

T.C.
TEKİRDAĞ NAMIK KEMAL
ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

Tez Yöneticisi
Dr. Özgür KIZILCA

MİTRAL KAPAK PROLAPSUSLU ÇOCUKLARDA
ELEKTROKARDİYOĞRAFI BULGULARININ VE
24 SAAT RİTİM HOLTERDE KALP HIZI
DEĞİŞKENLİĞİ BULGULARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Ezgi TANBUROĞLU ÇELİKER

TEKİRDAĞ 2023

TEŞEKKÜR

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları uzmanlık eğitimim ve tez hazırlığım süresince bilgisi ve tecrübeleriyle bana yol gösteren Dr. Öğr. Üyesi Özgür KIZILCA hocam başta olmak üzere, sevgili hocalarım Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Nedim SAMANCI, Prof. Dr. Mustafa Metin DONMA, Prof. Dr. Burçin NALBANTOĞLU, Doç. Dr. Ayşin NALBANTOĞLU, Dr. Öğr. Üyesi Gürkan GÜRBÜZ, Dr. Öğr. Üyesi Sinan TÜFEKÇİ, Dr. Öğr. Üyesi Nurşen CİĞERCİ GÜNAYDIN, her zaman sevgileri ve destekleriyle yanımda olan annem ve babama, sevgili kardeşime, birlikte çalışmaktan ve zaman geçirmekten keyif aldığım asistan arkadaşlarıma ve özellikle her zaman yanımda olan eşim Ecz. Göksel ÇELİKER'e sonsuz teşekkürlerimle...

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
TABLO LİSTESİ.....	iv
ŞEKİL LİSTESİ	v
SİMGE VE KISALTMALAR.....	vi
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER	3
TANIM VE TARİHÇE.....	3
MİTRAL KAPAK ANATOMİSİ.....	3
MİTRAL KAPAK FİZYOLOJİSİ.....	4
MİTRAL KAPAK HİSTOLOJİSİ.....	4
SINIFLANDIRMA.....	5
ETİYOPATOGENEZ VE GENETİK	6
EPİDEMİYOLOJİ	8
KLİNİK BELİRTİLER.....	8
KLİNİK BULGULAR.....	10
TANI VE TANIDA KULLANILAN GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ.....	13
Ekokardiyografi.....	13
Elektrokardiyografi	15
Ambulatuvar Elektrokardiyografi (Holter)	16
DOĞAL SEYİR VE KOMPLİKASYONLAR.....	16
Mitral Yetersizlik	17
İnfektif Endokardit	18
Serebrovasküler Olaylar	18
Aritmi	19
Ani Kardiyak Ölüm.....	19
KALP HIZI DEĞİŞKENLİĞİ	20
Tanım	20
Kalp Hızı Değişkenliğinin Ölçümü.....	21
GEREÇ VE YÖNTEMLER	24
BULGULAR	29
TARTIŞMA.....	38

SONUÇLAR.....	43
ÖZET	45
SUMMARY	47
KAYNAKÇA.....	49
EKLER	63



TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Kalp hızı değişkenliği parametreleri.....	27
Tablo 2. Hasta ve kontrol grubunun sosyo-demografik ve kan basıncı özellikleri.....	30
Tablo 3. Hasta ve kontrol grubunun ekokardiyografi özellikleri.....	31
Tablo 4. Hasta ve kontrol grubunun kalp hızı değişkenliği sempatik parametrelerinin karşılaştırılması	32
Tablo 5. Hasta ve kontrol grubunun kalp hızı değişkenliği parasempatik parametrelerinin karşılaştırılması.....	33
Tablo 6. Ekokardiyografi ile mitral yetmezlik jet akım uzunluğu	33
Tablo 7. Kontrol grubunun ve hasta grubunun mitral yetmezlik derecelerine göre kalp hızı değişkenliği sempatik parametrelerinin değerlendirilmesi.....	35
Tablo 8. Kontrol grubunun ve hasta grubunun mitral yetmezlik derecelerine göre kalp hızı değişkenliği parasempatik parametrelerinin değerlendirilmesi.....	36
Tablo 9. Hasta ve kontrol grubunun elektrokardiyogram bulguları	37

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Ekokardiyografik olarak MKP tipleri.....	30
Şekil 2. Mitral kapak prolapsuslu hastaların mitral yetmezlik derecesine göre sınıflandırılması	34



SİMGE VE KISALTMALAR

ACE: Anjiyotensin dönüştürücü enzim
AF: Atrial fibrilasyon
AT-1: Anjiotensin-II dönüştürücü enzim reseptörü-1
AEV: Atrial erken vuru
AKÖ: Ani kardiyak ölüm
cm: Santimetre
cm² : Santimetrekare
dk: Dakika
DKB: Diyastolik kan basıncı
EDS: Ehler-Danlos sendromu
EHS: Eklem hiper mobilite sendromu
EF: Ejeksiyon fraksiyonu
EKG: Elektrokardiyografi
EKO: Ekokardiyografi
ESV: Sol ventrikül sistol sonu hacmi
FED: Fibroelastik eksiklik
kg: Kilogram
KF: Kısılma fraksiyonu
LVDD: Sol ventrikül diyastol sonu çapı
LVPWD: Sol ventrikül arka duvar diyastol sonu kalınlığı
LVSD: Sol ventrikül sistol sonu genişliği
m² : Metrekare
MASS: MVP, aort dilatasyonu, iskelet anomalileri, stria
MI: Miyokard enfarktüsü
mg: Miligram
ml: Mililitre
mm: Milimetre
mmHg: Milimetre civa

MKP: Mitral kapak prolapsusu
MY: Mitral yetersizlik
PR: P dalga bitişinden QRS kompleksi başlangıcına kadar geçen süre
QRS: Q dalga başlangıcından S dalga bitimine kadar geçen süre
QT: Q dalga başlangıcından T dalga sonuna kadar geçen süre
QTc: Kalp hızına göre düzeltilmiş QT aralığı
SKB: Sistolik kan basıncı
SVE: Supraventriküler erken vuru
SVO: Serebrovasküler olay
SVT: Supraventriküler taşikardi
TGF- β : Transforming growth faktör- beta
TNS-1: Tensin 1
TEE: Transözofagial ekokardiyografi
TTE: Transtorasik ekokardiyografi
TY: Triküspit yetersizliği
VEV: Ventriküler ekstra vuru
VF: Ventriküler fibrilasyon
VKİ: Vücut kitle indeksi
VT: Ventriküler taşikardi

GİRİŞ VE AMAÇ

Mitral kapak prolapsusu (MKP), mitral kapak yaprakçıklarından birinin veya her ikisinin sol ventrikül kasılması sırasında sol atrium içine doğru çökmesi olarak tanımlanır. MKP ilk kez 1966 yılında Barlow tarafından kanıtlanmış olup; Reid sendromu, floppy mitral kapak sendromu, Barlow sendromu olarak çeşitli şekillerde adlandırılmıştır.

MKP'nin gerçek sıklığı bilinmiyor olmakla birlikte genç erişkin ve çocuklarda kullanılan farklı tanısal ölçüt ve metodlara bağlı olarak sıklığı %0,3-21 arasında değiştiği görülmüştür. Son yıllarda yapılan çalışmalarda MKP'nin çocukluk çağındaki güncel sıklığının %2-5 arasında değişkenlik gösterdiği saptanmıştır. Genel popülasyonda ise sıklığın %3-8 arasında olduğu, MKP' nin 15 yaş üzerindeki sıklığının %10 üzerinde olduğu görülmüştür ve yaş ile birlikte sıklığının arttığı belirtilmiştir. Çalışmalarda MKP'nin kız/erkek oranının 2:1 olduğu belirtilse de bazı çalışmalarda MKP ve cinsiyet arasında ilişki olmadığı görülmüştür.

Mitral kalp prolapsusu yalnızca mitral kapakçıkların etkilendiği primer MKP ve papiller kas işlev bozukluğu, miyokard infarktüsü, iskemi gibi diğer hastalıklara bağlı gelişerek sekonder MKP olarak sınıflandırılabilir. Ehler Danlos sendromu, Stickler sendromu, Marfan sendromu gibi birçok kalıtsal bağ doku hastalığı ile birlikte MKP görülme sıklığı artmış olup MKP'li olguların üçte birinde doğuştan bir kalp defekti bulunur.

Kardiyak oskültasyonda tek başına duyulan midsistolik klik ve/veya geç sistolik üfürüm MKP'de önemli bulgular olmakla birlikte her olguda duyulmaması nedeniyle en önemli tanı yöntemi ekokardiyografidir.

Mitral kapak prolapsuslu hastaların elektrokardiyografi kayıtları genellikle normaldir. En sık görülen EKG patolojisi anormal kalp kasılması sonucu bozulmuş repolarizasyon nedeniyle oluşan inferior derivasyonlardaki (DII-DIII ve aVF) T dalga negatifleşmesi ve ST-T değişiklikleridir. MKP'li hastalarda daha az sıklıkla belirgin U dalgaları, sivri T dalgaları ve QTc'de uzama görülebilir ve QT mesafesinde uzamanın ventriküler aritmilerle ilişkili olduğu saptanmıştır. QT dispersiyonu ise elektrokardiyogram kayıtlarındaki, en kısa ve en uzun QT mesafesi arasındaki fark olarak tanımlanır ve ritim bozuklukları açısından prediktif bir değer olarak kabul edilir. Yapılan bazı çalışmalarda MKP'li hastalarda QT dispersiyonun anlamlı derecede artmış olduğu görülmüştür. Presenkop, senkop, çarpıntı EKG'de QTc uzaması varlığında ciddi disritmilerin saptanmasında rutin EKG'den daha duyarlı olduğundan 24 saatlik holter EKG görüntülemesi önerilmektedir.

Primer mitral kapak prolapsuslu olguların çoğu yakınmasız ve iyi seyirlidir, ancak öykülerinde göğüs ağrısı, çarpıntı, aritmi, senkop olabilir. Hastaların bir kısmında mitral yetersizlik, sistemik emboli, infektif endokardit, ortostatik hipotansiyon, kronik kalp yetmezliğine veya ventriküler aritmilere bağlı ani ölüm görülebilir.

Kalp hızı değişkenliği incelemesi yöntemi ise kalbin otonom işlevlerini değerlendirmede kullanılır ve 24 saatlik ritim holterde ölçülür. Artmış sempatik aktivite ve azalmış vagal tonusun KHD'nin azalmasına neden olduğu ve bu azalmanın ventriküler aritmilerle ilişkili olduğu öne sürülmüştür. KHD'nin azalması ile ani kardiyak ölüm riskinin arttığı görülmüştür. Bu nedenle KHD kardiyak ölüm riski taşıyan hastaları belirlemede önemli bir araçtır.

Primer mitral kapak prolapsuslu olguların çoğu yakınmasız ve iyi seyirlidir, ancak öykülerinde göğüs ağrısı, çarpıntı, aritmi, senkop olabilir. Hastaların bir kısmında mitral yetersizlik, sistemik emboli, infektif endokardit, ortostatik hipotansiyon, kronik kalp yetmezliğine veya ventriküler aritmilere bağlı ani ölüm görülebilir.

Bu çalışmada Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Çocuk Kardiyoloji polikliniğinden takipli MKP tanısı alan hastaların retrospektif olarak incelenmesi ve başvuru yakınmaları, kardiyak fizik muayene bulguları, elektrokardiyografi (ekg) bulguları, ekokardiyografi (eko) bulguları ve 24 saatlik ritim holter bulguları ile ventriküler aritmi sıklığının ve kalp hızı değişkenliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

TANIM VE TARİHÇE

Mitral kapak prolapsusu (MKP), mitral kapağın fibromiksomatöz değişikliklerinin bir sonucu olarak, mitral kapak yaprakçıklarından birinin veya her ikisinin sol ventrikül kasılması sırasında sol atrium içine doğru çökmesi olarak tanımlanır (1,2).

Reid tarafından 19. yüzyıl sonlarına doğru midsistolik klik ve geç sistolik üfürüm gibi klinik bulguların mitral kapak ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (3). Barlow tarafından ise midsistolik klik ve geç sistolik üfürümün mitral kapak ile ilişkisi fonokardiyografik ve anjiyografik incelemelerle doğrulanmıştır ve 1966 yılında ilk defa mitral kapak prolapsusu terimi kullanılmıştır (4).

Mitral kapak prolapsusu tarih boyunca literatürlerde Reid sendromu, Barlow sendromu, floppy mitral kapak sendromu, billowing (dalga) mitral kapak sendromu, sistolik klik-üfürüm sendromu, redundant (bol) kapak sendromu ve miksomatöz kapak sendromu gibi çeşitli isimler ile anılmış olsa da tüm bu adlandırılmaların yerine sıklıkla mitral kapak prolapsusu terimi kullanılmaktadır (5).

MİTRAL KAPAK ANATOMİSİ

Mitral kapak sol ventrikül ile sol atrium arasında bulunan, atriumdan ventriküle kanın tek yönlü geçişini sağlayan bir kapaktır. Mitral annulus, leafletler, korda tendinealar ve papiller kaslar olmak üzere dört bileşeni vardır (6).

Mitral kapağın 2 kapakçığı bulunur (anterior ve posterior kapakçıklar). Kapakçıkların birbirlerine komşu oldukları bölgeler ‘komisür’ adı verilir. İki komisür üzerinde bir eyer şeklinde duran ve mitral kapağın atrium ventrikül sınırındaki tutunma yerine ‘anulus’ denir. Anterior kapakçık anulus çevresinin 1/3 yüzeyine, posterior kapakçık ise 2/3 çevresine tutunur, ancak anterior kapakçık dil şeklinde olup toplam alanın 2/3’ ünü oluşturur. Her iki kapakçık serbest yüzeyleri korda tendinealar ile sol ventrikül miyokard uzantısı olan papiller kaslara tutunur (6).

MİTRAL KAPAK FİZYOLOJİSİ

Mitral kapağın etkin bir şekilde açılıp kapanabilmesi, ventrikül aktivitesine bağlıdır. Sol ventrikül sistolü sırasında, mitral kapağın ventrikül içindeki papiller kasları da kasılır ve korda tendinealar gerilir. Mitral kapak, papiller kaslar ve korda tendinealar tarafından ventrikül içine çekilerek kapanır. Sol ventrikül kasılmasıyla, mitral anulus eş zamanlı olarak büzülür ve kapak alanını daraltır. Sadece oluşan basınç farkı ile değil, kasılmaya aktif olarak da katılarak mitral kapak kapanır ve sol ventrikülde yükselen basınç, aort kapağını açarak aort içine kanın akışına olanak sağlar. Sol ventrikülün diyastol fazında mitral kapağın papiller kasları da gevşer, mitral anulus da gevşeyerek kapağı açılmaya hazır hale getirir. Sol atrium, bu dönem içinde akciğerlerden gelen kanla dolmuştur, sol atrium içindeki basınç sol ventrikülün gevşeme fazındaki basıncını geçtiği zaman mitral kapak açılır ve sol ventriküle kan geçer. Basınç farkıyla sol ventriküle dolan kan, ventriküllerin diyastol fazının sonunda sol atriumun sistolüyle hızla ventrikül içine dolar, tam o esnada atriumlarda gevşeme, ventriküllerde kasılma başlar ve mitral kapak kapanır. Papiller kaslardaki kontraksiyon ve korda tendineaların güçlü fibröz yapısı, kapakçık prolapsusunun önlenmesine yardımcı olur. Böylece kanın sol atriuma geçişi büyük ölçüde engellenir (7,8).

MİTRAL KAPAK HİSTOLOJİSİ

Kalp içten dışarı doğru endokardium, miyokardium ve epikardium denilen üç tabakadan oluşmuştur. Kalbin kapak yaprakçıkları ise endokardium tabakasından oluşmuştur. Mitral kapak dokusu ise ventrikül yüzeyinde ventrikülaris, orta bölümünde spongiosa ve atrial yüzde fibrosa tabakası olmak üzere üç katmandan oluşmuştur (9). Mitral kapak yaprakçıklarının en

temel yapısı kollajen liflerle ile dolu yoğun bağ dokusudur ve kapak yaprakçıklarının her 3 katmanında da tip 1, tip 3 ve tip 5 kollajen yapısı bulunmaktadır. Fibrosa katmanı yaprakçıkların merkezi katmanı olup yoğun kollajen lifler ve az sayıda elastik lif içermektedir. Spongiosa katmanı ise proteoglikan ve glikozaminoglikan granüllerin olduğu mukoid bir yapıdır ve fibroblast, miyofibroblast ve kardiyak kas hücreleri genellikle bu katmanda bulunur. Spingiosa katmanında elastik lif içeriği de mevcuttur. Ventrikularis katmanı, korda tendineaların devamı olup ince bir elastik lif tabakası içermektedir. Mitral kapak en dışta endotel hücreleri ile çevrilidir. Mitral kapağın diğer yapıları olan anulus fibrosus ve korda tendinealar elastik lifler ve kollajen demetlerden oluşmuştur (2,10).

SINIFLANDIRMA

Mitral kapak prolapsusunun çeşitli sınıflandırma şekilleri bulunmaktadır (11). Etiyolojik olarak ele alınırsa primer MKP ve sekonder MKP olarak sınıflandırılır. Primer MKP eşlik eden ek hastalık olmadan sadece mitral kapak yapısının tutulmasıdır. Sekonder MKP ise kapak yapısını etkileyen Marfan sendromu, Ehler Danlos sendromu, akut romatizmal ateş, MASS fenotipi (MKP, aort dilatasyonu, iskelet anomalileri, ciltte stria ve beraber görülen Marfan benzeri sendrom), psödoksantoma elastikum, osteogenezis imperfekta, kardiyomyopati ve enfektif endokardit gibi hastalıklarla birlikte görülür (12). MKP'lerin çoğunluğunu primer MKP oluşturur ve kendi içinde sporadik ve ailesel olarak ikiye ayrılır. Sporadik primer MKP mitral kapak yaprakçıklarının miksomatöz dejenerasyonu ile karakterizedir. Ailesel primer MKP ise ailesel geçiş gösterir (13).

Yaprakçıkların hareketi açısından ele alınırsa düzleşme (yaprakçıklardan birinin veya ikisinin sistolik kavuşma özelliğini kaybetmesi ve sol atrium içerisinde serbest bir şekilde kaba titreşimler göstermesi) ve prolabe (yaprakçıkların uç kısımlarının sol ventrikül içerisinde kalması) MKP olarak sınıflandırılır. Morfolojik olarak ele alınırsa yaprakçık kalınlıklarına göre klasik MKP ve klasik olmayan MKP olarak sınıflandırılır. Klasik MKP, bir veya her iki yaprakçıkta 5 mm ve üzerinde kalınlaşma olması olarak tarif edilir. Klasik olmayan MKP ise yaprakçıklarda kalınlaşma 5 mm'den az olması veya kalınlaşma olmamasıdır (11).

ETİYOPATOGENEZ VE GENETİK

Mitral kapak dokusu ise ventrikül yüzeyinde ventrikülaris, orta bölümünde spongiosa ve atrial yüzde fibrosa tabakası olmak üzere üç katmandan oluşmuştur (9). Spongiosa tabakasındaki mukopolisakkaritlerin birikimi kollajen yapısının bozulması ile karakterize miksomatöz değişikliklere sebep olmaktadır. Miksomatöz değişim korda tendinea yaprakçık veya anulus gibi mitral kapağın herhangi bölümlerinden birinde bağ dokuda gelişebilir. MKP'nin en karakteristik bulgusu yaprakçıklardaki spongiosa ve fibrosa katmanlarında glikozaminoglikan birikimi ve parçalanmış kollajen fragmanları görülmesidir (9,14,15). Primer miksomatöz değişikliğin kendine özgü bulgusu ise miksomatöz değişikliğin fibrosa tabakasında olmasıdır. Spongiosa katmanında da miksomatöz mateyal miktarında artış olabilir ancak bu yaşlanmaya, romatizmal hastalığa veya Marfan sendromuna bağlı da görülebilir (16). Glikozaminoglikanların yaprakçıklar üzerinde birikimi periferde doğru kubbeleşme yaratarak kapakçıklarda kalınlaşmalara, yüzeyde düzgün olmayan genişlemelere ve kapağın sol atrium içine bombeleşmesine neden olur. Kollajenin yapısını bozan mukopolisakkarit birikimi yaprakçıkların daha yumuşak ve gevşek bir hale gelmesine sebep olur (17). Yapılan bazı çalışmalarda posterior yaprakçığın anterior yaprakçığa göre MKP'ye neden olan değişikliklerden daha sık ve daha ciddi etkilendiğini göstermiştir (18). Histolojik yapıdaki benzer bozulmalar papiller kaslar ve korda tendinealarda da görülebilir ve miksomatöz korda tendinealar güçsüz ve gevşek yapıda kollajen içermesi nedeniyle korda tendinealarda uzayarak incelme ve kopmalar görülebilir (19).

Mitral kapak prolapsusunda görülen dejenerasyon üç alt grupta incelenebilir. Öncelikle miksomatöz dejenerasyonda; kapakçıkların uzaması, kalınlaşması mitral anulusun genişlemesi ve kapakçıkların atrium içine sarkması görülür. Mitral anulusda genişleme kapakçıklarda uzama ya da rüptür gelişmesine bağlı mitral yetmezlik görülebilir. Hastalar genellikle genç kadın ve asemptomatiktir (20). Miksomatöz MKP'de familial kümelenme olduğu da görülmüştür. Fibrosa ve spongiosa tabakasında miksomatöz dejenerasyon ana histolojik bulgudur. 2015 yılında Durst ve arkadaşları miksomatöz hastalığa hücre membranında etkili olan DCHS1 (11p15.4) gen mutasyonunun neden olduğunu göstermişlerdir. DHCS1 eksikliğinin mitral kapakta hücre migrasyonunu bozduğu ve mitral kapak yaprakçıklarının yapısal hasara uğrayarak MKP'ye zemin hazırladığı görülmüştür (21).

Fibroelastik doku kaybı (FED), yaşlanmaya bağlı görülen dejeneratif bir hastalıktır. Mitral kapaklar ince, normal uzunlukta ve mitral anulus miksomatöz dejenarasyona göre daha

hafif dilatedir. Histolojik olarak kollajen, elastin ve proteoglikan eksiklikleri gözlenir. Bu eksiklikler kordaların ve yaprakçıkların daha ince olmasına neden olur (22). Ancak FED’de yaprakçıkların kontraktıl fonksiyonu ve yapısı diğer türlere göre daha iyi korunmuştur. Genellikle tek yaprakçık tutulu olmakla birlikte posterior yaprakçık daha sık tutulur (20). 1998’de Xq28 kromozomunun haritalanmasıyla X’e bağlı görülen MKP bulunmuştur. Hastalarda filamin sentezinde sorumlu olan FLNA geninde bir mutasyon olduğu görülmüştür. FLNA mutasyonlu MKP ise kadın hastalarda daha hafif görülmekle birlikte erkek hastalarda klinik olarak daha ağır seyreder. FLNA mutasyonlu MKP’de polivalvüler tutulum görülmekte ve kapakçıklarda kalınlaşma ve uzama görülmektedir. Bu MKP tipinde de miksomatöz dejenerasyon görülmüştür (22,23,24).

Marfan sendromunun nedenleri araştırılırken fibrillin-1 proteinini kodlayan gendeki mutasyonların bulunması ile MKP gelişiminde TGF- β sinyal yolunun da etkili olduğu bulunmuştur. Fibrillin-1, bir büyüme faktörü olan TGF- β ’nın çalışmasını etkiler ve fibrillin-1 mutasyonu ve TGF- β ’nın aşırı aktivitesi daha uzun ve daha kalın yaprakçıklara yol açar (25,26). Yapılan bazı çalışmalarda anjiotensin-II dönüştürücü enzimin reseptörü-1 (AT-1)’in TGF- β ile etkileşerek yaprakçık dejenerasyonunda, kardiyovasküler otonomik modülasyonda ve MKP’li hastalarda düşük kan basıncı gibi otonomik disfonksiyonlarda rol oynadığı görülmüştür (27,28).

Ailesinde MKP görülen bireylerde MKP’ye yatkınlık olduğu bildirilmiştir.1989 yılında 45 MKP’li hasta ile birinci dereceden akrabası olan 179 sağlıklı birey araştırıldığında MKP sıklığının %30 olduğu görülmüştür (29). MKP’de 1999 yılında yapılan benzer bir çalışmada 16p11.2-p12.1 mutasyonu, 2003 yılında yapılan bir çalışmada 11p15.4 mutasyonu, 2005 yılında yapılan bir çalışmada ise 13q31.331.2 mutasyonu saptanmıştır ve ailesel geçiş ile birlikteliği belirtilmiştir. Bu çalışmalarda ortak kalıtım otozomal dominant kalıtım kabul edilmiştir (30,31,32).

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda LMCD-1 faktörünün ve fokal adhezyon protein tensin-1’i kodlayan TNS-1’in hücre çoğalması ve hücre göçü üzerindeki etkilerinin bozulması ile atrioventriküler kapak defektlerine neden olduğu görülmüştür. Bu proteinleri kodlayan 2q35, 17p133 ve 22q12 gen lokuslarının izole MKP ile ilişkili olduğu görülmüştür (33).

EPİDEMİYOLOJİ

Mitral kapak prolapsunun gerçek sıklığı yapılan çalışmalarda değişik yöntemler ve tanı kriterleri kullanıldığı için tam olarak bilinmemektedir (33,34). Ancak son yıllarda yapılan çalışmalarda MKP'nin çocukluk çağındaki güncel sıklığının %2-5 arasında değişkenlik gösterdiği saptanmıştır. Hickey ve Wilcken'in yapmış olduğu bir çalışmada MKP sıklığı 0-19 yaş aralığında %0,3, 20-29 yaş aralığında %2, 40-59 yaş aralığında %2,7, 60-79 yaş aralığında %2,3 olduğu görülmüştür (35). Ohara ve ark. yapmış olduğu başka bir çalışmada 4238 çocuk 4 ayrı yaş grubuna ayrılmış ve MKP sıklığı incelenmiştir. Yenidoğan döneminde MKP'ye rastlanmamış, 6-18 ay arası sıklık %0,25, 6-7 yaş arasında sıklık %2,1, 12-15 yaş arası sıklık %5,1 olduğu görülmüştür (36). Verilerin çoğunda ise kız çocuklarda erkek çocuklara göre daha sık olduğu ve ergenlik dönemine geldikçe sıklığının arttığını göstermektedir (37).

KLİNİK BELİRTİLER

Primer MKP'li hastalar genellikle asemptomatiktir. Klinik semptomlar belirsizdir ve semptomlarda yaş ile birlikte artış görülebilir. Hastalarda tanı çoğunlukla ailede MKP görülmesi ya da tesadüfen saptanan oskültasyon bulgusu nedeniyle çocuk kardiyoloji polikliniğine yönlendirme sonucu konulur. Ohara ve ark.'nın 108 MKP'li çocukta yaptığı bir çalışmada 83'ünün (%76,9) asemptomatik olduğu görülmüştür (36). Aynı şekilde Malcic ve ark.'nın yaptığı başka bir çalışmada 656 MKP tanılı çocuk değerlendirilmiş ve doğumdan 18 yaşına kadar geçen süreçte %71,8'inin klinik belirti göstermediği görülmüştür (38).

Çarpıntı, göğüs ağrısı, nefes darlığı, baş dönmesi, senkop, presenkop, panik atak ve egzersiz intoleransı gibi semptomlar da MKP ile ilişkilendirilmiştir. Bu semptomların kız çocuklarda daha sık olduğu görülmüştür. Ancak yapılan çalışmalarda MKP'ye özgü olmayan bu semptomlara sahip olan hastalarda MKP'li bireyler ve sağlıklı bireyler arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (39). Yapılan Framingham çalışmasında MKP bulunan ve bulunmayan gruplar arasında semptom sıklığı açısından fark gösterilmemiştir. Aynı şekilde Heidenreich ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada da klinik olarak MKP düşünülen 147 hasta taranmış ve bulunan MKP sıklığının toplumla aynı olduğu görülmüştür (40,41). MKP'li hastaların semptom sıklığı oldukça değişkendir. Yapılan çeşitli çalışmalardan Düren ve ark.'nın 300 MKP'li yetişkin hastada yaptığı çalışmada en sık görülen şikayet göğüs ağrısı olmuştur (42). Aynı şekilde Bisset ve ark.'nın 119 çocuk hasta ile yapılan çalışmasında %18'inin göğüs ağrısı şikayeti ile

başvurmuş olduğu ve en sık görülen semptomun göğüs ağrısı olduğu görülmüştür (43). Ancak yapılan bazı çalışmalarda da çarpıntı ve senkop sıklığının daha fazla olduğu görülmüştür (44).

Çarpıntı, şikayet ile başvuran ve tanı alan hastalardaki en sık semptomdur (45). Sıklıkla çarpıntıya atrial ve ventriküler erken atımlar neden olurlar. Çoğunlukla atriyoventiküler ileti anormallikleri de beraber görülür. Çarpıntı şikayeti ile başvuran hastaların EKG bulgularında atrial ve ventriküler erken vurular, supraventriküler ve ventriküler taşiaritmiler, sinüs nodu disfonksiyonuna bağlı bradiaritmi veya değişik derecelerde atriyoventriküler bloklar görülebilir (46). Çarpıntı sık rastlanan bir semptom olmasına rağmen, EKG ve 24 saatlik Holter monitorizasyon sonuçları semptom ile uyumlu bulunmamıştır. Hastaların sinüs taşikardisindeyken çarpıntı şikayetleri olup atrial ve ventriküler aritmi sırasında şikayetleri olmayabilir. Bu nedenle asemptomatik olarak değerlendirilen MKP hastalarının bir kısmında saptanamayan çarpıntı atakları olmuş olabileceği düşünülmektedir (47).

Sinüs ritmindeki MKP'li hastalarda çarpıntı şikayetinin nedeni tam olarak anlaşılmış değildir. Aritmilerin etiyojisi de pek çok faktöre bağlıdır. Papiller kas gerilmeleri kardiyak aritmi patogeneğinde önemli rol oynar ve korda tendinealar ile sol ventrikül myokardı arasındaki sürtünmeye bağlı lezyonların da ventriküler aritmi oluşmasına neden olduğu da düşünülmektedir. Supraventriküler taşikardilerin oluşmasına neden olan aksesuar yollar da MKP'li hastalarda gösterilmiştir. Otonomik disfonksiyonlar aritmilerin oluşumuna katkıda bulunabilir. Sempatik aktivitede artış olması supraventriküler ve ventriküler aritmilerin şiddetini arttırabilir. Vazovagal reaksiyonlar sinoatriyal ya da atriyoventriküler nod hastalığı olan ya da olmayan hastalarda bradiaritmilere neden olabilir. Bunların dışında elektrolit bozuklukları ve farmakolojik ajanlar da kardiyak aritmilere neden olabilir (47,48).

MKP'li hastalar göğüs ağrısını sol göğüs ön duvarında ve sternum altında keskin ve baticı bir tarzda hisseder. Ağrı yansıma veya yayılma göstermez. Göğüs ağrısına özellikle emosyonel stres neden olur ve solunum sıkıntısı, çarpıntı, baş dönmesi ve bayılma eşlik edebilir (49,50). Egzersiz esnasında ya da dinlenme sırasında ortaya çıkıp dakikalar veya saatler boyu devam edebileceği gibi anlık olarak da hissedilebilir (43). Nadiren de olsa anjina pectoris ile karışabilir fakat efor testinde bulgu vermez. MKP'li hastalarda göğüs ağrısının etiyojisi tam olarak bilinmemektedir. Mitral kapak yaprakçıklarının sarkması nedeniyle oluşan kordalardaki gerilim, sol ventrikül kitlesinde artış nedeniyle fazla kasılma ve subendokardiyal kanlanmanın bozulması göğüs ağrısının sebepleri olabileceği düşünülmektedir (51). Yapılan çalışmalarda

göğüs ağrısının nedeninin özofagus motilite bozukluğu ve psikojenik nedenler gibi kardiyak dışı nedenlerden kaynaklı olabileceği de görülmüştür (52,53).

Mitral kapak prolapsuslu hastaların nefes darlığı ve yorgunluk şikayetleri de sık görülmektedir. Ancak mitral yetersizliği veya myokard disfonksiyonu ile ilişkili değildir ve efor testinde de egzersiz intoleransı saptanmamaktadır (54).

Senkop ve presenkop MKP'li hastalarda sık görülen semptomlardan olmakla birlikte aritmilere sekonder gelişmiş olabileceği gibi hastaların kalp debisi, kalp hızı ve kan basıncı değişikliği ile ilişkili olduğu da düşünülmektedir. Bununla birlikte sempatik ve parasempatik değişiklikler, intravasküler volüm azalması, volüm azalmasına anormal renin-anjiyotensin-aldosteron cevabı, baroreseptörlerdeki anormallikler, atrial natriüretik peptit anormal salgılanması ortostatik hipotansiyona neden olarak baş dönmesi, presenkop ve senkop gibi semptomlara yol açar. Bu nedenlerle MKP'li hastalarda hiçbir yakınma olmamasına rağmen senkop ve presenkop görülme sıklığı artar (55). Yapılan bir çalışmada hiçbir yakınması olmayan 37 MKP'li çocuğa tilt-table testi yapılmış ve %29,7'sinde pozitif olarak sonuçlanmıştır (44).

Panik atak ve anksiyete benzeri nöropsikiyatrik şikayetler de MKP'li hastalarda görülebilir. Bu semptomlara otonom sinir sistemi disfonksiyonunun neden olduğu düşünülmektedir. Ancak disfonksiyon ve semptom arasındaki ilişki kesin olarak kanıtlanamamıştır (56).

KLİNİK BULGULAR

Astenik vücut yapısı, antero-posterior göğüs çapı darlığı, pektus ekskavatum, pektus karinatum, kifoza, skolyoz, düz tabanlık, düz sırt sendromu, uzun ekstremiteler ve yüksek damak gibi iskelet anomalileri MKP'li çocuklarda sık görülür (57). Yapılan bir çalışmada 33 pektus ekskavatum saptanan erişkin hastanın 6'sında MKP olduğu görülmüştür. Aynı çalışmada astenik yapıda olan göğüs antero-posterior çapı dar olan 34 hastadan 12'sinde MKP görüldü ve düz sırt sendromu, skolyoz gibi iskelet anomalileri MKP ile ilişkili bulundu (58). 1990 yılında Hindistan'da yapılan bir başka çalışmada pektus ekskavatumu olan 87 çocuğa ekokardiyografi yapılmış ve çocukların %23'ünde MKP saptanmıştır (59). MKP'li hastaların çoğunun aynı yaş ve cinsiyetteki çocuklara göre daha düşük ağırlığa sahip olduğu ve daha ince

ve uzun vücut yapısına sahip olduğu görülmüştür. Vücut kitle indeksi (VKİ) daha düşük, kulaç ölçümleri boylarından daha uzundur (57). Bağ doku hastalıklarının MKP'ye eşlik ettiği hastalarda ekstremitelerde uzunluk, araknodaktili, dolikostenomeli, yüksek damak ve eklemlerde hipermobilité gibi anomaliler görülebilir. Bulgular kız çocuklarında daha belirgindir ve ergenlik dönemindeki büyüme artışıyla kifoz ve skolyoz gibi iskelet anomalilerinin yaygınlığı artar (57,58).

Eklem hareket genişliğinin romatolojik bir hastalık ile ilişkili olmaksızın normalin üzerinde olması ile karakterize klinik duruma eklem hipermobilité sendromu (EHS) denir. Bu durum ilk defa Rotes ve Argany tarafından 1957 yılında tanımlanmış olup sonrasında 1989 yılında Beighton ve ark. tarafından ayrıntılı klinik çalışmalar yapılmıştır ve bir puanlama sistemi geliştirilmiştir (60,61). Ligament laksitesi EHS için ön koşuldur, sağlıklı çocuk ve erişkinlerde de görülmesine rağmen bağ doku hastalıklarında da oldukça sık görülmektedir. Eklem hipermobilitésinin toplumdaki prevalansı %10-15 arasındadır. Kadınlarda eklem hipermobilitesi erkeklerden daha sık görülmektedir (62).

Yapılan pek çok çalışmada EHS ve MKP'nin ortak patofizyolojik nedenlerle ortaya çıktığı gösterilmiş ve iki durumda kollajen bozukluklarına bağlanmıştır (62). Mishra ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada 58 EHS'si olan hasta ekokardiyografi ile değerlendirilmiş ve bu hastaların %10'unda MKP saptanmıştır (63). 2004 yılında Gulpek ve ark.'nın yaptığı bir başka çalışmada MKP tanısı almış 35 hastadan 20'sinde Beighton kriterlerine göre EHS saptanmış (64).

Fizik muayenede mid-sistolik klik ve geç sistolik üfürüm duyulması MKP'nin en yaygın oskültasyon bulgusudur. Sol ventrikül diyastol sonu hacminde değişiklikler olması ile klik ve üfürümün zamanında ve yoğunluğunda değişiklikler olması MKP'de en spesifik tanı kriteridir (33).

Birinci ve ikinci kalp sesleri normaldir. Oluşan klik sesinin, ventrikül sistolü sırasında mitral kapak yaprakçıklarının sol atrium içine bombeleşmesi ve kapağın ani gerilmesi nedeniyle oluştuğu düşünülmektedir (65). MKP'de duyulan klikler non-ejeksiyon klik sınıfına dahildir. Mid-sistolik klik, sistolik ejeksiyon kliğinden fonokardiyogramda kardiyak vurunun başlamasından sonra duyulması ile ayırt edilir. Klik en iyi hasta sol lateral pozisyonda yatarken apekte duyulur. Mid-sistolik klik her zaman MKP ile ilişkili olmayıp ebstein anomalisi, atrial miksoma, infektif endokardit, perikardit, aort yetmezliği, triküspid valv prolapsusu ve atrial

septal defekt gibi durumlarda da duyulabilir. Klik duyulan hastaların yarısında MKP bulunmasına rağmen, MKP'li hastaların %15'inden azında klik duyulabilmektedir (66).

Mid-sistolik kliği her zaman olmasa da bir üfürüm izleyebilir, apekte orta veya yüksek tonlu, ikinci kalp sesine yakın, sistolik kreşendo tipinde bir üfürümdür (67). MKP'de mitral kapak yaprakçıklarının prolapsusu nedeniyle daralmış bir bölgeden geçen kan akımı girdap oluşturarak üfürüm sesi duyulmasına neden olur. Üfürüm en iyi mitral odakta duyulur ve süresi mitral yetersizliğin şiddeti ile ilişkilidir. Geç sistolik üfürüm varsa mitral yetersizlik genellikle hafif olur. Üfürümün birinci kalp sesine yaklaşması mitral yetersizliğin arttığını gösterir. Mitral yetersizlik arttıkça üfürüm holosistolik olabilir ve klik sesi kaybolabilir. Yaşla birlikte oskültasyon bulguları daha belirgin hale gelmeye başlar. Ancak ekokardiyografi ile MKP tanısı almış bazı hastalar oskültasyon bulgusu vermeyebilir (68).

Oskültasyonun tanı koymadaki yeri ekokardiyografinin kullanılmaya başlanmasıyla sınırlı düzeyde kalmıştır. Yapılan bir çalışmada üfürüm ve klik sesi duyulan hastaların %80'inde ekokardiyografi ile MKP'ye rastlanmış ve başka bir çalışmada MKP tanısı almış hastalardan sadece %37'sinde üfürüm ve klik sesi birlikte duyulmuştur (36,41).

Mitral kapak prolapsuslu hastalarda üfürümün zamanlaması ve yoğunluğu hemodinamik değişikliklerle farklılık gösterebilir. Sol ventrikül hacminin azaldığı herhangi bir manevra ile kritik hacme sistolde daha çabuk ulaşılır ve kapak sistolde daha erken kapanır, klik veya üfürüm daha erken duyulur. Sol ventrikülün artyükünün azaldığı, venöz dönüşün düştüğü, kalp hızını ve kontraksiyonlarının arttığı zamanlarda prolapsus daha erken olur. Sol ventrikül hacminin azaldığı durumlara ayağa kalkmak, yatar pozisyonundan oturur pozisyona geçmek, valsava manevrası, inspirasyon ve amilnitrit kullanılması örnek gösterilebilir. Öte yandan sol ventrikül hacminin artması, myokard kontraksiyonun azalması, sol ventrikül artyükünün artması klik ve/veya üfürümü ikinci kap sesine yaklaştırır. Çömelme, oturma, bacakların kaldırılması, izometrik egzersizler, fenilefrin veya metoksamin alımı sol ventrikül artyükünü arttıran durumlara örnek verilebilir (69,70).

TANI VE TANIDA KULLANILAN GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

Ekokardiyografi

Ekokardiyografi (EKO), kalbin yapılarını ultrasonik ses dalgaları ile incelemeye olanak sağlayan görüntüleme yöntemidir. MKP tanısının koyulmasında, doğrulanmasında ve hastalığın seyrinde en duyarlı yöntemdir.

M-mod ekokardiyografi: M-mod EKO, seçilen bir hat boyunca proba yaklaşan ve uzaklaşan hareketlerin zaman ekseninde görüntülenmesidir. İlk kez Shah ve Gramiak tarafından 1970 yılında M-mod EKO kullanılarak MKP tanısı konulmuştur (71). M-mod EKO’da kalbin tek boyutlu görüntüsü elde edilir ve yüksek örnekleme hızı ile çok hızlı hareketler dahil görüntülenebilmesi, ölçülebilmesi ve kaydedilmesi sağlanır. Kardiyak döngülerin art arda kaydedilmesi sağlanır. M-mod EKO ile kalp duvar kalınlığı, triküspit, pulmoner, aort ve mitral kapak yaprakçıkları, aort çapı, sol ventrikül ve sol atrium ölçümleri ve incelenmesi ve perikardiyumun incelenmesi yapılabilir. Ayrıca M-mod EKO ile sol ventrikül boyutları, interventriküler septum diyastol sonu çapı (IVSD), sol ventrikül diyastol sonu çapı (LVDD), sol ventrikül arka duvar kalınlığı (LVPWD), ejeksiyon fraksiyonu (EF), kısalma fraksiyonu (FS), sol ventrikül sistol sonu (ESV) ve diyastol sonu hacmi (EDV) ölçümleri yapılabilir (72).

M-mod ekokardiyografik incelemede, mitral yaprakçıkların bir veya her kisinin sistol sırasında mitral anulusları birleştiren çizgiden ≥ 2 mm sol atriuma doğru yer değiştirmesi MKP için kesin tanı kriteri olarak kabul edilmiştir. Mitral anulusun >3 cm genişlemesi ve mitral yaprakçıkların ≥ 5 mm kalınlaşması MKP tanısı açısından yol gösterici olarak kullanılmakta ancak tanı kriteri olarak kullanılmamaktadır (73). Mitral yaprakçıkların kalınlığına göre değerlendirildiğinde ise; yaprakçık kalınlığı 5 mm ve üzerinde ise klasik MKP, kalınlık 5 mm ve altındaysa klasik olmayan MKP olarak adlandırılır (11). M-mod EKO’nun kalbin 3 boyutlu yapısını tam olarak görüntüleyememesi, prob pozisyonundan ve göğüs duvarı yapısında diğer ekokardiyografik incelemelere göre daha çok etkilenmesi nedeniyle yanlış pozitif ve negatif sonuçlar elde edilebilir. Zamanla M-mod EKO yerini 2-D EKO’ya bırakmıştır. Yapılan incelemelerde M-mod ve 2-D EKO’nun birlikte kullanımının MKP tanısında daha başarılı olduğu görülmüştür (57).

2-D ekokardiyografi: 2-D EKO MKP tanısında en önemli non-invazif yöntemdir. Tarihte ilk kez Kisslo ve ark. tarafından parasternal kesitler ile kullanılmıştır. Daha sonra

Morganroth ve ark. mitral anulus daha iyi görüntülenebildiğinden apikal kesitleri kullanmıştır. Günümüzde iki boyutlu EKO ile parasternal uzun eksen, parasternal kısa eksen ve apikal dört boşluk görüntülenebilmektedir (74,75). Parasternal uzun eksen kesitinde, mitral kapak yaprakçıklarından birinin veya her ikisinin sistol sırasında mitral anulus seviyesinden sol atriuma doğru en az 2 mm yer değiştirmesi; 2 mm ve üzerindeki çökmelerde mitral yetersizlik, sol atrium genişlemesi ve mitral yaprakçıkların kalınlaşması gibi komplikasyonların prevalansında anlamlı artışa neden olduğu için sınır değer olarak kabul edilmiştir (76). Yaprakçıklardaki miksomatöz değişiklikler EKO’da kalınlaşma olarak görülür ve yaprakçıklar 5 mm ve üzerinde ölçüldüğünde kalın olarak kabul edilir. Mitral anulus çapı sistolde mitral yaprakçıkların birleşme noktalarında 3 cm üzeri ölçüldüğünde mitral anulus genişlemesi düşünülür ve önemli derecede mitral yetersizliği de MKP’ye eşlik eder (77).

2-D EKO sadece MKP hakkında bilgi vermez; mitral yetersizlik ve yetersizliğin derecesi, sol atrium ve ventrikül genişlemelerinin varlığı, sol ventrikül sistol ve diyastol sonu ölçümleri, sol ventrikül duvar kalınlığı, aort incelemesi, korda tendinealar, EF ve FS ölçümleri ve valvüler vejetasyonların varlığını da inceleyebilir (78).

3-D ekokardiyografi: Karmaşık mitral kapak anatomisi bazen geleneksel iki boyutlu ekokardiyografi görüntülerini yetersiz kılmakta ve kalbin dinamik yapısını daha iyi gösteren üç boyutlu ekokardiyografiye ihtiyaç duyulmaktadır. Özellikle mitral yetersizlik tedavisi için geliştirilen perkütan girişimsel işlemlerdeki hızlı ilerleme nedeniyle mitral kapak yapısının üç boyutlu olarak değerlendirmek gittikçe daha da önemli hale gelmiştir. 3-D ekokardiyografi mitral kapağın ve özellikle mitral anulusun daha iyi görüntülenmesini sağlar. Mitral kapağın atmakta olan kalp içinde dinamik hareketini göstererek ameliyat esnasındakine benzer bir görüntü oluşturur. Bu durum perkütan girişimlerde başarı oranını arttırmaktadır (79).

3-D ekokardiyografi mitral yetersizlik bölgesini daha iyi göstererek; mitral yetersizlik hacmi, akım alanı, akım hızı ve eksantrik mitral yetersizliğin değerlendirilmesinde daha iyi sonuçlar elde edilmesini sağlar (80).

Doppler ekokardiyografi: Doppler ekokardiyografi MKP tanısı koymaktan ziyade MKP’ye bağlı mitral yetmezliğini değerlendirmede kullanılır. Özellikle 2-D EKO ile beraber kullanıldığında, kan akım hızını, intrakardiyak basınçların ölçülmesi, kapak darlık ve yetersizliklerinin ve hemodinaminin değerlendirilmesi için kullanılır. Doppler ekokardiyografide proba doğru yaklaşan akım kırmızı, uzaklaşan akım mavidir. Mitral

yetersizlik Doppler EKO'da sistolik akım sinyalinin uzaması olarak görülür. Mitral yetmezlik MKP'ye sekonder olduğunda ise akım genellikle orta ve geç sistolde görülür (81).

Doppler EKO'da MKP'nin sık komplikasyonlarından mitral yetersizliğin şiddeti sınıflandırılabilir. Mitral yetersizlik akımı, mitral kapağın hemen altında veya mitral kapaktan sol atriuma doğru 2 mm'den daha az olacak şekildeyse minimal veya hafif; sol atrium kavitesinin orta kısmındaysa orta, sol atrium kavitesinin ilerisindeyse şiddetli mitral yetmezlik olarak değerlendirilir (82).

Transözofageal ekokardiyografi: Tranözofageal ekokardiyografi (TEE), endoskopik bir probun yemek borusuna veya mideye yerleştirilmesi ile kardiyak yapıların ve büyük damarların incelenmesi esasına dayanan tanı ve monitorizasyon aracıdır. Transözofageal ekokardiyografi özellikle klinik durumu Transtorasik ekokardiyografiye (TTE) elverişsiz hastalarda kullanılır. Ancak toplam ekokardiyografik incelemelerin sadece %5-10 TEE olduğu görülmüştür (83). Transözofageal ekokardiyografinin MKP'li hastalarda mitral kapak yaprakçıklarını, kordaları, mitral yetersizliği ve vejetasyonları göstermede TTE'ye göre daha iyi olduğu görülmüştür. Yapılan çalışmalarda prolabe olan yaprakçıkların tespitinde TTE ve TEE arasında fark bulunmamışken, mitral yaprakçıkların, mitral yetersizliğin ve korda rüptürünün değerlendirilmesinde multiplan TEE'nin daha üstün olduğu görülmüştür (84).

Elektrokardiyografi

Kalpdeki sinirsel iletimi, kalbin yapısal ve fonksiyonel durumunu incelemek amacıyla kalbin sinirsel aktivitesinin kaydedilmesi yöntemine elektrokardiyografi (EKG), kaydedilen bulguların grafiğe dökülmüş haline ise elektrokardiyogram denir. EKG'nin tarihi 18. yüzyılda, kalbin elektrofizyolojisinin bilinmesi ile başlamış olup 1895 yılında Hollandalı fizyolog Willem Einthoven ilk EKG kaydını yapmıştır (17).

MKP'li hastaların EKG incelemeleri genellikle normaldir. Ancak MKP ile birlikte ST-T değişiklikleri, iletim bozuklukları ve aritmiler olduğu görülmüştür. En sık görülen EKG patolojisi inferior derivasyonlarda (DII-DIII ve aVF) T dalga negatifleşmesi ve ST depresyonudur. Benzer bulgular anterolateral derivasyonlarda da görülebilir (46). Kavey ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada MKP'li çocukların EKG incelemeleri yapılmış ve %31'inde ST-T değişikliği görülmüş (85). Yapılan başka bir çalışmada 42 MKP'li çocuğun EKG incelemesinde 12'sinin elektrokardiyografi kayıtlarında ST-T değişikliği görülmüş (86). Daha az sıklıkta EKG kayıtlarında U dalga belirginleşmesi, T dalga sivrileşmesi, iletim gecikmeleri

ve uzamış QTc görülebilir (87). Oluşan EKG değişikliklerinin papiller kaslar ve sol ventrikül miyokardındaki bozulmalar nedeniyle oluştuğu düşünülmektedir (88). MKP'li hastalarda aritmi sıklığının topluma göre artmış olduğu görülmüştür (119).

QRS kompleksinin başından T dalgası sonuna kadar olan mesafe QT aralığı olarak adlandırılır ve ventriküler depolarizasyon ve repolarizasyonu gösterir. QT dispersiyonu ise EKG derivasyonlarındaki en uzun ve en kısa QT mesafesi arasındaki farktır ve ritim bozuklukları açısından prediktif bir değer olarak kabul edilmektedir (89,90). Çetinkaya ve ark. yaptıkları bir çalışmada 37 MKP'li çocuk hasta ve 26 sağlıklı birey QT dispersiyonu açısından araştırılmış ve MKP'li çocuklarda QT dispersiyonun anlamlı derecede artmış olduğu bulunmuştur (91).

Ambulatuvar Elektrokardiyografi (Holter)

Sürekli ambulatuvar EKG monitorizasyon yöntemi 1950 yılında geliştirilmiştir. Bu yöntemin geliştirilmesi ile birlikte kardiyolojide distritimleri incelemede ilerlemeler kaydedilmiştir (92,93). Ambulatuvar EKG ile 24 saat ile 1 haftalık kayıtlar yapılabilir ve kayıt esnasında hastanın günlük hayatına devam etmesi doğru sonuç alınabilmesi açısından önemlidir. Hasta cihazı taşıdığı süre boyunca şikayetleri olduğu zamanları not etmelidir. Not edilen zamanlar hastanın şikayetleri ve EKG kayıtları arasında ilişkiyi saptamamızı sağlar (93).

Sadece EKG ile değerlendirme yapıldığında, hasta semptomsuz dönemde olması ve kaydın kısa süreli olması nedeniyle aritmiler saptanmayabilir (94,95). Hastalarda çarpıntı, senkop presenkop, EKG'de QTc uzaması ya da ciddi disritmilerin saptanması durumlarında ambulatuvar EKG kullanılması önerilmektedir (91).

Ambulatuvar EKG hastalarda kalp hızı değişkenliğinin incelenmesine de olanak sağlar. 24 saatlik Holter EKG incelemesinde kalp hızı değişkenliğinde azalma sempatik aktivitenin artmış olması vagal aktivitenin de azalmış olması anlamına gelir. Kalp hızı değişkenliğinin azalması ile MKP'li hastalarda ventriküler aritmi ve ani kardiyak ölüm arasında güçlü bir ilişki vardır (96).

DOĞAL SEYİR VE KOMPLİKASYONLAR

Çocuklarda primer MKP genellikle iyi seyirlidir ve hastalardaki sağkalım sağlıklı kişilerdekine benzer bulunmuştur (69). MKP'li hastalarda mortalitenin belirleyicisi mitral yetersizlik derecesi ve EF'dir. Semptomatik hastalarda sağ kalım asemptomatik hastalara göre

daha düşüktür. MKP’de birincil risk faktörü orta ve ileri derece mitral yetersizlik olması ve EF<%50 olmasıdır. İkincil risk faktörleri hafif derecede mitral yetersizlik, sol atrium boyutunun artması, flail yaprakçık, atrial fibrilasyon ve ileri yaştr (97).

Primer MKP’li hastalar genellikle asemptomatiktir ama mitral yetersizlik, infektif endokardit, tromboembolik olaylar, aritmiler, korda tendinea rüptürü, kalp yetersizliği, kardiyak ani ölüm gibi komplikasyonlar da görülebilir (36,47). Yapılan bazı erişkin hasta grubundaki çalışmalarda ileri yaş erkek cinsiyet ve holosistolik üfürüm varlığı komplikasyonların sıklığını arttırdığı görülmüştür (98). Yaprakçıkların kalınlaşması ve sol ventrikül boşluklarının büyümesi ise ciddi komplikasyonlarla ilişkilendirilmiştir. Ayrıca klasik MKP’li hastaların klasik olmayan MKP’li hastalara göre daha ileri derecede mitral yetersizliğinin olduğu bazı komplikasyonların daha çok görüldüğü saptanmıştır (99).

Mitral Yetersizlik

Mitral yetersizlik gelişmiş ülkelerde sık görülen bir kalp hastalığıdır ve genel popülasyonda %1-2 sıklıkla görülmektedir (36). Yapılan bir çalışmada MKP’li hastalarda mitral yetmezliğin, MKP’li olmayanlara göre daha sık olduğu görülmüştür (39). MKP’de en sık görülen komplikasyon mitral yetersizliktir. MKP’de miksomatöz dejenerasyon nedeniyle prolapsusun ilerlemesi ile mitral anulus genişler ve papiller kasların ve korda tendineaların yapısı bozulur. Bu değişiklikler yaprakçıkların düzgün bir şekilde birleşmesini engelleyerek mitral yetersizliğe neden olur (100).

MKP’li hastalarda mitral yetersizliğin prediktif risk faktörlerini göstermek amacıyla pek çok çalışma yapılmıştır ve bu çalışmalar farklılık göstermektedir. 82 semptomu olmayan MKP’li hastada yapılan bir çalışmada mitral anulus genişlemesi mitral yetersizliğin şiddetlenmesinin tek faktör olduğu görülmüştür (100). MKP’li 245 hastada yapılan başka bir çalışmada ise MKP derecesinin artması ile daha şiddetli mitral yetmezlik görüldüğü saptanmıştır (101). Bir başka çalışmada MKP posterior yaprakçıkta olanlarda orta ve şiddetli mitral yetersizlik görülme sıklığı anterior yaprakçıkta olanlara göre daha fazla olduğu görülmüştür (82,97). Nishimura ve ark.’nın yaptığı çalışmada kapakçıklarda kalınlaşmayı, sistolik üfürümün olmasını, erkek cinsiyeti ve sol ventrikülde büyümeyi mitral yetersizlikte risk faktörü olduğunu saptamışlardır (102).

MKP’li hastalarda duyulan mid-sistolik klik ve geç sistolik üfürüm genellikle mitral yetmezlikle ilişkilidir. Yapılan fizik muayenede duyulan geç sistolik üfürümün pansistolığe

dönüşmesi mitral yetersizlik şiddetinin arttığı anlamına gelir (103). Mitral yetersizlik ilerledikçe sol atrium ve sol ventrikül genişlemeye başlayarak atrial ve ventriküler aritmilerle birlikte sol ventrikül disfonksiyonuna neden olur ve konjestif kalp yetmezliği gelişir (15). Mitral yetersizlik şiddeti doppler ekokardiyografi ile ölçülür ve akım boyutunun yetersizlik ölçütü olduğu düşünülerek 2 mm'nin altındaki yetersizlik alanı hafif, 2-5 mm yetersizlik alanı orta, 5 mm'nin üzerinde yetersizlik alanı ise ileri mitral yetersizlik şiddetini gösterir (104). MKP ile ilişkili komplikasyonların görülmesinde mitral yetersizliğin şiddeti çok etkilidir ve yapılan çalışmalarda ilerleyici kapak disfonksiyonu, infektif endokardit ve ani ölüm gibi ciddi komplikasyonlar açısından risk artışına neden olduğu görülmüştür (42,102).

İnfektif Endokardit

İnfektif endokardit (İE) erişkinlerde çocuklara göre daha sık görülen ciddi bir hastalıktır. Pediatrik hastalarda tedavi imkanları gelişmesine rağmen mortalite %5-10 arasında değişmektedir (105).

MKP'de infektif endokardit risk faktörü olarak mitral yetmezlik varlığı, sistolik üfürüm duyulması, kapakçıkların kalınlaşması, erkek cinsiyetinde olmak ve 45 yaş üzerinde olmak gösterilmektedir (106,107). Mitral yetersizliğe bağlı turbulan akımın kalın kapak dokusunda hasara yol açarak bakteriyemiye ve sekonder vejetasyona neden olduğu düşünülmektedir. Katan ve arkadaşlarının yaptığı 896 MKP tanısı almış hasta 11 yıl boyunca izlenmiş ve İE riski normal popülasyona göre 8,1 kat arttığı görülmüştür ve mitral yetersizlik olmayan hiçbir hastada İE görülmemiş, mitral yetersizliğin şiddetinin artması ile İE riskinin arttığı görülmüştür (108). İE mortalite yüksekliği nedeniyle profilaksi önerilen bir hastalıktır. 2007 Amerikan Kalp Derneği/Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti infektif endokardit yönergesine göre mitral yetmezlik varlığında profilaksi önerilmektedir ancak 2015 yılında yayınlanan son yönergede MKP'de mitral yetmezlik varlığına bakılmaksızın profilaksi önerilmemektedir (109,110).

Serebrovasküler Olaylar

MKP'li genç erişkin hastalarda serebrovasküler olay (SVO) sıklığının genel popülasyona göre artmış olduğu görüldü (111). Görülen SVO ise kapak üzerinde trombosit ve fibrin agregatları ve anormal trombosit agregasyonu ve atrial fibrilasyon ile ilişkilidir (112). MKP'li 777 erişkinin 1989-1998 yılları arasında takip edildiği bir çalışmada SVO riskinin 2 katı olduğu ve ilerlemiş yaş, yaprak kalınlaşması, takiplerde atrial fibrilasyon gelişmesi, kardiyovasküler cerrahi öyküsünün olmasının riski arttırdığı görülmüştür (113).

MKP'li çocuklarda SVO riskini değerlendirmek için yapılan bir çalışmada 27 aynı aile üyesi değerlendirilmiş olup bu aileden 8 kişide MKP'ye rastlanmıştır. MKP'li 8 hastanın 4'ünde hayatlarının ilk 20 yılında toplamda 8 SVO'ya rastlanmıştır ve SVO geçiren hastalarda MKP dışında ek risk faktörü olmadığı görülmüştür. Ailenin MKP'ye rastlanmayan bireylerinde SVO görülmemiştir. Bu çalışma ile ailesel SVO gelişimi açısından MKP'nin bir risk faktörü olabileceği saptanmıştır (114).

Aritmi

Mitral kapak prolapsuslu hastalarda hemodinamik bozukluk olmasa da atrial erken vurular (AEV), supraventriküler taşikardi (SVT), atrial flutter, atrial fibrilasyon (AF), ventriküler taşikardi (VT) ve ventriküler fibrilasyon (VF) gibi aritmiler görülebilir. MKP'de, QT uzaması ve MY'nin yol açtığı hacim yüklenmesi sonucunda çok sayıda elektrofizyolojik anormallikler saptanmıştır (115). MY'si olan MKP'li hastalarda MY'si olmayanlara göre daha sık atrial ve ventriküler aritmiler görüldüğü bildirilmiştir (116).

MKP'li hastalarda elektriksel instabilitenin mitral kapak yaprakçıklarının prolapsusu nedeniyle oluşan sol ventrikül miyokard fibrozisi nedeniyle olduğu düşünülmektedir. Prolabe olan yaprakçık ile bitişindeki yapılar, papiller kaslar ve korda tendinealardaki gerilme ile endokardiyum uyarılmasına neden olarak ventriküler erken atımlara sebep olmaktadır (117). Ayrıca otonom işlev bozukluğu, iletim sistemi anormallikleri ve otonom sinir sistemi disfonksiyonu da aritmiye neden olduğu düşünülmektedir (118).

MKP'li 103 çocukta yapılan bir çalışmada ambulatuvar EKG'de %38'inde, koşu bandı egzersiz testinde ise %15'inde VEV görülmüştür. Ambulatuvar EKG'de aritmi saptanan 39 hastanın 24'ünde seyrek, 7'sinde uniform, 5'inde multiform, 3'ünde couplet VEV ve 2 hastada SVT saptanmıştır. Koşu egzersizi sonrası 4 hastada seyrek, 8 hastada uniform, 2 hastada multiform, 2 hastada couplet VEV ve 2 hastada SVT saptanmıştır (120). 2016 yılında yapılan başka bir çalışmada MKP tanılı 42 çocuk ve 32 sağlıklı çocuk karşılaştırılmış ve MKP tanılı çocuklarda QT uzamasının daha fazla olduğu görülmüştür. Çalışmada yapılan ambulatuvar EKG sonucunda ise MKP tanılı 42 hastanın 21'inde, sağlıklı olan 32 kontrolün 6'sında VEV olduğu görülmüştür (86).

Ani Kardiyak Ölüm

Ani kardiyak ölüm (AKÖ), ölü bulunmadan 24 saat önce stabil durumda bulunan bir bireyin, semptomlarının akut olarak başlamasından sonraki 1 saat içinde bilinç kaybı ile

başlayan altta yatan kardiyak bir nedeni olan doğal ölüm olarak tanımlanabilir. MKP'li hastalarda genellikle VF'ye sekonder gelişmektedir ve sıklığı %0,2-0,4 arasında değişmekte olup MKP'nin en ciddi komplikasyonudur (102,121). Bazı AKÖ vakalarında MKP'nin tek kardiyak patoloji olduğu görülmüştür (42,122).

Ani kardiyak ölüm açısından uzun QT sendromu, ailede ani ölüm öyküsü olması, VEV'ler, mitral yaprakçıktaki prolapsus ve kalınlaşmalar, uzayan SVT'ler ve MY risk faktörü olarak sayılabilir. Özellikle mitral yetmezliğe sekonder gelişen sol ventrikül disfonksiyonu olan MKP'li hastalarda ani ölüm riskinde artma saptanmıştır (116). AKÖ nedeni ile geriye dönük incelenen 650 hastadan 43'ünde MKP görülmüş, EKG bulguları olan 12 hastanın %83'ünde T dalga negatifleşmesi ve sağ dal bloğu görülmüştür. Ayrıca %70'inde ise kompleks ventriküler aritmiye rastlanmıştır (117).

KALP HIZI DEĞİŞKENLİĞİ

Tanım

Kalp hızı değişkenliği (KHD); otonom sinir sisteminin işlevinin pratik, tekrarlanabilir, dinamik ve güvenilir olarak değerlendirilmesini sağlayan noninvaziv bir yöntemdir (123). KHD istemsiz olarak çalışan otonom sinir sisteminin iki üyesi olan sempatik ve parasempatik sistemin etkileşimleri ile RR aralıklarındaki atımlar arasındaki farklılıklarını gösterir. Kalp hızı değişikliği kalbin fizyolojik ve çevresel uyaranlara (mental veya fiziksel strese, solunum, uyku, kalple ilgili veya kalp dışı hastalıklara ve farmakolojik veya invaziv tedaviye) verdiği cevap olarak ortaya çıkabilir (96,127).

Kalp hızı değişkenliği, sinüs nodunda parasempatik ve sempatik sistemin etkilerinin bir belirteci olup kalbin nöronal kontrolünün göstergesidir. Artmış sempatik sistem ve azalmış vagal tonusun otonom sinir sisteminde denge bozulmasına neden olduğu ve kardiyak ölüm riskini arttırdığı görülmüştür. Bu nedenle KHD kardiyak ölüm riski taşıyan hastaları belirlemede önemli bir araçtır. Miyokard enfarktından sonra ölüm riskini belirlemede KHD'nin önemli bir yeri vardır (124). Ayrıca çeşitli nörolojik bozukluklarda sempatik ve parasempatik sistemdeki bozukluğun saptanmasında ve hastalığın ilerleyişi hakkında bilgi verir (127,128,133).

Kalp Hızı Değişkenliğinin Ölçümü

Her 2 kalp atımı arasındaki mesafenin ölçümünde en sık kullanılan yöntem EKG'dir. KHD ölçümü ise genelde uzun süreli (en az 18 saat) Holter EKG ya da otonom sinir tonusunu etkileyebilecek herhangi bir uyarandan kaçınmak için kontrollü standart koşullar altında elde edilen kısa süreli (1-5 dakika) EKG kayıtları üzerinden sinoatriyal düğümden çıkan ardışık iki normal atım arasındaki süre temel alınarak hesaplanır. EKG'de sinoatriyal uyarı esas olarak P dalgaları ile gösterilir ancak kalp hızı değişkenliğinde saptanması daha kolay olan R dalgası kullanılır. R dalgaları kullanıldığı için hesaplama öncesi anormal vuruların (erken vuru vb) kayıtlardan temizlenmesi gerekmektedir (125). Holter monitorizasyonu ile alınan kayıtlar kullanılarak, normal-normal (NN) R intervalleri sayesinde KHD ölçümü yapılır (126).

Ölçülen parametrelerdeki sayısal düşük değerler kalp hızı değişkenliğinde azalma olduğunu gösterir. Sempatik tonus hakimiyeti ve parasempatik tonus bozukluğu azalmış KHD'ye sebep olur (125).

1996 yılında Avrupa Kardiyoloji Topluluğu (ESC) ve Kuzey Amerika Elektrofizyoloji Topluluğu (NAPSE) KHD ölçümü ve değerlendirilmesi kılavuzu oluşturdu ve zaman bağımlı ölçümler ve frekans bağımlı ölçümler olarak 2 ana yöntem belirledi (127). Zaman bağımlı ölçümler, kalp ritmindeki değişimin miktarını, frekans bağımlı ölçümler ise kalp hızının farklı frekanslarda oluşan periyodik dalgalanmalarını gösterir (124). Bu iki ölçüm arasında güçlü bir birliktelik vardır ve birbirinin tamamlayıcısı kabul edilir (124,128).

Zaman bağımlı ölçümler

Klinik uygulamalarımızda en yaygın olarak kullandığımız KHD değerlendirmesi zaman bağımlı ölçümlere dayanmaktadır. SDNN, SDANN, SDNN indeksi NN intervali kullanılarak yapılan basit ölçümlerdir. Etkileri diüurnal özellik gösterir (128). RMSSD, PNN50 ise NN intervalleri arasındaki farktan kaynaklanan ölçümlerdir, kısa sürelidir, parasempatik yoldan düzenlenen otonom sinir sistemi değişikliklerini yansıtır ve kalp hızı ve ilişkili etkenlerle ilişkisizdir (129).

SDNN: Saniyede ölçülen NN (normalden normale) sinüs tarafından başlatılan vuruş aralığının standart sapmasıdır. Bu değer KHD'yi oluşturan tüm etkenlerin değişimini yansıtır. Kısa süreli yapılmış kayıtlarda (5 dakikalık) yüksek frekanslı değişiklikleri, uzun süreli kayıtlarda (24 saatlik) düşük frekanslı değişiklikleri aydınlatır. SDNN değerinin karşılaştırılabilmesi için kullanılan kayıt sürelerinin eşit olması gereklidir. SDNN kaydın kalp

hızı değişkenliğini, sempatik ve parasempatik sistemin durumu hakkında bize bilgi verir (128). 24 saatlik uzun kayıtlar sempatik sistemin KHD'ye yaptığı etkiyi göstermede yardımcı olur. Yaşa göre saptanmış düşük SDNN değerleri morbidite ve mortaliteyi tahmin etmeye yardımcı olur (126).

SDANN: Bir tam gün boyunca kısa süreli (5 dakikalık) ortalama NN aralıklarının standart sapmasıdır (5). SDANN kısa süreli değişikliklerden etkilenmediği için atrial fibrilasyonda bile bilgi verebilir (128).

SDNN indeksi: Her beş dakikalık kayıtlarda tüm NN aralıklarının standart sapmalarının ortalamasıdır. Bu ölçüm sadece 5 dakikalık bir zamanda kalp hızı değişkenliğini etkileyen faktörlerden kaynaklanan değişkenliği tahmin eder. Bir tam günde yapılan kaydın 288 adet 5 dakikalık bölümlere ayrılıp, her bölümün bütün NN aralıklarının standart sapması hesaplanır. SDNNi, bu 288 değerin ortalamasıdır. SDNNi öncelikle KHD'nin üzerindeki otonom etkiyi ölçtüğü düşünülmektedir (130).

RMSSD: 24 saatlik kayıta ardışık NN aralıkları arasındaki farkların karelerinin ortalamasının kareköküdür. Kalp hızının atımdan atıma değişimini gösterir. Vagal kaynaklı değişimleri gösteren temel zaman alanı ölçüsüdür. HF (High Frequency) ile güçlü bir şekilde ilişkilidir (128).

NN50: Kayıt boyunca aralarında 50 msn'den fazla fark olan komşu NN aralığı sayısıdır (126).

PNN50: NN50 sayısının toplam NN aralığı sayısına oranıdır. RMSSD ve HF ile ilişkilidir (126).

Frekans bağımlı ölçümler

Kalp hızı değişkenliğinin incelenmesinde kullanılan bir diğer yöntem ise frekans bağımlı ölçümlerdir. RR intervalinin spektral analizi ile hesaplanarak, kalp hızı sinyallerini frekans ve yoğunluğuna göre ayırarak bir sonuç elde edilir (128). Frekans bağımlı ölçümlerde kısa süreli veya bir gün boyunca süren kayıtlar kullanılabilir. Kısa süreli kayıtlardan elde edilen (2-5 dk) spektral analizden elde edilen üç parametre vardır; VLF (çok düşük frekans), LF (düşük frekans) ve HF (yüksek frekans)'dır. HF artışının parasempatik aktiviteyi gösterdiği, LF artışının sempatik aktiviteyi gösterdiği bilinmektedir (129).

HF (Yüksek frekans): 0,15 ila 0,4 hertz aralığında olan güçtür ve 2,5 ile 7 sn arasında meydana gelen ritimlere denk geldiği görülür. HF bandı parasempatik veya vagal aktiviteyi yansıtmakla birlikte solunum frekans ve solunuma bağlı kalp hızı değişimi ile ilgilidir. Bu yüzden solunum bandı olarak da adlandırılır (126,131).

LF (Düşük frekans): 0,04 ila 0,15 hertz aralığında olan güçtür ve 7 ile 25 sn arasında meydana gelen ritimlere denk geldiği görülür. Baroresptörlerin kontrolü ile ilişkilidir. Kalp hızının sempatik düzenlemelerle değişiminin bir göstergesi olduğu ve ambulator EKG’de LF bandının sempatik aktiviteyi gösterdiği düşünülmektedir. LF/HF oranının ise sempatovagal dengeyi belirleyen bir parametre olduğu düşünülmektedir. LF/HF oranında artış sempatik aktivitenin artmış olduğunu, azalış ise kolinerjik stimülasyon olduğunu gösterir (126,131).

VLF (Çok düşük frekans): 0,0033 ila 0,04 hertz aralığında olan güçtür ve 25 ile 300 sn arasında meydana gelen ritimlere veya düzenlemelere denk gelir. VLF bandının tüm nedenlere bağlı mortalite ile LF ve HF bantlarından daha ilişkili olduğu görülmüştür. Düşük VLF gücünün aritmiyle ilgili ölüm ve post travmatik stres bozukluğu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (132).

ULF (Ultra düşük frekans gücü): 0,0033 hertz altındaki band aralığıdır. Sadece 24 saatlik veya daha uzun süreli kayıtlarda değerlendirilebilir. Sirkadyen ve nöroendokrin ritimleri yansıtır (128).

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Araştırma Şekli

Araştırma, Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Kardiyoloji polikliniği tarafından, Ocak 2022-Temmuz 2022 tarihleri arasında mitral kapak prolapsusu tanısı almış olan 7-17 yaş arası 50 hasta ve Çocuk Kardiyoloji polikliniğine üfürüm şikayeti ile başvuran kardiyak patoloji saptanmayan 30 sağlıklı çocuğun verilerinin retrospektif olarak değerlendirilmesiyle yapılmıştır. Araştırma kapsamındaki hastalar başvuru yakınmaları, kardiyak fizik muayene bulguları, elektrokardiyografi bulguları, ekokardiyografi bulguları ve 24 saatlik ritim holter bulgularına göre incelenmiştir.

Hasta Populasyonu

Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Kardiyoloji polikliniğine Ocak 2022-Temmuz 2022 tarih aralığında başvuran hastalar tarandı. 57 mitral kapak prolapsuslu hasta bulundu. Bu hastalardan 3 ü sekonder mitral kapak prolapsuslu olması (romatizmal MKP, Marfan sendromu, Ehler-Danlos sendromu, Down sendromu, mukopolisakkaridoz gibi) 4 hastanın 24 saatlik ritim holter çalışması olmaması nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Araştırmaya alınan 50 hastanın bilgileri Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Kardiyoloji polikliniği kayıtlarından ve dijital hastane bilgi sisteminden elde edilmiştir. Kontrol grubuna ise polikliniğimize üfürüm şikayeti ile başvurmuş herhangi bir kardiyak patolojiye rastlanmayan 30 sağlıklı birey dahil edilmiştir.

Hastaların ve kontrol grubunun yaş, cinsiyet, boy, kilo, aile öyküsü ve tıbbi öyküsü sorgulandı. Tanı anındaki ve başvuru anındaki göğüs ağrısı, çarpıntı, baş dönmesi, presenkop,

senkop, çabuk yorulma, nefes darlığı gibi yakınmalar sorgulanmıştır. Ek hastalık öyküsü, klik ve üfürüm varlığı, sistolik ve diyastolik tansiyonlar, nabız, göğüs-iskelet deformiteleri kayıt edildi. Hastaların dosyalarında bulunan EKG verileri, 24 saatlik ritim holter EKG incelenmesi değerlendirme notları kaydedilmiş ve EKO notları kaydedilmiştir.

Ekokardiyografik Ölçüler

Hastaların ekokardiyografik incelemeleri ACUSONSC2000, Siemens, German cihazı ile 4V1c probu kullanılarak yapılmıştır. İncelemeler M- mod, 2-D, renkli Doppler, pulsewave Doppler ve continous Doppler kesitleri ile yapılmıştır. Hastalar incelemeler sırasında sol omzu üzerine yatırılarak apikal dört boşluk, parasternal uzun eksen, parasternal kısa eksen ve sırtüstü yatırılarak suprasternal olarak bakılmıştır. İncelemelerde interventriküler septum diyastol kalınlığı (IVSD), sol ventrikül diyastol sonu çapı (LVDD), sol ventrikül sistol sonu çapı (LVSD) sol ventrikül diyastol arka duvar kalınlığı (LVPWD), sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF), kısalma fraksiyonu (FS) ve pulmoner arter sistolik basınç (PAPS) ölçümleri yapıldı ve kayıt edildi.

Parasternal uzun eksen kesitinde ekokardiyografik incelemede, mitral yaprakçıkların bir veya her ikisinin sistol sırasında mitral anulusları birleştiren çizgiden ≥ 2 mm, sol atriuma doğru yer değiştirmesi MKP için kesin tanı kriteri olarak kabul edilmiştir. Mitral ön yaprakçık kalınlığı 5 mm ve üzerinde ölçüldüğünde klasik MKP, kalınlık 5 mm altında ölçüldüğünde klasik olmayan MKP olarak değerlendirildi (73).

Mitral yetmezlik ciddiyeti ise vena kontrakta genişliği ölçülerek bakılmıştır. Vena kontrakta, yetersizlik jetinin mitral orifis seviyesindeki en dar kısmıdır. Ölçülen vena kontrakta genişliği $<0,3$ cm ise hafif mitral yetmezlik, $0,3$ cm ve $0,5$ cm arası hafif orta mitral yetmezlik, $0,5$ cm ile $0,7$ cm arası orta-ağır mitral yetmezlik, $\geq 0,7$ cm ise ağır mitral yetmezlik olarak sınıflandırılmıştır (149).

Elektrokardiyografik Ölçümler

Hastalarımızın EKG ölçümleri 12 derivasyonlu NIHON KOHDEN cardiofaxS ile aynı kişi tarafından, normal standartlarda (10mm/mV ampiltüd ve 25 mm/s hız) sakin bir ortamda sırt üstü yatar pozisyonda yapılmıştır. EKG'ler ritim, hız, T dalga tersleşmesi, ST-T değişikliği ve QT intervali, QT dispersiyonu açısından incelendi.

QT aralığı süresi: QRS bileşiğinin başlangıcından T dalgası sonuna kadar olan mesafeyi kapsar.

Düzeltilmiş QTc süresi: QT aralığının süresinin kalp hızına göre düzeltilmiş olarak hesaplanmasıdır. Bazett formülü kullanılarak hesaplandı. Formüle göre QT süresi ondan önce gelen R-R aralığına bölünür (150) (Düzeltilmiş QT= QT/ $\sqrt{RR}$).

QT dispersiyonu: 12 derivasyonlu EKG için 12 ortalaması alınmış QT mesafesinden en uzun ve en kısa QT mesafeleri belirlenerek aralarındaki fark QT dispersiyonu olarak kaydedildi.

Ambulatuvar Elektrokardiyografi Bulguları

Ambulatuvar EKG kayıtları hasta ve kontrol gruplarına normal günlük yaşantılarına devam ederken 24 saat boyunca üç kanallı (medilogFD12 plus, Schiller, Switzerland) ritim Holter monitörü ile ritim kayıtları yapıldı ve 24 saatlik kayıtların değerlendirilmesi yapılmıştır. Hastaların 24 saatlik Holter kayıtları incelendi ve kalp ritimleri değerlendirildi. Artefaktlar ve ektopik atımlar değerlendirmeye alınmadı. Kalp hızı değişkenliği açısından da; Normal NN arası mesafelerin standart sapması (SDNN), tüm kaydın beş dakikalık bölümlerinin tümünde NN aralıklarının ortalamalarının standart sapması (SDANN), her beş dakikalık kayıt bölümlerinin NN aralıklarının standart sapmasının ortalaması (SDNN indeksi), 24 saatlik kayıta ardışık NN aralıkları arasındaki farkların karelerinin ortalamasının karekökü (RMSSD), ardışık NN aralıklarının 50 msn'den farklı olanların yüzdesi (PNN50) hesaplanarak, zamana dayalı ölçümler saptandı ve kayıt altına alındı (Tablo 1).

Tablo.1 Kalp hızı değişkenliği parametreleri (128)

Zaman Bağımlı Analizler	
SDNN (ms)	Normal NN aralıklarının standart sapması
SDNNi (ms)	5 dakikalık kayıta bulunan NN aralıklarının standart sapmalarının ortalaması
SDANN (ms)	5 dakikalık kayıta bulunan ortalama NN aralıklarının standart sapması
RMSDD (ms)	Ardışık NN intervallerinin farklarının karelerinin ortalamasının kareköküdür ve özellikle vagal aktiviteyi gösterir
NN50	Kayıt boyunca aralarında 50 ms'n'den fazla fark olan komşu NN intervali sayısı
pNN50 (%)	NN50 sayısının toplam NN aralığı sayısına oranı
Frekans Bağımlı Analizler	
VLF (ms ²)	0.003-0.04 Hz aralığında güç spektrum bandıdır
LF (ms ²)	0.04-0.15 Hz aralığında olup sempatik ve parasempatik aktiviteyi gösterir fakat özellikle sempatik aktiviteyi yansıtır.
HF (ms ²)	0.15-0.4 Hz arasında bölgedir ve özellikle parasempatik faaliyeti gösterir.
LF/HF	Sempatik ve parasempatik sistem arasındaki etkileşimi gösterir.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel çözümler SPSS 22.0 paket programı kullanılarak yapılacaktır. Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan, en düşük, en yüksek frekans ve oran değerleri kullanılacaktır. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov Testi ile ölçülecektir. İki grup ortalaması arasındaki farklar ve grup içi değerler ‘Student’s two-sided t test’ ile analiz edilecektir. Kategorik değişkenlerin analizinde ki-kare testi kullanılacaktır. Sürekli değişkenler arası ilişki Pearson ve Spearman korelasyon analizi ile belirlenecektir. Analizler sonucunda $P < 0.05$ değeri anlamlı olarak kabul edilecektir.

Etik Kurul

Araştırmamızın konusu Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı akademik kurulunca 14.09.2022 tarih ve 13 nolu akademik kurul kararı ile onaylanmıştır.

Araştırmamızın konusu Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 27.09.2022 tarih ve 2022.174.09.21 protokol numarası ile onaylanmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya Ocak 2022-Temmuz 2022 tarihleri arasında Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Kardiyoloji Polikliniği'ne başvurarak kardiyolojik muayeneleri yapılmış ve primer mitral kapak prolapsusu tanısı olan ve yeni tanı almış 7-17 yaş arası 50 hasta çocuk dahil edilmiştir. Kontrol grubuna ise Çocuk Kardiyoloji polikliniğine üfürüm şikayeti ile başvuran kardiyak patoloji saptanmayan 7-17 yaş arası 30 sağlıklı çocuk dahil edilmiştir.

Hastalarımızın (n=50) 30'u (%60) kız, 20'si (%40) erkek, kontrol grubunun (n=30) ise 19'u (%63,3) kız, 11'i (%36,7) erkekti (p=0,81). Hasta grubunda yaş ortalaması $11,04 \pm 2,81$, kontrol grubunda ise $10,80 \pm 3,14$ idi (p=0.72). Hastaların ortalama vücut ağırlığı $36,75 \pm 10,30$ kg, kontrol grubunu ise $40,90 \pm 20,49$ kg saptandı (p=0.24). Hastaların ortalama boy uzunluğu $146,98 \pm 18,09$ cm, kontrollerin ise $140,07 \pm 24,66$ cm saptandı (p=0.16).

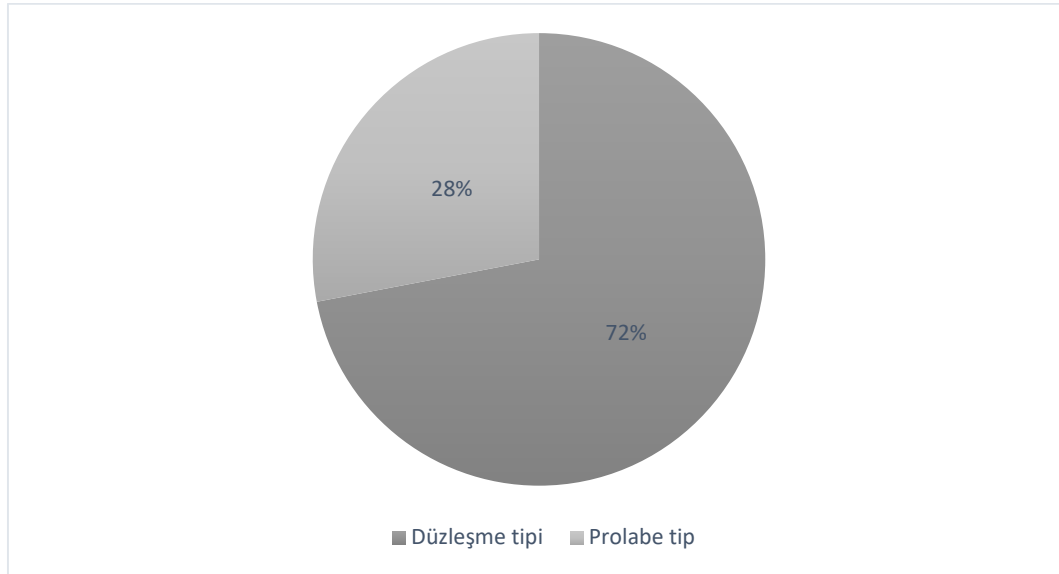
Grupların kan basıncı (KB) değerleri ortalama sistolik ve diyastolik kan basıncı değeri olarak belirtilmiştir. Hasta grubunun ortalama sistolik KB $112,84 \pm 8,43$ mmHg, kontrol grubunun ortalama sistolik KB $109,73 \pm 11,17$ mmHg'dir (p=0,16). Hasta grubunun ortalama diyastolik KB $67,44 \pm 5,11$ mmHg, kontrol grubunun ortalama diyastolik KB $69,57 \pm 5,84$ mmHg'dir (p=0,09).

Kontrol grubu ve hasta grubu arasında sosyo-demografik (cinsiyet, yaş, boy ve kilo) ve kan basıncı özellikleri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (Tablo 2).

Tablo 2. Hasta ve kontrol grubunun sosyo-demografik ve kan basıncı özellikleri

Gruplar	Hasta (n=50)	Kontrol (n=30)	P değeri
Cinsiyet(kız/erkek)	30/20	19/11	p=0,81
Yaş(yıl)	11,04±2,81	10,80±3,14	p=0,72
Kilo (kg)	36,75±10,30	40,90±20,49	p=0,24
Boy (cm)	146,98±18,09	140,07±24,66	p=0,16
Tansiyon sistol(mmHg)	112,84±8,43	109,73±11,17	p=0,16
Tansiyon diyastol(mmHg)	67,44±5,11	69,57±5,84	p=0,09
Değerler ortalama±standart sapma olarak ifade edildi. n: hasta sayısı			

Hasta grubunun ekokardiyografik özellikleri incelendiğinde 36 hastanın (%72) düzleşme tipi MKP, 14 hastanın (%28) ise prolabe tip MKP olduğu görülmüştür (Şekil 1).



Şekil 1. Ekokardiyografik olarak MKP tipleri

Hasta grubunda IVSD ortalaması $0,52\pm0,06$ cm, kontrol grubunun $0,051\pm0,08$ cm idi ($p=0,71$). Hasta grubunda LVDD ortalaması $4,19\pm0,54$ cm, kontrol grubunun ise $3,92\pm0,72$ cm idi ($p=0,06$). Hasta grubunda LVSD ortalaması $0,51\pm0,06$ cm, kontrol grubunda ise $0,51\pm0,08$ cm idi ($p=0,92$). Hasta grubunda LVPWD ortalaması $2,61\pm0,28$ cm, kontrol grubunun ise $2,47\pm0,38$ cm idi ($p=0,08$). Hasta grubunda EF ortalaması $67,38\pm3,10$, kontrol grubunda ise $67,34\pm2,92$ idi ($p=0,96$). Hasta grubunda FS ortalaması $36,10\pm1,91$, kontrol grubunda ise $36,66\pm2,11$ idi ($p=0,23$). Hasta grubunda PAPS ortalaması $28,90\pm1,39$ mmHg, kontrol grubunda ise $28,93\pm1,98$ mmHg idi ($p=0,94$).

Ekokardiyografi bulguları incelendiğinde hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (Tablo 3).

Tablo 3. Hasta ve kontrol grubunun ekokardiyografik özellikleri

	Hasta (n=50)	Kontrol (n=30)	P değeri
IVSD (cm)	$0,52\pm0,06$	$0,51\pm0,08$	0,71
LVDD (cm)	$4,19\pm0,54$	$3,92\pm0,72$	0,06
LVSD (cm)	$0,51\pm0,06$	$0,51\pm0,08$	0,92
LVPWD (cm)	$2,61\pm0,28$	$2,47\pm0,38$	0,08
EF (%)	$67,38\pm3,10$	$67,34\pm2,92$	0,96
FS (%)	$36,10\pm1,91$	$36,66\pm2,11$	0,23
PAPS (mmHg)	$28,90\pm1,39$	$28,93\pm1,98$	0,94
Değerler ortalama±standart sapma olarak ifade edildi. n: hasta sayısı			

Hasta grubunun ortalama kalp hızı $84,55 \pm 6,17$ atım/dk, kontrol grubunun ise $88,93 \pm 13,30$ atım/dk idi ($p=0,09$). Hasta grubun SDNN değeri $132,98 \pm 34,05$ milisaniye (ms), kontrol grubunun ise $135,00 \pm 52,63$ ms idi ($p=0,84$). Hasta grubunun SDANN değeri $91,11 \pm 21,65$ ms, kontrol grubunun $95,64 \pm 34,83$ ms idi ($p=0,49$). Hasta grubunun SDNN indeksi $86,91 \pm 29,06$ ms, kontrol grubunun $90,11 \pm 51,31$ ms idi.

Hasta grubunun ortalama kalp hızı ve SDNN, SDANN ve SDNN indeksi kontrol grubuna göre azalmış olduğu görülse de istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Tablo 4).

Tablo 4. Hasta ve kontrol grubunun kalp hızı değişkenliği sempatik parametrelerinin karşılaştırılması

	Hasta (n=50)	Kontrol (n=30)	P değeri
Ortalama kalp hızı (atım/dakika)	$84,55 \pm 6,17$	$88,93 \pm 13,30$	0,09
SDNN (ms)	$132,98 \pm 34,05$	$135,00 \pm 52,63$	0,84
SDANN (ms)	$91,11 \pm 21,65$	$95,64 \pm 34,83$	0,49
SDNNidx (ms)	$86,91 \pm 29,06$	$90,11 \pm 51,31$	0,73
Değerler ortalama±standart sapma olarak ifade edildi. n: hasta sayısı			

Hasta grubunun RMSSD değeri $78,45 \pm 36,48$ ms, kontrol grubunun $97,11 \pm 67,04$ ms idi ($p=0,12$). Hasta grubunun NN50 değeri ortalama $30318,98 \pm 14283,7$, kontrol grubunun ise ortalama $24474,25 \pm 15600,6$ olduğu görüldü ($p=0,10$). Hasta grubunun PNN50 değeri $25,87 \pm 12,24$ kontrol grubunun $21,65 \pm 15,43$ olduğu görüldü ($p=0,19$).

Hasta ve kontrol grubunun RMSSD, NN50 ve PNN50 değerleri kıyaslandığında hasta grubunun değerlerinin daha düşük olduğu görüldü ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Tablo 5).

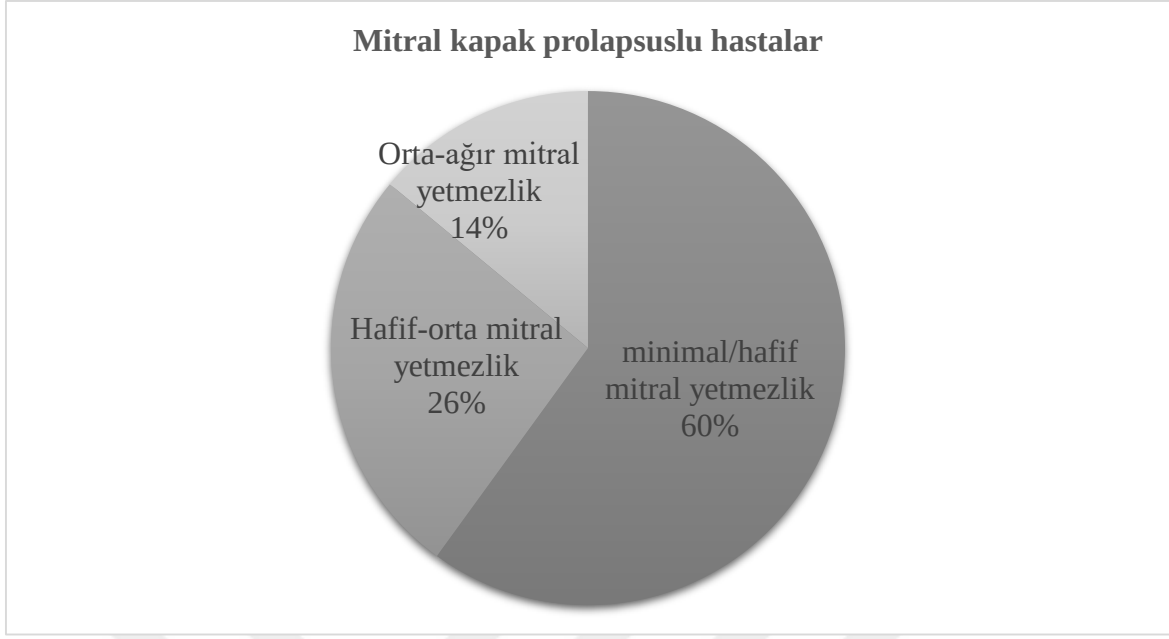
Tablo 5. Hasta ve kontrol grubunun kalp hızı değişkenliği parasempatik parametrelerinin karşılaştırılması

	Hasta (n=50)	Kontrol (n=30)	P değeri
RMSSD (ms)	78,45±36,48	97,11±67,04	0,12
NN50	30318,98±14283,7	24474±15600,6	0,10
PNN50 (%)	25,87±12,24	21,65±15,43	0,19
Değerler ortalama±standart sapma olarak ifade edildi. n: hasta sayısı			

Hasta grubunda 30 hastada hafif mitral yetmezlik (%60), 13 hastada hafif-orta mitral yetmezlik (%26), 7 hastada orta-ağır mitral yetmezlik (%14) olduğu görüldü. Hasta grubumuzda ağır mitral yetmezlikli hasta saptanmadı (şekil 2).

Tablo 6. Ekokardiyografi ile mitral yetmezlik jet akım uzunluğu

Apikal dört boşluk görüntü	19,32±7,75
Parasternal uzun eksen görüntü	21,44±8,33



Şekil 2. Mitral kapak prolapsuslu hastaların mitral yetmezlik derecesine göre sınıflandırılması

Kontrol grubunun ortalama kalp hızı $88,93 \pm 13,97$ atım/dakika, hasta grubundan minimal/hafif mitral yetmezliği olanların $84,59 \pm 6,785$ atım/ dakika, hafif-orta mitral yetmezliği olanların $83,38 \pm 5,895$ atım/dakika, orta-ağır mitral yetmezliği olanların $86,57 \pm 3,599$ atım/dakika olduğu görülmüştür ($p > 0,05$).

Kontrol grubunun SDNN değeri $135,00 \pm 52,67$ ms, hasta grubundan minimal/hafif mitral yetmezliği olanların $133,76 \pm 34,541$ ms, hafif-orta mitral yetmezliği olanların $137,62 \pm 39,540$ ms, orta-ağır mitral yetmezliği olanların $121,14 \pm 19,222$ ms olduğu görülmüştür ($p > 0,05$).

Kontrol grubunun SDANN değeri $95,64 \pm 34,826$ ms, hasta grubundan minimal/hafif mitral yetmezliği olanların $93,59 \pm 24,560$ ms, hafif-orta mitral yetmezliği olanların $87,00 \pm 15,453$ ms, orta-ağır mitral yetmezliği olanların $87,29 \pm 17,433$ ms olduğu görülmüştür ($p > 0,05$).

Kontrol grubunun SDNN indeksi $90,107 \pm 51,3119$ ms, hasta grubundan minimal/hafif mitral yetmezliği olanların $86,207 \pm 22,4935$ ms, hafif-orta mitral yetmezliği olanların $94,831 \pm 44,3476$ ms, orta-ağır mitral yetmezliği olanların $75,143 \pm 12,6284$ ms olduğu görülmüştür ($p > 0,05$).

Kontrol grubu ve hasta grubunun mitral yetmezlik derecesine göre ayrılmış gruplarındaki ortalama kalp atım hızı, SDNN, SDANN ve SDNN indeksi değerleri mitral yetmezlik derecesi arttıkça azalmış olduğu görülmüş olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 7).

Tablo 7. Kontrol grubunun ve hasta grubunun mitral yetmezlik derecelerine göre kalp hızı değişkenliği sempatik parametrelerinin değerlendirilmesi

	Kontrol (n=30)	Minimal/hafif MY(n:30)	Hafif-Orta MY (n=13)	Orta-Ağır MY(n=7)	P değeri
Ortalama kalp hızı (atım/dakika)	88,93±13,297	84,59±6,785	83,38±5,895	86,57±3,599	$p>0,05$
SDNN (ms)	135,00±52,627	133,76±34,541	137,62±39,540	121,14±19,22	$p>0,05$
SDANN (ms)	95,64±34,826	93,59±24,560	87,00±15,453	87,29±17,433	$p>0,05$
SDNNidx (ms)	90,107±51,311	86,207±22,493	94,831±44,347	75,143±12,62	$p>0,05$
Değerler ortalama±standart sapma olarak ifade edildi. n: hasta sayısı					

Kontrol grubunun RMSSD değeri 97,107±67,0447 ms, hasta grubundan minimal/hafif mitral yetmezliği olanların 85,069±42,8127 ms, hafif-orta mitral yetmezliği olanların 68,00±24,0165 ms, orta-ağır mitral yetmezliği olanların 70,429±20,3704 ms olduğu görülmüştür ($p>0,05$).

Kontrol grubunun NN50 değeri 24474,25±15600,673, hasta grubundan minimal/hafif mitral yetmezliği olanların 32677,03±14900,242, hafif-orta mitral yetmezliği olanların

29123,55±14544,578, orta-ağır mitral yetmezliği olanların 22428,43±8567,728 olduğu görülmüştür (p>0,05).

Kontrol grubunun PNN50 değeri 21,646±15,4281 ms, hasta grubundan minimal/hafif mitral yetmezliği olanların 26,755±12,1121 ms, hafif-orta mitral yetmezliği olanların 27,677±14,2209 ms, orta-ağır mitral yetmezliği olanların 18,814±6,3349 ms olduğu görülmüştür (p>0,05).

Kontrol grubu ve hasta grubunun mitral yetmezlik derecesine göre ayrılmış gruplarındaki RMSSD, NN50 ve PNN50 değerleri mitral yetmezlik derecesi arttıkça azalmış olduğu görülmüş olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0,05) (Tablo 8).

Tablo 8. Kontrol grubunun ve hasta grubunun mitral yetmezlik derecelerine göre kalp hızı değişkenliği parasempatik parametrelerinin değerlendirilmesi

	Kontrol (n=30)	Minimal/hafif MY(n:30)	Hafif-Orta MY (n=13)	Orta-Ağır MY(n=7)	P değeri
RMSSD (ms)	97,107±67,0447	85,069±42,8127	68,00±24,0165	70,429±20,3704	p>0,05
NN50	24474,25±15600,673	32677,03±14900,242	29123,55±14544,578	22428,43±8567,72	p>0,05
PNN50 (%)	21,646±15,4281	26,755±12,1121	27,677±14,220,9	18,814±6,3349	p>0,05
Değerler ortalama±standart sapma olarak ifade edildi. n: hasta sayısı					

Hasta grubumuzun PR mesafesi 0,12±0,02 ms, kontrol grubunun 0,12±0,02 ms olduğu görülmüştür (p=0,88).

Hasta grubumuzun QRS süresi 0,77±0,01 ms, kontrol grubunun 0,08±0,01 ms olduğu görülmüştür (p=0,56).

Hasta grubumuzun QT dispersiyonu $0,046\pm0,01$ ms, kontrol grubunun $0,042\pm0,01$ ms olduğu görülmüştür ($p=0,23$).

Hasta grubumuzun QTC dispersiyonu $0,051\pm0,02$ ms, kontrol grubunun $0,045\pm0,01$ ms olduğu görülmüştür ($p=0,15$).

Hasta ve kontrol gruplarımızın elektrokardiyogram bulguları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 9).

Tablo 9. Hasta ve kontrol grubunun elektrokardiyogram parametreleri

	Hasta (n=50)	Kontrol (n=30)	P değeri
PR mesafesi (ms)	$0,12\pm0,02$	$0,12\pm0,02$	0,88
QRS süresi (ms)	$0,77\pm0,01$	$0,08\pm0,01$	0,56
QT dispersiyonu (ms)	$0,046\pm0,01$	$0,042\pm0,01$	0,23
QTC dispersiyonu (ms)	$0,051\pm0,02$	$0,045\pm0,01$	0,15
Değerler ortalama±standart sapma olarak ifade edildi. n: hasta sayısı			

24 saatlik ritim holter incelemesinde 10 hastada nadir ventriküler ekta vuru ($<1\%$), 2 hastada hafif ventriküler ekstra vuru ($1-10$ arası), 4 hastada nadir atrial erken vuru ve 1 hastada 2. derece atrioventriküler blok saptandı.

TARTIŞMA

MKP, mitral kapak yaprakçıklarının birinin veya her ikisinin sol ventrikül kasılması sırasında sol atrium içine doğru çökmesi olarak tanımlanır (1,2). Çoğunlukla miksomatöz dejenerasyona sekonder olmakla birlikte mitral kapak yapısındaki bozukluklar, sendromlar ve bağ dokusu hastalıkları ile birlikte görülebilir (16,17). Toplumda sık görülür, genellikle asemptomatiktir ama çarpıntı, göğüs ağrısı, nefes darlığı, baş dönmesi, senkop, presenkop, panik atak ve egzersiz intoleransı gibi semptomlar da MKP ile ilişkilendirilmiştir. Ancak yapılan çalışmalarda bu semptomların görülme sıklığında sağlıklı bireylerle MKP'li bireyler arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (39).

Çocuklarda primer MKP çoğunlukla iyi seyirlidir ve sağ kalımın sağlıklı kişilerle benzer olduğu görülmüştür (69). Ancak bazı hastalarda mitral yetersizlik, infeksiyöz endokardit, tromboembolik olaylar, aritmiler, korda tendinea rüptürü, kalp yetersizliği, kardiyak ani ölüm gibi komplikasyonlar da görülebilir (36,47). MKP'li hastalarda mortalitenin belirleyicisi mitral yetersizlik ve EF'dir (97). Ani kardiyak ölüm ise, MKP'nin en ciddi komplikasyonudur ve sıklığı %0,2-0,4 arasında değişmektedir (102,121). Ani kardiyak ölüm için, uzun QT sendromu, ventiküler erken atımlar, uzayan supraventriküler taşikardiler ve mitral yetmezlik risk faktörü olarak sayılabilir (116). Ani kardiyak ölümün altında yatan en önemli nedenlerden biri de aritmilerdir. Yapılan çalışmalarda MKP'li hastalarda aritmi sıklığının artmış olduğu görülmüştür (86,120).

MKP'li 103 çocukta yapılan bir çalışmada ambulatuvar EKG'de %38'inde, koşu bandı egzersiz testinde ise %15'inde ventiküler erken atım görülmüştür. Ambulatuvar EKG'de aritmi

saptanan 39 hastanın 24'ünde seyrek, 7'sinde uniform, 5'inde multiform, 3'ünde couplet ventriküler erken atımlar ve 2 hastada supraventriküler taşikardi (SVT) saptanmıştır. Koşu egzersizi sonrası 4 hastada seyrek, 8 hastada uniform, 2 hastada multiform, 2 hastada couplet ventriküler atım ve 2 hastada supraventriküler taşikardi saptanmıştır (120). 2016 yılında İmamoğlu ve ark. tarafından yapılan başka bir çalışmada MKP tanılı 42 çocuk ve 32 sağlıklı çocuk karşılaştırılmış ve MKP tanılı çocuklarda QT uzamasının daha fazla olduğu görülmüştür. Çalışmada yapılan ambulatuar EKG sonucunda ise MKP tanılı 42 hastanın 21'inde, sağlıklı olan 32 kontrolün 6'sında ventriküler ekstra atım olduğu görülmüştür (86). Bizim çalışmamızda ise 50 MKP'li hastanın ambulatuar EKG kayıtlarında 10 hastada nadir ventriküler ekstra atım (<%1), 2 hastada hafif ventriküler ekstra atım (%1-10 arası), 4 hastada nadir atrial erken vuru ve 1 hastada 2. derece tip 2 atrioventriküler blok saptanmıştır.

MKP'li hastalarda literatürlerde bildirilen kız erkek oranı değişkenlik göstermektedir ancak çocuk hastalarda yapılan çalışmaların çoğunda kızlarda erkeklerden daha sık olduğu görülmüştür (39,41). İmamoğlu ve ark.'nın primer MKP'li çocuklarda yapmış olduğu çalışmada 42 hastanın 34'ü kız, 8'i erkek olduğu görülmüş, kız:erkek oranı 4,2:1 bulunmuştur (86). Babaoğlu ve ark.'nın 113 MKP'li çocuk ile yaptığı çalışmada kız:erkek oranı 1,9:1 saptanmıştır (37). Van der Ham ve ark.'nın 45 primer MKP'li çocukta yaptığı bir çalışmada 19'u erkek, 26'sı kız cinsiyette olduğu ve kız:erkek oranı 1,37:1 olarak saptanmış olup bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (134). Çalışmamızda MKP'li 50 hastada 30 kız, 20 erkek bulunmakta ve kız:erkek oranı 1,5:1'dir.

Literatüre göre MKP'li çocuklar çoğunlukla uzun, ince, astenik yapılı ve VKİ<15'tir. Yapılan çalışmalardan Freed ve ark.'nın 3491 kişilik kohort çalışmasında MKP'li hastalarda düşük VKİ gösterilmesi ve Devereux ve ark.'nın MKP'li erişkin hastalarda vücut ağırlığı ve kan basıncının daha düşük olduğunu göstermesi örnek olarak gösterilebilir (39,135). Van Der Ham ve ark.'nın 45 MKP'li çocuk ve sağlıklı kontroller arasında yaptığı çalışmada, hastaların daha düşük kiloda ve VKİ'de olduğu görülmüştür (134). Yaptığımız çalışmada MKP'li hastalarımızda kontrol grubumuza göre vücut ağırlığı ortalaması daha düşük, boy uzunluğu ortalaması daha yüksek bulunmuş olsa da yaş, boy, kilo ve sistolik-diyastolik tansiyon açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Sağın Saylam ve ark., 1996 yılında MKP'yi iki boyutlu ekokardiyografide morfolojik özelliklerine göre sınıflandırmak amacıyla 80 hastayı değerlendirmişlerdir ve sistolde mitral yaprakçıkların görünümüne göre en sık düzleşme tipi MKP görülmüştür. Düzleşme tipi

MKP'lerde daha çok semptom görüldüğü saptanmıştır (136). Yaptığımız çalışmada 50 MKP'li hastanın 36'sında (%72) düzleşme tipi, 14 (%28) hastada ise prolabe tipte MKP saptanmıştır.

MKP'li hastaların ekokardiyografik özellikleri değerlendirildiğinde IVSD, LVDD, LPWDD, LA ve Ao'nun MKP sonrası oluşan mitral yetmezlik şiddeti ile orantılı olarak artmış olması beklenmektedir. Babaoğlu ve ark.'nın yaptığı 76 MKP'li çocuk hasta ve kontrol grubunun kıyaslandığı bir çalışmada grupların ekokardiyografik parametreleri arasında hasta grubunda büyüme fark edilmiş olsa da istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. MKP'li 76 hastanın 48'inde mitral yetmezlik saptanmış olup semptomatik ve asemptomatik MKP grupları arasında ekokardiyografik ölçümlerde anlamlı bir fark bulunmamıştır (137). Türkyılmaz ve ark.'nın MKP olan ve olmayan skolyozlu çocuk hastaları ekokardiyografik olarak değerlendirdiği bir çalışmada LVSD, LVDD ve aort kökü çaplarının değerleri karşılaştırıldığında MKP'si olan skolyozlu hastalarda istatistiksel olarak anlamlı derecede bu değerlerin yüksek olduğu görülmüştür. EF ve FS arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (138). Sağın Saylam ve ark.'nın 80 MKP'li hastayı değerlendirdiği bir çalışmada, MKP'li hastaların ekokardiyografik incelemelerinde zamanla sol ventrikül diyastol sonu çapında artma olduğu ve sol atrium dilatasyonu görülmüştür (136). Erolu ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada mitral yetersizliği olmayan MKP'li çocuk hastalar ve sağlıklı kontrol grubu karşılaştırılmış olup MKP'li hastalarda sol atrium ve sol ventrikül genişliklerinin artmış olduğu istatistiksel olarak görülmüştür (139). Bizim yaptığımız çalışmada ise MKP'li hasta ve sağlıklı kontrol grubumuz arasında IVSD, LVDD, LVSD, LVPWD, EF, FS ve PAPS değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Kalp atım hızı değişkenliği (KHD), sinüs nodunda parasempatik ve sempatik sistemin etkilerinin bir belirteci olup kalbin nöronal kontrolünün göstergesidir. Artmış sempatik sistem ve azalmış vagal tonusun otonom sinir sisteminde denge bozulmasına neden olduğu ve kardiyak ölüm riskini arttırdığı görülmüştür. Bu nedenle KHD kardiyak ölüm riski taşıyan hastaları belirlemede önemli bir araçtır. Miyokard enfarktından sonra ölüm riskini belirlemede KHD'nin önemli bir yeri vardır (124). Yapılan birçok araştırmada miyokard infarktüsü, MKP, hipertansiyon, diyabet gibi pek çok hastalıkta KHD'nin azaldığı gösterilmiş olup, diyabetik nöropatide erken uyarıcı olduğu gösterilmiştir. KHD'nin sadece mortalite oranını göstermediği aynı zamanda hastalığın prognozu hakkında bilgi verebildiği görülmüştür (127,128,133).

Kalp hızı değişkenliğinin otonom sinir sistemi üzerindeki değişikliklerinin kardiyovasküler sisteme yanıtını göstermekte yol gösterici olması bizi MKP'li çocuklarda

KHD'nin değişimini araştırmaya yönlendirmiştir. Kalp hızı değişkenliği ölçümlerindeki azalma, azalmış vagal aktiviteyi ve artmış sempatik aktiviteyi gösterir (128). Primer MKP'li hastalarda sempatik aktivitenin arttığı ve vagal aktivitenin azaldığına dair çalışmalar mevcuttur (147).

MKP'li hastalarda KHD açısından yaptığımız literatür taramalarında çelişkili sonuçlara rastlanmıştır. Han ve ark.'nın 6-18 yaş arasında 67 MKP'li ocuk üzerinde yaptığı çalışmada, zamana ve frekansa dayanan kalp hızı değişkenliği göstergeleri MKP'li çocuklarda kontrol grubundan daha düşük olduğu görölmüştür. Ayrıca semptomatik ve asemptomatik hastalar arasında KHD'de azalma olmasına rağmen istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır (140). Gaffney ve ark.'nın yaptıkları erişkin kadın hastalardaki çalışmada MKP'li hastalarda otonomik disfonksiyon olduğunu ve azalmış parasempatik, artmış alfa ve normal beta adrenerjik tonus nedeniyle KHD'nin azaldığını göstermiştir (141). Erişkinlerde yapılmış bir başka çalışma olan Kochiadakis ve ark.'nın yaptığı çalışmada frekansa dayanan kalp hızı değişkenliği göstergeleri incelenmiş ve semptomatik MKP'li hastalarda sempatik aktivitenin arttığını ve KHD'nin azaldığı bildirilmiştir (142). Taçoy ve ark. ise semptomatik MKP'li erişkin hastalarda kontrol grubuna göre daha düşük zaman alanı değerleri olduğunu göstermiştir (143). Chesler ve ark. ile Lenders ve ark. yaptıkları çalışmada istirahat durumunda MKP'li hastalarda otonomik sistemde bir bozukluk olmadığını ve KHD anlamlı değişiklik olmadığını belirtmişlerdir (144,145). Ancak Hayono ve ark. yaptıkları çalışmada ise MKP'li hastalarda istirahat halinde iken KHD'nin azaldığını belirtmiştir (146).

Çalışmamızda kontrol hastaları ve MKP'li hastalar kıyaslandığında MKP'li hastalarda zamana bağlı kalp hızı değişkenliği parametrelerinde (SDNN, SDANN, SDNN indeksi, RMSSD ve PNN50) azalma görölmüş olsa da istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Çalışmamızın sonucunu destekleyecek şekilde Babaoğlu ve ark.'nın 76 MKP'li ve 54 sağlıklı çocukta yaptığı çalışmada MKP'li hastalar ve kontrol grup arasında zamana bağlı kalp hızı değişkenliği parametrelerinde (SDNN, SDANN, SDNN indeksi, RMSSD ve PNN50) anlamlı bir farklılık göstermediği görölmüştür (137). Aynı şekilde Gündüz ve ark.'nın MKP'li ve sağlıklı erişkinler üzerinde yaptığı çalışmada da zamana bağlı kalp hızı değişkenliği parametrelerinde (SDNN, SDANN, SDNN indeksi, RMSSD ve PNN50) anlamlı bir fark olmadığı görölmüştür (147).

Çalışmamızda MKP'li hastalar mitral yetmezlik derecelerine göre gruplara ayrılmış ve mitral yetmezliğin şiddeti attıkça zamana bağlı kalp hızı değişkenliği parametrelerinin (SDNN,

SDANN, SDNN indeksi, RMSSD ve PNN50) azaldığı ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermediği görülmüştür. Çalışmamızı destekleyecek şekilde Babaoğlu ark. tarafından yapılan çalışmada 76 MKP'li hastanın 48'inde MY tespit etmiş olup, MY varlığına veya yokluğuna göre KHD karşılaştırılmış ve iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (137). Aynı şekilde Gündüz ve ark.'nın MY olan ve olmayan erişkin MKP'li hasta gruplarında yaptığı çalışmada, zamana bağlı KHD parametrelerinin (SDNN, SDANN, SDNN indeksi, RMSSD ve PNN50) ölçümlerinde iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (147). Bu çalışmaların aksine Uzun ark.'nın erişkin hastalarda yaptıkları çalışmada MKP'li hastalar ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunmazken, MY'si olan MKP'li hastalarda zamana bağlı KHD parametrelerinin (SDNN, SDANN, RMSSD ve PNN50) azalmış olduğu belirtilmiştir (148).

Çalışmamızın sınırlılığı, tek merkezli bir çalışma olması, vaka sayısının az olması, ağır mitral yetmezlikli hastamızın olmaması ve holter cihazımızın yalnızca zaman alanlı parametreleri analiz etmesi olarak sayılabilir.

SONUÇLAR

Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Kardiyoloji Polikliniği'ne başvurarak kardiyolojik muayeneleri yapılmış ve primer mitral kapak prolapsusu tanısı olan ve yeni tanı almış 7-17 yaş arası 50 hasta çocuk dahil edilmiştir. Kontrol grubuna ise Çocuk Kardiyoloji polikliniğine üfürüm şikayeti ile başvuran kardiyak patoloji saptanmayan 7-17 yaş arası 30 sağlıklı çocuk dahil edilmiştir. Araştırma kapsamındaki hastalar başvuru yakınmaları, kardiyak fizik muayene bulguları, elektrokardiyografi bulguları, ekokardiyografi bulguları ve 24 saatlik ritim holter bulgularına göre ayrılarak incelenmiştir. MKP'li çocuklarda 24 saat ritim holterde kalp hızı değişkenliği bulgularının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmamızdan elde edilen sonuçlar aşağıdadır.

Hastalarımızın (n=50) 30'u (%60) kız, 20'si (%40) erkek, kontrol grubunun (n=30) ise 19'u (%63,3) kız, 11'i(%36,7) erkekti. Hasta grubunda yaş ortalaması $11,04 \pm 2,81$, kontrol grubunda ise $10,80 \pm 3,14$ idi.

MKP'li hastalarımızda kontrol grubumuza göre vücut ağırlığı ortalaması daha düşük, boy uzunluğu ortalaması daha yüksek bulunmuş olsa da yaş, boy, kilo ve sistolik-diyastolik tansiyon açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

24 saatlik ritim holter incelemesinde 10 hastada nadir ventriküler ekstra vuru (<%1), 2 hastada hafif ventriküler ekstra vuru (%1-10 arası), 4 hastada nadir atrial erken vuru ve 1 hastada 2. derece atrioventriküler blok saptandı.

Hasta ve kontrol gruplarımızın elektrokardiyogram bulguları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Hasta grubu ekokardiyografide mitral yaprakçıkların görünüşüne göre incelendiğinde 36 hastanın (%72) düzleşme tipi MKP, 14 hastanın (%28) ise prolabe tip MKP olduğu görülmüştür.

MKP'li hasta ve kontrol grubumuzun ekokardiyografi bulguları arasında (IVSD, LVDD, LVSD, LVPWD, EF, FS ve PAPS) istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Hasta grubunun ortalama kalp hızı ve SDNN, SDANN ve SDNN indeksi kontrol grubuna göre azalmış olduğu görülse de istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Hasta ve kontrol grubunun RMSSD, NN50 ve PNN50 değerleri kıyaslandığında hasta grubunun değerlerinin daha düşük olduğu görüldü ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Hasta grubunda 30 hastada hafif mitral yetmezlik (%60), 13 hastada hafif-orta mitral yetmezlik (%26), 7 hastada orta-ağır mitral yetmezlik (%14) olduğu görüldü. Hasta grubumuzda ağır mitral yetmezlikli hasta saptanmadı.

Kontrol grubu ve hasta grubunun mitral yetmezlik derecesine göre ayrılmış gruplarındaki ortalama kalp atım hızı, SDNN, SDANN VE SDNN indeksi değerleri mitral yetmezlik derecesi arttıkça azalmış olduğu görülmüş olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Kontrol grubu ve hasta grubunun mitral yetmezlik derecesine göre ayrılmış gruplarındaki RMSSD, NN50 ve PNN50 değerleri mitral yetmezlik derecesi arttıkça azalmış olduğu görülmüş olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Çalışmamızın sınırlılığı, hasta sayımızın az olması, ağır mitral yetmezlikli hasta sayımızın olmaması ve frekans bağımlı kalp hızı değişkenliği ölçümlerinin yapılamamış olması sayılabilir.

ÖZET

Amaç: Mitral kapak prolapsusu, mitral kapak yaprakçıklarının birinin veya her ikisinin sol ventrikül kasılması sırasında sol atrium içine doğru çökmesi olarak tanımlanır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda mitral kapak prolapsusunun çocukluk çağındaki güncel sıklığının %2-5 arasında değişkenlik gösterdiği saptanmıştır. Çocuklarda mitral kapak prolapsusu çoğunlukla iyi seyirlidir ve sağ kalımın sağlıklı kişilerle benzer olduğu görülmüştür. Ancak bazı hastalarda mitral yetersizlik, infektif endokardit, tromboembolik olaylar, aritmiler, korda tendinea rüptürü, kalp yetersizliği, kardiyak ani ölüm gibi komplikasyonlar da görülebilir. Çalışmamızda mitral kapak prolapsuslu çocuklarda kalp hızı değişkenliğinin ölçümleri ventriküler ritim bozukluğu varlığı, mitral yetmezlik varlığı ve mitral yetmezliğin kalp hızı değişkenliği ölçümlerine etkisi belirlenmeye çalışıldı.

Gereç ve yöntem: Araştırma, Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Kardiyoloji polikliniği tarafından, Ocak 2022-Temmuz 2022 tarihleri arasında mitral kapak prolapsusu tanısı almış olan 7-17 yaş arası 50 hasta ve çocuk kardiyoloji polikliniğine üfürüm şikayeti ile başvuran kardiyak patoloji saptanmayan 30 sağlıklı çocuğun verilerinin retrospektif olarak değerlendirilmesiyle yapılmıştır. Araştırma kapsamındaki hastalar başvuru yakınmaları, kardiyak fizik muayene bulguları, elektrokardiyografi bulguları, ekokardiyografi bulguları ve 24 saatlik ritim holter bulgularına göre ayrılarak incelenmiştir.

Bulgular: Hastaların yaş ortalaması $11,04 \pm 2,81$ yıl ve kontrol grubunun yaş ortalaması $10,80 \pm 3,14$ yıldır ($p > 0,05$). Hastaların 30'u kız (%60), 20'si erkek (%40) ve kontrol grubunun 19'u kız (%63), 11'i erkekti (%37) ($p > 0,05$). Hasta ve kontrol grubunun ekokardiyografik özellikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p > 0,05$). 24 saatlik ritim holter incelemesinde 10 hastada nadir ventriküler ekstra vuru ($< \%1$), 2 hastada hafif ventriküler ekstra vuru (%1-10 arası), 4 hastada nadir atrial erken vuru ve 1 hastada 2. derece atrioventriküler blok saptandı. Hasta ve kontrol grubu arasında kalp hızı değişkenliği ölçümleri hasta grupta sağlıklı kontrollere kıyasla düşük olarak bulunmuş olmasına rağmen istatistiksel açıdan fark yoktu ($p > 0,05$). Hasta grubunda 30 hastada minimal mitral yetmezlik (%60), 13 hastada hafif-orta mitral yetmezlik (%26), 7 hastada orta -ağır mitral yetmezlik (%14) olduğu görüldü ve kalp hızı değişkenliği açısından incelendiğinde mitral yetmezlik derecesi arttıkça kalp hızı değişkenliğinin azaldığı görülmüş olmasına rağmen istatistiksel açıdan anlamlı bir fark yoktu ($p > 0,05$).

Sonuç: Mitral kapak prolapsuslu hastalarda kontrol grubuna göre kalp hızı değişkenliğinin azaldığı ve hastalarda mitral yetmezlik derecesi arttıkça kalp hızı değişkenliğinin azaldığı görülmüş olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Anahtar kelimeler: Mitral Kapak Prolapsusu, Mitral Yetmezlik, Kalp Hızı Değişkenliği



EVALUATION OF ELECTROCARDIOGRAPHIC FINDINGS AND HEART RATE VARIABILITY FINDINGS IN 24-HOUR RHYTHM HOLTER IN CHILDREN WITH MITRAL VALVE PROLAPSE

SUMMARY

Purpose: Mitral valve prolapse is defined as the collapse of one or both of the mitral valve leaflets into the left atrium during left ventricular contraction. In recent studies, it has been determined that the current frequency of mitral valve prolapse in childhood varies between 2-5%. Mitral valve prolapse in children is mostly benign and survival has been found to be similar to healthy individuals. However, in some patients, complications such as mitral regurgitation, infective endocarditis, thromboembolic events, arrhythmias, chordae tendinea rupture, heart failure, cardiac sudden death, etc. may also occur. In our study, measurements of heart rate variability in children with mitral valve prolapse, presence of ventricular rhythm disturbance and presence of mitral regurgitation were evaluated. The effect of mitral regurgitation on heart rate variability measurements was tried to be determined.

Material and method: This research was conducted with total 80 patients aged 7-17 years who applied to Tekirdağ Namık Kemal University Medical Faculty Pediatric Cardiology Outpatient Clinic between January 2022 and July 2022. 30 patient who applied with the complaint of murmur but no pathology was detected and 50 patients who diagnosed with mitral valve prolapse were included in this study. The obtained data were evaluated retrospectively. In our study, patient's complaints at admission, cardiac and physical examination findings electrocardiographic findings, echocardiographic findings and 24-hour rhythm Holter findings were evaluated.

Results: The mean age of the patients was 11.04 ± 2.81 years and the mean age of the control group was 10.80 ± 3.14 years ($p > 0.05$). Thirty (60%) of the patients were female, 20 (40%) were male and 19 (63%) of the control group were female and 11 (37%) were male ($p > 0.05$). There was no statistically significant difference between the echocardiographic features of the patient and control groups ($p > 0.05$). In the 24-hour rhythm Holter examination, rare ventricular extra beats ($< 1\%$) in 10 patients, mild ventricular extra beat in 2 patients (between 1-10%), rare atrial premature beat in 4 patients, and 2nd degree atrioventricular block in 1 patient were detected. Although heart rate variability was found decreased in patients with mitral valve prolapse compared to the control group, no statistically significant difference was found. In the patient

group, 30 patients had minimal mitral regurgitation (60%), 13 patients had mild to moderate mitral regurgitation (26%), and 7 patients had moderate to severe mitral regurgitation (14%). When analyzed in terms of heart rate variability, although it was observed that heart rate variability decreased as the degree of mitral regurgitation increased, there was no statistically significant difference ($p>0.05$).

Conclusion: Heart rate variability was found decreased in patients with mitral valve prolapse compared to the control group and although heart rate variability was found decreased as the degree of mitral regurgitation increases in patients, no statistically significant difference was found

Key words: Mitral Valve Prolapse, Mitral Regurgitation, Heart Rate Variability

KAYNAKÇA

1. Rabkin E, Aikawa M, Stone JR, Fukumoto Y, Libby P, Schoen FJ. Activated interstitial myofibroblasts express catabolic enzymes and mediate matrix remodeling in myxomatous heart valves. *Circulation*. 2001 Nov 20;104(21):2525-32. doi: 10.1161/hc4601.099489. PMID: 11714645.
2. Tamura K, Fukuda Y, Ishizaki M, Masuda Y, Yamanaka N, Ferrans VJ. Abnormalities in elastic fibers and other connective-tissue components of floppy mitral valve. *Am Heart J*. 1995 Jun;129(6):1149-58. doi: 10.1016/0002-8703(95)90397-6. PMID: 7754947.
3. Jeresaty RM. Mitral valve prolapse--Click syndrome. *Prog Cardiovasc Dis*. 1973 May-Jun;15(6):623-52. doi: 10.1016/s0033-0620(73)80026-x. PMID: 4581657.
4. Barlow JB, Pocock WA. The significance of late systolic murmurs and mid-late systolic clicks. *Md State Med J*. 1963 Feb;12:76-7. PMID: 13966713.
5. Criley JM, Lewis KB, Humphries JO, Ross RS. Prolapse of the mitral valve: clinical and cine-angiocardigraphic findings. *Br Heart J*. 1966 Jul;28(4):488-96. doi: 10.1136/hrt.28.4.488. PMID: 5942469; PMCID: PMC459076.
6. Roberts WC. Morphologic features of the normal and abnormal mitral valve. *Am J Cardiol*. 1983 Mar 15;51(6):1005-28. doi: 10.1016/s0002-9149(83)80181-7. PMID: 6338691.
7. Perloff JK, Roberts WC. The mitral apparatus. Functional anatomy of mitral regurgitation. *Circulation*. 1972 Aug;46(2):227-39. doi: 10.1161/01.cir.46.2.227. PMID: 5046018.
8. Levy MJ, Edwards JE. Anatomy of mitral insufficiency. *Prog Cardiovasc Dis*. 1962 Sep;5:119-44. doi: 10.1016/s0033-0620(62)80025-5. PMID: 14464797.
9. Becker AE, Davies MJ. Pathomorphology of mitral valve prolapse. In Boudoulas H, Wooley CF, Mitral Valve, Mitral Valve Prolapse, Mitral Valvular Regurgitation. 2nd revised edition. Futura Publishing Company, Armonk, NY, 2000,90-114.
10. Fornes P, Heudes D, Fuzellier JF, Tixier D, Bruneval P, Carpentier A. Correlation between clinical and histologic patterns of degenerative mitral valve insufficiency: a histomorphometric study of 130 excised segments. *Cardiovasc Pathol*. 1999 Mar-Apr;8(2):81-92. doi: 10.1016/s1054-8807(98)00021-0. PMID: 10724505.
11. Pislaru S, Enriquez-Sarano M, Otto CM, Yeon SB. Definition and diagnosis of mitral valve prolapse. UpToDate; 2018.
12. Fontana ME, Sparks EA, Boudoulas H, Wooley CF. Mitral valve prolapse and the mitral valve prolapse syndrome. *Curr Probl Cardiol*. 1991 May;16(5):309-75. doi: 10.1016/0146-2806(91)90022-3. PMID: 2055093.

13. Grau JB, Pirelli L, Yu PJ, Galloway AC, Ostrer H. The genetics of mitral valve prolapse. *Clin Genet.* 2007 Oct;72(4):288-95. doi: 10.1111/j.1399-0004.2007.00865.x. PMID: 17850623.
14. Baker PB, Boudoulas H, Wooley CF. The floppy mitral valve: Structural and physical characteristics. 2nd revised edition. Futura Publishing Company, Armonk, NY, 2000:115-137
15. Roberts WC, McIntosh CL, Wallace RB. Mechanisms of severe mitral regurgitation in mitral valve prolapse determined from analysis of operatively excised valves. *Am Heart J.* 1987 May;113(5):1316-23. doi: 10.1016/0002-8703(87)90960-4. PMID: 3578028.
16. Rippe J, Fishbein MC, Carabello B, Angoff G, Sloss L, Collins JJ Jr, Alpert JS. Primary myxomatous degeneration of cardiac valves. Clinical, pathological, haemodynamic, and echocardiographic profile. *Br Heart J.* 1980 Dec;44(6):621-9. doi: 10.1136/hrt.44.6.621. PMID: 7459145; PMCID: PMC482458.
17. Boudoulas H, Kolibash AJ Jr, Baker P, King BD, Wooley CF. Mitral valve prolapse and the mitral valve prolapse syndrome: a diagnostic classification and pathogenesis of symptoms. *Am Heart J.* 1989 Oct;118(4):796-818. doi: 10.1016/0002-8703(89)90594-2. PMID: 2679016.
18. Park MK. *The Pediatric Cardiology Handbook E-Book: Mobile Medicine Series.* Elsevier Health Sciences; 2014. 538 s.
19. Barber JE, Kasper FK, Ratliff NB, Cosgrove DM, Griffin BP, Vesely I. Mechanical properties of myxomatous mitral valves. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001 Nov;122(5):955-62. doi: 10.1067/mtc.2001.117621. PMID: 11689801.
20. Anyanwu AC, Adams DH. Etiologic classification of degenerative mitral valve disease: Barlow's disease and fibroelastic deficiency. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2007 Summer;19(2):90-6. doi: 10.1053/j.semtcvs.2007.04.002. PMID: 17870001.
21. Durst R, Sauls K, Peal DS, deVlaming A, Toomer K, Leyne M. et al. Mutations in DCHS1 cause mitral valve prolapse. *Nature.* 2015 Sep 3;525(7567):109-13. doi: 10.1038/nature14670. Epub 2015 Aug 10. PMID: 26258302; PMCID: PMC4720389.
22. Le Tourneau T, Mérot J, Rimbart A, Le Scouarnec S, Probst V, Le Marec H et al. Genetics of syndromic and non-syndromic mitral valve prolapse. *Heart.* 2018 Jun;104(12):978-984. doi: 10.1136/heartjnl-2017-312420. Epub 2018 Jan 19. PMID: 29352010; PMCID: PMC6168077.
23. Adams DH, Rosenhek R, Falk V. Degenerative mitral valve regurgitation: best practice revolution. *Eur Heart J.* 2010 Aug;31(16):1958-66. doi: 10.1093/eurheartj/ehq222. Epub 2010 Jul 11. PMID: 20624767; PMCID: PMC2921508.
24. Trochu JN, Kyndt F, Schott JJ, Gueffet JP, Probst V, Bénichou B, Le Marec H. Clinical characteristics of a familial inherited myxomatous valvular dystrophy mapped to Xq28. *J Am Coll Cardiol.* 2000 Jun;35(7):1890-7. doi: 10.1016/s0735-1097(00)00617-3. PMID: 10841240.

25. Annes JP, Munger JS, Rifkin DB. Making sense of latent TGFbeta activation. *J Cell Sci.* 2003 Jan 15;116(Pt 2):217-24. doi: 10.1242/jcs.00229. PMID: 12482908.
26. Ng CM, Cheng A, Myers LA, Martinez-Murillo F, Jie C, Bedja D et al. TGF-beta-dependent pathogenesis of mitral valve prolapse in a mouse model of Marfan syndrome. *J Clin Invest.* 2004 Dec;114(11):1586-92. doi: 10.1172/JCI22715. PMID: 15546004; PMCID: PMC529498.
27. Habashi JP, Judge DP, Holm TM, Cohn RD, Loeys BL, Cooper TK et al. Losartan, an AT1 antagonist, prevents aortic aneurysm in a mouse model of Marfan syndrome. *Science.* 2006 Apr 7;312(5770):117-21. doi: 10.1126/science.1124287. PMID: 16601194; PMCID: PMC1482474.
28. Szombathy T, Jánoskúti L, Szalai C, Császár A, Miklósi M, Mészáros Z et al. Angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism and mitral valve prolapse syndrome. *Am Heart J.* 2000 Jan;139(1 Pt 1):101-5. doi: 10.1016/s0002-8703(00)90315-6. PMID: 10618569.
29. Devereux RB, Brown WT, Kramer-Fox R, Sachs I. Inheritance of mitral valve prolapse: effect of age and sex on gene expression. *Ann Intern Med.* 1982 Dec;97(6):826-32. doi: 10.7326/0003-4819-97-6-826. PMID: 7149490.
30. Disse S, Abergel E, Berrebi A, Houot AM, Le Heuzey JY, Diebold B et al. Mapping of a first locus for autosomal dominant myxomatous mitral-valve prolapse to chromosome 16p11.2-p12.1. *Am J Hum Genet.* 1999 Nov;65(5):1242-51. doi: 10.1086/302624. PMID: 10521289; PMCID: PMC1288276.
31. Freed LA, Acierno JS Jr, Dai D, Leyne M, Marshall JE, Nesta F, Levine RA, Slaugenhaupt SA. A locus for autosomal dominant mitral valve prolapse on chromosome 11p15.4. *Am J Hum Genet.* 2003 Jun;72(6):1551-9. doi: 10.1086/375452. Epub 2003 Apr 21. PMID: 12707861; PMCID: PMC1180315.
32. Nesta F, Leyne M, Yosefy C, Simpson C, Dai D, Marshall JE, Hung J et al. New locus for autosomal dominant mitral valve prolapse on chromosome 13: clinical insights from genetic studies. *Circulation.* 2005 Sep 27;112(13):2022-30. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.516930. Epub 2005 Sep 19. PMID: 16172273.
33. Grifka RG, Vincent JA. Abnormalities of the left atrium and mitral valve, including mitral valve prolapse. In: Garson A, Bricker JT. *The Science and Practice of Pediatric Cardiology.* 2nd ed. Pennsylvania: Williams and Wilkins; 1998. p.1277-301.
34. Davies MJ, Moore BP, Braimbridge MV. The floppy mitral valve. Study of incidence, pathology, and complications in surgical, necropsy, and forensic material. *Br Heart J.* 1978 May;40(5):468-81. doi: 10.1136/hrt.40.5.468. PMID: 656211; PMCID: PMC483431.
35. Hickey AJ, Wilcken DE. Age and the clinical profile of idiopathic mitral valve prolapse. *Br Heart J.* 1986 Jun;55(6):582-6. doi: 10.1136/hrt.55.6.582. PMID: 3718797; PMCID: PMC1236765.

36. Ohara N, Mikajima T, Takagi J, Kato H. Mitral valve prolapse in childhood: the incidence and clinical presentations in different age groups. *Acta Paediatr Jpn*. 1991 Aug;33(4):467-75. doi: 10.1111/j.1442-200x.1991.tb02573.x. PMID: 1792905.
37. Babaoğlu K., Karaçayır N., Binnetoğlu K. Çocuklarda mitral kapak prolapsusu: 113 olgunun klinik özellikleri Orijinal Araştırma. *Türk Pediatri Arşivi*. 2009; 44(2): 57-61.
38. Malčić I, Završnik J, Kancler K, Kokol P. Sindrom prolapsa mitralne valvule u djece i adolescenata [The mitral valve prolapse syndrome in children and adolescents]. *Lijec Vjesn*. 1998 Jul-Aug;120(7-8):202-9. Croatian. PMID: 9919877.
39. Freed LA, Levy D, Levine RA, Larson MG, Evans JC, Fuller DL, Lehman B, Benjamin EJ. Prevalence and clinical outcome of mitral-valve prolapse. *N Engl J Med*. 1999 Jul 1;341(1):1-7. doi: 10.1056/NEJM199907013410101. PMID: 10387935.
40. Heidenreich PA, Bear J, Browner W, Foster E. The clinical impact of echocardiography on antibiotic prophylaxis use in patients with suspected mitral valve prolapse. *Am J Med*. 1997 Apr;102(4):337-43. doi: 10.1016/s0002-9343(97)00084-3. PMID: 9217614
41. Savage DD, Garrison RJ, Devereux RB, Castelli WP, Anderson SJ, Levy D et al. Mitral valve prolapse in the general population. 1. Epidemiologic features: the Framingham Study. *Am Heart J*. 1983 Sep;106(3):571-6. doi: 10.1016/0002-8703(83)90704-4. PMID: 6881031.
42. Düren DR, Becker AE, Dunning AJ. Long-term follow-up of idiopathic mitral valve prolapse in 300 patients: a prospective study. *J Am Coll Cardiol*. 1988 Jan;11(1):42-7. doi: 10.1016/0735-1097(88)90164-7. PMID: 3335704.
43. Bisset GS 3rd, Schwartz DC, Meyer RA, James FW, Kaplan S. Clinical spectrum and long-term follow-up of isolated mitral valve prolapse in 119 children. *Circulation*. 1980 Aug;62(2):423-9. doi: 10.1161/01.cir.62.2.423. PMID: 6772335.
44. Rokicki W, Krzystolik-Ladzińska J, Goc B. Clinical characteristics of primary mitral valve prolapse syndrome in children. *Acta Cardiol*. 1995;50(2):147-53. PMID: 7610738.
45. Cowan MD, Fye WB. Prevalence of QTc prolongation in women with mitral valve prolapse. *Am J Cardiol*. 1989 Jan 1;63(1):133-4. doi: 10.1016/0002-9149(89)91100-4. PMID: 2783296.
46. Bhutto ZR, Barron JT, Liebson PR, Uretz EF, Parrillo JE. Electrocardiographic abnormalities in mitral valve prolapse. *Am J Cardiol*. 1992 Jul 15;70(2):265-6. doi: 10.1016/0002-9149(92)91287-e. PMID: 1626519.
47. Boudoulas H, Wooley CF. Floppy Mitral Valve, Mitral Valve Prolapse, and Mitral Valvular Regurgitation. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2001 Feb;3(1):15-24. doi: 10.1007/s11936-001-0081-y. PMID: 11139786.

48. Boudaulas H, Wooley CF. The floppy mitral valve, mitral valve prolapse, and mitral valvular regurgitation. In: Allen HD, Driscoll DJ (eds). *Moss and Adams' Heart Disease in Infants, Children and Adolescents*. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. 947-69
49. Alpert MA, Mukerji V, Sabeti M, Russell JL, Beitman BD. Mitral valve prolapse, panic disorder, and chest pain. *Med Clin North Am*. 1991 Sep;75(5):1119-33. doi: 10.1016/s0025-7125(16)30402-3. PMID: 1895809.
50. Garson A, Bricker JT, Fisher DJ, Neish S. *The science and practice of pediatric cardiology*. Williams & Wilkins Baltimore; 1998:99
51. Chesler E, King RA, Edwards JE. The myxomatous mitral valve and sudden death. *Circulation*. 1983 Mar;67(3):632-9. doi: 10.1161/01.cir.67.3.632. PMID: 6821906.
52. Çelik SF, Sevinç E, Çelik E, Doğan E. Göğüs ağrısı olan mitral kapak prolapsuslu çocuk hastalarda gastroözofageal reflü birlikteliği. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi*. 2019;18(1):2-6. doi.org/10.17941/agd543443
53. Smith MS, Doroshov C, Womack WM, Tenckhoff L, Stamm S, Pertik M. Symptomatic mitral valve prolapse in children and adolescents: catecholamines, anxiety, and biofeedback. *Pediatrics*. 1989 Aug;84(2):290-5. PMID: 2664696.
54. O'Rourke RA. The Syndrome of Mitral Valve Prolapse. In: Albert JA, editor. *Valvular Heart Disease*. NY: Lippincott-Raven; 1999: p.157-182.
55. Cetinkaya M, Semizel E, Bostan O, Cil E. Risk of vasovagal syncope and cardiac arrhythmias in children with mitral valve prolapse. *Acta Cardiol*. 2008 Jun;63(3):395-8. doi: 10.2143/AC.63.3.1020318. PMID: 18664032.
56. Pariser SF, Pinta ER, Jones BA. Mitral valve prolapse syndrome and anxiety neurosis/panic disorder. *Am J Psychiatry*. 1978 Feb;135(2):246-7. doi: 10.1176/ajp.135.2.246. PMID: 341727.
57. Sahn DJ, Allen HD, Goldberg SJ, Friedman WF. Mitral valve prolapse in children: a problem defined by real-time cross-sectional echocardiography. *Circulation*. 1976 Apr;53(4):651-7. doi: 10.1161/01.cir.53.4.651. PMID: 942587.
58. Udoshi MB, Shah A, Fisher VJ, Dolgin M. Incidence of mitral valve prolapse in subjects with thoracic skeletal abnormalities--a prospective study. *Am Heart J*. 1979 Mar;97(3):303-11. doi: 10.1016/0002-8703(79)90429-0. PMID: 420069.
59. Park JM, Varma SK. Pectus excavatum in children: diagnostic significance for mitral valve prolapse. *Indian J Pediatr*. 1990 Mar-Apr;57(2):219-22. doi: 10.1007/BF02722092. PMID: 2246020.

60. Smits-Engelsman B, Klerks M, Kirby A. Beighton score: a valid measure for generalized hypermobility in children. *J Pediatr.* 2011 Jan;158(1):119-23, 123.e1-4. doi: 10.1016/j.jpeds.2010.07.021. Epub 2010 Sep 17. PMID: 20850761.
61. Beighton P, Solomon L, Soskolne CL. Articular mobility in an African population. *Ann Rheum Dis.* 1973 Sep;32(5):413-8. doi: 10.1136/ard.32.5.413. PMID: 4751776; PMCID: PMC1006136.
62. Beighton P, Graham R., Bird HA. *Hypermobility of joints*, second ed. London:Springer-Verlag 1989,13-15.
63. Mishra MB, Ryan P, Atkinson P, Taylor H, Bell J, Calver D. et al. Extra-articular features of benign joint hypermobility syndrome. *Br J Rheumatol.* 1996 Sep;35(9):861-6. doi: 10.1093/rheumatology/35.9.861. PMID: 8810669.
64. Gulpek D, Bayraktar E, Akbay SP, Capaci K, Kayikcioglu M, Aliyev E et al. Joint hypermobility syndrome and mitral valve prolapse in panic disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2004 Sep;28(6):969-73. doi: 10.1016/j.pnpbp.2004.05.014. PMID: 15380857.
65. Nadas AS. Mitral valve prolapse. In: Lock JE, Fyler DC (eds). *Nadas' Pediatric Cardiology*. Philadelphia WB Saunders CO;2006.701-704.
66. Savage DD, Devereux RB, Garrison RJ, Castelli WP, Anderson SJ, Levy D, Thomas HE, Kannel WB, Feinleib M. Mitral valve prolapse in the general population. 2. Clinical features: the Framingham Study. *Am Heart J.* 1983 Sep;106(3):577-81. doi: 10.1016/0002-8703(83)90705-6. PMID: 6881032.
67. Barlow JB, Pocock WA. Mitral valve billowing and prolapse: perspective at 25 years. *Herz.* 1988 Aug;13(4):227-34. PMID: 3049285.
68. Chatterjee D. Mitral valve disease: clinical features focusing on auscultatory findings including auscultation of mitral valve prolapse. *E-Journal of Cardiology Practice.* 2018;16:19.
69. Bonow RO, Carabello B, de Leon AC Jr, Edmunds LH Jr, Fedderly BJ, Freed MD et al. Guidelines for the management of patients with valvular heart disease: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients with Valvular Heart Disease). *Circulation.* 1998 Nov 3;98(18):1949-84. doi: 10.1161/01.cir.98.18.1949. PMID: 9799219.
70. Geggel RL, Fyler DC. Mitral valve and left atrial lesions. *Nadas' Pediatric Cardiology* Philadelphia, PA: Saunders Elsevier. 2006;697-714.
71. Shah PM, Gramiak R. Echocardiographic recognition of mitral valve prolapse.: *Circulation* 1970,47-48.

72. Cui W, Roberson DA. Left ventricular Tei index in children: comparison of tissue Doppler imaging, pulsed wave Doppler, and M-mode echocardiography normal values. *J Am Soc Echocardiogr*. 2006 Dec;19(12):1438-45. doi: 10.1016/j.echo.2006.06.006. PMID: 17138026.
73. Shah PM. Echocardiographic diagnosis of mitral valve prolapse. *J Am Soc Echocardiogr*. 1994 May-Jun;7(3 Pt 1):286-93. doi: 10.1016/s0894-7317(14)80399-4. PMID: 8060645.
74. Kisslo J, vonRamm OT, Thurstone FL. Cardiac imaging using a phased array ultrasound system. II. Clinical technique and application. *Circulation*. 1976 Feb;53(2):262-7. doi: 10.1161/01.cir.53.2.262. PMID: 1245034.
75. Morganroth J, Mardelli TJ, Naito M, Chen CC. Apical cross-sectional echocardiography. Standard for the diagnosis of idiopathic mitral valve prolapse syndrome. *Chest*. 1981 Jan;79(1):23-8. doi: 10.1378/chest.79.1.23. PMID: 7449501.
76. Levine RA, Stathogiannis E, Newell JB, Harrigan P, Weyman AE. Reconsideration of echocardiographic standards for mitral valve prolapse: lack of association between leaflet displacement isolated to the apical four chamber view and independent echocardiographic evidence of abnormality. *J Am Coll Cardiol*. 1988 May;11(5):1010-9. doi: 10.1016/s0735-1097(98)90059-6. PMID: 3281989.
77. Grayburn PA, Berk MR, Spain MG, Harrison MR, Smith MD, DeMaria AN. Relation of echocardiographic morphology of the mitral apparatus to mitral regurgitation in mitral valve prolapse: assessment by Doppler color flow imaging. *Am Heart J*. 1990 May;119(5):1095-102. doi: 10.1016/s0002-8703(05)80240-6. PMID: 2330868.
78. Playford D, Weyman AE. Mitral valve prolapse: time for a fresh look. *Rev Cardiovasc Med*. 2001 Spring;2(2):73-81. PMID: 12439384.
79. Hien MD, Großgasteiger M, Rauch H, Weymann A, Bekerredjian R, Rosendal C. Experts and beginners benefit from three-dimensional echocardiography: a multicenter study on the assessment of mitral valve prolapse. *J Am Soc Echocardiogr*. 2013 Aug;26(8):828-34. doi: 10.1016/j.echo.2013.04.015. Epub 2013 May 23. PMID: 23706343.
80. Sutaria N, Northridge D, Masani N, Pandian N. Three dimensional echocardiography for the assessment of mitral valve disease. *Heart*. 2000 Nov;84 Suppl 2(Suppl 2):II7-10. doi: 10.1136/heart.84.suppl_2.ii7. PMID: 11040029; PMCID: PMC1766542.
81. Abbasi AS, DeCristofaro D, Anabtawi J, Irwin L. Mitral valve prolapse: comparative value of m-mode, two-dimensional and doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. 1983 Dec;2(6):1219-23. doi: 10.1016/s0735-1097(83)80354-4. PMID: 6630792.
82. Panidis IP, McAllister M, Ross J, Mintz GS. Prevalence and severity of mitral regurgitation in the mitral valve prolapse syndrome: a Doppler echocardiographic study of 80 patients. *J Am Coll Cardiol*. 1986 May;7(5):975-81. doi: 10.1016/s0735-1097(86)80214-5. PMID: 3958380.

83. Quiñones MA, Douglas PS, Foster E, Gorcsan J 3rd, Lewis JF, Pearlman AS et al; American College of Cardiology; American Heart Association; American College of Physicians-American Society of Internal Medicine; American Society of Echocardiography; Society of Cardiovascular Anesthesiologists; Society of Pediatric Echocardiography. ACC/AHA clinical competence statement on echocardiography: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association/American College of Physicians-American Society of Internal Medicine Task Force on Clinical Competence. *J Am Coll Cardiol*. 2003 Feb 19;41(4):687-708. doi: 10.1016/s0735-1097(02)02885-1. PMID: 12598084.
84. Kaymaz C, Kırmacı C, Özdemir N, Dinçkal H, Enar S, Sönmez K, vd. İleri derecede mitral yetersizliği bulunan primer mitral valv prolapsusunun değerlendirilmesinde transtorasik ve transözofajiyal ekokardiyografinin tanı değeri. *TÜRK KARDİYOLOJİ DERNEĞİ ARŞİVİ*. 1998;26(8):502-9.
85. Kavey RE, Sondheimer HM, Blackman MS. Detection of dysrhythmia in pediatric patients with mitral valve prolapse. *Circulation*. 1980 Sep;62(3):582-7. doi: 10.1161/01.cir.62.3.582. PMID: 7398019.
86. İmamoğlu EY, Eroğlu AG. QT dispersion and ventricular arrhythmias in children with primary mitral valve prolapse. *Türk Pediatri Ars*. 2016 Sep 1;51(3):135-141. doi: 10.5152/TurkPediatriArs.2016.4094. PMID: 27738397; PMCID: PMC5047361.
87. Pocock WA, Barlow JB. Etiology and electrocardiographic features of the billowing posterior mitral leaflet syndrome. Analysis of a further 130 patients with a late systolic murmur or nonejection systolic click. *Am J Med*. 1971 Dec;51(6):731-9. doi: 10.1016/0002-9343(71)90301-9. PMID: 5166996.
88. Basso C, Iliceto S, Thiene G, Perazzolo Marra M. Mitral Valve Prolapse, Ventricular Arrhythmias, and Sudden Death. *Circulation*. 2019 Sep 10;140(11):952-964. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034075. Epub 2019 Sep 9. PMID: 31498700.
89. Malik M, Batchvarov VN. Measurement, interpretation and clinical potential of QT dispersion. *J Am Coll Cardiol*. 2000 Nov 15;36(6):1749-66. doi: 10.1016/s0735-1097(00)00962-1. PMID: 11092641.
90. Kautzner J, Malik M. QT interval dispersion and its clinical utility. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1997 Oct;20(10 Pt 2):2625-40. doi: 10.1111/j.1540-8159.1997.tb06112.x. PMID: 9358510.
91. Çetinkaya M., Semizel E. Çil E Mitral Valv Prolapsusu Güncel Pediatri;3(1):29-32
92. Harrison DC, Fitzgerald JW, Winkle RA. Ambulatory electrocardiography for diagnosis and treatment of cardiac arrhythmias. *N Engl J Med*. 1976 Feb 12;294(7):373-80. doi: 10.1056/NEJM197602122940706. PMID: 1107844.

93. Kennedy HL. The history, science, and innovation of Holter technology. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2006 Jan;11(1):85-94. doi: 10.1111/j.1542-474X.2006.00067.x. PMID: 16472287; PMCID: PMC6932486.
94. Wiles HB, Buckles DS, Zeigler VL. Noninvasive diagnostic techniques in Pediatric Arrhythmias. Garson A, Gillette CP, (eds). *Electrophysiology and Pacing.* 1. baskı. Philadelphia: WB. Saunders Co 1990: 205-215.
95. Güven H, Levent E, Özyürek AR, Büyükinan M, Aydoğdu A, Parlar A. Çocuklarda 2 Yıllık Holter Monitörizasyon Deneyimi. *Ege Tıp Dergisi* 2002; 41(1): 15-20
96. Malik M, Bigger JT, Camm AJ, Kleiger RE, Malliani A, Moss AJ, vd. Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *European heart journal.* 1996;17(3):354-81.
97. Avierinos JF, Gersh BJ, Melton LJ 3rd, Bailey KR, Shub C, Nishimura RA, Tajik AJ, Enriquez-Sarano M. Natural history of asymptomatic mitral valve prolapse in the community. *Circulation.* 2002 Sep 10;106(11):1355-61. doi: 10.1161/01.cir.0000028933.34260.09. PMID: 12221052.
98. Zuppiroli A, Rinaldi M, Kramer-Fox R, Favilli S, Roman MJ, Devereux RB. Natural history of mitral valve prolapse. *Am J Cardiol.* 1995 May 15;75(15):1028-32. doi: 10.1016/s0002-9149(99)80718-8. PMID: 7747683.
99. Marks AR, Choong CY, Sanfilippo AJ, Ferré M, Weyman AE. Identification of high-risk and low-risk subgroups of patients with mitral-valve prolapse. *N Engl J Med.* 1989 Apr 20;320(16):1031-6. doi: 10.1056/NEJM198904203201602. PMID: 2927482.
100. Ma JI, Igata S, Strachan M, Nishimura M, Wong DJ, Raisinghani A, DeMaria AN. Predictive Factors for Progression of Mitral Regurgitation in Asymptomatic Patients With Mitral Valve Prolapse. *Am J Cardiol.* 2019 Apr 15;123(8):1309-1313. doi: 10.1016/j.amjcard.2019.01.026. Epub 2019 Jan 24. PMID: 30711245.
101. Labovitz AJ, Pearson AC, McCluskey MT, Williams GA. Clinical significance of the echocardiographic degree of mitral valve prolapse. *Am Heart J.* 1988 Apr;115(4):842-9. doi: 10.1016/0002-8703(88)90888-5. PMID: 3354414.
102. Nishimura RA, McGoon MD, Shub C, Miller FA Jr, Ilstrup DM, Tajik AJ. Echocardiographically documented mitral-valve prolapse. Long-term follow-up of 237 patients. *N Engl J Med.* 1985 Nov 21;313(21):1305-9. doi: 10.1056/NEJM198511213132101. PMID: 4058522.
103. Mills P, Rose J, Hollingsworth J, Amara I, Craige E. Long-term prognosis of mitral-valve prolapse. *N Engl J Med.* 1977 Jul 7;297(1):13-8. doi: 10.1056/NEJM197707072970103. PMID: 865549.

104. Helmcke F, Nanda NC, Hsiung MC, Soto B, Adey CK, Goyal RG, Gatewood RP Jr. Color Doppler assessment of mitral regurgitation with orthogonal planes. *Circulation*. 1987 Jan;75(1):175-83. doi: 10.1161/01.cir.75.1.175. PMID: 3791603.
105. Dixon G, Christov G. Infective endocarditis in children: an update. *Curr Opin Infect Dis*. 2017 Jun;30(3):257-267. doi: 10.1097/QCO.0000000000000370. PMID: 28319472
106. MacMahon SW, Hickey AJ, Wilcken DE, Wittes JT, Feneley MP, Hickie JB. Risk of infective endocarditis in mitral valve prolapse with and without precordial systolic murmurs. *Am J Cardiol*. 1987 Jan 1;59(1):105-8. doi: 10.1016/s0002-9149(87)80080-2. PMID: 3812219.
107. Devereux RB, Hawkins I, Kramer-Fox R, Lutas EM, Hammond IW, Spitzer MC et al. Complications of mitral valve prolapse. Disproportionate occurrence in men and older patients. *Am J Med*. 1986 Nov;81(5):751-8. doi: 10.1016/0002-9343(86)90339-6. PMID: 3776983.
108. Katan O, Michelena HI, Avierinos JF, Mahoney DW, DeSimone DC, Baddour LM et al. Incidence and Predictors of Infective Endocarditis in Mitral Valve Prolapse: A Population-Based Study. *Mayo Clin Proc*. 2016 Mar;91(3):336-42. doi: 10.1016/j.mayocp.2015.12.006. Epub 2016 Feb 5. PMID: 26856780; PMCID: PMC4998970.
109. Embil JM, Chan KL. The American Heart Association 2007 endocarditis prophylaxis guidelines: a compromise between science and common sense. *Can J Cardiol*. 2008 Sep;24(9):673-5. doi: 10.1016/s0828-282x(08)70664-0. PMID: 18787716; PMCID: PMC2643171.
110. Baltimore RS, Gewitz M, Baddour LM, Beerman LB, Jackson MA, Lockhart PB et al; American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young and the Council on Cardiovascular and Stroke Nursing. Infective Endocarditis in Childhood: 2015 Update: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2015 Oct 13;132(15):1487-515. doi: 10.1161/CIR.0000000000000298. Epub 2015 Sep 15. PMID: 26373317.
111. Jackson AC, Boughner DR, Barnett HJ. Mitral valve prolapse and cerebral ischemic events in young patients. *Neurology*. 1984 Jun;34(6):784-7. doi: 10.1212/wnl.34.6.784. PMID: 6539442
112. Alpert MA. Mitral valve prolapse. *BMJ*. 1993 Apr 10;306(6883):943-4. doi: 10.1136/bmj.306.6883.943. PMID: 8490463; PMCID: PMC1677443.
113. Avierinos JF, Brown RD, Foley DA, Nkomo V, Petty GW, Scott C, Enriquez-Sarano M. Cerebral ischemic events after diagnosis of mitral valve prolapse: a community-based study of incidence and predictive factors. *Stroke*. 2003 Jun;34(6):1339-44. doi: 10.1161/01.STR.0000072274.12041.FF. Epub 2003 May 8. PMID: 12738894.
114. Rice GP, Boughner DR, Stiller C, Ebers GC. Familial stroke syndrome associated with mitral valve prolapse. *Ann Neurol*. 1980 Feb;7(2):130-4. doi: 10.1002/ana.410070207. PMID: 7369719.

115. Tieleman RG, Crijns HJ, Wiesfeld AC, Posma J, Hamer HP, Lie KI. Increased dispersion of refractoriness in the absence of QT prolongation in patients with mitral valve prolapse and ventricular arrhythmias. *Br Heart J*. 1995 Jan;73(1):37-40. doi: 10.1136/hrt.73.1.37. PMID: 7888258; PMCID: PMC483753
116. Kligfield P, Hochreiter C, Kramer H, Devereux RB, Niles N, Kramer-Fox R, Borer JS. Complex arrhythmias in mitral regurgitation with and without mitral valve prolapse: contrast to arrhythmias in mitral valve prolapse without mitral regurgitation. *Am J Cardiol*. 1985 Jun 1;55(13 Pt 1):1545-9. doi: 10.1016/0002-9149(85)90970-1. PMID: 4003297.
117. Sriram CS, Syed FF, Ferguson ME, Johnson JN, Enriquez-Sarano M, Cetta F et al. Malignant bileaflet mitral valve prolapse syndrome in patients with otherwise idiopathic out-of-hospital cardiac arrest. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Jul 16;62(3):222-230. doi: 10.1016/j.jacc.2013.02.060. Epub 2013 Apr 3. PMID: 23563135.
118. Boudoulas H, Schaal SF, Wooley CF. Floppy mitral valve/mitral valve prolapse: cardiac arrhythmias. In: Vardas PE, ed. *Cardiac arrhythmias, pacing, and electrophysiology*. London: Kluwer Academic Publishers, 1998: 89-95.
119. Bobkowski W, Siwińska A, Zachwieja J, Mroziński B, Rzeźnik-Bieniaszewska A, Maciejewski J. A prospective study to determine the significance of ventricular late potentials in children with mitral valvar prolapse. *Cardiol Young*. 2002 Jul;12(4):333-8. doi: 10.1017/s1047951100012920. PMID: 12206555.
120. Kavey RE, Blackman MS, Sondheimer HM, Byrum CJ. Ventricular arrhythmias and mitral valve prolapse in childhood. *J Pediatr*. 1984 Dec;105(6):885-90. doi: 10.1016/s0022-3476(84)80071-2. PMID: 6502337.
121. Boudoulas H, Schaal SF, Stang JM, Fontana ME, Kolibash AJ, Wooley CF. Mitral valve prolapse: cardiac arrest with long-term survival. *Int J Cardiol*. 1990 Jan;26(1):37-44. doi: 10.1016/0167-5273(90)90244-y. PMID: 2298517.
122. Anders S, Said S, Schulz F, Püschel K. Mitral valve prolapse syndrome as cause of sudden death in young adults. *Forensic Sci Int*. 2007 Sep 13;171(2-3):127-30. doi: 10.1016/j.forsciint.2006.10.011. Epub 2006 Nov 30. PMID: 17140755.
123. McMillan DE. Interpreting heart rate variability sleep/wake patterns in cardiac patients. *J Cardiovasc Nurs*. 2002 Oct;17(1):69-81. doi: 10.1097/00005082-200210000-00007. PMID: 12358094.
124. Kleiger RE, Stein PK, Bigger JT Jr. Heart rate variability: measurement and clinical utility. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2005 Jan;10(1):88-101. doi: 10.1111/j.1542-474X.2005.10101.x. PMID: 15649244; PMCID: PMC6932537.
125. Reed MJ, Robertson CE, Addison PS. Heart rate variability measurements and the prediction of ventricular arrhythmias. *QJM*. 2005 Feb;98(2):87-95. doi: 10.1093/qjmed/hci018. PMID: 15671474.

126. Shaffer F, Ginsberg JP. An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms. *Front Public Health*. 2017 Sep 28;5:258. doi: 10.3389/fpubh.2017.00258. PMID: 29034226; PMCID: PMC5624990.
127. Kayıkçıoğlu M, Payzın S. Kalp Hızı Değişkenliği. *Türk Kardiyoloji Dern Ars*. 2001; 29(4): 238-45
128. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation*. 1996 Mar 1;93(5):1043-65. PMID: 8598068.
129. Otzenberger H, Gronfier C, Simon C, Charloux A, Ehrhart J, Piquard F et al. Dynamic heart rate variability: a tool for exploring sympathovagal balance continuously during sleep in men. *Am J Physiol*. 1998 Sep;275(3):H946-50. doi: 10.1152/ajpheart.1998.275.3.H946. PMID: 9724299.
130. Umetani K, Singer DH, McCraty R, Atkinson M. Twenty-four hour time domain heart rate variability and heart rate: relations to age and gender over nine decades. *J Am Coll Cardiol*. 1998 Mar 1;31(3):593-601. doi: 10.1016/s0735-1097(97)00554-8. PMID: 9502641.
131. Carney RM, Freedland KE, Stein PK, Miller GE, Steinmeyer B, Rich MW, Duntley SP. Heart rate variability and markers of inflammation and coagulation in depressed patients with coronary heart disease. *J Psychosom Res*. 2007 Apr;62(4):463-7. doi: 10.1016/j.jpsychores.2006.12.004. PMID: 17383498; PMCID: PMC1924882.
132. Hayano J, Yuda E. Pitfalls of assessment of autonomic function by heart rate variability. *J Physiol Anthropol*. 2019 Mar 13;38(1):3. doi: 10.1186/s40101-019-0193-2. PMID: 30867063; PMCID: PMC6416928.
133. Oki T, Fukuda N, Kawano T, Iuchi A, Tabata T, Manabe K, Kageji Y, Sasaki M, Yamada H, Ito S. Histopathologic studies of innervation of normal and prolapsed human mitral valves. *J Heart Valve Dis*. 1995 Sep;4(5):496-502. PMID: 8581192.
134. Van Der Ham DP, De Vries JK, Van Der Merwe PL. Mitral valve prolapse: a study of 45 children. *Cardiovasc J S Afr*. 2003 Jul-Aug;14(4):191-4. PMID: 14532960
135. Devereux RB, Jones EC, Roman MJ, Howard BV, Fabsitz RR, Liu JE, Palmieri V, Welty TK, Lee ET. Prevalence and correlates of mitral valve prolapse in a population-based sample of American Indians: the Strong Heart Study. *Am J Med*. 2001 Dec 15;111(9):679-85. doi: 10.1016/s0002-9343(01)00981-0. PMID: 11747846.
136. Sağın Saylam G, Sarıoğlu A, Ertuğrul A. Mitral valv prolapsuslarının iki boyutlu ekokardiyografik morfolojiye göre sınıflandırılması. *Türk Kardiyol Dern Arş* 1996;24:358-365

137. Babaoglu K, Altun G, Binnetoğlu K. P-wave dispersion and heart rate variability in children with mitral valve prolapse. *Pediatr Cardiol.* 2011 Apr;32(4):449-54. doi: 10.1007/s00246-011-9892-0. Epub 2011 Jan 30. PMID: 21279636.
138. Türkyılmaz Z. Skolyozlu hastalarda mitral valv prolapsusu sıklığının araştırılması. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2009.
139. Erolu E, Akalın F, Çetiner N, Şaylan Çevik B. Aortic elasticity and carotid intima-media thickness in children with mitral valve prolapse. *Cardiol Young.* 2018 Feb;28(2):292-301. doi: 10.1017/S1047951117001950. Epub 2017 Nov 7. PMID: 29110750
140. Han L, Ho TF, Yip WC, Chan KY. Heart rate variability of children with mitral valve prolapse. *J Electrocardiol.* 2000 Jul;33(3):219-24. doi: 10.1054/jelc.2000.7661. PMID: 10954374.
141. Gaffney FA, Karlsson ES, Campbell W, Schutte JE, Nixon JV, Willerson JT, Blomqvist CG. Autonomic dysfunction in women with mitral valve prolapse syndrome. *Circulation.* 1979 May;59(5):894-901. doi: 10.1161/01.cir.59.5.894. PMID: 428102.
142. Kochiadakis GE, Parthenakis FI, Zuridakis EG, Rombola AT, Chrysostomakis SI, Vardas PE. Is there increased sympathetic activity in patients with mitral valve prolapse? *Pacing Clin Electrophysiol.* 1996 Nov;19(11 Pt 2):1872-6. doi: 10.1111/j.1540-8159.1996.tb03243.x. PMID: 8945059.
143. Taçoş G, Balcioğlu AS, Arslan U, Durakoğlugil E, Erdem G, Ozdemir M, Cengel A. Effect of metoprolol on heart rate variability in symptomatic patients with mitral valve prolapse. *Am J Cardiol.* 2007 Jun 1;99(11):1568-70. doi: 10.1016/j.amjcard.2007.01.032. Epub 2007 Apr 16. PMID: 17531582.
144. Lenders JW, Fast JH, Blankers J, de Boo T, Lemmens WA, Thien T. Normal sympathetic neural activity in patients with mitral valve prolapse. *Clin Cardiol.* 1986 May;9(5):177-82. doi: 10.1002/clc.4960090502. PMID: 3708943.
145. Chesler E, Weir EK, Braatz GA, Francis GS. Normal catecholamine and hemodynamic responses to orthostatic tilt in subjects with mitral valve prolapse. Correlation with psychologic testing. *Am J Med.* 1985 May;78(5):754-60. doi: 10.1016/0002-9343(85)90279-7. PMID: 3993656.
146. Hayano J, Sakakibara Y, Yamada A, Yamada M, Mukai S, Fujinami T, Yokoyama K, Watanabe Y, Takata K. Accuracy of assessment of cardiac vagal tone by heart rate variability in normal subjects. *Am J Cardiol.* 1991 Jan 15;67(2):199-204. doi: 10.1016/0002-9149(91)90445-q. PMID: 1987723.
147. Gunduz H, Arinc H, Kayardi M, Akdemir R, Ozyildirim S, Uyan C. Heart rate turbulence and heart rate variability in patients with mitral valve prolapse. *Europace.* 2006 Jul;8(7):515-20. doi: 10.1093/europace/eul059. PMID: 16798765.

148. Uzun M, Sağ C, Özkan M, Baysan O, Erinç K, Yokuşoğlu M et al. Relationship between left ventricular geometry and heart rate variability in patients with mitral valve prolapsus. *Gülhane Tıp Dergisi* 2005;47(4):260-4.
149. Doğan E. Mitral yetersizliğin değerlendirilmesi *Türk Kardiyol Dern Arş.* 2011;39(6):518-522 doi:10.5543/tkda.2011.01762
150. Bazett HC. An analysis of time relations of electrocardiograms. *Heart* 1920; 7: 353- 67.



EKLER

Ek.1 ETİK ONAY FORMU



TEKİRDAĞ NAMIK KEMAL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU KARAR FORMU



BASVURU BİLGİLERİ	Araştırmanın Açık Adı	Mizel Kapak Protapınla Çocuklarda Elektrokardiyografi Bulgularının ve 24 Saat Ritim Holterde Kalp Hız Değişkenliği Bulgularının Değerlendirilmesi		
	Koordinatör / Sorumlu Araştırmacı	Dr. Öğr. Üyesi Özgür Kızıl / TNKU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları		
	Etik Karar Toplantı Tarihi	27.09.2022		
	Araştırma Protokol Numarası	2022.174.09.21		
	Araştırmanın Türü	Prospektif ☐	Retrospektif ☒	Diğer: _____
	Araştırmanın Destekleyicisi	TÜBİTAK ☐	TNKÜ BAP ☐	Araştırmacı ☒ Diğer: _____
	Araştırmanın Bütçesi	90 TL		
	Araştırmanın Merkezi	Tek Merkezli ☒	Çok Merkezli ☐	
KARAR BELGELERİ	Yukarıda bilgileri verilen başvuruya dayanarak ilgili belgeleri araştırmacının/palyasörünün gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup, araştırmacının/palyasörünün başvuruda belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik bilimsel sakınca bulunmadığına, toplantıyla katılan etik kurul üye tam sayısının oy birliği ile karar verilmiştir.			

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	Baş ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu
-----------------------------------	--

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Araştırma ile İlgili		Katılım *		İmza
		E	H	E	H	
Prof. Dr. Ali Rıza KIZILAR	Biyofizik	☐	☒	☒	☐	
Prof. Dr. M. Metin DONMA	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	☐	☒	☒	☐	
Prof. Dr. Savaş GÜZEL	Tıbbi Biyokimya	☐	☒	☒	☐	
Prof. Dr. Yalçın ALBAYRAK	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	☐	☒	☒	☐	
Prof. Dr. Sibel ÖZKAN GÖRDAL	Genel Cerrahi	☐	☒	☒	☐	
Doç. Dr. Ayşin NALBANTOĞLU	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	☐	☒	☒	☐	
Doç. Dr. Sonat Pinar KARA	İç Hastalıkları	☐	☒	☒	☐	
Doç. Dr. Bülent TOPÇU	Biyostatistik	☐	☒	☒	☐	
Doç. Dr. Mithat JAFAROVA DEMİRKAPU	Tıbbi Farmakoloji	☐	☒	☒	☐	
Dr. Öğr. Üyesi Aliye ÇELİKKOL	Tıbbi Biyokimya	☐	☒	☒	☐	
Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Ümit ÇETİN	Ortopedi ve Travmatoloji	☐	☒	☒	☐	
Dr. Öğr. Üyesi Nafise Eren SAKA	Adli Tıp	☐	☒	☒	☐	
Dr. Öğr. Üyesi Zeynep KURTULUŞ TOSUN	İç Hastalıkları Hemşireliği	☐	☒	☒	☐	
Dr. Öğr. Üyesi Berra ERDAL	Tıbbi Mikrobiyoloji	☐	☒	☒	☐	
Dr. Öğr. Üyesi Ayhan ŞAHİN	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	☐	☒	☒	☐	

*: Toplantıda bulunma.

Etik Kurul Başkanı

Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Ali Rıza KIZILAR

İmza: