa AVR yapılabilir.

Klas III

1-Aseptomatik, hafif-orta-ciddi AY ve SV sistolik fonksiyonları normal olan hastalarda orta veya ciddi SV dilatasyonu (SVDSÇ 70 mm↓ veya SVSSÇ 50 mm↓) yoksa AVR önerilmez.

1. E. TRİKÜSPİT YETMEZLİĞİ

Triküspit yetmezliği (TY) nin en önemli sebebi primer olarak kapağın kendisinden ziyade, sağ ventrikül ve triküspit annulus dilatasyonuna sekonder gelişen fonksiyonel TY' dir. Fonksiyonel TY, kardiyak veya pulmoner vasküler hastalıklara sekonder gelişir, en sık olarak da mitral kapak hastalığına sekonder

gelişir²⁹. Fonksiyonel TY' de sağ ventrikül (SV) sistolik basıncı genellikle 55 mmHg üzerindedir. Sekonder TY' nin diğer nedenleri SV infarktüsü, konjenital kalp hastalığı (Pulmoner darlık, Eisenmenger sendromuna sekonder gelişen PHT), primer PHT ve kor pulmonaledir.

Kapağa bağlı olan primer nedenler ise romatizmal, infektif endokardit, Ebstein anomalisi, prolapsus, karsinoid, papiller kas disfonksiyonu, travma ve RA' dır.

Triküspit Yetmezliği Ciddiyeti⁹

Ciddi TY	Vena kontrakta 0,7 cm↑ ve hepatik venlerde ters dönmüş sistolik akım
----------	--

PHT' un eşlik etmediği durumlarda TY iyi tolere edilir. PHT' nin eşlik ettiği durumlarda ise kardiyak debi düşer ve sağ KY bulguları ortaya çıkar. Hastalarda azalmış kardiyak debi, asit, konjestif hepatomegali, masif ödem gibi bulgular gözlenir. Mitral kapak hastalığının eşlik ettiği durumlarda ise pulmoner konjesyon bulguları ön planda olabilir. TY ilerledikçe konjesyon bulguları geriler fakat düşük debiye bağlı güçsüzlük ve halsizlik gibi bulgular ortaya çıkar.

Oskültasyonda RV kaynaklı S3 duyulur, PHT varsa P2 sertleşir ve pansistolik üfürüm duyulur. PHT eşlik etmiyorsa üfürümün şiddeti hafiftir ve erken sistolik üfürüm duyulur. Ayrıca inspirasyonla üfürümün şiddeti artar (Carvallo belirtisi).

Triküspit Yetmezliğinde Ekokardiyografi:

TY' nin varlığı, derecesi, pulmoner arter basıncı ve Sağ V fonksiyonları hakkında bilgi edinilir. TY' nin nedeninin saptanmasında yardımcı olur (Anulus genişlemesine bağlı TY' de sağ boşluklar genişlemiş ve basınçlar artmış olarak bulunur, diyastolik yüklenmede septumun paradoks hareketi, Ebstein anomalisinde kapak hareketliliği ve geç kapanması, endokardite bağlı TY' de vejetasyonlar ve prolapsusa bağlı TY' de kapak prolapsusu izlenebilir). Renkli doppler ekokardiyografi ile TY jeti, doppler ekokardiyografi ile TY akımı üzerinden basınçlar hesaplanabilir.

TEDAVİ

Klas I

1-Mitral kapak hastalığı nedeniyle mitral kapak cerrahisi yapılacak hastalarda ciddi TY varlığında triküspit kapak onarımı yapılması faydalıdır.

Klas IIa

1-Ciddi primer TY ve semptomatik hastalarda anuloplasti veya triküspit kapak replasmanı (TVR) yapılması uygundur.

2-Anuloplasti veya onarıma uygun olmayan hasta/ anormal triküspit kapakçıklarına sekonder gelişen ciddi TY' de TVR yapılması uygundur.

Klas IIb

1-Mitral kapak cerrahisi yapılacak, PHT veya triküspit anuler dilatasyon gelişmiş, ciddi olmayan TY' si olan hastalarda triküspit anuloplasti yapılabilir.

Klas III

1-Mitral kapağı normal, pulmoner arter sistolik basıncı 60 mmHg altında, asemptomatik, TY' si olan hastalarda triküspit anuloplasti veya TVR endike değildir.

2-Hafif primer TY' si olan hastalarda triküspit anuloplasti veya TVR endike değildir.

1. F. PROTEZ KALP KAPAKLARI

İki tip prostetik kalp kapağı vardır:

1-Biyoprotez kapaklar

a-Homogreft kapaklar

b-Heterogreft kapaklar

2-Mekanik protez kapaklar

a-Caged-ball (Top-kafes) kapaklar

b-Tilting disk kapaklar

c-Biliflet kapaklar

Protez Kalp Kapağı Olan Hastalar İçin Takip Stratejisi Önerileri¹⁴

Klas I

1-Protez kalp kapağı olan hastaların hastaneden taburcu olduktan sonraki ilk değerlendirmeleri 2-4 hafta sonra olmalıdır. Bu değerlendirmede öykü, fizik muayene ve gerekli olan uygun testler yapılmalıdır. Eğer hastada, hastaneden taburcu olmadan önce yapılan bir ekokardiyografi raporu yok ise transtorasik doppler ekokardiyografi yapılmalıdır.

2- Protez kalp kapağı olan hastaların sonraki rutin takipleri yılda bir olmalıdır, eğer klinik durumunda bir değerşiklik olursa erken değerlendirilmelidir (Ekokardiyografi ile birlikte).

Klas IIb

1-Biyoprotez kapağı olan hastalarda, klinik durumunda bir değerşiklik olmaz ise ilk 5 yıldan sonra yılda bir defa ekokardiyografi yapılabilir.

Klas III

1- Biyoprotez kapağı olan hastalarda replasmandan sonraki ilk 5 yılda veya mekanik kapağı olan hastalarda, klinik durumlarında bir değerşiklik yok ise rutin yıllık ekokardiyografi yapılma endikasyonu yoktur.

Protez Kalp Kapağı Olan Hastalarda Antitrombotik Tedavi Önerileri³⁰

	Aspirin (75-100 mg)	Warfarin (INR 2,0-3,0)	Warfarin (INR 2,5-3,5)	Warfarin yok
Mekanik protez kapak				
Düşük riskli AVR				
İlk 3 ay	Klas I	Klas I	Klas IIa	
3 ay↑	Klas I	Klas I		
Yüksek riskli AVR	Klas I		Klas I	
MVR	Klas I		Klas I	
Biyoprotez kapaklar				
Düşük riskli AVR				
İlk 3 ay	Klas I	Klas IIa		Klas IIb
3 ay↑	Klas I			Klas IIa
Yüksek riskli AVR	Klas I	Klas I		
Düşük riskli MVR				
İlk 3 ay	Klas I	Klas IIa		
3 ay↑	Klas I			Klas IIa
Yüksek riskli MVR	Klas I	Klas I		

Risk faktörleri: AF, LV disfonksiyonu, geçirilmiş tromboembolik olay ve hiperkoagülabl durum.

Protez Kalp Kapağı Komplikasyonları³¹

- 1-Operasyon mortalitesi
- 2-Perioperatif miyokard infarktüsü
- 3-Protez endokarditi
- 4-Protez ayrılması
- 5-Protez disfonksiyonu
 - a-Obstrüksiyon: Genellikle trombotik, nadiren madde 3, 4 veya 8' e bağlı
 - b-Yetersizlik
 - c-Hemoliz
 - d-Yapısal yetersizlik
- 6-Tromboemboli
- 7-Antikoagölan tedavisine bağlı kanama
- 8-Kapak protezi-hasta uyumsuzluğu
- 9-Ani, açıklanamayan ölümlü de içerecek geç dönemli mortalite

Tromboze Olmuş Protez Kalp Kapağına Yaklaşım¹⁴

Klas I

- 1-Protez kapak trombozu şüphesinde hemodinamik ciddiyeti değerlendirmede transtorasik ve doppler ekokardiyografi endikasyonu vardır.
- 2- Protez kapak trombozu şüphesinde kapak hareketi ve pıhtı yükünü değerlendirmede transözofageyal ekokardiyografi ve/veya floroskopi endikasyonu vardır.

Klas IIa

- 1-Sol taraf protez kapak trombozu ve NYHA fonksiyonel klas III-IV semptomları olan hastalarda acil operasyon yapılması uygundur.
- 2- Sol taraf protez kapak trombozu ve büyük pıhtı yükü olan hastalarda acil operasyon yapılması uygundur.
- 3- Sağ taraf protez kapak trombozu ve NYHA fonksiyonel klas III-IV semptomları veya büyük pıhtı yükü olan hastalarda fibrinolitik tedavi uygundur.

Klas IIb

- 1- Sol taraf protez kapak trombozu, NYHA fonksiyonel klas I-II semptomları ve küçük pıhtı yükü olan hastalarda ilk tercih fibrinolitik tedavi olabilir.
- 2- Sol taraf protez kapak trombozu, NYHA fonksiyonel klas III-IV semptomları ve küçük pıhtı yükü olan hastalarda eğer cerrahi yüksek riskli veya uygun değilse ilk tercih fibrinolitik tedavi olabilir.
- 3- Sol taraf protez kapak trombozu, obstrüksiyonu ve NYHA fonksiyonel klas II-IV semptomları ve büyük pıhtı yükü olan hastalarda eğer acil cerrahi uygun değilse veya yüksek riskli ise fibrinolitik tedavi yapılabilir.
- 4- Protez kapak trombozu, NYHA fonksiyonel klas I-II semptomları ve küçük pıhtı yükü olan hastalarda fibrinolitik tedaviye alternatif olarak standart heparin verilebilir.

Protez Kapak – Hasta Uyumsuzluğu

Normal fonksiyon gördüğü halde, yapay kapak etkin orifis alanının hastanın hemodinamik ihtiyaçlarını karşılayamaması ve buna bağlı olarak semptomların kapak replasmanına rağmen devam etmesi yapay kapak-hasta uyumsuzluğu olarak adlandırılır. Genellikle vücut yüzey alanı geniş ancak aort kökü küçük olan kadın hastalarda, aort darlığı nedeniyle 21 mm ve daha küçük boyutta protez kapak replasmanı yapıldığında gözlenir³².

Milano ve arkadaşlarının 19 mm St Jude kapak replasmanı yapılan hastalar ile 21 mm yapılan hastaların 15 yıllık takip sonuçlarını bildirdiği çalışmada, 19 mm kapaklarda yapay kapak-hasta uyumsuzluğunun (%18 vs %5, p=0,004) çok daha sık ve kardiyak olayların çok daha yüksek oranda (%43 vs %14, p=0,008) geliştiği gözlenmektedir³³.

2. NATRIÜRETİK PEPTİDLER

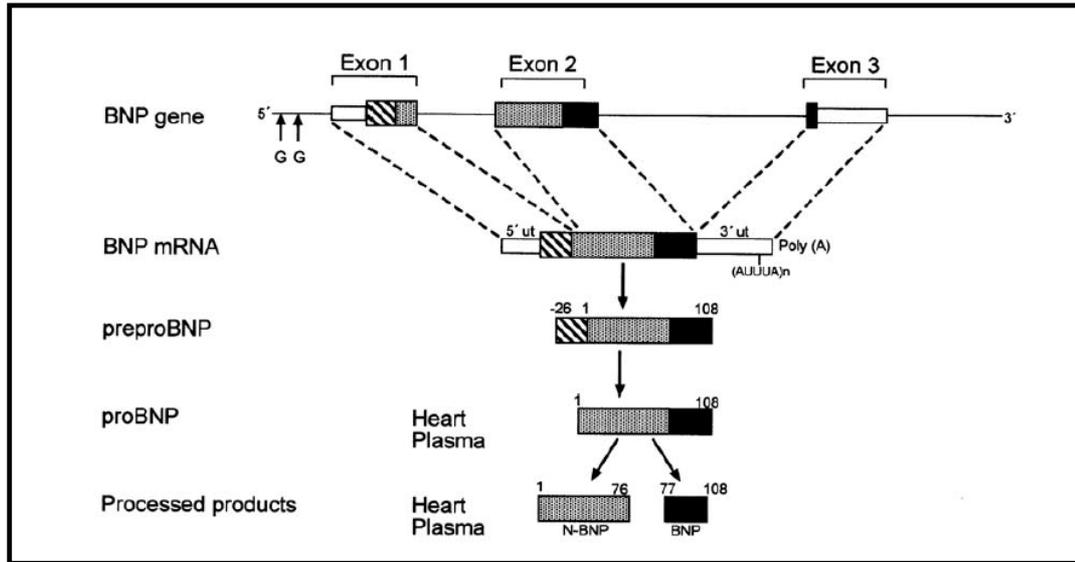
Natriüretik peptid sistem, atriyal natriüretik peptid (ANP), brain natriüretik peptid, endotelyal kökenli C-tip natriüretik peptid ve ürodilatinden oluşmaktadır. Atriyal Natriüretik Peptid (ANP) ilk olarak Kangwa ve Matsuo tarafından 1984' te tanımlanmıştır. ANP' nin diüretik, natriüretik ve vazodilatasyon gibi etkileri vardır ve çoğunluğu atryumlardan salgılanmakla birlikte az miktarda ventriküllerden salgılanır. Atriyal duvar tansiyonu artışı salınım için en önemli uyarıdır³⁴. Daha sonra yapısal olarak ANP' ye benzeyen brain natriüretik peptid (BNP) ve C-tip natriüretik peptid (CNP) de keşfedildi. 32 aminoasitli BNP, adının aksine ventriküllerde beyine oranla çok daha yüksek oranda bulunur³⁵. BNP volüm ve basınç yüklenmesine bağlı olarak ventriküllerin gerilimi sonrası salgılanır³⁶. CNP ise diğerlerine göre kalpte daha az bulunmakla birlikte daha çok vasküler endotel hücrelerinden salgılanır ve vazodilatasyonda rol alır.

Yapılan çalışmalarda kalp yetmezliğinde atriyal ve ventriküler basınç artışlarına yanıt olarak miyositlerden ANP ve BNP sekresyonunda artış görülmüştür³⁷⁻³⁸. Bunların artış düzeyi de bozulmuş kardiyak fonksiyonların derecesi ile doğru orantılı olarak bulunmuştur. İkiside kardiyak fonksiyonları değerlendirmek açısından faydalı bilgiler vermekle birlikte BNP ventriküllerden salgılandığı ve ventriküller hakkında bilgi verdiği için daha önemli görülmüştür. İnsanda brain natriüretik peptid, BNP ve NT-proBNP formunda bulunur. NT-proBNP normal kişilerde, kalp yetmezliğinde, böbrek yetmezliğinde ve miyokard infarktüsü sonrası dolaşımda bulunur³⁹⁻⁴⁰⁻⁴¹. NT-proBNP normalde BNP' den 2-5 kat fazla olmakla birlikte kalp yetmezliğinde BNP' den daha fazla artış gösterir.

bulunur⁴⁶. ANP atriyal dokulardan sentezlenir ve prekürsör peptid olan proANP olarak membrana bağlı granüllerde depolanır⁴⁴. BNP ise atriyumlardan sentezlenmekle birlikte büyük oranda ventriküllerden sentezlenir fakat ANP gibi depolanamamaktadır.

2. C. NATRİÜRETİK PEPTİD SENTEZİ

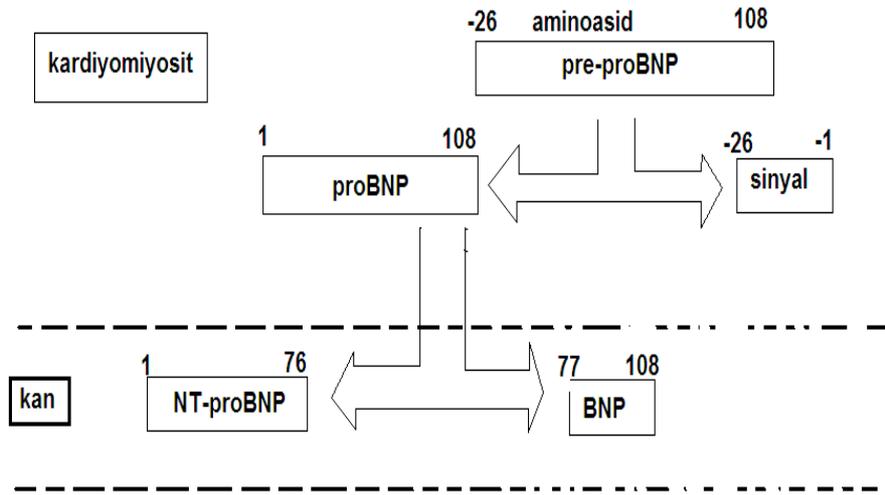
BNP geni 1. kromozomda bulunur⁴⁷. BNP geni üzerinde bir çok regülatör bölge tespit edilmiştir. Bunlar AP-1 bağlanma bölgesi, serum yanıt elementleri, M-CAT (Citozin, Adenin, Timin) ve GATA (Guanin, Adenin, Timin, Adenin) bölgeleridir⁴⁸⁻⁴⁹. BNP geni üzerindeki kodlama bölgeleri üç ekson içermekte ve bunu "ATTTA" motifleri (mRNA'da AUUUA) içeren translate edilmemiş bölgeler takip etmektedir (Şekil 4). Bu motifler mRNA'yı destabilize etmektedir. Pre-proBNP'den 26 aminoasit sinyal peptidinin ayrılması ile 108 aminoasitlik prekürsör pre-proBNP oluşmaktadır. proBNP 76. ile 77. aminoasitler arasından ayrılarak biyolojik olarak aktif 32 aminoasitlik BNP ve 76 aminoasitlik NT-proBNP'yi oluşturmaktadır.



Şekil 4: proBNP sentezi

İnsan BNP'si prekürsörü pre-proBNP (1-108)'nin aminoasit sıralaması baz alınarak BNP (77-108) tarif edilmektedir. Fakat genelde BNP-32 veya sadece BNP olarak adlandırılmaktadır. Aminoterminal BNP ise proBNP (1-76), N-BNP veya NT-proBNP olarak isimlendirilmektedir.

Yapılan laboratuvar çalışmalarında, ventriküler miyositlerin gerilmesiyle proBNP' nin (108 aminoasit) enzimatik olarak parçalandığı ve BNP (32 aminoasit) ile aminoterminal peptid [NT-proBNP (1-76)] oluştuğu gösterilmiştir⁵⁰ (Şekil 5).



Şekil 5:proBNP sentezi

Pre-proBNP'nin kısmi olarak BNP ve NT-proBNP'ye dönüşümü, insan kalbinde sekresyondan önce ve sekresyon sırasında oluşmaktadır. Bunun kanıtı, ventriküler ve atriyal dokularda bu üç formun da (proBNP, BNP, NT-proBNP) bulunması⁵¹ ve proBNP' nin kanda BNP ve NT-proBNP'ye dönüşmemesidir⁵². BNP, NT-proBNP ve prekürsörleri olan pre-proBNP hem normal kişilerin hem de kalp yetmezliği olanların plazmasında değişik seviyelerde bulunmaktadır^{53_54_55}.

Pre-proBNP'nin aksine proANP normal kişilerde dolaşımda bulunmamaktadır, sadece kalp yetmezliğinde ANP'nin çok artmış olduğu durumlarda az sayıdaki olguda rastlanabilmektedir⁵⁶.

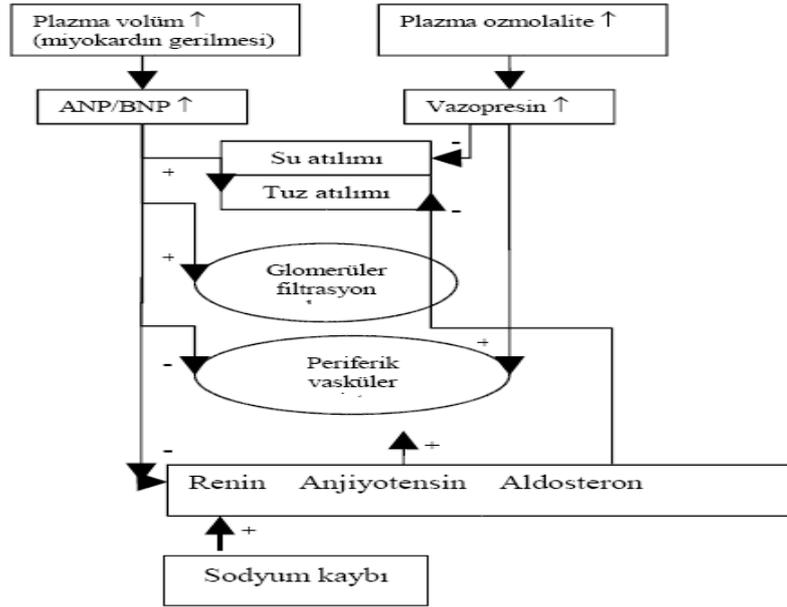
3. D. NATRİÜRETİK PEPTİDLERİN RESEPTÖRLERİ

Natriüretik peptid reseptörleri guanilat siklaz ailesinden olup intrasellüler c-GMP yapımını arttırmaları. Natriüretik peptid reseptör A (NPR-A), ANP ve BNP' yi bağlar. NPR-B, CNP' yi bağlar. NPR-C ise peptidlerin klirensinde rol oynar⁵⁷. NPR-C reseptörü vücutta yaygın dağılımına rağmen bazı dokularda daha fazla yoğunlukta bulunmaktadır⁵⁸. BNP' nin afinitesi düşük fakat yarı ömrü uzundur (20 dk.). ANP' nin afinitesi yüksek fakat yarı ömrü kısadır (3 dk.).

3. E. NATRİÜRETİK PEPTİDLERİN VÜCUTTAKİ FONKSİYONLARI

ANP ve BNP renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) doğal antagonistleridir. Yapılan çalışmalarda ANP ve BNP' nin düşük hızlı infüzyonu ile renin ve aldosteron sekresyonunun azaldığı görülmüştür⁵⁹⁻⁶⁰. NPR-A reseptörü bozuk olan farelerde hipertansiyon, kardiyak hipertrofi ve fibrozis geliştiği görülmüştür. Genetik yapısı değiştirilmiş farelerle yapılan çalışmalarda BNP' nin kardiyak fibrozisi engellemede ve kan basıncını düşürmede önemli rol oynadığı gözlenmiştir.

Natriüretik peptidler basınç ve volüm dengesi üzerinde etkinliklerini gösterirler. Özellikle ANP ve BNP primer olarak glomerül ve toplayıcı kanaldan etki yaparlar. Glomerülde afferent arteriyol dilatasyonu ve efferent arteriyol konstriksiyonu oluşturarak GFR' yi (glomerüler filtrasyon hızı) artırırlar⁶¹. Toplayıcı kanallarda sodyum geri emilimini inhibe ederler. Aynı zamanda renin, AT-II ve aldosteron düzeylerini baskırlar. Vücut sıvısının ve sistemik kan basıncının ayarlanmasında önemli rol oynar. Merkezi sinir sisteminde ACTH salınımını ve sempatik sinir sistemini inhibe ederler.



Şekil 6: Natriüretik peptid fonksiyonları

3.F. BRAIN NATRIÜRETİK PEPTİD'İN SEKRESYONU

Volüm yüklenmesi olduğu zaman ventriküler duvar basıncı artar ve böylece BNP sekresyonu artar⁶². Ventriküler miyozitlerin genişlemesi hem BNP hem de NT-proBNP salınmasını arttırmaktadır. BNP sekresyonu artışı, otokrin veya parakrin etki gösteren Endotelin 1 ve anjiyotensin II' ye de bağımlıdır⁶³. Östrojen ve interlökin 1 β ' de natriüretik peptid sentezini arttırabilir.

3.G. NATRIÜRETİK PEPTİD METABOLİZMASI

Natriüretik peptidlerin yarılanma ömrü metabolize olunan yolların farklılığına bağlı olarak farklıdır. ANP' nin yarılanma ömrü 3 dakika, BNP' nin 20 dakikadır. Bununla birlikte NT-proANP' nin 1 saat ve NT-proBNP' nin ise 1-2 saattir⁶⁴. Natriüretik peptidlerin yıkılımı iki yoldan olmaktadır. İlki natriüretic peptide clearance receptor (NPR-C) yoludur. İkinci yol ise nötral endopeptidaz aracılı enzimatik yıkım yoludur. BNP' nin uzaklaştırılmasında esas metabolik yol olarak düşünülmektedir.

Nötral endopeptidaz vücutta birçok dokuda ve hücre yüzeyinde bulunmakla birlikte özellikle akciğerler ve böbreklerde yüksek düzeyde bulunur⁶⁴. İnsan BNP' sinin nötral endopaptidaz ile hidroliz hızı ANP' ye göre daha düşük bulunmuştur. Bu da BNP' nin ANP' ye göre daha uzun yarı ömürlü olmasını açıklamaktadır. NT-proBNP için spesifik bir eliminasyon yolu gösterilememiştir.

III. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Ekim 2006 – Ağustos 2007 tarihleri arasında Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji polikliniğine başvuran 93 hasta alındı. Bu hastaların 81 tanesinde kalp kapak hastalığı olması nedeniyle hasta grubuna alındı ve 12 tanesinde kapak hastalığı olmaması nedeniyle bunlar da kontrol grubu olarak alındı. Çalışma protokolü Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kuruluna sunularak onay alındı. Tüm hastalardan bilgilendirilmiş onay formu alındı.

Dışlama Kriterleri

- 1-Akut Koroner Sendromu olanlar
- 2-Böbrek yetmezliği olanlar
- 3-LVEF < % 45' in altında olanlar
- 4-Gönüllü olarak katılmak istemeyen bireyler

Hastaların yaşı, koroner arter hastalığı risk faktörleri, NYHA' ya göre fonksiyonel kapasitesi, sistolik ve diyastolik tansiyon arteryel değeri, kalp tepe atımı, boy, kilo ve bel çevresi değerleri kaydedildi. Bununla birlikte yine polikliniğe başvuran hastalardan rutin olarak istenen hemogram ve biyokimya parametrelerinden hemoglobin, hematokrit, trombosit sayısı, açlık kan şekeri, üre, kreatinin, LDL kolesterol, HDL kolesterol, total kolesterol ve trigliserid seviyeleri kaydedildi.

Tüm hastalarda NT-proBNP düzeyi, Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı laboratuvarında Elecys ProBNP sandwich immunoassay yöntemi ile ölçüldü. Pro-BNP düzeyi 75 yaş altı sağlıklı bireylerde 125 pg/ml altı, 75 yaş üstü bireylerde ise 450 pg/ml altındadır.

Celal Bayar Üniversitesi Kardiyoloji Anabilim Dalı Ekokardiyografi laboratuvarında Ekokardiyografi, Vivid-3 Image Point ekokardiyografi cihazı ile 1,7 MHz kardiyak prob kullanarak ve hasta sol lateral dekübit pozisyonunda yapıldı. İki boyutlu ekokardiyografi yöntemi ile Sol Ventrikül Diyastolsonu Çap (SVDSÇ), Sol Ventrikül Sistolsonu Çap (SVSSÇ), modifiye Simpson metodu ile apikal dört

boşluktan Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu (SVEF), İnterventriküler Septum (IVS) ve Sol Ventrikül Arka Duvar (SVAD) kalınlığı, Sol Atriyum Çapı (SA), mitral erken deselerasyon zamanı (Edt) ve izovolümetrik relaksasyon zamanı (IVRT) ölçüldü⁶⁵⁻⁶⁶. Mitral darlığı derecesi parasternal kısa aks görüntülemeye planimetrik olarak ve apikal dört boşluk görüntülemeye transmitral doppler kaydı üzerinden basınç yarılanma zamanından hesaplandı. Mitral yetmezliği derecesi renkli doppler jet alanı ve bu jet alanının sol atriyuma oranı ile hesaplandı. Aort darlığı derecesi aort kapağı üzerine konan doppler kayıtlarından ortalama gradiyent hesaplanarak belirlendi. Aort yetmezliği derecesi renkli doppler jet genişliğinin sol ventrikül çıkış yolu (SVÇY) genişliğine oranı ve vena kontrakta hesaplanarak belirlendi. Triküspit yetmezliği derecesi regürjitan jet alanı ve vena kontrakta hesaplanarak belirlendi. Kapak yetmezlikleri (Mitral, Aort, Triküspit) 1 (Hafif), 2 (Orta) ve 3 (Ciddi) olarak derecelendirildi. Transaortik ortalama gradiyentin 40 mmHg üzerinde olması kritik aort darlığı olarak kabul edildi. Mitral darlığı da planimetrik ve basınç yarılanma zamanı hesaplamaları ile hafif, orta ve ciddi olarak değerlendirildi. Bütün kapak hastalıklarının derecelendirilmesi Amerikan Ekokardiyografi Derneğinin önerileri ile yapılmıştır. Protez kapak fonksiyonları kapak numaraları da göz önünde bulundurularak transvalvüler akım gradiyenti veya regürjitan jet alanı üzerinden değerlendirildi.

Araştırmanın verileri SPSS 10.0 bilgisayar istatistik paket programında değerlendirilmiştir. İstatistiksel analizlerde Tanımlayıcı istatistikler, Pearson korelasyon testi, Kruskal wallis testi, Ki-kare testi ve Mann whitney testi kullanılmıştır. Tüm testlerde $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

IV. BULGULAR

Çalışmaya 81 tane kalp kapak hastası (farklı alt grupları içeren) ve 12 tane kontrol grubu olmak üzere 93 tane hasta alındı. Kalp kapak hastalarının yaş ortalaması 54,95±14,98, kontrol grubunun ise 48,75±8,73 idi. Grupların yaş ve cinsiyet oranları arasında anlamlı bir fark yoktu. İki grup arasında NT-proBNP ve AF değerleri açısından kalp kapak hastalarında yüksek olmak üzere anlamlı fark tespit edildi.

Tablo 1: Demografik ve laboratuvar özellikler

	Kapak Hastaları (n:81)	Kontrol (n:12)	P değeri
Yaş (yıl)	54,95±14,98	48,75±8,73	0,096
Cinsiyet (♂/♀)	38/43	6/6	0,842
Sigara	21 (%25,9)	3 (%25)	0,945
HT	32 (%39,5)	1 (%8,3)	0,035
DL	19 (%23,5)	2 (%16,7)	0,600
AÖ	4 (%4,9)	0 (%0)	0,431
DM	13 (%16)	0 (%0)	0,135
VKI (kg/m²)	26,84	29,69	0,068
SKB (mmHg)	124,69±15,15	118,33±10,07	0,229
DKB (mmHg)	76,66±9,35	77,50±6,57	0,657
AKŞ (mg/dL)	108,95±37,35	99,41±8,05	0,895
Üre (mg/dL)	33,29±13,17	24,66±7,13	0,017
Kreatinin (mg/dL)	0,82±0,22	0,85±0,15	0,441
T.Kol (mg/dL)	177,48±38,25	193,41±35,45	0,245
LDL-Kol (mg/dL)	105,11±30,36	119,66±30,30	0,330
HDL-Kol (mg/dL)	43,93±13,32	45,66±17,16	0,850
TG (mg/dL)	136,14±65,01	134,58±32,33	0,578
Hb (g/dL)	13,19±1,41	13,68±1,53	0,409
Hct (%)	40,11±3,93	41,78±3,59	0,106
Plt (x10 e 3/uL)	235,06±71,07	279,66±83,11	0,056
NT pro-BNP	675,08±735,52	68,00±37,08	<001
AF	26 (%32,1)	0 (%0)	0,021

Gruplar ekokardiyografik parametreler açısından karşılaştırıldığında SVDSÇ, SVSSÇ, SA, IVS, SVAD ve Edt değerleri kapak hastaları grubunda anlamlı olarak daha yüksek, SVEF ise anlamlı olarak daha düşüktü.

Tablo 2: Ekokardiyografik parametreler

	Kapak Hastaları (n:81)	Kontrol (n:12)	P değeri
SVDSÇ (cm)	4,58±0,57	4,28±0,26	0,04
SVSSÇ (cm)	3,03±0,61	2,65±0,18	0,03
SVEF (%)	61,12±5,40	66,58±2,93	0,001
SA (cm)	4,09±0,76	3,19±0,33	<001
IVS (cm)	1,16±0,23	0,95±0,16	0,004
SVAD (cm)	1,09±0,16	0,91±0,15	0,002
Edt (msn)	268,69±141,12	193,58±37,43	0,035
IVRT (msn)	99,91±20,01	94,58±9,00	0,270

Kontrol grubu ve kalp kapak hastaları alt grupları ile değerlendirildiğinde en düşük NT-proBNP değerleri kontrol grubunda gözlemlendi. Bununla birlikte kapak yetmezliği ve darlığı açısından bakıldığı zaman en düşük ortalama AY grubunda, en yüksek ortalama ise TY grubunda gözlemlendi.

Tablo 3: Alt grupların NT-proBNP seviyeleri

	n (sayı)	NT-proBNP
Normal	12	68,00±37,08
MD	9	682,22±382,61
MY	20	693,35±506,57
AD	7	1152,71±1069,74
AY	7	490,85±286,78
TY	8	1294,62±1509,55
MVR (Normofoksiyone)	8	134,25±42,15
AVR (Normofoksiyone)	7	95,57±46,93

Tüm çalışma grubunda AF' si olanlarda, olmayanlara göre NT-proBNP düzeyi anlamlı olarak daha yüksek gözlemlendi.

Tablo 4: AF olanlar ile olmayanlarda NT-proBNP karşılaştırması

	AF (+)	AF(-)	P değeri
NT-proBNP	878,92±634,61	487,25±719,90	0,017

Tüm çalışma grubunda NT-proBNP ile VKI arasında anlamlı bir ilişki gözlemlenmedi. Bununla birlikte yaş artışı ile artan anlamlı düzeyde NT-proBNP ilişkisi gözlemlendi.

Tablo 5: VKI ve Yaş ile NT-proBNP karşılaştırılması

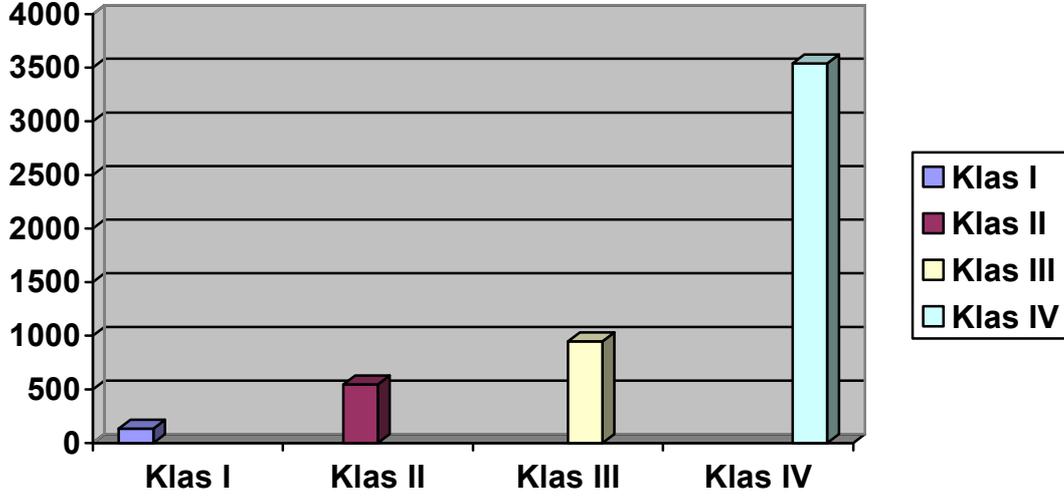
Özellik	r (Pearson korelasyon testi)	P
NT-proBNP/VKI	0,075	0,477
NT-proBNP/Yaş	0,295	0,004

Tüm çalışma grubu ile değerlendirildiğinde Fonksiyonel kapasite artışı ile NT-proBNP arasında anlamlı fark gözlemlendi.

Tablo 6: Fonksiyonel kapasite (NYHA' ya göre) ile NT-proBNP karşılaştırılması (p değeri < 001)

Fonksiyonel Kapasite	NT-proBNP
I	135,57±106,58
II	547,83±260,54
III	948,12±486,26
IV	3538,33±715,87

Grafik 1: Fonksiyonel kapasite (NYHA' ya göre) ile NT-proBNP karşılaştırılması (p değeri < 001)



Ekokardiyografik parametreler ile NT-proBNP seviyeleri karşılaştırıldığında SVEF azaldıkça NT-proBNP' de istatistiksel anlamı olan bir artma, SA çapı ve IVRT değerlerinde artış ile NT-proBNP arasında istatistiksel olarak (orta düzeyde) anlamlı olan bir artma gözlemlendi.

Tablo 7: Ekokardiyografik parametreler ile NT-proBNP karşılaştırılması

Özellik	r (Pearson korelasyon testi)	P
NT-proBNP/SVDSC	0,058	0,581
NT-proBNP/SVSSC	0,051	0,629
NT-proBNP/SVEF	-0,248	0,016
NT-proBNP/SA	0,257	0,014
NT-proBNP/IVRT	0,264	0,011
NT-proBNP/Edt	0,053	0,614

Ciddi MY' si olan hastalarda Orta derecede MY' si olan hastalara göre NT-proBNP düzeyleri anlamlı olarak daha yüksekti.

Tablo 8: MY derecesi ile NT-proBNP karşılaştırması

	Orta MY	Ciddi MY	P değeri
NT-proBNP	353,66±213,92	809,60±523,62	0,016

Ciddi AY' si olan hastalarda Orta derecede AY' si olan hastalara göre NT-proBNP düzeyleri anlamlı olarak daha yüksekti.

Tablo 9: AY derecesi ile NT-proBNP karşılaştırması

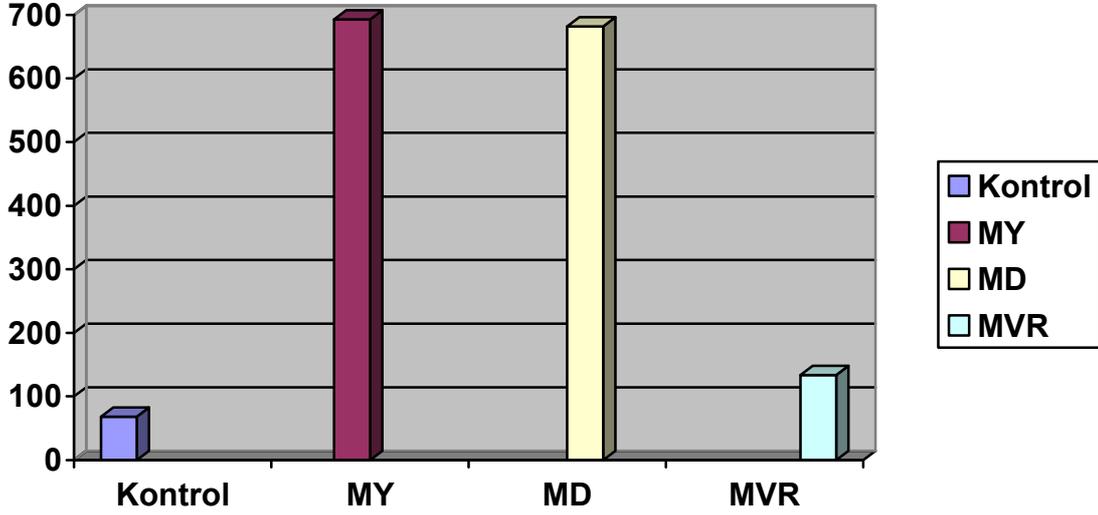
	Orta AY	Ciddi AY	P değeri
NT-proBNP	228,33±139,65	619,40±215,68	0,025

Mitral kapak hastalığı (MY,MD), MVR (Normal fonksiyone) ve kontrol grubu karşılaştırıldığında Mitral kapak hastalığı olanlarda MVR' lilere göre anlamlı olarak daha yüksek NT-proBNP düzeyleri, MVR' lilerde de kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek NT-proBNP düzeyleri gözlemlendi.

Tablo 10: MY, MD, MVR ve Normal kapakların NT-proBNP seviyelerinin karşılaştırılması (p değeri <001)

	NT-proBNP
Kontrol grubu	68,00±37,08
MY	693,35±506,57
MD	682,22±382,61
MVR (Normofoksiyone)	134,25±42,15

Grafik 2: MY, MD, MVR ve Normal kapakların NT-proBNP seviyelerinin karşılaştırılması (p değeri <001)

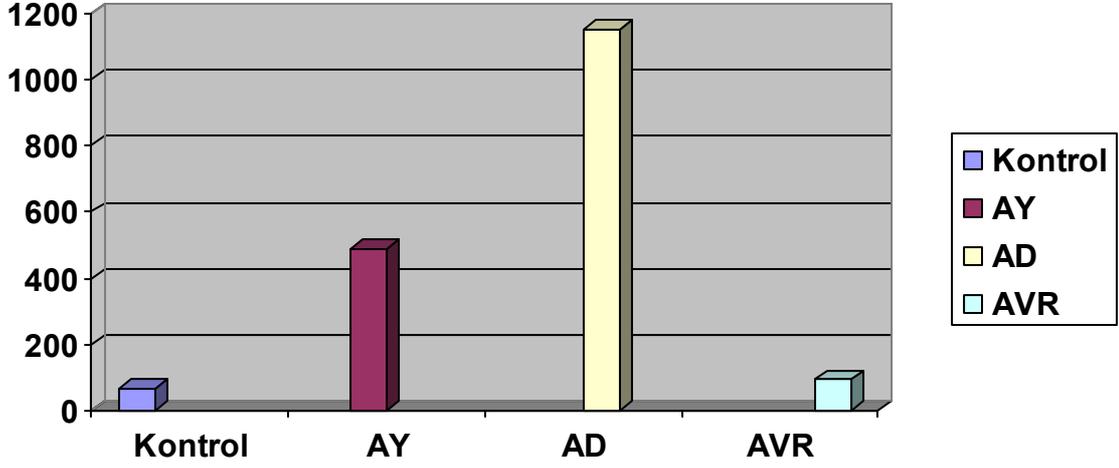


Aort kapak hastalığı (AY,AD), AVR (Normal fonksiyone) ve kontrol grubu karşılaştırıldığında Aort kapak hastalığı olanlarda AVR' lilere göre anlamlı olarak daha yüksek NT-proBNP düzeyleri, AVR' lilerde de kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek NT-proBNP düzeyleri gözlemlendi.

Tablo 11: AY, AD, AVR ve Normal kapakların NT-proBNP seviyelerinin karşılaştırılması (p değeri=0,004)

	NT-proBNP
Kontrol grubu	68,00±37,08
AY	490,85±286,78
AD	1152,71±1069,74
AVR (Normofonksiyone)	95,57±46,93

Grafik 3: AY, AD, AVR ve Normal kapakların NT-proBNP seviyelerinin karşılaştırılması (p değeri=0,004)



Aort kapak replasmanı olan hastalarda, olası disfonksiyonu olanlarda normal fonksiyonlu olanlara göre anlamlı olarak daha yüksek NT-proBNP düzeyleri gözlemlendi.

Tablo 12: AVR alt grubunda NT-pro BNP seviyelerinin karşılaştırılması

	AVR normofonksiyone (n=7)	AVR olası disfonksiyon (n=4)	P değeri
NT-proBNP	95,57±46,93	915,50±731,80	0,008

V. TARTIŞMA

Kalp kapak hastalıklarının ciddiyetini belirlemede klinik bulgular ve bununla birlikte ekokardiyografik ve anjiyografik bulgular kullanılır. Kalp kapak hastalığı olan hastaların tanısı ve değerlendirilmesinde henüz rutin olarak biyomarkerlar kullanılmamaktadır. NT-proBNP kalpte az miktarda atriyaumlardan salgılanmakla birlikte büyük oranda ventriküllerden salgılanır. Özellikle volüm yüklenmesi ve basınç artışı ile salgı ve sekresyonları artar. Ayrıca ventriküler miyozitlerin genişlemesi NT-proBNP salınmasını arttırmaktadır.

Weber ve arkadaşlarının aort kapak hastalığının progresyonu ile NT-proBNP ilişkisini değerlendirdiği çalışmada 65 tane AD, 22 tane AY ve 13 tane AVR' li hasta değerlendirilmiş. AD ve AY hastalarında kapak hastalığının ciddiyeti ile NT-proBNP arasında anlamlı bir ilişki bulunmuş ve yine AD-AY hastalarında NT-proBNP düzeyi AVR' lilere göre daha yüksek çıkmış. Fonksiyonel kapasite derecesinin artışı ile NT-proBNP arasında anlamlı ilişki gözlenmiş. Ayrıca NT-proBNP düzeyi AF' lilerde belirgin olarak yüksek bulunmuş ve yaş ile pozitif korelasyon gözlenmiş. VKI ile arasında anlamlı ilişki gözlenmemiş⁶⁷.

Weber ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise 146 tane AD, 31 tane AVR' li ve 32 tane de normal birey çalışmaya dahil edilmiş. NT-proBNP, AD'si olan hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek ve AD hastalarında da ortalama ve peak gradiyent ile korelasyon göstermiştir. VKI artışı ve SVEF azalması ile NT-proBNP arasında korelasyon gözlenmiş. Yaşlı hastalarda ve AF'si olan hastalarda NT-proBNP önemli olarak daha yüksek saptanmış⁶⁸.

Bizim yapmış olduğumuz çalışmada kalp kapak hastalığı olan grup ile kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet yönünden anlamlı bir farklılık yoktu. Yukarıda belirttiğim iki çalışma ve başka diğer çalışmalardaki⁷⁴⁻⁶⁹⁻⁷⁰ gibi NT-proBNP ile yaş ve AF arasında korelasyon gözlendi. Bizim çalışmamızda literatürden farklı olarak VKI ile NT-proBNP arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı. Ancak Weber ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada korelasyon gözlenmiş.

Ekokardiyografik parametrelerden SVDSÇ, SVSSÇ ve Edt artışı ile NT-proBNP' de anlamlı olmayan bir artış gözlendi. Bununla birlikte SVEF ile negatif, SA çapı ve IVRT ile pozitif korelasyon gözlendi. Ekokardiyografik parametrelerin

değerlendirilmesinde sol ventrikül çapları ile NT-proBNP arasında Davutoğlu ve arkadaşlarının⁷³ bulguları ile benzer şekilde ilişki saptanmadı fakat SVEF ve SA ile benzer sonuçlar çıktı. Buradan yola çıkarak kalp kapak hastalarının takibinde SVEF' nin, sadece sol ventrikül çaplarının kullanılmasından daha kıymetli olduğunu düşünebiliriz.

Mevcut çalışmamızda AD ve AY hastalarında NT-proBNP' nin yükseldiği ve AY' nin ciddiyeti ile NT-proBNP arasında Weber ve arkadaşlarınınki ile örtüşen pozitif bir korelasyon bulunurken Davutoğlu ve arkadaşlarının bulguları bizim çalışmamızdakilerle benzerlik göstermemektedir. Ayrıca AY ve AD olan hastalarda AVR' lilere göre, AVR' li hastalarda da normal kapağı olan bireylere göre anlamlı olarak daha yüksek NT-proBNP düzeyleri gözlemlendi.

Kalp kapak hastalıklarında nörohormonal aktivasyonun bir yansıması olarak NT-proBNP seviyesinin arttığı bizimki de dahil olmak üzere literatürdeki birçok çalışmada^{71-68.73.75} gösterilmiştir. Bu durum AD olan hastalarda sol ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonunun neden olduğu sol ventrikül duvar geriliminin artması, miyokardiyal hipertrofi ve sol ventrikül basınç yüklenmesi ile, AY hastalarında ise sol ventrikül basınç yüklenmesi ve miyokardiyal hipertrofi ile açıklanabilir. Qi ve arkadaşları⁷² ise AD hastalarında ventriküler hipertrofi ile birlikte diğer bir faktör olarak sol ventrikül disfonksiyonunun neden olduğu sol atriyal basınç artışının da NT-proBNP yüksekliğine neden olabileceğini belirtmişler. Bununla birlikte NT-proBNP seviyelerindeki artışın kapak hastalıklarının erken döneminde miyokarddaki yapısal değişikliklerin ve sol ventrikül disfonksiyonunun henüz ekokardiyografi gibi görüntüleme teknikleriyle saptanmasından önce, gelişmekte olan sol ventrikül disfonksiyonu nedeniyle oluştuğu düşünülmektedir. AD veya AY nedeniyle AVR yapılmış hastalarda opere edilmemiş hastalara göre NT-proBNP seviyelerinin düşük olması AVR' nin bu hastalardaki sol ventrikül duvar gerilimi ve volüm yükünü azaltması ile açıklanabilir.

Tüm bu sonuçlarla birlikte bizim çalışmamızda normal fonksiyonlu AVR' li hastalar ile olası disfonksiyonlu AVR' li hastalar karşılaştırıldığında olası disfonksiyonlu olanlarda NT-proBNP düzeylerinin anlamlı olarak daha yüksek olması da yine bu hastalarda ekokardiyografik olarak saptanmış olan olası disfonksiyon tanısının biyomarkerlarla da desteklendiğini ortaya koymaktadır. Bu nedenle NT-

proBNP AVR' li hastalarda fonksiyonel başarının iyi bir göstergesi ve AVR' li hastaların takibinde ekokardiyografi ve klinik bulgularla birlikte veya bunların yeterli olmadığı durumlarda hastalar için doğru klinik kararların verilmesi ve takibinde yararlı bir belirteç gibi görünmektedir.

Davutoğlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya 65' i erkek, 27' si kadın olmak üzere 92 hasta ile sağlıklı yetişkinlerden oluşan 50 kişi de kontrol grubuna alınmıştır. NT-proBNP seviyesi ile MD, MY, AD, TY şiddeti arasında pozitif korelasyon bulunmuş. NT-proBNP ile klinik semptomlar ve SA çap artışı arasında anlamlı ilişki gözlenmiş. Fonksiyonel kapasite derecesi ile NT-proBNP arasında pozitif korelasyon saptanmış. Fakat NT-proBNP ile AY ciddiyeti, SVDSÇ ve SVSSÇ arasında anlamlı bir ilişki gözlenmemiş⁷³.

Özkan ve arkadaşlarının⁷⁴ yaptığı çalışmada MD olan hastalarda kontrol grubuna göre ve AF' si olan hastalarda ise sinüs ritmindeki hastalara göre NT-proBNP düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek çıkmış. Bununla birlikte SA çapı ve NYHA fonksiyonel sınıf ile pozitif korelasyon gözlenmiş.

Yusoff ve arkadaşlarının⁷⁵ yaptığı çalışmada 38 tane ciddi MY olan hasta çalışmaya alınmış. NT-proBNP, NYHA fonksiyonel sınıfı ile progresif artış göstermiş.

İltumur ve arkadaşlarının⁷⁶ yaptığı çalışmada 32 tane MD, 20 tane MVR' li hasta ve 30 tane de sağlıklı birey çalışmaya dahil edilmiş. NT-proBNP seviyeleri MD olan hastalarda MVR' lilere ve MVR' li hastalarda da kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek saptanmış.

Bizim çalışmamızda MD, MY, TY hastalarında anlamlı NT-proBNP yüksekliği ve MY ciddiyeti ile NT-proBNP arasında pozitif korelasyon gözlendi. Bununla birlikte MD ve MY hastalarında MVR' li hastalara göre ve MVR' li hastalarda da kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek NT-proBNP seviyeleri saptandı. Fakat bizim çalışmamızda Davutoğlu ve arkadaşlarının çalışmasından farklı olarak AY olan hastalarda da kapak ciddiyeti ile NT-proBNP arasında anlamlı korelasyon gözlendi. Davutoğlu ve arkadaşlarının çalışmasında AY ciddiyeti ile NT-proBNP arasında korelasyon olmamasının nedeni onların belirttiği gibi ciddi AY olan grubun yüzdesinin hafif ve orta AY' lilere göre az olması olarak açıklanabilir. Yukarıda AD-AY hastalarında NT-proBNP artma sebebi açıklanırken bahsedilen sol ventrikül hipertrofisi, duvar geriliminin artışı gibi mekanizmalar kısmen MY' deki patofizyolojiyi

de açıklayabilir iken MD için bu mekanizmalar söz konusu değildir. MD' de atrial basıncın artmasına ikincil gelişen atriyal duvar gerilimi ve pulmoner arter basıncının artmasına ikincil gelişen sağ ventrikül yüklenmesi ve fonksiyonel TY gelişir. Bilindiği gibi NT-proBNP büyük oranda ventriküllerden salgılanmakla birlikte atriyumlardan da salgılanır. Böylece MD' li hastalarda NT-proBNP yükselmesinin sebebini açıklayabiliriz. Aynı şekilde MVR' li hastalarda MD ve MY olan hastalara göre daha düşük NT-proBNP düzeylerini mitral kapak cerrahisi sonrası sol atriyal basıncın azalması ile açıklayabiliriz.

AF' nin patogenezinde birçok faktörle birlikte atriyal basıncın artması da bulunur. Bu mekanizma ile bizim çalışmamızda ve literatürdeki diğer çalışmalarda^{68.}⁷⁴ bulunan AF' lilerde NT-proBNP' nin yüksekliği açıklanabilir.

VI. SONUÇ

Sonuç olarak NT-proBNP kalp kapak hastalıklarının tanısı ve değerlendirilmesinde ekokardiyografik ve klinik bulgulara ek bir parametre olarak kullanılabilir diyebiliriz. Özellikle de kapak hastalığı bilinen hastaların izleminde, hastalığın progresyonunu erken dönemde saptamada ve bu hastaların tedavisinin düzenlenmesinde yardımcı bir parametre olarak kullanılabilir. Kalp kapak hastalarında hastalığın progresyonunu takipte ve cerrahi zamanlamasında NYHA fonksiyonel sınıflaması, diğer klinik bulgular ve ekokardiyografik parametreler kullanılır. Ekojenite veya başka nedenlerle ekokardiyografiden optimal olarak faydalanamadığımız veya komorbid durumlardan dolayı kliniğini, fonksiyonel kapasitesini optimal değerlendiremediğimiz hastalarda NT-proBNP hem hastaların izleminde hemde cerrahi zamanlamasında kullanabileceğimiz önemli bir biyomarker olabilir.

Ayrıca bizim çalışmamızda diğer çalışmalardan farklı olarak Aort kapak replasmanı yapılan hastalarda, olası disfonksiyonu olan hastalarla normal fonksiyonlu AVR' li hastalar incelendi ve olası disfonksiyone AVR' de normal fonksiyone AVR' ye göre anlamlı olarak daha yüksek NT-proBNP düzeyleri gözlemlendi. Kalp kapak replasmanı hastayı iyileştirmek değil başka bir hastalığa taşımaktır sözünde de belirtildiği gibi kapak replasmanı olan hastalar ömür boyu kontrollerine devam etmektedirler. Bu nedenle AVR' li hastaların izleminde, protez kapak disfonksiyonu açısından NT-proBNP düzeyleri yardımcı tetkik olarak kullanılabilir.

VII. ÖZET

Bu çalışmada NT-proBNP' nin kalp kapak hastalığı ile ilişkisi, kapak hastalığı ciddiyeti ile korelasyonunu, kapak replasmanı yapılmış olan hastalardaki seviyesinin daha düşük olup olmadığını ve kapak replasmanı yapılmış hastalarda kapak fonksiyonu ile ilişkisinin olup olmadığını araştırdık. Ayrıca NYHA fonksiyonel sınıfı ile korelasyonu, ekokardiyografik parametreler, yaş, vücut kitle indeksi ve atriyal fibrilasyonla ilişkisi araştırıldı.

Çalışmaya kalp kapak hastalığı olan 81 hasta ve kontrol grubunu oluşturmak üzere hiçbir kalp kapak problemi olmayan 12 birey alındı.

Çalışma grubunun aynı cihazla ve aynı kişi tarafından Vivid-3 Image Point ekokardiyografi cihazı ile 1,7 MHz kardiyak prob kullanılarak ekokardiyografik değerlendirmeleri yapıldı.

Çalışma grubundan alınan kan örnekleri ile Elecys ProBNP sandwich immunoassay yöntemi ile NT-proBNP çalışıldı.

Kalp kapak hastalığı olanlarda NT-proBNP düzeyleri ve atriyal fibrilasyon anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Sol ventrikül çapları, duvar kalınlıkları, sol atriyum çapı, Edt değerleri kalp kapak hastalığı olanlarda daha yüksek, SVEF daha düşük çıktı. NT-proBNP düzeyleri ile yaş, sol atriyum, NYHA fonksiyonel sınıfı, MY ve AY ciddiyeti arasında pozitif korelasyon gözlemlendi fakat VKI ile anlamlı ilişki gözlemlenmedi. Ayrıca AF' u olanlarda anlamlı olarak daha yüksek çıktı. AVR ve MVR' li hastalarda mitral kapak ve aort kapak hastalığı olanlara göre daha düşük NT-proBNP seviyeleri gözlemlendi. Son olarak benzer diğer çalışmalardan farklı olarak olası disfonksiyone AVR' li hastalarda normal fonksiyone AVR' lilere göre daha yüksek NT-proBNP düzeyi saptandı.

Kalp kapak hastalığının tanısında , izleminde, hastalığın progresyonunu erken dönemde saptamada, cerrahi zamanlamasında ve tedavisinde NT-proBNP önemli bir biyokimyasal parametre olarak kullanılabilir.

VIII. SUMMARY

In this study we investigated the relationship between NT-proBNP with valvular heart disease, any correlation in degrees of valvular heart disease with NT-proBNP, whether the levels of NT-proBNP are lower in patients had undergone heart valve replacement and there is a relationship in NT-proBNP values with function of the valve in these patients. Also, we observed any relationship in NYHA functional class, echocardiographic parameters, age, body mass index (BMI), atrial fibrillation with NT-proBNP.

81 patients with valvular heart diseases as study group and 12 persons with no heart valve problems as control group added the study.

Vivid-3 Image Point apparatus with 1.7 MHz cardiac probe used for echocardiographic examination in the study group.

Blood samples taken from the study group used to calculate NT-proBNP values by using Elecsys proBNP sandwich immunassay method.

In patients who had valvular heart disease NT-proBNP values and atrial fibrillation were found higher than the control group. Left ventricle size, wall thicknesses, left atrium size, Edf values were higher, LVEF were lower. NT-proBNP values were positive correlated with age, left atrium, NYHA functional class, mitral and aortic insufficiency degrees, but there was no correlation in NT-proBNP values and BMI. NT-proBNP values also were higher in patients with AF. Patients with AVR or/and MVR had lower NT-proBNP values than patients had mitral and aortic valve disease. The difference from similar recent studies, in patients had probable dysfunctional AVR, NT-proBNP values are higher than patients had normal functional AVR.

NT-proBNP can be used as an important biochemical marker in diagnosis and following up valvular heart disease, to find out the progression of the disease at early stage and timing of surgery.

IX. REFERANSLAR

1 Morimoto K, Mori T, Ishiguro S. Perioperative changes in plasma brain natriuretic peptide concentrations in patients undergoing cardiac surgery. *Jpn J Surg.* 1998;28:23-29.

2 Morita E, Yasue H, Yoshimura M, et al. Increased plasma levels of brain natriuretic peptide in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1993;88:82-91.

3 Soler-Soler J, Galve E. Worldwide perspective of valve disease. *Heart* 2000;83:721-5.

4 Onat A, Şurdum Avcı G, Şenocak M ve ark. Türkiye’ de erişkinlerde kalp hastalığı ve risk faktörleri sıklığı taraması:3 Kalp hastalıkları prevalansı. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi* 1991;19:26.

5 Rahimtoola SH, Durairaj A, Mehra A, et al: Current evaluation and management of patients with mitral stenosis. *Circulation* 106: 1183, 2002.

6 Waller B, Howard J, Fess S: Pathology of mitral valve stenosis and pure mitral regurgitation: I. *Clin Cardiol* 17:330, 1994.

7 Kawanishi DT, Rahimtoola SH. Valvular heart disease. II. St. Louis: Mosby; 1996:8.1-8.24.

8 Dalen JE, Fenster PE: mitral stenosis. In Alpert JS, Dalen JE, Rahimtoola SH (eds): Valvular Heart Disease. 3rd ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2000, pp 75-83.

9 Modified from the Journal of the American Society of Echocardiography, 16, Zoghbi WA, Recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and Doppler echocardiography, 777–802, Copyright 2003, with permission from American Society of Echocardiography

10 Kawanishi DT, Rahimtoola SH. Mitral stenosis. In: Rahimtoola SH, ed. Valvular Heart Disease II. St. Louis: Mosby; 1996:8.1-8.24.

11 Zipes D P, Libby P, Bonow O R, Braunwald E. Heart Disease. 7.th Ed. 2005, W B Saunders Company

12 Wilkins GT, Weyman AE, Abascal VM, Block PC, Palacios IF. Percutaneous balloon dilatation of the mitral valve: an analysis of echocardiographic variables related to outcome and the mechanism of dilatation. Br Heart J 1988;60:299 –308.

13 Levine HJ, Pauker SG, Eckman MH. Antithrombotic therapy in valvular heart disease. Chest 1995;108:360S–70S.

14 ACC/AHA 2006 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease. J. Am. Coll. Cardiol. 2006;48;1-148.doi:10.1016/j.jacc.2006.05.021

15 Otto CM: Evaluation and management of chronic mitral regurgitation. N Engl J Med 345:740, 2001.

16 Carabello BA: Progress in mitral and aortic regurgitation. Curr Probl Cardiol 28:553, 2003.

17 Yoran C, Yellin EL, Becker RM, Gabbay S, Frater RW, Sonnenblick EH. Mechanism of reduction of mitral regurgitation with vasodilator therapy. *Am J Cardiol* 1979;43:773–7.

18 Marcus HS. Beneficial effects of vasodilator agents in severe mitral regurgitation due to dysfunction of subvalvar apparatus. *Circulation* 1973;48:684 –90.

19 Capomolla S, Febo O, Gnemmi M, et al. Beta-blockade therapy in chronic heart failure: diastolic function and mitral regurgitation improvement by carvedilol. *Am Heart J* 2000;139:596–608.

20 Linde C, Leclercq C, Rex S, et al. Long-term benefits of biventricular pacing in congestive heart failure: results from the MULTISITE STimulation In Cardiomyopathy (MUSTIC) study. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:111– 8.

21 Selzer A. Changing aspects of the natural history of valvular aortic stenosis. *N Engl J Med* 1987;317:91– 8.

22 Dare AJ, Veinot JP, Edwards WD, Tazelaar HD, Schaff HV. New observations on the etiology of aortic valve disease: a surgical pathologic study of 236 cases from 1990. *Hum Pathol* 1993;24: 1330–8.

23 Stephan PJ, Henry AC III, Hebelers RF Jr., Whiddon L, Roberts WC. Comparison of age, gender, number of aortic valve cusps, concomitant coronary artery bypass grafting, and magnitude of left ventricular-systemic arterial peak systolic gradient in adults having aortic valve replacement for isolated aortic valve stenosis. *Am J Cardiol* 1997;79:166 –72.

24 Roberts WC, Ko JM. Frequency by decades of unicuspid, bicuspid, and tricuspid aortic valves in adults having isolated aortic valve replacement for aortic stenosis, with or without associated aortic regurgitation. *Circulation* 2005;111:920 –5.

25 Levinson GE, Alpert JS, Aortic stenosis. In Alpert JS, Dalen JE, Rahimtoola SH (eds): Valvular Heart Disease. 3rd ed. Philadelphia, Lipincott Williams & Wilkins, 2000, pp 183-211.

26 Carabello BA: Evaluation and management of patients with aortic stenosis. *Circulation* 105:1746, 2002.

27 Carabello BA: Progress in mitral and aortic regurgitation. *Curr Probl Cardiol* 28:553, 2003

28 Rahimtoola SH: Aortic regurgitation. In Rahimtoola SH (ed):Valvular Heart Disease. Atlas of Heart Disease. Vol. 11. Braunwald E (series ed). Philadelphia, Current Medicine, 1997, p 7.9.

29 Ewy GA: Tricuspid valve disease. In Alpert JS, Dalen JE, Rahimtoola SH (eds): Valvular Heart Disease, 3rd ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2000, pp 377-392.

30 McAnulty JH, Rahimtoola SH. Antithrombotic therapy in valvular heart disease. In: Schlant R, Alexander RW, editors. *Hurst's The Heart*. New York, NY: McGraw-Hill, 1998:1867–74.

31 Rahimtoola SH. Valvular Heart Disease: A perspective. *J Am Coll Cardiol* 1983; 3: 199-215.

32 Jaffe WM, Coverdale HA, Roche AH, et al. Rest and exercise hemodynamics of 20 to 23 mm allograft, Medtronic intact (porcine), and St. Jude Medical valves in the aortic position. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 100: 167.

33 Milano AD, DeCarlo M, Mecozzi G, et al. Clinical outcome in patients with 19 mm and 21 mm St. Jude aortic prostheses: comparison at long term follow up. *Ann Thorac Surg* 2002; 73: 37.

34 Goetz KL, Wang BC, Geer PG, et al. Atrial stretch increases sodium excretion independently of release atrial peptides. *Am J Physiol* 1986;250:946-50.

35 Minamino N, Aburaya M, Ueda S, et al. The presence of brain natriuretic peptide of 12,000 daltons in porcine heart. *Biochem Biophys Res Commun* 1988;155:740-746.

36 De Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, et al. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2001;345:1014-21.

37 Ruskoaho H. Atrial Natriuretic Peptide Synthesis, Release and Metabolism. *Pharmacol Rev* 1992;44:479-602.

38 Mukoyama M, Nakao K, Hosoda K, et al. Brain natriuretic peptide as a novel cardiac hormone in humans – evidence for an exquisite dual natriuretic peptide system, atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide. *J Clin Invest* 1991;87:1402-1412.

39 Yandle TG, Richards AM, Gilbert A, et al. Assay of brain natriuretic peptide (BNP) in human plasma: evidence for high molecular weight BNP as a major plasma component in heart failure. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:832-838.

40 Ishizaka Y, Yamamoto Y, Tanaka M, et al. Molecular forms of human brain natriuretic peptide (BNP) in plasma of patients on hemodialysis (HD). *Clin Nephrol* 1995;43:237-242.

41 Togashi K, Fujita S, Kurosawa T, et al. Circulating forms of B-type natriuretic peptide after acute myocardial infarction. *Clin Chem* 1993;39:550-551.

42 Hino J, Tateyama H, Minamino N, et al. Isolation and identification of human brain natriuretic peptides in cardiac atrium. *Biochem Biophys Res Commun* 1990;167:693-700.

43 Tawaragi Y, Fuchimura K, Tanaka S, et al. Gene and precursor structures of human c-type natriuretic peptide. *Biochem Biophys Res Commun* 1991;175:645-651.

44 Yandle TG. Biochemistry of natriuretic peptides. *J Intern Med* 1994;235:561-576.

45 Lee YJ, Lin SR, Shin SJ, et al. Brain natriuretic peptide is synthesized in the human adrenal medulla and its Messenger ribonucleic acid expression along with that of atrial natriuretic peptide are enhanced in patients with primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:1476-1482.

46 Ogawa Y, Nakao K, Mukoyama M, et al. Natriuretic peptides as cardiac hormones in normotensive and spontaneously hypertensive rats. The ventricle is a major site of synthesis and secretion of brain natriuretic peptide. *Circ Res* 1991;69:491-500.

47 Tamura N, Ogawa Y, Yasoda A, et al. Two cardiac natriuretic peptide genes (atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide) are organized in tandem in the Mouse and human genomes. *J Mol Cell Cardiol* 1996;28:1811-1815.

48 Marttila M, Hautala N, Paradis P, et al. GATA4 mediates activation of the B-type natriuretic peptide gene expression in response to hemodynamic stress. *Endocrinology* 2001;142:4693-4700

49 He Q, LaPointe MC. Interleukin-1beta regulation of the human brain natriuretic peptide promoter involves Ras-, Rac-, and p38 kinasedependent pathways in cardiac myocytes. *Hypertension* 1999;33:283-289.

50 Colombo A, Hall P, Nakamura S, et al. Intracoronary stenting without anti coagulation accomplished with intravascular ultrasound guidance. *Circulation* 1995;91:1676-1681.

51 Tateyama H, Hino J, Minamino N, et al. Characterization of immunoreactive brain natriuretic peptide in human cardiac atrium. *Biochem Biophys Res Commun* 1990;166:1080-1087.

52 Hunt PJ, Espiner EA, Nicholls MG, et al. The role of the circulation in processing pro-brain natriuretic peptide (proBNP) to amino-terminal BNP and BNP-32. *Peptides* 1997;18:1475-1481.

53 Hunt P, Richards M, Nicholis T. Immunoreactive amino-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP): a new marker of cardiac impairment. *Clin. Endoc.* 1997;47:287-296.

54 Tateyama H, Hino J, Minamino N, et al. Concentrations and molecular forms of human brain natriuretic peptide in plasma. *Biochem Biophys Res Commun* 1992;185:760-767.

55 Yandle TG, Richards AM, Gilbert A, et al. Assay of brain natriuretic peptide (BNP) in human plasma: evidence for high molecular weight BNP as a major plasma component in heart failure. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:832-838.

56 Ando K, Hirata Y, Emori T, et al. Circulating forms of human atrial natriuretic peptide in patients with congestive heart failure. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70:1603-1607.

57 Suga S, Nakao K, Hosoda K, et al. Receptor selectivity of natriuretic peptide family, atrial natriuretic peptide, brain natriuretic peptide, and C-type natriuretic peptide. *Endocrinology* 1992;130:229-239.

58 Maack T, Okolicany J, Koh GY, et al. Functional properties of atrial natriuretic factor receptors. *Seminars in Nephrology* 1993;13:50-60.

59 Hunt PJ, Espiner EA, Nicholls MG, et al. Differing biological effects of equimolar atrial and brain natriuretic peptide infusions in normal man. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3871-3876.

60 Florkowski CM, Richards AM, Espiner EA, Yandle TG, Sybertz E, Frampton CM. Low-dose brain natriuretic peptide infusion in normal men and the influence of endopeptidase inhibition. *Clin Sci* 1997;92:255-260.

61 İzole Diyastolik Disfonksi-yonda NT-proBNP Kenan İltümür, Aziz Karabulut, Nizamettin Toprak *Dicle Tıp Dergisi*, 2005 Cilt:32, Sayı: 4, (165-171).

62 Espiner EA. Physiology of natriuretic peptides. *J Intern Med* 1994;235:527-541.

63 Zeidel ML. Hormonal regulation of inner medullary collecting duct sodium transport. *Am J Physiol* 1993;265:159-173.

64 Mair J, Friedl W, Thomas S, Puschendorf B. Natriuretic peptides in assessment of left-ventricular dysfunction. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 1999; 230: 132-142.

65 Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J, Weyman A. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation* 1978; 58: 1072-1083.

66 Importance of imaging method over imaging modality in noninvasive determination of left ventricular volumes and ejection fraction: assessment by two – and three-dimensional echocardiography and magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2000 Feb;35(2):477-84.

67 Michael Weber, Roman Arnold, Matthias Rau, Albrecht Elsaesser, Roland Brandt, Veselin Mitrovic, and Christian Hamm. Relation of N-terminal pro B-type

natriuretic peptide to progression of aortic valve disease. *Eurheartj* 2005 26, 1023-1030

68 Michael Weber, Roman Arnold, Matthias Rau, Roland Brandt, Alexander Berkovitsch, Veselin Mitrovic and Christian Hamm. Relation of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide to severity of valvular aortic stenosis. *Am J Cardiol*. 2004 Sep 15;94(6):740-5.

69 Gerber IL, Stewart RAH, French JK, et al. Associations between plasma natriuretic peptide levels, symptoms, and left ventricular function in patients with chronic aortic regurgitation. *Am J Cardiol* 2003;92:755–8.

70 Sutton TM, Stewart RAH, Gerber IL, et al. Plasma natriuretic peptide levels increase with symptoms and severity of mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:2280–7.

71 J. A. Wagner, S. Störk, F. Weidemann, J. Strotmann, C. Fiedel, G. Ertl and W. Voelker. Natriuretic peptides and myocardial oxygen supply-to-demand ratio in patients with aortic stenosis. *European Journal of Clinical Investigation* (2007) 37, 463–471

72 Wei Qi, Per Mathisen, John Kjekshus, Svein Simonsen, Reidar Bjørnerheim, Knut Endresen and Christian Hall. Natriuretic peptides in patients with aortic stenosis. *Am Heart J* 2001;142:725-32.

73 Vedat Davutoglu, Ahmet Celik, Mehmet Aksoy, Yusuf Sezen, Serdar Soydinc, Nurullah Gunay. Plasma NT-proBNP is a potential marker of disease severity and correlates with symptoms in patients with chronic rheumatic valve disease. *Eur J Heart Fail*. 2005 Jun;7(4):532-6.

74 Alev Arat-Ozkan, Ayşem Kaya, Zerrin Yiğit, Huriye Balcı, Barış Ökçün, Nuran Yazıcıoğlu, Serdar Küçükoğlu. Serum N-Terminal pro-BNP Levels Correlate with

Symptoms and Echocardiographic Findings in Patients with Mitral Stenosis. *Echocardiography*, Volume 22, July 2005.

75 Rahal Yusoff, Nigel Clayton, Brian Keevil, Julie Morris, Simon Ray. Utility of Plasma N-Terminal Brain Natriuretic Peptide as a Marker of Functional Capacity in Patients With Chronic Severe Mitral Regurgitation. *Am J Cardiol* 2006;97:1498–1501

76 Ittumur K, Karabulut A, Yokus B, Yavuzkir M, Taskesen T, Toprak N. N-terminal proBNP plasma levels correlate with severity of mitral stenosis. *J Heart Valve Dis.* 2005 Nov;14(6):735-41.

HASTA BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU ÖRNEĞİ

Bu Araştırmanın Amacı

Kronik romatizmal kalp kapak hastalığı gelişmekte olan ülkelerde hala önemli bir sağlık problemi olarak gözlenmektedir. Valvüler kalp hastalığı olan bireylerde cerrahi ya da perkutan girişimin zamanlamasını daha doğru olarak tespit etmek. Hastaların post operatif dönemdeki klinik durumlarını tespit etmede ve tedavilerinin yönlendirilmesinde yardımcı olması beklenmektedir.

Çalışma İşlemleri

Transtorasik ekokardiyografi, ekg, rutin hemogram, biyokimya ve NT-proBNP bakılacaktır. Ancak kan alma işlemi rutinde yapılması zorunlu diğer tetkikler için kan alınması işlemi ile birleştirileceği için hastaya ek bir girişim yapılmayacaktır.

Çalışmaya Katılmanın Getirebileceği Olası Riskler

Çalışmaya katılmak hasta için ek bir risk teşkil etmemektedir.

Karşılaşılabileceğim Rahatsızlıklar

Damardan kan alınması esnasında yaşanabilecek, ağrı, morarma ya da tansiyon düşmesi, fenalık hissi gibi olası muhtemel durumlar dışında yapılacak ekokardiyografi ve kan testlerinde hasta için klinik tehlike oluşturabilecek bir durum söz konusu değildir. Ancak kan alma işlemi bu hastalardan yapılması zorunlu diğer tetkikler için kan alınması işlemi ile birleştirileceği için hastaya ek bir girişim yapılmamaktadır. EKG yani kalp grafisi çekilmesi hastaya herhangi bir yan etkisi olmayan bir işlemdir.

Gebelik ve Doğum Kontrolü

Gebeler çalışmaya dahil edilmeyecektir.

Çalışmaya Katılmanın Getirebileceği Faydalar

Hastalar bu çalışmaya katılmakla kalbinizle ilgili ayrıntılı bilgi edinmenin yanı sıra diyabet, kolesterol yüksekliği, böbrek fonksiyonları değerlendirilecektir.

Gönüllü Katılım

Bu araştırmaya katılma kararımı tamamen gönüllü olarak veriyorum. Bu çalışmaya katılmayı reddedebileceğim veya katıldıktan sonra istediğim zaman, bu tedavi kurumunda göreceğim bakım ve tedaviler etkilenmeksizin ve hiçbir sorumluluk almadan ayrılabilirim bilincindeyim. Çalışmadan her hangi bir zamanda ayrılırsam, ayrılma nedenlerimi, ayrılışımın sonuçlarını ve izleyen dönemde alacağım tedavileri doktorumla tartışacağım.

Soru ve Problemler İçin Başvurulacak Kişiler

Dr. Ferhat Özyurtlu

Kardiyoloji AD

05333880012

Yrd.Doç.Dr.Özgür Bayturan

Kardiyoloji AD

05323371106

Hasta Kayıtlarımın Gizliliği

Hastalığımla ilgili bilgiler gizli kabul edilecektir. Doktorum, ekibi ve destekleyici firmanın temsilcileri dosyamı inceleyebilirler. Bazı bilgiler T.C. Sağlık Bakanlığı veya başka idari merciler tarafından yerinde veya belgelerin ulaştırılması yoluyla incelenebilir. Her kim olursa, bu bilgileri kişisel kabul edecek ve gizliliğini koruyacaklardır. Yazılı iznim olmadan, benimle ilgili tıbbi bilgiler başka kimse tarafından görülemez ve açıklanamaz. Eğer bu çalışmanın sonuçları yayınlanırsa, benden sadece isimsiz olarak bahsedilecektir.

Çalışmadan Ayrılmamı Gerektirecek Durumlar

Çalışmadan ayrılmamı gerektirecek herhangi bir durum bulunmamaktadır.

Yeni Bilgiler Çalışmadaki Rolümü Nasıl Etkileyebilir

Çalışma sürerken ortaya çıkmış olan bütün yeni bilgiler bana derhal iletilecektir.

Bu Çalışma Nedeniyle Yan Etkilere veya Rahatsızlıklara Maruz Kalırsam

Bu çalışmada ilaç kullanılmamaktadır. Benim, doktorumun ve bu araştırmanın destekleyicisi olan kişi / kurumun protokol gereklerini tam olarak uygulaması durumunda doktorum tarafından “kesin” ya da “kuvvetle muhtemel” olarak ilaca bağlı olduğu belirlenen yan etkiler ve rahatsızlıklar ortaya çıkarsa bu yan etkiler ile ilgili tedavi masraflarım resmi ya da özel sağlık sigortası kapsamında olup olmamama bakılmaksızın destekleyici kişi / kurum tarafından karşılanacaktır.

Çalışmaya Katılma Onayı

Yukarıdaki bilgileri doktorumla ayrıntılı olarak tartıştım ve kendisi tedavim hakkındaki bütün sorularımı cevapladı. Bu bilgilendirilmiş olur belgesini okudum ve anladım. Bu araştırmaya katılmayı kabul ediyorum ve bu onay belgesini kendi hür irademle imzalıyorum. Bu onay, ilgili hiçbir kanun ve yönetmeliği geçersiz kılmaz. Doktorum saklamam için bu belgenin bir kopyasını çalışma sırasında dikkat edeceğim noktaları da içerecek şekilde bana teslim etmiştir.

Hastanın adresi :

Hastanın telefonu :

Hastanın Adı Soyadı :

İmzası

Tarih

Vasinin Adı Soyadı :

İmzası

Tarih

Vasinin adresi ve telefonu :

Rıza alam işlemine başından

Sonuna kadar tamklık eden

Kuruluş görevlisinin Adı Soyadı Görevi

İmzası

Tarih

Açıklamaları yapan araştırmacının Adı Soyadı

İmzası

Tarih