



T. C.

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

PEDİATRİK KARDİYOLOJİ BİLİM DALI

**BİKÜSPİD AORT KAPAKLI ÇOCUKLARDA
KARDİYOVASKÜLER DEĞİŞİKLİKLERİN
ARAŞTIRILMASI**

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Dr. SERTAÇ HANEDAN ONAN

KAYSERİ-2011



T. C.

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

PEDİATRİK KARDİYOLOJİ BİLİM DALI

**BİKÜSPİD AORT KAPAKLI ÇOCUKLARDA
KARDİYOVASKÜLER DEĞİŞİKLİKLERİN
ARAŞTIRILMASI**

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Dr. SERTAÇ HANEDAN ONAN

Danışman

Doç. Dr. ALİ BAYKAN

KAYSERİ-2011

TEŞEKKÜR

Çocuk Kardiyoloji eğitimim süresince Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin mensubu olmaktan onur duydum. Eğitim sürecinde tıbbi bilgileri yanında farklı pek çok konuda bilgilerinden yararlandığım, örnek aldığım değerli hocalarım Prof. Dr. Nazmi Narin, Prof. Dr. Kazım Üzümlü ve tez danışmanım Doç. Dr. Ali Baykan'a tezimin her aşamasındaki değerli desteklerinden dolayı çok teşekkür ederim. Kalp Damar Cerrahisi Bilim Dalı'nın tüm değerli öğretim üyelerine ve çalışanlarına Prof. Dr. Cemal Kahraman ve Prof. Dr. Hakan Ceyran nezdinde teşekkür ederim.

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Mustafa Öztürk başta olmak üzere tüm öğretim üyelerinden değerli bilgiler öğrendim. Değerli hocalarımla hepsine, tezimde katkıları bulunan Doç. Dr. Figen Narin, Doç. Dr. Gülşen Başkol, Doç. Dr. Zeynep Baykan, Doç. Dr. Ertuğrul Mavili, Doç. Dr. Mustafa Kula'ya teşekkür ederim. Üst ihtisas sürecini paylaştığımız arkadaşım Uz. Dr. Sadettin Sezer'e, diğer uzman arkadaşlarıma, tüm asistan arkadaşlarıma çok teşekkür ederim. Tezimin farklı aşamalarında emeği geçen, bu süreçte çok şey paylaştığımız; Suzan Batu, Mehtap Aşık, Fatma Karadeli hemşireler, teknisyen Burhanettin Karadeli, Murat Özçelik, Ekrem Özgermirli, Derya Duran, Gülsüm Yiğit, sekreter Leyla Nalbant, Nilüfer Koç, Gönül Eroğlu, Uğur Şahin'e, tez çalışmamda katılan tüm çocuklara ve ailelerine sonsuz teşekkür ediyorum.

Yaşam boyu destekçim, sevgili anne ve babama, ablam Şafak ve kardeşim Ersin'e çok teşekkür ederim. Değerli kayınvalidem ve kayınpederim her zaman yanımda oldu, çok teşekkür ediyorum.

Sevgili eşim Ersan, en büyük desteğimdi, sabırla yanımda oldu, çok teşekkür ediyorum. Ve sevgili yavrum Azra, O'na ayırmam gereken zamanları tanımadığı sayısız çocukla paylaştı. Tüm çocuklarımıza sağlık dolu, güzel yüzlerini gülümseten bir hayat diliyorum.

Ülkemiz çocuklarının kalpleri için, tüm meslektaşlarımla birlikte başarılı ve mutlu bir hizmet süreci diliyorum.

Saygı ve Sevgilerimle.

Sertaç Hanedan Onan

Kayseri – Şubat 2011

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
KISALTMALAR	v
TABLO LİSTESİ	viii
ŞEKİL LİSTESİ	ix
ÖZET	x
ABSTRACT	xii
1.GİRİŞ ve AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. BİKÜSPİD AORT KAPAĞI	3
2.1.1.Tanımı	3
2.1.2.Biküspid aort kapağının önemi, Epidemiyolojisi	4
2.1.3.Tarihçe	4
2.1.4.Aort kapağı ve aortanın normal anatomisi	4
2.1.5.Biküspid aort kapağının embriyolojik gelişimi	4
2.1.6. Biküspid aort kapağının morfolojisi	5
2.1.7. Sınıflama	5
2.1.8. Genetik	6
2.1.9. Patogenez	7
2.1.10. Histopatoloji	7
2.1.11. BAV ve ilişkili patolojiler	8
2.1.12. Biküspid aort kapağının tanısı nasıl konulur?	8
2.1.13. Biküspid aort kapağının doğal seyri ve komplikasyonları	9

2.1.13.1. Aort stenozu	9
2.1.13.2. Aort yetmezliği	10
2.1.13.3. Aortopati	10
2.1.13.4. Endokardit	11
2.1.14. Biküspid aort kapağının tedavisi	11
2.2. BİKÜSPİD AORT KAPAĞINDA EKOKARDİYOGRAFİK İNCELEMELER ...	11
2.2.1. Aort kapak fonksiyonlarının ekokardiyografik değerlendirilmesi	11
2.2.2. Sol ventrikül fonksiyonlarının ekokardiyografik değerlendirilmesi	12
2.2.3. Doku Doppler görüntüleme.....	13
2.2.4. Miyokardiyal performans indeksi: Tei indeksi	14
2.2.5. Mitral Akım Propagasyon Velositesi	14
2.2.6. Biküspid aort kapaklı hastalarda aortanın ekokardiyografik bulguları ve değerlendirilmesi	15
2.2.7. Aortik esneklik ve sertlik indeksi.....	16
2.3. BİKÜSPİD AORT KAPAĞINDA ARTERYEL DEĞİŞİMİ ÖNGÖREN BELİRTEÇLER	17
2.3.1. Aterosklerozun tanımı ve patogenezi.....	17
2.3.2. Ateroskleroz ve arter sertliği ilişkisi	18
2.3.3. Biküspid aort kapağı ve ateroskleroz	18
2.3.4. Ateroskleroz tanısında karotis intima-media kalınlığı	18
2.3.5. Ateroskleroz geliőkimi için risk faktörleri ve ateroskleroz belirteçleri.....	19
2.3.6. Metalloproteinazlar	21
3.YÖNTEM VE GEREÇLER.....	23
3.1. Çalışma ve kontrol grubu	23
3.2. Çalışma ve kontrol grubundaki tüm çocuklara yapılan incelemeler	24
3.2.1. Biyokimyasal çalışmaların yöntemleri.....	25
3.2.2. Transtorasik ekokardiyografik incelemeler.....	28

3.2.2.1. Biküspid aorta tanısı.....	28
3.2.2.2. Aort kapak fonksiyonunun değerlendirilmesi.....	30
3.2.2.3. Aortanın ekokardiyografik değerlendirilmesi.....	31
3.2.3. Radyolojik değerlendirme.....	34
3.3. İstatistiksel analiz.....	34
4.BULGULAR.....	36
4.1. Çalışma ve kontrol grubundaki veriler ve istatistiki yönden karşılaştırılmaları	36
4.2. Değişkenler arası korelasyonların değerlendirilmesi.....	49
5.TARTIŞMA	50
5.1. Ateroskleroz göstergelerinin yorumlanması	50
5.2.Biküspid aorta tipi.....	53
5.3.Sol ventriküldeki değişiklikler	54
5.4.Aortadaki değişiklikler.....	56
6.SONUÇLAR	63
7.KAYNAKLAR	66
EKLER.....	77
KABUL ONAY.....	88

KISALTMALAR

A	: A dalgası (geç diastolik A dalgasının hızı)
ACC/AHA	: Amerikan Kardiyoloji Koleji/Amerikan Kalp Birliği
AoS	: Sistolde aorta çapı
AoS-İ	: Aort sistolik indeksi
AoD	: Diastolde aorta çapı
AoD-İ	: Aort diyastolik indeksi
AS	: Aort stenozu
ASD	: Atrial septal defekt
AY	: Aort yetmezliği
AD	: Aort diseksiyonu
AK	: Aort koarktasyonu
AT	: Akselerasyon zamanı
BAV	: Biküspid aort kapağı
CW	: Continuous wave Doppler
DDG	: Doku Doppler görüntüleme
DKB	: Diastolik kan basıncı
DIMP-1	: Doku metalloproteinaz inhibitörü-1
DKM	: Dilate kardiyomiyopati
DT	: Deselerasyon zamanı
E	: E dalgası (Erken diastolik E dalgasının hızı)
EF	: Ejeksiyon fraksiyonu
ET	: Ejeksiyon süresi
ESM	: Ekstrasellüler matriks
Enos	: Endotelial nitrik oksit

FM	: Fizik muayene
FS	: kısalma fraksiyonu
GPX-1	: Glutasyon peroksidaz 1
Hs-CRP	: High sensitiv C reaktif protein
ICT	: İzovolumik kontraksiyon zamanı
IVRT	: izovolumik relaksasyon zamanı
İE	: İnfektif endokardit
KBY	: Kronik böbrek yetmezliği
KM	: Kardiyak muayene
LA	: Sol atrium
LV	: Sol ventrikül
LVH	: Sol ventrikül hipertrofisi
LVM	: Sol ventrikül kütlesi
LVMİ	: Sol ventrikül kütle indeksi
LVOT	: Sol ventrikül çıkış yolu
MMP	: Matriks metalloproteinaz
MMP-9	: Matriks metalloproteinaz-9
MPO	: Miyeloperoksidaz
NB	: Nabız basıncı
MPI: Tei indeksi	: Miyokardiyal performans indeksi
PDA	: Patent duktus arteriozus
PW	: Pulse wave Doppler
RWT	: Relatif duvar kalınlığı
S	: Sistolik dalganın hızı
SS	: Standart sapma
STJ	: Sinotubuler bileşke

SKB	: Sistolik kan basıncı
TTE	: Transtorasik ekokardiyografi
TEE	: Transözofageal ekokardiyografi
VDKH	: Vasküler düz kas hücresi
VSD	: Ventriküler septal defekt
Vp	: Propagasyon velositesi

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1. Ejeksiyon fraksiyonu formül.....	12
Tablo 2.2. Kısalma fraksiyonu formül	13
Tablo 2.3. Miyokardiyal Performans İndeksi formül.....	14
Tablo 2.4. Aortik esneklik formül	16
Tablo 2.5. Aortik sertlik indeksi formül.....	16
Tablo 4.1. Sosyodemografik özelliklerin, kan basıncı ve nabız ölçümlerinin çalışma ve kontrol grubunda dağılımı.....	37
Tablo 4.2. EKG ölçümlerinin çalışma ve kontrol grubunda dağılımı	39
Tablo 4.3. Biyokimyasal verilerin çalışma ve kontrol grubunda dağılımı	40
Tablo 4.4. Aort stenozu gradienti ölçümleri.....	41
Tablo 4.5. Sol ventrikül M-Mode ölçümlerinin çalışma ve kontrol grubunda dağılımı	41
Tablo 4.6. Çıkan aortaya ait 2D ölçümlerin çalışma ve kontrol grubundaki dağılımı ...	42
Tablo 4.7. Apikal 5 boşluk inceleme PW ölçümleri	43
Tablo 4.8. Çıkan aorta ön duvar DDG ölçümleri	43
Tablo 4.9. Arteria Karotis Komünis intima media kalınlık ölçümleri	44
Tablo 4.10. BAV olgularının aort yetmezliği özellikleri	44
Tablo 4.11. Aort yetmezliği gruplarında LVEDD, LVEDs, LVEDV, LVEDV ölçümleri	45
Tablo 4.12. Aort yetmezliği düzeyine göre gruplandırılan olguların, kontrol grubu verileri ile karşılaştırılması	46
Tablo 4.13. BAV olgularının apikal 5 boşluk incelemeye göre aort stenozu gruplarında EF ve FS	47
Tablo 4.14. Apikal 5 boşluk incelemede aort stenozu düzeyine göre grupların verilerinin, kontrol grubu ile karşılaştırılması	48

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1. Biküspid aort kapağının şematik görünümü	3
Şekil 2.2. Biküspid aort kapağının tipleri	6
Şekil 3.1. Üç küspisli aort kapağının diastoldeki görünümü	28
Şekil 3.2. Üç küspisli aort kapağının sistoldeki görünümü	28
Şekil 3.3. Anterior-posterior küspisli biküspid aort kapağı görüntüsü	29
Şekil 3.4. Sağ-sol küspisli biküspid aort kapağı görüntüsü	29
Şekil 3.5. Mitral inflow propagasyon velositesinin ölçümü	30
Şekil 3.6. Mitral inflow pulse wave görüntülemesi	30
Şekil 3.7. Sol ventrikülün M-mode incelemesi.....	30
Şekil 3.8. Sol ventrikül çıkış yolunun pulse wave incelemesi.....	30
Şekil 3.9. Çıkan aorta sistol, diastol çaplarının ölçülmesi	32
Şekil 3.10. Aorta anulus, sinüs, sinotubuler bileşke ve çıkan aorta çaplarının ölçülmesi.....	32
Şekil 3.11. Çıkan aorta üst duvarı doku Doppler görüntülemesi.....	33
Şekil 3.12. KIMK ölçülmesi	34
Şekil 4.1. Biküspid aort kapağı olgularının tanı alma şekli	38
Şekil 4.2. Aort kapağı tipi ile aort yetezliği düzeyine göre grupların ilişkisi	45
Şekil 4.3. Aort kapağı tipi ile aort stenozu düzeyine göre grupların ilişkisi.....	47

BİKÜSPİD AORT KAPAKLI ÇOCUKLARDA KARDİYOVASKÜLER DEĞİŞİKLİKLERİN ARAŞTIRILMASI

ÖZET

Amaç: En sık görülen kalp malformasyonu olan biküspid aort kapağı, çocuk yaş grubundaki kardiyovasküler etkileri yönünden yeterince araştırılmamıştır. Bu çalışmada; izole biküspid aortalı çocuklarda; kardiyak, vasküler değişimi öngören belirteçlerin araştırılması, hastalığının ilerlemesi ile kapak disfonksiyonu ilişkisinin araştırılması ve elde edilen sonuçların triküspid aort kapaklı çocuklarla karşılaştırılması amaçlandı.

Gereç ve yöntem: Çalışma Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Kardiyolojisi Bilim Dalı'nda Mayıs 2010-Aralık 2010 tarihleri arasında prospektif olarak gerçekleştirildi. 5-15 yaşları arasında biküspid aort kapaklı 41 çocukta ve kontrol grubunu oluşturan triküspid aort kapaklı 25 çocukta: kardiyovasküler riski ve değişiklikleri öngören biyokimyasal incelemeler (lipid profili, endotelin, homosistein, high sensitiv-C reaktif protein, miyeloperoksidaz aktivitesi, glutatyon peroksidaz, matriks metalloproteinaz-9, doku metalloproteinaz inhibitörü-1, insülin benzeri büyüme faktörü-1 ve insülin benzeri büyüme faktörü bağlayan protein-3) çalışılması, transtorasik ekokardiyografik incelemede; aort kapak yapısı, fonksiyonunun değerlendirilmesi, sol ventrikül M-mode incelemesi, sol ventrikül Tei indeksi, propagasyon hızı, çıkan aortanın doku Doppler incelemesi, çıkan aortanın dört seviyede çaplarının ölçülmesi, çıkan aortanın sistol-diastol sonu çaplarının ölçülmesi, aortik sertlik indeksi ve aortik esnekliğin hesaplanması yapıldı. Karotis intima-media kalınlıkları ölçüldü. Veriler kontrol grubunun verileri ile karşılaştırıldı. Çalışma grubu aort kapak fonksiyonu açısından; normal veya önemsiz düzeyde bozulmuş olanlar ve hafif veya orta düzeyde bozulmuş olanlar şeklinde alt gruplara ayrıldı, gruplar birbiriyle ve kontrol grubu ile karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışma ve kontrol grubu plazma matriks metalloproteinaz-9 ve doku metalloproteinaz inhibitörü-1 düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı. Biküspid aort kapağının tipi ile kapak yetmezliği ve stenozu arasında ilişki

saptanmadı. Hafif kapak disfonksiyonlu biküspid aort kapaklı çocuklarda sol ventrikül hipertrofisi görülebildiği, bu çocukların diastolik disfonksiyon yönünden yakından izlenmesi gerektiği görüldü. Biküspid aort kapaklı çocuklarda endotel disfonksiyonunu gösteren biyokimyasal parametreler ve karotis intima meadia kalınlığı değişmemişti. Aterosklerozun henüz belirgin olmadığı düşünüldü. Tei indeksi hasta grubunda anlamlı şekilde yüksek bulundu. Aort kapak yetmezliği ve aort stenozu düzeyine göre olgular gruplandırıldığında elde edilen veriler, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında Tei indeksindeki anlamlı farkın devam ettiği görüldü. Kapak fonksiyonu normal veya hafif bozulmuş hastalarda sol ventrikülün global fonksiyonlarında M-mode ekokardiyografi ile gösterilemeyen etkilenmenin olduğu tesbit edildi. Hasta grubunda ve kapak disfonksiyonuna göre alt gruplandırmalarında izovolumik kontraksiyon süresi, Tei indeksi'ndeki farkın sorumlusu olarak görüldü. Hasta grubunun aorta çapları sinotubuler bileşke seviyesi ve çıkan aorta seviyesinde kontrol grubuna oranla anlamlı şekilde artmış bulundu. Aort kapak yetmezliğindeki artışın, aortadaki çap artışı ile ilişkili olduğu görüldü. Erişkin biküspid aort kapaklı olguların tersine aortik esnekliğin yüksek bulunması, henüz aterosklerozun gelişmemiş olmasına bağlandı. Aort stenozu ve yetmezliğinin düzeyi ile aortik elastisite arasında ilişki saptanmadı.

Sonuç: Bu çalışma, çocuk yaş grubunda hafif aort stenozu “ve/veya” yetmezliği olan biküspid aort kapaklı hastalarda erken dönemde aterosklerozun gelişmediğini göstermiştir. Patolojik etkilenmenin; sol ventrikül fonksiyonlarında bozulma, aort çapında ve aortik esneklikte yükselme şeklinde olduğu gösterilmiştir. Biküspid aort kapaklı çocuklarda altta yatan patoloji ve zamanla gelişecek aterosklerozun etkisiyle literatürle uyumlu olarak aortik esnekliğin azalacağı, sertlik indeksinin artacağı, aorta dilatasyonunun belirginleşeceği düşünülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Biküspid aort kapağı, sol ventrikül, doku Doppler görüntüleme, aorta, ateroskleroz, aortik sertlik indeksi, aortik esneklik, karotis intima media kalınlığı, matriks metalloproteinaz-9, doku metalloproteinaz inhibitörü-1, endotelin, homosistein, high sensitiv-C reaktif protein, miyeloperoksidaz, glutasyon peroksidaz, insülin like growth faktör-1, insülin like growth faktör bağlayıcı protein-3

EVALUATION OF THE CARDIOVASCULAR CHANGES IN THE CHILDREN WITH BICUSPID AORTIC VALVES

ABSTRACT

Aim: Bicuspid aortic valve is the most commonly seen malformation but its cardiovascular effects during childhood have not been well studied. In this study, markers predicting cardiac and vascular changes and the relationship between progression of the disease and valvular dysfunction were evaluated in children with isolated bicuspid aortic valve and compared with the evaluations of children with tricuspid aortic valve.

Materials and Methods: The study was a prospective study performed at Erciyes University Medical Faculty Pediatrics Department Pediatric Cardiology Unit between May 2010-December 2010. Forty-one children with bicuspid valve was the study group and 25 children with tricuspid valve was the control group. The age was ranging between 5-15. Biochemical evaluations (lipid profile, endothelin, homocysteine, high sensitive C-reactive protein, myeloperoxidase activity, glutathione peroxidase, matrix metalloproteinase-9, tissue metalloproteinase inhibitor-1, insulin like growth factor-1 and insulin like growth factor binding protein-3) were studied to evaluate cardiovascular risk and predicting the changes. By transthoracic echocardiography, aortic valve structure and function were evaluated, left ventricle M-Mode examination, left ventricular Tei-index, propagation velocity, tissue Doppler examination of ascending aorta, end-systolic and end-diastolic diameters of ascending aorta, stiffness index and elasticity of aorta were analysed. The carotid artery intima-media thickness were measured. The data were compared with the control group's data. The study group was divided into subgroups according to aortic valve function as normal or insignificantly affected ones and mild to moderately affected ones. The groups were compared with each other and with the control group.

Results: There was no significant difference in matrix metalloproteinase-9 and tissue metalloproteinase inhibitor-1 levels between study and control group. There was no relation between the type of bicuspid aortic valve and aortic insufficiency and stenosis. Left ventricular hypertrophy could be seen in patients with minimally

dysfunctioning bicuspid aortic valve so they should be followed very closely for the occurrence of diastolic dysfunction. Biochemical markers showing endothelial dysfunction and carotid artery intima-media thickness were not changed in patients with bicuspid aortic valve. It was thought that atherosclerosis have not been overt yet. Tei index was significantly high in the study group. When the patients were grouped according to aortic valve insufficiency and stenosis the difference of their Tei index was still present. Patients with normal or mildly affected cardiac function had influences of global functions of left ventricle that can not be detected with M-mode echocardiography. The time of isovolumetric contraction was responsible from the difference of Tei index of the study group and its subgroups. Aortic diameters of the patient group were increased significantly at the level of aortic sinotubular junction and ascending aorta. The increase in the aortic valve insufficiency was due to the increase in the diameter of the aorta. Contrary to adults with bicuspid aorta, increased aortic flexibility was associated with the non-occurrence of atherosclerosis yet. There was no relation between aortic elasticity and aortic stenosis and insufficiency level.

Conclusion: This study points out that atherosclerosis do not develop in early ages of patients with bicuspid aorta with mild aortic stenosis and insufficiency. The detected pathological effects of bicuspid aortic valve were left ventricular dysfunction, aortic diameter and aortic elasticity increase. We think that, in children with bicuspid aortic valve, due to underlying pathology and development of atherosclerosis there will be decrease in aortic distensibility, increase in stiffness index and aortic dilatation as mentioned in previous studies.

Key words: Bicuspid aortic valve, left ventricle, tissue Doppler imaging, aorta, atherosclerosis, aortic stiffness index, aortic distensibility, carotid intima-media thickness, matrix metalloproteinase-9, tissue metalloproteinase inhibitor-1, endothelin, homocysteine, high sensitive C-reactive protein, myeloperoxidase activity, glutathione peroxidase, insulin like growth factor-1, insulin like growth faktör binding protein-3

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Biküspid aort kapağı (BAV) normalde üç kapakçık (küspis: lelaflet)'tan oluşan aort kapağının, anatomik olarak iki küspisten oluştuğu anomalidir. Toplumda % 0,5 -2 olarak belirlenen prevalansı ile en sık görülen konjenital kalp malformasyonudur [1-3].

Biküspid aort kapağının kapak disfonksiyonu ve aortik değişikliklerle birlikte olduğu BAV hastalığı hakkında halen cevaplanmamış sorular vardır. Çoğunlukla anormal iki kapakçığa odaklanılmasına rağmen, hastalık daha komplekstir. BAV hastalığı sadece valvulogenez hastalığı değil, aynı zamanda aorta “ve/veya” kalp dokusu ile ilgili genetik bozuklukların da bulunduğu bir klinik tablodur. Aort koarktasyonu olgularının en az %50'si BAV ile birlikte olup, bu iki patoloji, etyoloji ve patofizyolojileri yakından ilişkili, diffuz arteriyopatiler olarak kabul edilmektedir [4].

Biküspid aort kapaklı çocuklarda gelişen aort stenozu, aort yetmezliği gibi valvulopatiler, çıkan aorta dilatasyonu gibi arteriyopatiler nadiren çocukluk yaşında girişimsel veya cerrahi tedavi gerektirse de, erişkin yaşta sıklıkla tedavi gerektirirler [3].

Günümüzde, BAV'lı erişkinlerde komplikasyon oranlarını araştıran ve halen devam etmekte olan kohort çalışmalar hastalığı anlamamız açısından önemlidir, ancak ideal olan bu araştırmaların çocukluk çağında başlatılmasıdır [3].

Biküspid aort kapağı hastalığı nedeniyle opere edilmemiş çocukların klinik seyri ile ilgili erken çalışmalar kateterizasyon çağına aittir. Özellikle kapak disfonksiyonu olmayan, tedavi edici girişim uygulanmamış, asemptomatik çocukların uzun dönem sonuçları üzerinde yeterince çalışılmamıştır [3, 5].

Geleneksel klinik ve ekokardiyografik belirteçlere ek olarak, serum belirteçleri, yeni kardiyak görüntüleme yöntemleri ve genetik belirteçler gibi prognostik belirteçlerin saptanması BAV hastalığının yönetiminde önemli olacaktır.

Bu çalışmada; çocuklarda kapak disfonksiyonu belirgin olmayan BAV'ın aortada dilatasyon yapıcı etkisi, bu dilatasyona eşlik eden aterosklerozun varlığı ve sol ventrikül fonksiyonlarının etkilenme düzeyi araştırıldı.

İzole BAV'lı çocuklarda; kardiyak/aortik değişimi ve ateroskleroz gelişimini öngören belirteçlerin araştırılması, BAV hastalığının ilerlemesi ile kapak disfonksiyonu ilişkisinin araştırılması ve elde edilen verilerin kontrol grubundaki sağlıklı çocuklarla karşılaştırılması amaçlandı.

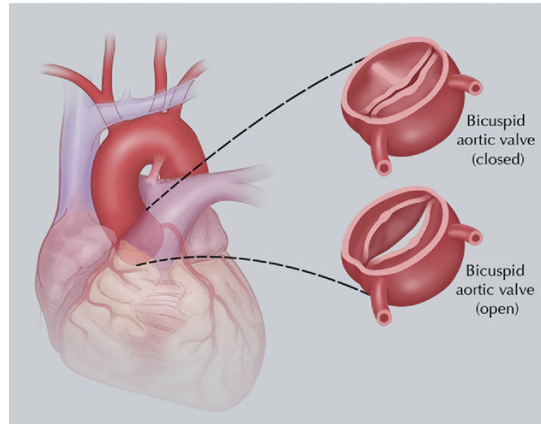
Bu amaçla; hastalığı nedeniyle bir girişim uygulanmamış izole BAV'lı 41 çocuğun biyokimyasal, ekokardiyografik, radyolojik incelemeler ile elde edilen verileri, kontrol grubundaki 25 sağlıklı, triküspid aort kapaklı çocuğun verileri ile karşılaştırıldı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. BİKÜSPİD AORT KAPAĞI

2.1.1.Tanımı

Biküspid aort kapağı; gelişim sırasında aort kapağının üç kapakçığından ikisinin birbirine yapışması (füzyonu) sonucu, genellikle birbirine eşit boyutta olmayan iki kapakçıktan oluştuğu anomalidir (Şekil 1) [1-3].



Şekil 1. Biküspid aort kapağının şematik görünümü [3].

2.1.2.Biküspid aort kapağının önemi, Epidemiyolojisi

Toplumda % 0,5 -2 arasında belirlenen prevalansı ile en sık görülen konjenital kalp defektidir[1, 3, 6]. Erkek/kız oranı; 3: 1'dir. BAV'ın aort stenozu (AS), aort yetmezliği (AY), aorta diseksiyonu (AD) ve infektif endokardit (İE) ile ilişkisi klinisyenlerin bu anomali ile ilgilenmelerinin önemli nedenleridir. Komplikasyonlar erişkinlerde daha sıktır ve diğer konjenital kalp lezyonlarından daha sık olarak hastalık nedenidir [3].

2.1.3.Tarihçe

Biküspid aort kapağı ilk kez 1844'te, Paget tarafından patolojik olarak tanımlanmıştır. Peacock 1866'da BAV'ın kalsifik aort stenozundan sorumlu olduğunu, Osler 1886'da ilk kez BAV ile infektif endokarditin ilişkisini tanımlamıştır [7]. 1928'de Abbot [8] BAV ile torasik aorta dilatasyonu ilişkisini, 1972'de McKusick [9] BAV ve Erdheim kistik medial nekrozu ilişkisini tanımlamışlardır.

2.1.4.Aort kapağı ve aortanın normal anatomisi

Aort kapağı toplumun %90'ında birbirine eşit boyutta olan üç kapakçıktan meydana gelir. Toplumun %10'unda ise kapakçıklar eşit değildir. Bu kapakçıklar; valvula semilunaris dextra (sağ koroner kapakçık), valvula semilunaris sinistra (sol koroner kapakçık), valvula semilunaris posterior (nonkoroner kapakçık) olarak adlandırılırlar. Kapakçıklar ile aorta duvarı arasında kalan cep şeklindeki bölüm sinüs valsalva veya aortik sinüs olarak bilinir.

Çıkan aorta hemen tümüyle perikard içinde yer alan, aort kapağı ile arkus aorta arasında uzanan aortanın ilk kısmıdır. Sinotubuler bileşke (junction) (STJ) tarafından ayrılan sinüs ve tubuler kısımlardan oluşur. Sağ ve sol aortik sinüslerden sağ-sol koroner arterler çıkar. Çıkan aortanın çapı yaş ve vücut ölçüleri ile bağlantılıdır.

Arkus aorta; çıkan aortadan sonraki aort kısmı olup; trunkus brachiocephalicus (sağ subklavian arter ve sağ ortak karotid arteri verir), sol ortak karotid arter, sol subklavian arter dallarını vererek inen aorta ile devam eder [10].

2.1.5.Biküspid aort kapağının embriyolojik gelişimi

Kalp ve kapak morfogenezi fetal yaşamın erken döneminde gerçekleşir. Normal fetusta; ekstrasellüler matriks kalınlaşır, endokardiyal yastık oluşur ve dört kardiyak

kapak gelişir. BAV oluşumu ve anormal valvulogeneze yol açan olay bilinmemektedir. Güncel teoriler; hücre göçü, sinyalizasyon yolu ve genetik duyarlılığın rolü üzerinde durmaktadır. Kapak yastıklarının yapışmasına neden olan anormal nöral krest göçü, BAV gelişimini açıklamaya yönelik kabul gören bir önermedir [11-13].

2.1.6. Biküspid aort kapağının morfolojisi

Olgularda büyük olan kapakçıkta, yapışan iki kapakçığın komissürünün oluşturduğu merkezi bir raphe veya sırt mevcuttur. Sıklıkla sağ ve sol kapakçıkların yapışması görülür. Yapışık küspis ile nonkoroner kapakçık gerçek bir komissür oluşturur [3, 6]. Sağ ve sol koroner kapakçıkların yapışık olduğu BAV olguları aort koarktasyonu ile ilişkilidir. Sağ ve nonkoroner kapakçıkların yapışıklığı, kapakçık patolojisi ile ilişkilidir. Nadiren raphe olmaksızın, iki kapakçık simetrik olabilir, bu durum ‘pure’ (saf) biküspid kapak olarak isimlendirilir.

Biküspid kapağın serbest kenarları daha düzdür ve yuvarlak kenarlara göre hareket kabiliyeti daha kısıtlıdır [14]. Stenoz fazladan kapakçık dokusu içermeyen biküspid kapaklarda, yetmezlik ise fazladan kapakçık dokusu ve prolapsus bulunduğu zaman gelişir [6].

Kalsifikasyon ilerleyen yaşlarda görülen, dejeneratif kapağa benzer şekilde, büyük oranda raphede ve kapakçığın tabanında gelişir [15].

Konjenital aort kapak malformasyonlarının patogenezi iyi bilinmemektedir. Konjenital aort kapak malformasyonları; ağır form olan uniküspid kapak, ara form olan biküspid kapak, normal olan triküspid kapak ve nadiren kuadriküspid kapak şeklinde olabilen bir spektrumdur [1, 2]. Uniküspid veya unikomissüral kapak nadir görülür, biküspid kapaktan ayrımı oldukça zordur ve konjenital aort kapağı malformasyonu aksi ispat edilmedikçe biküspid kapak olarak kabul edilir [15].

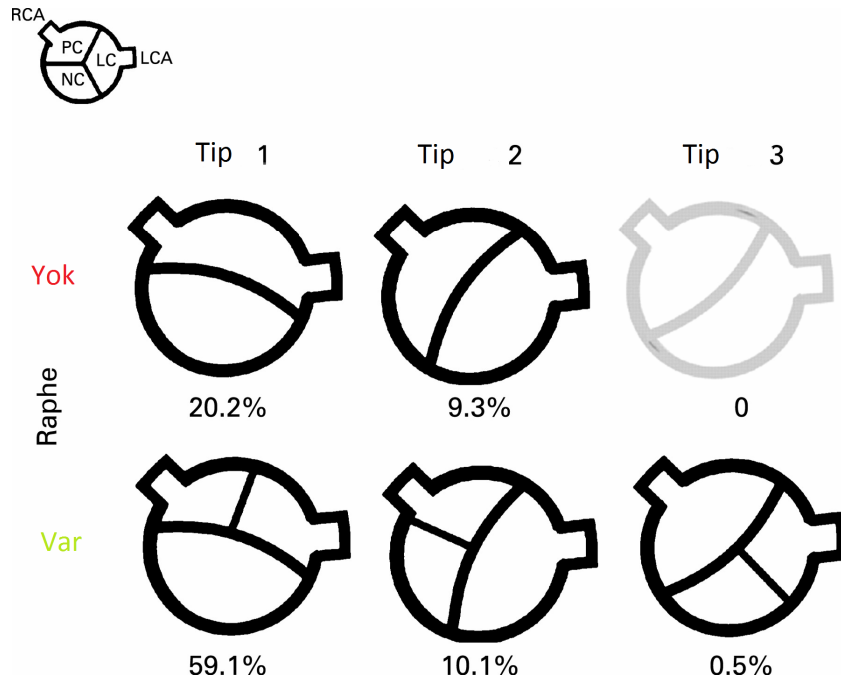
2.1.7. Sınıflama

Kapakçıkların yönelimine, yapışık kapakçıklar arası rapheye göre çok sayıda sınıflama kullanılmaktadır. Raphe içermeyen BAV olguları da nadiren görülebilir [16-18].

Tip A: Tipik BAV; komissür saat 4 ile 11 arasında veya saat 3 ile 9 arasında ise, sağ ve sol koroner küspisler yapışık, anterior ve posterior küspisler söz konusudur. Koroner arterler genellikle anterior küspisten ayrılır.

Tip B: Atipik BAV; komissür saat 1 ile 7 arasında veya saat 12 ile 6 arasında ise, sağ koroner küspis ile nonkoroner küspis yapışık, sağ ve sol küspisler söz konusudur.

Tip C: Sol koroner küspis ile nonkoroner küspisin yapışık olduğu, nadir görülen tip [16, 17, 19, 20].



Şekil 2. Biküspid aort kapağının tipleri (raphesiz ve rapheli Tip 1, 2, 3) [21].

2.1.8. Genetik

Biküspid aort kapağı hastalığının kümелendiği aileleri bildiren çok sayıda rapor, BAV'da genetik patolojiyi desteklemektedir. Ailesinde birden fazla kişide aortik hastalığı bulunan ailelerde aort kapak hastalığı prevalansı %24 olarak bildirilmiştir [22, 23]. Güncel çalışmalarda; BAV'ın genetiğinin kompleks olduğu ve kalıtım paterni farklı olan farklı genlerdeki mutasyonlarla ilişkisi gösterilmiştir [24]. Sinyalizasyon ve transkripsiyon regülatörleri NOTCH1 (genetik haritadaki yeri 9q34.3)'deki mutasyonların biküspid kapakta kalsifikasyonun tetiğini çekebileceği

ileri sürülmüştür [18, 25]. 18q, 5q, 13q bölgelerin, BAV ve/veya ilişkili kardiyovasküler malformasyonlardan sorumlu genleri içerdiği gösterilmiştir [26].

Klinik çalışmalarda BAV'lı hastaların birinci derece akrabalarında BAV prevalansı %9 olarak bildirilmektedir. Amerikan Kardiyoloji Koleji (American College of Cardiology)/Amerikan Kalp Birliği (American Heart Association)(ACC/AHA) erişkin konjenital kalp hastalığı rehberlerinde, BAV'lı hastaların birinci derece akrabalarına ekokardiyografik BAV taraması önermektedir[3]. Ailelerde BAV kümelenmesi, azalmış penetranslı otozomal dominant kalıtım ile uyumludur [1].

2.1.9. Patogenez

Ekstrasellüler matriks (ESM) proteinleri, hücre farklılaşmasını yönetmeye ve valvulogenez sırasında küspis oluşumuna yardım eder. Vaskülogenezis ve küspis oluşumundaki anomali sonucu komşu iki aort küspisinin yapışması ile biri büyük, diğeri küçük iki küspis oluşumu BAV'ı meydana getirir [1, 2]. Aort kökü dokusu değişmez şekilde anormaldir [2, 4].

Aorta ve aort kapak oluşumunda endotelial nitrik oksit (eNOS)'in üzerinde durulmaktadır. Aortik endotelial hücrelerde eNOS protein ekspresyonundaki azalma ile aortik anevrizma gelişimi arasında pozitif yönde bir ilişki saptanmıştır [1, 27].

2.1.10. Histopatoloji

Biküspid aort kapağı hastalığında medial hastalık; düz kas, ekstrasellüler matriks, elastin ve kollajenin değişik düzeylerde anomalilerini içerir [2, 4]. Mikrofibriler proteinler (fibrilin ve fibulin) embriyonik hücreler için bir iskele görevi görür ve gelişen aort kapaklarında doku oluşumunu düzenler. Matür kapak hücreleri içine mezenkimal yastık hücrelerinin farklılaşması, mikrofibriler proteinlerin ekspresyonu ile ilişkilidir. BAV'lı hastaların aort matriksinde mikrofibriler proteinler eksik olabilir. Valvulogenez sırasında fibrilin-1'in yetersiz üretimi, aortik küspis oluşumunu bozarak biküspid kapak ve aort kökünde zayıflamaya neden olur [1].

Biküspid aort kapaklı hastalarda matriks elemanlarını kodlayan genlerde defekt tesbit edilmemiştir. Fibrilin-1 geni yapısal olarak normal olmasına rağmen, protein üretimini kontrol eden transkripsiyonal elemanlar defektiftir [1].

Fibrilinin eksikliği, düz kas hücre dekolmanı, matriks parçalanması, hücre ölümü ile sonlanır. Düz kas hücrelerinin prematüre apoptozisi matriks metalloproteinaz-2

(MMP-2)'nin upregülasyonuna yol açar. Matriks metalloproteinazlar (MMP)'ın, özellikle matriks metalloproteinaz-2'nin (hücre matriks döngüsünde endopeptiddir) upregülasyonunun ekstrasellüler matriksin bozulmasına katkıda bulunduğu düşünülmektedir [2-4, 28].

Gen anomalileri (eNOS kodlayan genin anomalileri) bulunan olgular, BAV gelişimi için adaydır [1].

Histolojik incelemede raphe'de kapak dokusu görülmemiştir [6].

BAV'lı kişilerin aortalarının media tabakasında; düz kas hücrelerindeki azalma ve fibrozis, elastik tabakanın düzensizliğine neden olur [1]. Çıkan aorta media tabakasında düz kas hücrelerinin erken apoptozisinin, aortik diseksiyona eğilim oluşturduğu, bu hastalarda aorta dokusunun daha az elastik olduğu bildirilmiştir [6].

2.1.11. BAV ve ilişkili patolojiler

Biküspid aort kapağı sıklıkla diğer konjenital kardiyak lezyonlarla birlikte görülürken, izole bir lezyon olarak da bulunabilir.

BAV hastalığı, diğer konjenital vasküler defektler ile, özellikle aort koarktasyonu (AK) ile birlikte olabilir. AK'lı hastaların %50-75'inde BAV bulunur [3]. Koarktasyon yanında aortanın hipoplazisi de BAV ile birlikte bulunabilir. Hipoplastik sol kalp sendromu gibi sol taraf anomalileri ile birlikte bulunabilir. BAV'ın bulunduğu sol taraf obstruktif sendromlarını içeren Shone kompleksi, Williams sendromu, Turner sendromu gibi çok sayıda sendrom mevcuttur [29].

Ayrıca, VSD, PDA, ASD ile birlikte de BAV bulunabilir. Tek koroner arter veya koroner dominansın tersine dönmesi (sol koroner dominans %29-57) eşlik edebilir [3, 6, 15]. Olguların %90'ında sol ana koroner arterin boyu 5 mm'den daha kısadır, miyokardiyal rezervin yetersizliğine neden olarak miyokard infarktüsü riskini artırır [6, 15].

2.1.12. Biküspid aort kapağının tanısı nasıl konulur?

Aort stenozu veya yetmezliğine ait üfürüm, tanıdan şüphe ettirmekle birlikte günümüzde tanı transtorasik ekokardiyografi (TTE) ile doğrulanmaktadır. Ekokardiyografik değerlendirmenin BAV tanısında sensitivite ve spesifitesi %92 ve %96 olarak bildirilmiştir. Ağır biküspid aort stenozunu ağır uniküspid aort stenozundan ayırmak zordur [3, 6].

Transtorask 2D ekokardiyografi ile BAV tanısı için parasternal kısa eksen de kapak, diastolde ve özellikle sistolde görüntülenmelidir. Sıklıkla sağ koroner arterin köken aldığı sağ koroner küspis ve sol koroner arterin köken aldığı sol koroner küspis olmak üzere iki kapakçık izlenir. Yapışık küspisler arasında fonksiyonel bir komissür kısmen veya tamamen bulunmamaktadır. Parasternal kısa eksen de; diastol sırasında yapışık küspislerin oluşturduğu raphe üç küspis imajı verebilir ancak, biküspid kapağın orifisinin, diastolde ‘balık ağzı’ görünümünde açılması karakteristiktir [3, 15, 19].

Parasternal uzun eksen incelemede, kapak kubbeleşebilir, M-mode görüntülemeye kapak eksantrik kapanma hattına sahiptir. Ancak biküspid kapağın normal de kapanabileceği veya üç kapakçıklı kapakların da eksantrik kapanabileceği unutulmamalıdır [3, 30].

Transtorask ekokardiyografi ile kesin tanı konulamıyorsa transözofageal ekokardiyografi uygulanabilir. Bazı vakalarda BAV anatomisini doğrulamak ve torasik aortanın görüntülenmesi için kardiyak magnetik rezonans veya bilgisayarlı tomografi faydalıdır.

2.1.13. Biküspid aort kapağının doğal seyri ve komplikasyonları

BAV’lı kişilerin önemli bir kısmında erişkin yaşlarda tedavi gerektiren komplikasyonlar gelişir[1]. Kapak fonksiyonu normal veya minimal disfonksiyon bulunan 212 asemptomatik BAV olgusunun 20 yıl izlendiği seride mortalite görülmemiş ise de olguların %5’inde kardiyovasküler olay veya cerrahi ihtiyacı gözlenmiştir [5]. BAV’lı hastaların kohort çalışmasında fatal komplikasyonların sıklığı; aort stenozu %15-71, aort yetmezliği %1,5-3, infektif endokardit %9,5-40, aort disseksiyonu %5 olarak bildirilmiştir [15].

2.1.13.1. Aort stenozu

En sık görülen komplikasyon aort stenozudur. Onbeş yaşından büyük aort stenozlu hastaların %54’ünde BAV bulunmuştur [6]. Aort stenozu orta yaşlarda daha sık görülmektedir. BAV’a sekonder aort stenozunda aort kapak replasmanı, üç kapakçıklı aort kapağı olan kişilere göre 5 yıl daha erken gerekmektedir [4, 15]. İki küspisin asimetrik veya anteroposterior pozisyonda olduğu olgularda stenoz daha hızlı gelişmektedir [15]. 1135 BAV’lı çocuk ve adolesanin retrospektif değerlendirmesinde sağ koroner ve nonkoroner küspis yapışıklığı olan olgular aort

stenozu ve yetmezliği açısından diğer BAV tiplerine göre iki kat riskli bulunmuştur [19]. Sol ventrikül-aorta pik (zirve) gradienti 50 mmHg üzerinde olan çocuklarda ciddi kardiyak olay riski her yıl için %1,2 olarak bildirimiştir [31]. Erken ocuklukta daha az etkilenmiş stenotik kapaklar zamanla progrese olabilir. 25 mmHg'in altında stenoz gradienti olan çocukların % 20'sinde ilerleyen yıllarda girişim gerekir [3]. Bu hastalarda sol ventrikül ard yükündeki artış hipertrofi, zamanla dilatasyon ve sol ventrikül yetersizliğine neden olabilir [2].

BAV'da aort stenozu; triküspid aort kapaklarının dejeneratif kalsifikasyonuna benzer ancak, daha erken yaşta gelişmeye eğilimlidir [2, 4]. Kötü lipid profili, sigara içilmesi, biküspid kapakta stenoz gelişim riskini arttıracadından önemlidir. Potansiyel, giderilebilecek risk faktörleri ortadan kaldırılmalıdır [1].

2.1.13.2. Aort yetmezliği

Çocuklarda aort yetmezliği; kalıntı kapak dokusu bulunması, küspis prolapsusu, endokardit veya balon valvuloplasti işlemi sonrası gelişebilir. Büyük bir cerrahi seride aort kapak replasmanı sırasında çıkartılan kapakların %13'nde, cerrahi öncesinde sadece kapak yetmezliği mevcuttu. Aort yetmezliği için girişim gereksinimi yüksek değildir, bir çalışmada başlangıçta popülasyonun %21'inde orta-ağır düzeyde aort yetmezliği mevcuttu ve bunların sadece %6'sında semptomatik aort yetmezliği için bir girişim veya progresif sol ventrikül disfonksiyonu gelişmişti [1, 3].

2.1.13.3. Aortopati

Biküspid aort kapaklı erişkinlerin %50'sinde nonvalvuler bulgular görülür. En sık görülen anomali torasik aortanın dilatasyonudur. BAV'lı hastalığında aortik anulus, sinüs ve çıkan aortanın boyutları triküspid aort kapaklı erişkinlerden yüksek bulunmuştur [29, 32, 33]. Aortadaki değişikliklerin bir kısmı poststenotik dilatasyon denilen akım dinamiklerine sekonder olsa da, güncel çalışmalarda hemodinamik lezyondan bağımsız olarak hücresel düzeyde yapısal anomaliler üzerinde durulmaktadır [3]. Aortik dilatasyon, anevrizma ve diseksiyon riskinin, kapak fonksiyonundan bağımsız olarak artmış olduğu bildirilmektedir [4, 29, 34, 35].

Hafif aort yetmezliği veya hafif-orta aort stenozlu hastalar gibi, normal kapak fonksiyonlu BAV'lı hastaların % 50-60'ında aort kökü dilatasyonu görülür. BAV'lının %5'inde AD geliştiği bilinmekte olup BAV'ın prevalansı %1-2 gibi

yüksek olduğu için, önemli bir diseksiyon etyolojisidir [1, 15]. BAV'lı olgularda AD, triküspid aort kapağı olanlara oranla on yıl daha erken görülmektedir. Kırk yaşından önce AD'dan ölen insanların % 40'ının BAV'lı olduğu bildirilmiştir. Bu hastaların çoğunun hipertansif olduğu beraberinde AK bulunduğu bilinmektedir. Aort kökü dilatasyonunun AD gelişimi için öncü bir bulgu olduğu bildirilmektedir [15].

2.1.13.4. Endokardit

Endokardit kapak perforasyonu veya ağır kapak yetmezliğine neden olabilir, kötü tolere edilir. Endokardit riski erken serilerde %10 ile %30 arasında bildirilmiştir [15]. Gelişmiş ülkelerde BAV infektif endokardit için en önemli risk faktörüdür [6]. Güncel serilerde ise, endokardit insidansı yılda %0,3-2'den az bildirilmektedir [5]. ACC/AHA rehberleri basit BAV hastalarında, öncesinde endokardit öyküsü olmadığı sürece endokardit profilaksisinin yapılmasını artık önermemektedir. Bu tavsiyeye rağmen endokardit profilaksisine alışkın klinisyenler ve hastalar profilaksi yapılıp yapılmaması konusunda kararsız kalabilmektedir.

2.1.14. Biküspid aort kapağının tedavisi

BAV'da aort stenozu, yetmezliği veya anevrizmal aort kökü dilatasyonu seyrini değiştirecek güncel medikal tedavi yoktur [2]. Hipertansiyon yakından monitörize edilmeli ve kontrol edilmelidir [1]. Aort kapak disfonksiyonu nedeniyle kapak replasman tedavisi planlandığında, beraberinde çıkan aorta replasmanının da düşünülmesi önerilmektedir [6].

Ekstrasellüler matriks bileşenlerini güçlendiren MMP inhibitörleri, gen veya protein tedavisi, heyecan verici ve araştırılması gereken konulardır [1].

2.2. BİKÜSPİD AORT KAPAĞINDA EKOKARDİYOĞRAFİK İNCELEMELER

2.2.1. Aort kapak fonksiyonlarının ekokardiyografik değerlendirilmesi

Aort kapak yetmezliği parasternal uzun ve kısa eksen incelemelerde, apikal uzun eksen ve beş boşluk incelemelerde değerlendirilir [32].

Aort kapak stenozu apikal pozisyonda değerlendirilir. Pulse wave (PW) Doppler'de örnek volüm kapağın alt kısmına, kapak seviyesine ve ötesine yerleştirilerek ölçülen hızlar karşılaştırılır ve pik aortik velosite continuous wave (CW) Doppler ile ölçülür.

Aort kapak alanı, parasternal kısa eksenle kapak komissürleri seviyesinde, planimetri uygulanarak ölçülür. Aort kapak alanının $1,5\text{cm}^2$ 'nin üzerinde olması hafif aort stenozu, $1-1,5\text{cm}^2$ orta aort stenozu, 1cm^2 'nin altı ağır aort stenozu kabul edilir [29, 32]. Biküspid kapağın eksantrik olup olmadığı her iki küspisin alanı birbirine oranlanarak bulunur [29].

2.2.2. Sol ventrikül fonksiyonlarının ekokardiyografik değerlendirilmesi

Aort kapak darlığında, sol ventrikül hipertrofisi başlangıçta adaptif bir mekanizma iken daha sonra sol ventrikül sistolik ve diyastolik disfonksiyonuna öncülük edebilir. Subendokardiyal lifleri yansıtan kalbin uzunlamasına olan fonksiyonlarını genelde yeni bir metod olan doku Doppler görüntüleme (DDG) ile incelenmektedir. Doku Doppler görüntüleme ile kalbin yatay eksendeki kasılma fonksiyonlarının (Ejeksiyon fraksiyonu, fraksiyonel kısalma) normal olmasına rağmen dikey eksenle kasılma fonksiyonlarının bozulabildiği göstermektedir [36].

Sol ventrikülün sistolik fonksiyonları ejeksiyon fraksiyonu (EF) ve kısalma fraksiyonu (FS) ile ölçülür. EF, FS ölçümleri M-mode ekokardiyografi ile American Society of Echocardiography rehberlerine göre yapılır (Tablo 1,2) [37].

LV kütlesi (LVM) Devereux formülü ile hesaplanır. LVM indeksi (LVMI) ise LVM boya bölünerek hesaplanır [38].

$$\frac{\text{LV diyastol sonu volüm} - \text{LV sistol sonu volüm}}{\text{LV diyastol sonu volüm}}$$

Tablo 1. Ejeksiyon fraksiyonu formül

$$\frac{\text{LV diyastol sonu çapı} - \text{LV sistol sonu çap}}{\text{LV diyastol sonu çap}}$$

$$\text{LV diyastol sonu çap}$$

Tablo 2. Kısılma fraksiyonu formül

Son yıllarda doku Doppler ile LV diastolik fonksiyonların ölçülmesi ilave katkılar sağlamaktadır [39].

Biküspid aort kapaklı, kapak fonksiyonu normal veya bozulmuş çocuklarda DDG ile aort üst duvarını değerlendiren bir çalışmaya rastlanmamıştır.

2.2.3. Doku Doppler görüntüleme

Doku Doppler görüntüleme yöntemi, kardiyak siklus sırasında miyokardiyumdan elde edilen kontraksiyon ve relaksasyon hızlarının Doppler prensiplerine göre ölçülmesine dayanır. DDG programı pulsed wave Doppler modunu kullanır. Miyokardiyal hızların ölçülmesi, hem sistolik hem de diastolik ventrikül fonksiyonlarının kantitatif ölçülmesini sağlar [40, 41]. Doku hareketleri, kan akımının tersine düşük hızlı ve yüksek amplitüdlü hareketlerdir. DDG eritrositlerden gelen düşük amplitüdlü, yüksek frekanslı dalgaları süzerek miyokardiyal hızı gösterir. Kürsör miyokard üzerinde ise miyokard hakkında lokal bilgi, kürsör anulusta ise kalp fonksiyonları hakkında global bilgi edinilir [40].

Miyokardiyal velosite (hız) paternleri; erken diastolik (pik E dalgası), atrial kontraksiyon (pik A dalgası) ve sistolik miyokardiyal (pik S dalgası) hızları olarak ölçülür. E/A oranı hesaplanır. Eş zamanlı EKG'den yararlanılarak, sırt üstü pozisyonda, sessiz yatan hastada ölçümler yapılır [41]. Ardışık üç-beş kalp siklusünde yapılan ölçümlerin ortalaması alınarak gözlemci içi değişim azaltılır. Doku Doppler parametreleri yaş ve kalp hızı ile değişkenlik gösterir [41]. Sağlıklı çocuklardan elde edilen DDG verilerinin hasta çocukların verileri ile karşılaştırılması mümkündür.

2.2.4. Miyokardiyal performans indeksi: Tei indeksi

Miyokardiyal performans indeksi (MPI) kalbin sistolik ve diastolik zaman intervallerinden yararlanarak kalbin global ventriküler fonksiyonu hakkında bilgi verir. Kalp yetersizliği için prognostik değeri olan hassas bir göstergedir [37].

MPI hesaplanması için gerekli olan intervaller apikal dört boşluk ve beş boşluk pozisyonlarda pulse wave Doppler kullanılarak elde edilir. Sol ventrikül ejeksiyonu için beş boşluk pozisyonunda aort kapağının hemen altına örnek volüm yerleştirilir. Mitral inflow'dan ölçülecek IVRT için örnek volüm dört boşluk pozisyonunda mitral kapağın tepesine yerleştirilir. Simultane EKG eşliğinde ardışık kalp sikluslerinden elde edilen değerlerin ortalaması alınır [39].

$$\frac{ICT+IVRT}{ET}$$

Tablo 3. Miyokardiyal Performans İndeksi formül

ICT: izovolumik kontraksiyon zamanı IVRT: izovolümetrik relaksasyon zamanı

ET: ejeksiyon süresi

İzovolümetrik relaksasyon zamanı (IVRT), aort kapağının kapanmasından mitral kapağın açılmasına kadar geçen süredir. İzovolumik kontraksiyon zamanı (ICT), atrium sistolünün bittiği A dalgasının bitişi ile sol ventrikül S dalgasının başlangıcı arasında geçen süredir.

Sistolik disfonksiyonda preejeksiyon süresi (ICT) uzar, ejeksiyon süresi (ET) kısalmır. Sistolik ve diastolik disfonksiyonda, miyokardiyal relaksasyondaki uzama, IVRT'nin uzaması şeklinde yansır [37, 39, 42].

2.2.5. Mitral Akım Propagasyon Velositesi

Propagasyon Velositesi (Vp) sol ventrikül relaksasyonunun bir Doppler indeksidir, önyükten bağımsız olduğu başlangıçta düşünülmekle birlikte [40, 43], daha sonraları

önyük ve kalp büyüklüğünden etkilendiği öne sürülmüştür [44]. Çocuklarda sol ventrikülün diastolik fonksiyonlarını yansıtan faydalı bir gösterge olduğu üzerinde durulmaktadır [45]. Normal kalpte kalbin apeksi en erken relaksasyona uğrar. Apikal basınçların, kalbin bazal basınçlarından daha düşük olduğu gösterilmiştir. Bu intraventriküler gradient distolde kanın LV'e emilme hareketini sağlar. Renkli M-mod kursör hattı mitral giriş akımının merkezinden geçerek LV apeksine uzanacak şekilde yerleştirildiğinde, mitral anulüsten apekse kadar renkli kodlanan ortalama velositeler değerlendirilir. Mitral kapak düzleminden LV'e doğru 4 cm distalde elde edilen ilk aliasing velositesinin (kırmızı-mavi) eğimi taranarak elde edilebilen Vp erişkinlerde normalde 50 cm/sn ve üzerindedir. Diastolik disfonksiyonda Vp'nin azaldığı belirtilmektedir [46]. BAV'lı olgularda sol ventrikül relaksasyonunun değerlendirilmesinde kullanılabilecek bir parametredir.

2.2.6. Biküspid aort kapaklı hastalarda aortanın ekokardiyografik bulguları ve değerlendirilmesi

Biküspid aort kapaklı hastalarda çıkan aorta dilatasyonunun anormal hemodinamiye veya aort duvarı ve aort kapağının gelişimsel defektlerine neden olup olmadığı açık değildir. Biküspid aort kapaklı ve aort stenozlu hastalarda doku Doppler ile çıkan aorta anterolateral bölgesinde hemodinamik stres triküspid aort kapaklılardan daha yüksek bulunmuştur. Çıkan aortanın anterolateral bölgesinin pik sistolik duvar hızı doku Doppler inceleme ile anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur [47].

Diastolik erken akımın yansıması olan E dalgasının pik hızı, diastolik geç akım olan A dalgasının pik hızı ve A dalgasının süresi ölçülebilir.

Normal kapak fonksiyonlu veya hafif yetersizlikli BAV'lı genç, erkek hastalarda çıkan aortanın anormal elastisitesi gösterilmiştir. Aortik esneklik çıkan aortanın dilatasyonu ile değişebilir. Aorta boyutlarının basit ölçümü ile BAV'da aortik duvarın anormal iş yükünü erken tanımlamayı amaçlayan bir çalışma başarısız olmuştur [48]. Keane ve arkadaşları, 118 BAV'lı hastada aortanın dilatasyonu ile kapak fonksiyonlarının ilişkisini araştırmışlar, kontrol grubuna göre aorta boyutlarının, aort yetmezliğinin ağırlığı ve ilerleyen yaş ile arttığını göstermişler, aort stenozunun ağırlığı ile aorta boyutları arasında bağlantı bulamamışlardır. Aortanın genişlemesinde hemodinamik faktörler tarafından etkilenen intrinsek patolojinin sorumlu olabileceği üzerinde durmuşlardır [29].

Aort kökünün ekokardiyografik ölçümleri parasternal uzun ekseninde, diastol sonunda; anulus düzeyinde, sinüs valsvalva düzeyinde, sinotubuler bileşke (STJ) (supra-aortik ridge) ve proksimal çıkan aorta düzeylerinde (STJ’ın 1 cm yukarısı) olmak üzere dört seviyede yapılır. [29, 32]. Ölçümler uzun ekseninde en geniş aort çapının görüldüğü pozisyonda, “edge metodu” ile, aortaya dik olarak yapılır. Ölçümler her seviyede beş kez tekrarlanır ve ortalaması alınır. Her seviyedeki aort çaplarının üst sınırları, her seviyede normal çocuklarda bulunan değerlerin +2 standart sapmasının ortalamasıdır [32].

Suprasternal pencerede aort arkusu değerlendirilmeli ve PW, CW Doppler incelemeleri ile isthmusta yer alabilecek koarktasyon araştırılmalıdır.

2.2.7. Aortik esneklik ve sertlik indeksi

Aortik sertleşmenin göstergesi olan sertlik indeksi ve esneklik değişiklikleri aortadan yapılan M-mode ekokardiyografik ölçümler ile dolaylı olarak formülle hesaplanmaktadır (Tablo 4,5) [49, 50]. Eş zamanlı EKG rehberliğinde; ventrikül sistolü ve diastolü sırasında proksimal aortada sistolik ve diastolik en geniş çaplar ölçülerek, aort duvar hareketlerindeki değişkenlik değerlendirilir [49]

$$\frac{2x(AoS-AoD)}{NBxAoD}$$

Tablo 4. Aortik esneklik (cm²dynes⁻¹) formül [49, 50]

$$\frac{\ln(SKB/DKB)}{(AoS-AoD) / AoD}$$

Tablo 5. Aortik sertlik indeksi formül [49, 50]

(AoS: aortanın sistol sonu çapı, AoD: aortanın diastol sonu çapı, NB:nabız basıncı, SKB:sistolik kan basıncı, DKB: diastolik kan basıncı)

Biküspid aort kapaklı hastalarda aortanın elastisitesindeki anomaliyi bildiren incelemeler vardır[51]. Bu hastalarda arkus aortada ve inen aortada aortik elastisitenin azaldığı ve aort kökünde esnekliğin azaldığı bildirilmiştir [49].

2.3. BİKÜSPİD AORT KAPAĞINDA ARTERYEL DEĞİŞİMİ ÖNGÖREN BELİRTEÇLER

2.3.1. Aterosklerozun tanımı ve patogenezi

Arterioskleroz, orta ve büyük çaplı arterlerde diffuz kalınlaşma ve sertleşmeyi tanımlamada kullanılan geniş anlamlı bir terimdir. Patolojik değişiklikler intima ve media tabakalarındadır. Ateroskleroz ise arteriosklerozun büyük ve orta boy arterlerde intima tabakasında görülen fokal lezyonları tanımlar. Altta yatan patolojilerdeki farka rağmen ateroskleroz ve arteriyosklerozun ana risk faktörleri benzerdir. Her iki durumun patogenezi üzerine iki teori öne sürülmüştür: Birincisi; arterio/aterosklerotik süreci başlatan olayın arteriyel duvardaki hemodinamik stres olduğunu öne süren hemodinamik teori, ikincisi ise arteriyel duvarda lipidler, oksijen radikalleri ve inflamasyon mediatörleri tarafından hasarın başladığını öngören metabolik teoridir. Fokal noktalarda gelişen ateroskleroz için hemodinamik etkilerin en önemli olduğu bilirse de süreç metabolik etkiler ile birlikte gelişmektedir [52]. BAV'lı hastalarda aort kapak disfonksiyonu, eşlik eden hipertansiyon özellikle çıkan aorta için hemodinamik bir stres oluşturabilir.

Aterosklerozda arteriyel duvarın intima tabakasında lipid ve kolesterol depolanması söz konusudur. İntimada lipid yüklü makrofajlar birikir. Düz ve arteriyel lümeni tıkamayan bu lezyon ilerledikçe, düz kas hücreleri, makrofajların proliferasyonu ve lipid birikimi sonucu lümeni tıkayabilecek plaklara dönüşür. Önemli bir halk sağlığı sorunu olan ateroskleroz, erişkinlerin problemi gibi görülmekte ve çocuklarda ateroskleroz üzerine odaklanılmamaktadır. Bunun nedeni aterosklerozun klinik belirtilerinin sıklıkla orta yaşlara kadar gözlenmemesidir. Bununla birlikte; ateroskleroz sürecinin çocuklukta başladığı ve yaşam boyu ilerlediğine dair kanıtlar artmaktadır. Ateroskleroz sürecinin erken evreleri asemptomatiktir. Bu süreç patolojik çalışmalarda daha iyi belirlenmektedir. İlk olarak Kore ve Vietnam savaşları sırasında yapılan patolojik çalışmalarda genç ve sağlıklı erkeklerde hem yağ çizgiler hem de artmış lezyonlar bulunması şaşırtıcı olmuştur. Erken

Çalışmalarda risk faktörleri üzerinde durulmamıştır, bu konudaki bilgiler sonraki çalışmalardan elde edilmiştir. Ateroskleroz için geleneksel risk faktörleri; dislipidemi, hipertansiyon, diabet, sigara içme, obezite/metabolik sendrom, fizik aktivite olarak bilinmektedir [53].

2.3.2. Ateroskleroz ve arter sertliği ilişkisi

Koroner arter hastalığı, diabetes mellitus, hipertansiyon, böbrek yetmezliği ve tiroid hastalıklarında arteryel sertliğin (stiffness) arttığı bilinmektedir. Artan arteryel sertlik, sistolik hipertansiyon, sol ventrikül hipertrofisi ve koroner perfüzyonda bozulmaya yol açarak kardiyovasküler riskte artışa neden olmaktadır. Büyük arter sertliği, kardiyovasküler hastalıklar ve mortalite için bağımsız bir risk faktörüdür. Nabız basıncı gibi basit yöntemler yanı sıra pahalı donanım gerektirebilen ve pratik olmayan birçok yöntem arteryel sertliğin değerlendirilmesi amacıyla kullanılmaktadır. Transtorasik ekokardiyografi bu amaçla yaygın şekilde kullanılan, pratik ve invazif olmayan bir tanı yöntemidir [54].

2.3.3. Biküspid aort kapağı ve ateroskleroz

Biküspid aort kapaklı hastalarda kapak tipinin aort stenozuna oluşturduğu eğilim yanında, yüksek serum low density lipoprotein (LDL) kolesterol, lipoprotein (a) düzeyleri ve sigara içmenin aort stenozu gelişimi için bağımsız risk faktörü olduğu ve yaş ile aort stenozu bulgularının artacağı bildirilmektedir. Aort stenozu gibi, çıkan aortadaki patolojinin ilerlemesinde de ateroskleroz önemli bir risk faktörüdür. Bu olguların aterosklerozdan korunması önemlidir [15].

2.3.4. Ateroskleroz tanısında karotis intima-media kalınlığı

Ultrasonografik olarak intima ve media tabakalarının birbirinden ayrılması mümkün değildir. İntimal kalınlaşma esas olarak intimada oluşan aterosklerozdan köken almakta iken, media kalınlaşmasında esas sorumlu faktör düz kas hipertrofisidir. Genel olarak karotis intima-media kalınlaşması (KİMK)'nın kardiyovasküler risk faktörleri ve semptomatik koroner arter hastalığının yaygınlığı ile ilişkili olduğu vurgulanmaktadır [52, 55]. Yüksek risk grubundaki çocuklarda İMK değerlendirmesi pediatrik nüfusta sayısı giderek artmaktadır. Karotis İMK'nın metabolik, kardiyovasküler risk faktörü ve arteryel hipertansiyonu olan çocuklarda hedef organ hasarının diğer belirteçleri ile güçlü bir ilişkisi olduğu bildirilmiştir. Aort koarktasyonu olan çocuklarda İMK'nın kan basıncı, hafif rezidüel aortik gradient ile

korele olduğu gösterilmiştir [52]. BAV'lı çocuklarda Karotis İMK'deki değişiklikleri araştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır.

2.3.5. Ateroskleroz gelişimi için risk faktörleri ve ateroskleroz belirteçleri

Ateroskleroz gelişimi için geleneksel risk faktörleri; yaş, cinsiyet, sistemik arteriyel tansiyon, sigara içme, kolesterol, plazma açlık glukozu, obezite, genetik faktörlerdir. Geleneksel kullanılan risk faktörleri ile gelecekteki kardiyovasküler olayların yarısından azı öngörülebilmektedir [56]. Ateroskleroz için güncel risk faktörleri; homosistein, fibrinojen, artmış trombosit aktivitesi, hiperkoagulabilite, lipoprotein(a), small dense low-density lipoprotein kolesterol ve inflamatuvar-infeksiyöz belirteçlerdir.

Dislipidemi bulunması stenoz progresyonunu hızlandırır. BAV'lı kişilerde koroner risk faktörlerinin agresif tedavisinin aort stenozu gelişimini geciktirip geciktirmeyeceği veya önleyip önlemediği ispatlanmamıştır. Bu hastaların yaşam boyu titizlikle izlemi gereklidir [2, 4].

C-reactive protein (CRP) pentraxin ailesinin bir üyesidir. İNFLamasyon aterotrombotik hastalıkların major risk faktörüdür. [56]. High-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), bir sistemik inflamasyon belirteci ve aterotrombotik hastalık mediatörüdür ve kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkisi gösterilmiştir. 27939 sağlıklı kadın üzerinde yapılan bir araştırmada hs-CRP, LDL kolesterolden daha güçlü, hiperlipidemi olmayan kişilerde riski gösteren, ilave prognostik bilgi veren bir bir kardiyovasküler risk prediktörü olarak bulunmuştur [57, 58].

İnsülin rezistansı arteriyel duvar kalınlığı ile ilişkilidir ve erken evrelerde ateroskleroz gelişimine katkıda bulunur [56]. İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) bir çok dokuda eksprese olan bir peptid hormondur. İnsülin ile benzer yapısal ve fonksiyonel özellik taşıyan IGF-1 insülin direnci ve kardiyovasküler hastalık patogeneze katılır, kardiyovasküler sistem büyüme hormonu (BH) ve IGF-1 için hedef organdır. BH-IGF-I aksındaki disfonksiyon, iskemik kalp hastalığı prevalansının artışı ile bağlantılıdır. Akromegali ve BH eksikliği, kardiyovasküler sistemin çeşitli anomalileri ile ilişkilidir. BH ve IGF-I kardiyak performansı etkiler. Toplumda düşük IGF-I artmış iskemik kalp hastalığı prevalansı ve mortalite ile ilişkilidir. BH/IGF-1 aşırılığı kontrol edilemezse, bozulmuş sistolik disfonksiyon sonunda kalp yetersizliği görülür. IGF-1 düzeyi yüksekliği kalp fonksiyonlarını bozan, kontrol edilmesi

gereken bir durumdur [59]. Tip 2 diabet tedavisinde kullanılan rekombinant insan IGF-1'in vasküler koruyucu bir faktör olduğu ve kronik kalp yetersizliği tedavisinde faydalı olabileceği yönünde kanıtlar vardır [60].

IGF bağlayan protein (IGFBP)-3, IGF-1'in %90'dan fazlasını bağlayarak etkisini azaltır. IGF-1 ve IGFBP-3'ün aterosklerotik plak instabilitesi, aterosklerotik plağın yırtılmasının öngörülmesinde serum biyomarkeri olabileceği ve plak stabilizasyonu için potansiyel tedavi hedefi olduğunu destekleyen bildiriler mevcuttur [60, 61]

Homosistein, metionin metabolizması sırasında oluşan sülfür içeren bir aminoasittir. Yüksek homosistein seviyeleri vasküler endotel için toksiktir, endotel disfonksiyonuna neden olur ve ateroskleroz gelişimine katkıda bulunur [56]. Homosistein seviyesinde orta derecede yükselmenin, artmış kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkisi gözlemlenmiştir, ancak bu ilişkinin nedeni tam olarak anlaşılamamıştır. B vitamini tedavisi ile homosistein düzeyinin düşürülmesinin bu riski azaltıp azaltmayacağı araştırılmaktadır [62].

Glutasyon, baskın bir hücrel antioksidandır. Glutasyon peroksidaz (GPx) ile birlikte kardiyak hücreleri oksidatif hasardan koruyan major enzimatik sistemi oluşturur. Glutasyon peroksidaz-1 (GPx-1) ateroskleroz patogenezinin karşı koruyucu rolü olan önemli bir antioksidan faktördür. Oksidatif stresin değerlendirilmesinde diğeri antioksidanlar gibi Gpx'in düzeyinin artması ya da azalması önemlidir [63].

Kronik böbrek yetmezliği (KBY) olan hastalarda ateroskleroz ve kardiyosküler hastalık gelişim patogenezinde rol alan faktörler; oksidatif stres, inflamasyon, hipertansiyon, endotelial disfonksiyon, vasküler kalsifikasyon ve dislipidemi içerir. Aterosklerozun gelişimi ve ilerlemesinde oksidatif stres ve inflamasyonun önemi bilinmekte ve KBY gibi farklı hastalıklarda oksidatif stres üzerine araştırmalar yapılmaktadır. KBY'li hastalarda plazma GPx aktivitesi belirgin düşük bulunmuş, ateroskleroz gelişimine katkıda bulunacağı belirtilmiştir [64]. Benzer şekilde diabetli hastalarda diğeri enzim aktiviteleri yanında GPx aktivitesi düşük bulunmuş, artmış oksidatif stres göstergesi olduğu vurgulanmıştır [65].

BAV'lı çocuklarda aortadaki değişiklikler ile endotel stres ürünleri arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmaya literatürde rastlanmamıştır.

Endotelinler (ET) parakrin aktiviteleri ve potent vazokonstriktör özellikleri olan bir grup moleküldür. ET-1 (Endotelin-1) bilinen en kuvvetli vazokonstriktördür ve bu

grubun en önemli izoformudur. ET-1 başlıca endotel olmak üzere lökosit, makrofaj, düz kas hücreleri tarafından üretilmektedir [66]. Normal fizyolojide kardiyovasküler homeostazda (bazal koroner arter tonusunun sağlanması ve koroner kollateral kan akımının regülasyonu), tuz ve su dengesinde (renin-anjitenzini, sempatik sinir sistemini uyararak), pulmoner hava yollarında ve vasküler düz kasta kasılma, vasküler hipertrofide rolü bulunmaktadır. Endotelin aynı zamanda pozitif inotropiktir, mitogeneze, fibrozis, vasküler hipertrofi ve inflamasyonu içeren bazı patolojik süreçlerde de yer alır [67, 68].

ET-1'in CRP, MMP'ler, çözümlü elastin fragmanları, D-dimer, düz kas miyosin ağır zinciri, N-terminal pro-beyin natriüretik peptid (BNP), calponin gibi biyomarkerler ile birlikte aort diseksiyonunun tahmininde önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir. ET-1 ve diğer sözü geçen belirteçlerin prognozu belirleyici ve tedaviyi yönlendirici olabileceği bildirilmiştir [69].

Myeloperoksidaz (MPO) hem peroksidaz süperoksidinin bir üyesidir, monosit ve nötrofillerin azurofilik granüllerinde bulunur. Serum seviyelerinin endotel disfonksiyonu, inflamasyon, ateroskleroz ve oksidatif stresi yansıttığı gösterilmiştir. Konjestif kalp yetersizlikli hastalarda MPO seviyelerinin yüksek olduğu ve bu hastalarda N-terminal pro-BNP düzeyleri orta seviyelerde olduğunda, ilave prediktif değeri olduğu belirtilmiştir [70].

2.3.6. Metalloproteinazlar

Metalloproteinazlar, konnektif doku homeostazında rol oynayan proteazların bir grup üyesidir. Üretimleri transkripsiyonal seviyede düzenlenir ve MMP aktivitesi metalloproteinaz doku inhibitörü (DIMP) tarafından inhibe edilir [71]. Çalışmalarda; MMP-1,-2,-9 ekspresyonunun, metalloproteinaz doku inhibitörü-1,-2'nin(DIMP-1,2) ve MMP/DIMP oranının artmasının çıkan aorta anevrizması oluşumunda rolü tanımlanmıştır, dominant ekspresse olan MMP-9'dur [71-73]. Normal kapaklarla karşılaştırıldığında BAV'lı olguların çıkan aortalarında MMP-9 düzeyleri ve MMP-9/DIMP-1 oranı anlamlı şekilde yüksektir [73]. Stabil koroner arter hastalarında dolaşımda da MMP-9 konsantrasyonu sağlıklı kişilerden daha yüksek bulunmuştur. Biküspid aort kapaklı olgularda serum MMP düzeyleri ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır. Öte yandan; ateroskleroz progrese olurken, düz kas hücreleri, MMP-9 ve diğer proteinazlar yoluyla ekstrasellüler matriks degradasyonu ile tunika

mediadan tunika intimaya göç eder. MMP-9 ekstrasellüler matriks disregölasyonuna katkıda bulunabilir [74]. Biküspid aort kapağı ve Marfan sendromunda vasküler düz kas hücrelerinde (VDKH) apoptozun arttığı ve ekstrasellüler matriks proteinlerinin miktar ve kalitesinde değışim olduğı gösterilmiştir. Marfan sendromundaki değışikliklerin fibrilin 1 ile ilişkili olması muhtemeldir. BAV’da ise torasik aorta anomalilerinin temel hücrel anomalisinin muhtemelen genetik kökenli olduğı bildirilmektedir [75].

3.YÖNTEM VE GEREÇLER

Bu çalışma; Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Kardiyolojisi Bilim Dalı'nda, Mayıs 2010-Aralık 2010 tarihleri arasında, prospektif olarak gerçekleştirildi. Çalışmanın protokolu Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Yerel Etik Kurulu'na sunuldu ve 09/252 protokol numarası ile 05.05.2009 tarihinde onay alındı. Çalışmaya alınmadan önce tüm hastalar ve aileleri çalışma hakkında ayrıntılı olarak bilgilendirildi ve çalışma grubu ve kontrol grubu için hazırlanan “bilgilendirilmiş gönüllü onam formları” imzalatıldı.

3.1. ÇALIŞMA VE KONTROL GRUBU

Çalışma grubunu; Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı'nda izole BAV tanısı konulan, çalışmaya dahil edilme kriterlerini dolduran 5-15 yaş arası 41 çocuk oluşturdu.

Kontrol grubu, Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı'nda kardiyolojik değerlendirmesi normal bulunan, aort kapaklarının triküspid olduğu net olarak görüntülenen, yaş ve cinsiyet olarak çalışma grubu olguları ile eşleştirilmiş, kontrol grubuna alınma kriterlerine uygun 5-15 yaş arasında 25 sağlıklı çocuktan oluşturuldu.

Çalışma grubuna dahil edilme kriterleri

1. İlave kardiyak patolojisi olmayan izole BAV olgusu olması
2. Aort kapak fonksiyonunun normal veya hafif-orta disfonksiyonlu olması
3. Aort kapak hastalığı nedeniyle herhangi bir girişim uygulanmamış olması
4. Marfan, Ehlers-Danlos gibi konnektif doku hastalıkları, Noonan, Williams veya Turner sendromu gibi konjenital sendromların bulunmaması
5. Kardiyovasküler riski arttıran ek hastalık olmaması

Çalışma grubundan dışlama kriterleri

1. Biküspid aort valvi dışında ilave kardiyak patolojilerin bulunması
2. Ağır aort yetmezliği veya aort stenozu
3. Öncesinde aort kapağına kateter veya cerrahi girişim uygulanmış olması
4. Marfan, Ehlers-Danlos gibi konnektif doku hastalıkları, Noonan, Williams veya Turner sendromu gibi konjenital sendromlar
5. Kardiyovasküler riski arttıran ek hastalık olması

Kontrol grubuna alınma kriterleri

1. Aort kapağının üç kapakçıklı olduğu TTE’de açıkça görülmüş olması
2. Herhangi bir kardiyak patolojinin bulunmaması
3. Kardiyovasküler riski arttıran ek hastalık bulunmaması

3.2. ÇALIŞMA VE KONTROL GRUBUNDAKİ TÜM ÇOCUKLARA YAPILAN İNCELEMELER

- Çocukların fizik muayeneleri aynı doktor tarafından yapıldı. Her çocuk için aşağıda yer alan bilgilerin yer aldığı form dolduruldu (Ek 1).
- Çocukların vücut ölçüleri, kan basınçları aynı hemşire tarafından, aynı aletler kullanılarak ölçüldü.

Kan basıncı ölçümü sağ alt ve üst ekstremitelerden 15 dakikalık dinlenme süresi sonrasında, yatar pozisyonda uygun büyüklükte manşon kullanılarak sfigmomanometre ile yapıldı. Nabız basıncı = (SKB-DKB) formülü kullanılarak hesaplandı.

- Sekiz saat açlığı takiben, sabah 20 dakika istirahat sonrası toplam 8 ml kan örneği alındı.
- Serum lipit profili (trigliserid, total kolesterol, LDL, HDL), IGF-I ve IGFBP-3 düzeyleri için 2 ml kan alındı ve aynı gün Merkez Laboratuvarında çalışıldı.
- Serum IGF-I ve IGFBP-3 düzeyleri Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Laboratuvarında; 1ml kanda çalışıldı.
- Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarı'nda çalışılmak üzere; (plazma/serum) endotelin-1, homosistein, hs-CRP, MPO aktivitesi, GPx, MMP-9, DIMP-1 düzeyleri için EDTA'lı ve heparinli tüplere toplam 5 ml kan alındı, dakikada 4000 devirde +4 C°'de çevrilerek plazma, serum elde edildi. Ayrılan serum ve plazmalar -80C°'de saklandı. Aralık 2010'da çalışma ve kontrol grubundan elde edilen örneklerden aşağıda anlatılan yöntemler ile çalışıldı.

3.2.1. Biyokimyasal çalışmaların yöntemleri

- Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı'nın imkanlarının kullanılarak gereken ticari kitlerin temini sonrası biyokimyasal çalışmalar aşağıdaki yöntemlerle yapıldı.
- **Endotelin düzeyleri;** EDTA'lı plazmalarda enzim immunoassay yöntemi ile 'Endothelin (1-21)' kiti kullanılarak çalışıldı. Değerler fmol/ml olarak hesaplandı. Reaktifler ve örnekler çalışmaya başlamadan önce oda ısısında bekletildi. Kör hariç kuyucuklar içine 50'şer µl standart, örnek ve kontrol eklendi. Daha sonra yine kör hariç her kuyucuğa 200µl antikor eklenerek, plate'in üstü kapatıldı ve oda ısısında 16 saat inkübe edildi. Her bir kuyucuk 300µl dilüe tampon (yıkama solüsyonu) ile 5 kez yıkandı. Daha sonra 200µl konjugat eklendi. Oda ısısında 1 saat inkübe edildi ve yıkama işlemi aynı şekilde tekrarlandı. Ardından 200µl substrat eklendi. Oda ısısında 30 dakika

inkübe edildi. 50 µl Stop solusyonu eklenerek, çalkalandı ve bekletilmeden ELISA okuyucuda 450-620 nm’de okundu.

- **Miyeloperoksidaz düzeyleri;** EDTA’lı plazmalarda enzim-Linked-Immuno-Sorbent-Assay yöntemi ile ‘MPO kiti’ kullanılarak çalışıldı, değerler ng/ml olarak hesaplandı. Örnekler ve reaktifler oda ısısında bekletildi. Mikrostripler kisten çıkartılarak, her kuyucuk 250 µl dilüe tampon yıkama ile 5 kez yıkandı. Standartlar örnek dilüsyon kullanılarak hazırlandı. 100µl standart, örnek ve kontrol sırayla kuyucuklara eklendi. Horizontal karıştırıcıda oda ısısında 1 saat inkübe edildi. Her kuyucuk 5 kez 250 µl dilüe tampon yıkama ile yıkandı. 100µl konjugat eklendi. Horizontal karıştırıcıda oda ısısında 1 saat inkübe edildi. Her kuyucuk 250 µl dilüe tampon yıkama ile 5 kez yıkandı. 100µl substrat eklendi. Karanlıkta, oda ısısında 10 dakika inkübe edildi. 50 µl Stop solusyonu eklendi, çalkalandı ve bekletilmeden ELISA okuyucuda 450-620 nm’de okundu.
- **Glutasyon peroksidaz düzeyi;** heparinli plazmalarda ‘Glutathione Peroxidase Assay Kit’ i kullanılarak kolorimetrik yöntemle çalışıldı, nmol/ml olarak ölçüldü. Nonenzimatik kuyucuğa 120µl tampon, 50µl co-substrat karışımı eklendi. Pozitif kontrol kuyucuğuna 100µl tampon, 50µl co-substrat karışımı ve 20µl dilüe GPx eklendi. Örnek kuyusuna 100µl assay tamponu, 50µl co-substrat karışımı ve 20µl örnek eklendi. Eklenen GPx miktarı 0,02-0,135/dakika arasında azaltıldı. 20µl hidroperoxide ekleyerek reaksiyona başlandı. Her 5 saniyede bir dikkatli bir şekilde çalkalandı. Okuyucuda 5 kez, 340nm’de okundu.
- **Homosistein düzeyleri;** Enzim Immunoassay yöntemi ile ‘Axis ‘Homocysteine EIA kiti’ kullanılarak EDTA’lı plazmalarda çalışıldı, değerler nmol/L olarak hesaplandı. Numuneler ön işleme tabi tutuldu ve hazırlanan dilüsyonlardan 25’er µl SAH-kaplı microtitre striplerin kuyularına konuldu. 200µl reaktif G eklendi. 30 dakika oda ısısında inkübe edildi. 400µl dilüe yıkama tamponu ile üç kez yıkandı. 100µl reaktif H eklendi. 10 dakika oda ısısında inkübe edildi. 100µl reaktif S eklendi. Çalkalandı ve 45 dakika içinde 450 nm’de okundu.

- **High sensitiv-C reaktif protein düzeyi;** Enzim Immunoassay yöntemi ile serumda ‘EIA-3954 kiti’ kullanılarak çalışıldı, değerler mg/L olarak hesaplandı. Serum ve kontroller 100 kat dilüe edildi. Kuyucuklara CRP standartları, kontroller ve dilüe numunelerden 10’ar µl eklendi . Daha sonra her kuyucuğa 100 µl CRP konjugat reaktifi eklendi. 30 saniyede karıştırıldı. Oda ısısında 45 dakika inkübe edildi. 100µl tetrametilbenzidin solusyonu eklendi. Oda ısısında 20 dakika inkübe edildi. 100µl Stop solusyonu eklendi. 30 saniye karıştırıldı. 450 nm’de 15 dakika içinde okundu.
- **Matriks metalloproteinaz-9 düzeyi;** Enzim-Linked Immunosorbent Assay yöntemi ile heparinli plazmada ‘RayBio Human MMP-9 ELISA Kit’ kullanılarak çalışıldı, değerler pg/ml olarak hesaplandı. Örnek ve standartlardan 100’er µl kuyucuklara konuldu. 2,5 saat oda ısısında bekletildi. 100µl biotin antikoru eklendi. Oda ısısında 1 saat inkübe edildi. 100µl Streptavidin solusyonu eklendi. Oda ısısında 45 dakika inkübe edildi. 100µl tetrametilbenzidin One-Step substrat reaktifi eklendi. Oda ısısında 30 dakika inkübe edildi. 50µl Stop solusyonu eklendi ve bekletilmeden 450 nm’de okundu.
- **Doku metalloproteinaz inhibitörü-1 düzeyleri;** Enzim-Linked Immunosorbent Assay yöntemi ile heparinli plazmada ‘RayBio Human TIMP-1 ELISA Kit’ kullanılarak çalışıldı, değerler pg/ml olarak hesaplandı. Örnek veya standartlardan 100’er µl kuyucuklara konuldu. 2,5 saat oda ısısında bekletildi. Daha sonra kuyucuklara 100’er µl biotin antikoru eklendi. Oda ısısında 1 saat inkübe edildi. 100µl Streptavidin solusyonu eklendi. Oda ısısında 45 dakika inkübe edildi. 100µl tetrametilbenzidin One-Step substrat reaktifi eklendi. Oda ısısında 30 dakika inkübe edildi. 50µl Stop solusyonu eklendi ve bekletilmeden 450 nm’de okundu.
- **IGF-I;** “immunotech” marka immunoradiometrik kit kullanılarak çalışıldı. Berthold LB 2111 gama sayacında ölçüldü.
- **IGFBP-3;** “Beckman Coulter” marka immunoradiometrik kit kullanılarak çalışıldı. Berthold LB 2111 gama sayacında ölçüldü.

- Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarında; serum total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, VLDL kolesterol, trigliserid düzeyleri, Abbot aeroset C16000 kimyasal ticari kitleri kullanılarak çalışıldı; mg/dl olarak ifade edildi.

3.2.2. Transtorasik ekokardiyografik incelemeler

Konvansiyonel ve DDG ekokardiyografi, Erciyes Üniversitesi Pediatrik Kardiyoloji ekokardiyografi laboratuvarında standart bir protokol kullanılarak, aynı pediatrik kardiyolog tarafından yapıldı. Vivid 7 pro, GE Medical Systems, Vingmed Ultrasound AS, N-3190 Horten, Norway ekokardiyografi cihazının 3 MHz probu kullanıldı.

2D inceleme ile kalp boşlukları değerlendirildi, standart transtorasik ekokardiyografi uygulandı. Ekokardiyografi incelemesi, çocuk sol lateral ve sırt üstü pozisyonda yatarken eş zamanlı EKG eşliğinde gerçekleştirildi.

3.2.2.1. Biküspid aorta tanısı

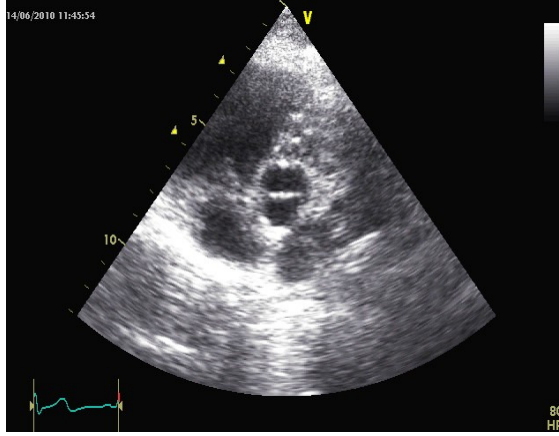
Parasternal kısa eksende aort kapağının iki kapakçıklı olduğu (bir fonksiyonel komissürün kısmen ya da tümüyle olmadığı) açıkça görülerek konuldu.



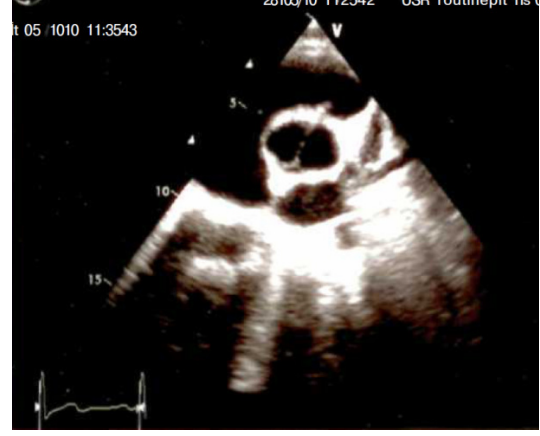
Şekil 3.1. Üç küspisli aort kapağının diastoldeki görünümü
(kontrol grubu olgusundan)



Şekil 3.2. Üç küspisli aort kapağının sistoldeki görünümü
(kontrol grubu olgusundan)



Şekil 3.3. Anterior-posterior küspisli biküspid aort kapağı görüntüsü

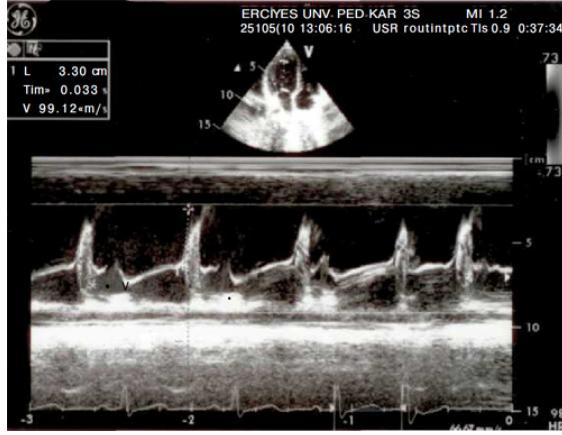


Şekil 3.4. Sağ-sol küspisli biküspid aort kapağı görüntüsü

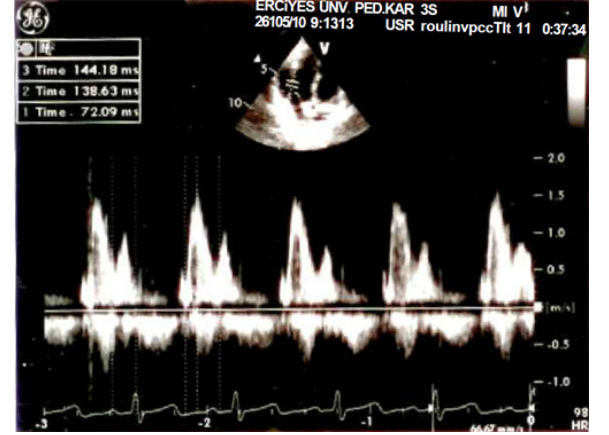
Sistolik kubbeleşme kaydedildi. Aort kapağı incelendi, küspis sayısı değerlendirildi. BAV olgularında yapışık küspisler tanımlandı. Aort kapak fonksiyonu kapak yetmezliği, kapak stenozu değerlendirildi.

- M-Mode ekokardiyografi ile sol ventrikülün sistolik fonksiyonları değerlendirildi. EF, FS ölçümleri M-mode ekokardiyografi ile American Sociey of Echocardiography rehberlerine göre yapıldı [37, 38].
- EF: $EF = \frac{LV \text{ diyastol sonu volümü} - LV \text{ sistol sonu volümü}}{LV \text{ diyastol sonu volümü}} * 100$
- FS: $FS = \frac{LV \text{ diyastol sonu çapı} - LV \text{ sistol sonu çapı}}{LV \text{ diyastol sonu çapı}} * 100$
- LV kütlesi (LVM) Devereux formülü ile hesaplanır.
- $LVM (g) = 0.81 (1.04 (IVS + PWT + LVID)^3 - (LVID)^3) + 0.06$.
- LVM indeksi (LVMI) LVM boyun metre olarak 2.7. kuvvetine bölünerek standardize edilir.
- Vp; renkli M-mod kursör hattı mitral giriş akımının merkezinden geçerek LV apeksine uzanacak şekilde yerleştirildiğinde, mitral anulüsten apekse kadar renkli kodlanan ortalama velositeler değerlendirildi. Mitral kapak

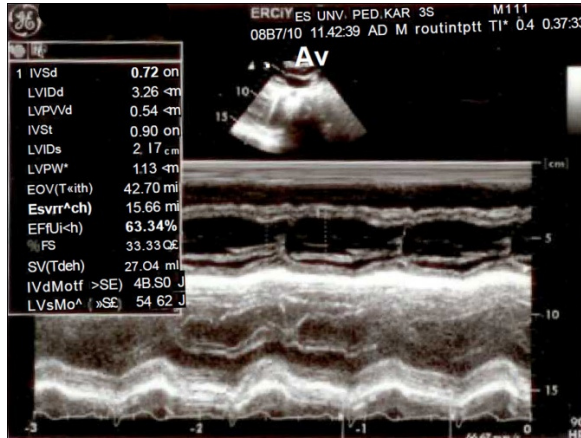
düzleminden LV'ye doğru 4 cm distalde elde edilen ilk aliasing velositesinin (kırmızı-mavi) eğimi taranarak elde edildi.



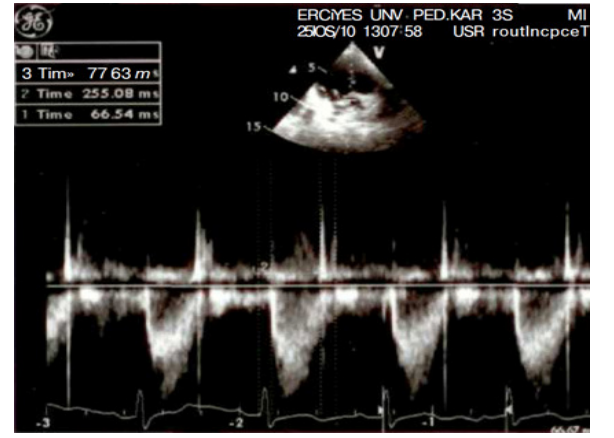
Şekil 3.5. Mitral inflow propagasyon velositesinin ölçümü



Şekil 3.6. Mitral inflow pulse wave görüntülemesi



Şekil 3.7. Sol ventrikülün M-mode incelemesi



Şekil 3.8. Sol ventrikül çıkış yolunun pulse wave incelemesi

3.2.2.2. Aort kapak fonksiyonunun değerlendirilmesi

Akım hızlarını ölçmek için apikal 5 boşluk pozisyonunda ve suprasternal pozisyonunda sample volüme aort kapağı seviyesine yerleştirilerek, continuous wave Doppler ile maksimal jet velosite ve gradient ölçüldü. Basınç gradienti: $4 \cdot V^2$ formülü ile hesaplandı.

- Kapak stenozu şiddeti ACC/AHA 2006 rehberine göre yapıldı [76]:
- Hafif aort stenozu; CW ile aort kapağında jet velosite 3m/sn'in altında, ortalama gradient 25mmHg'nin, pik gradient 40mmHg'nin altında, aort kapak alanı 1,5 cm²/m²'den büyüktür.
- Orta şiddette aort stenozu: CW ile aort kapağında jet velosite 3-4 m/sn arasında, ortalama gradient 25-40 mmHg, pik gradient 40-70 mmHg arasında, aort kapak alanı 1-1,5 cm²/m²' arasındadır.
- Ağır şiddette aort stenozu: CW ile aort kapağında jet velosite 4m/sn'in üstünde, ortalama gradient 40 mmHg veya üzerinde, pik gradient 70 mmHg veya üzerinde, aort kapak alanı 1 cm²/m²'nin altındadır.
- Aort kapak yetmezliği renkli Doppler ekokardiyografi ile, parasternal uzun eksen, kısa eksen, apikal beş boşluk pozisyonlarında değerlendirildi. Aort yetmezliği akımının beş boşluk incelemede CW ile pik gradienti, renkli Doppler incelemede yetmezlik jetinin genişliğinin, LVOT çapına oranı hesaplanarak aort yetmezliği düzeyi değerlendirildi [77]. Pandiastolik retrograt aortik akımı bulunan ağır AY'li olgular, 3 ve 4+ olgular çalışmaya alınmadı.
- 1+ aort yetmezliği: LV enddiastolik çapı normal sınırdaki aort yetmezliği jet akım genişliği / LVOT çap oranı ≤ %26 olan olgular.
- 2+ aort yetmezliği: aort yetmezliği jet akım genişliği / LVOT çap oranı %27-50 arasında olan olgular.
- 3+ aort yetmezliği: aort yetmezliği jet akım genişliği / LVOT çap oranı %51-70 arasında olan olgular.
- 4+ aort yetmezliği: aort yetmezliği jet akım genişliği / LVOT çap oranı > %71 olan olgular.

3.2.2.3. Aortanın ekokardiyografik değerlendirilmesi

Parasternal uzun eksen ekokardiyogramda sinotubuler bileşkenin 1 cm üzerinde, M-mode ekokardiyografiyle çıkan aortanın üst duvarın alt kenarıyla alt duvarın üst kenarı arasında aortun sistolik ve diyastolik iç çapları ölçüldü. Aortun sistolik (AoS)

çapı aort kapağı tam açıkken, aortun diyastolik (AoD) çapı elektrokardiyografide QRS'in tepe noktasına uyan noktada ölçüldü (Şekil3.9).

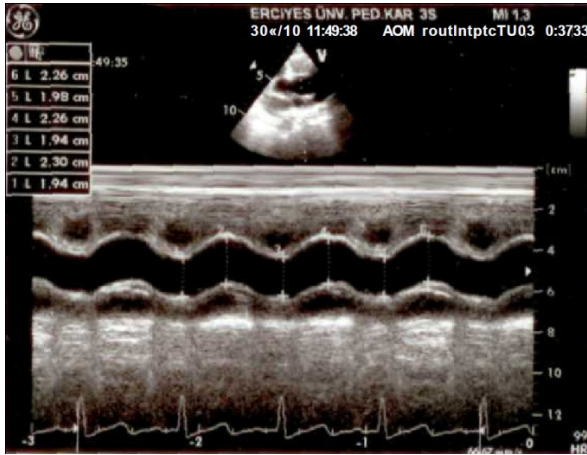
- Aort sistolik ve diyastolik indeksleri (AoS-İ, AoD-İ) her hastanın vücut yüzey alanına bölünerek hesaplandı.
- Çıkan aortadan M-mode ile elde edilen AoS, AoD ve NB'ları kullanılarak, aşağıdaki formüller kullanılarak aortik sertlik indeksi ve aortik esneklik hesaplandı.

$$\text{Aortik esneklik} = 2 \times (\text{AoS} - \text{AoD}) / \text{NB} \times \text{AoD}$$

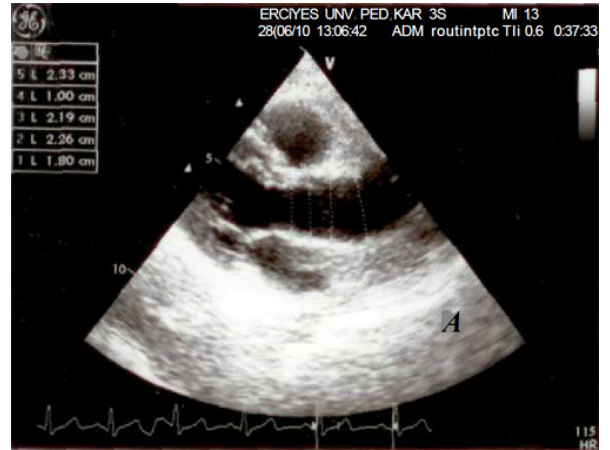
$$\text{Aortik sertlik indeksi} = \ln(\text{SKB} / \text{DKB}) / ((\text{AoS} - \text{AoD}) / \text{AoD})$$

$$\text{Aort gerilimi (strain) (\%)} = (\text{Sistolik} - \text{Diyastolik çap}) \times 100 / \text{Diyastolik çap}$$

- Proksimal çıkan aorta boyutları, parasternal uzun ekseninde diastolün sonunda, dört ayrı seviyede ölçüldü: aort anulusu, aort kökü, sinotubuler bileşke, çıkan aorta (sinotubuler bileşkenin 1 cm distali) çapları içten içe, dik olarak ölçüldü (Şekil 3.10).
- Ölçümler 3 ardışık kardiyak siklüste tekrarlandı ve ortalamaları alındı.



Şekil 3.9. Çıkan aorta sistol, diastol çaplarının ölçülmesi



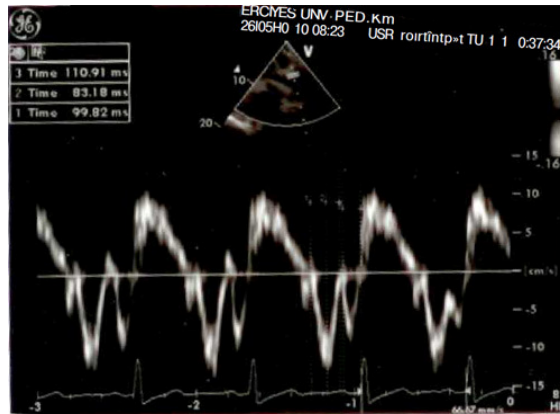
Şekil 3.10. Aorta anulus, sinüs, sinotubuler bileşke ve çıkan aorta çaplarının ölçülmesi

- Sol ventrikül çıkış yolu akım parametreleri konvansiyonel pulse wave Doppler kullanılarak elde edildi. Sistolik ejeksiyon dalgasının hızı (S hızı) ölçüldü. İovolumik kontrksiyon zamanı ölçüldü. Ejeksiyon süresi (ET) ölçüldü. Mitral inflowda apikal 4 boşluk pozisyonunda IVRT ölçüldü. Tei indeksi (Miyokardiyal performans indeksi) hesaplandı.

MPI: $ICT+IVRT/ET$ formülü kullanıldı.

- Çıkan aorta üst duvarı ölçümü için; M-mode ölçümlerinin yapıldığı noktadan imleç aortun üst duvarı üzerine konularak, duvar hızları (pik S, E, A hızları) m/sn olarak ölçüldü. A dalgasının süresi; A süresi ölçüldü.

Doku Doppler görüntülemeye gözlemci içi değişiklikleri önlemek amacıyla tüm ölçümler üç ardışık kalp siklüsünde tekrarlandı ve ortalamaları alındı.



Şekil 3.11. Çıkan aorta üst duvarı Doku Doppler görüntülemesi

Çalışma grubu olguları apikal 5 boşluk incelemede gradiente göre aort kapak stenozu; hiç olmayanlar, 10-19mmHg, 20-39 mmHg arasında olanlar şeklinde gruplara ayrıldı. Bu gruplardan elde edilen verilerin birbirleriyle ve kontrol grubu verileri ile ilişkisi istatistiki olarak araştırıldı.

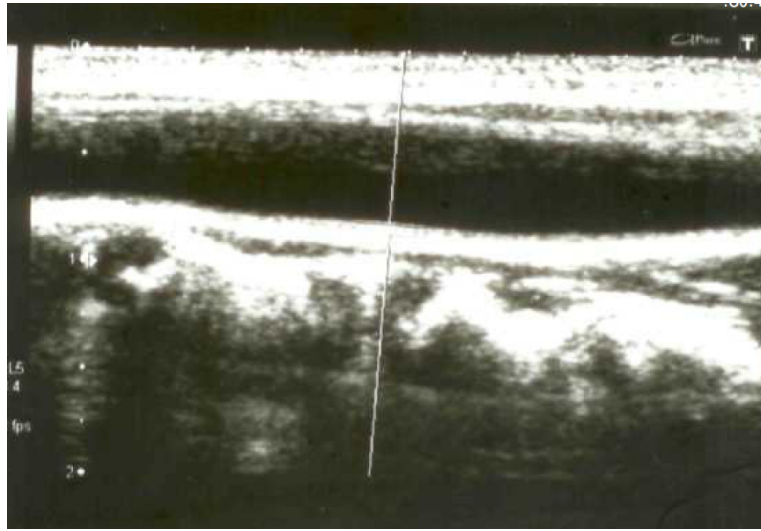
Çalışma grubu olguları aort kapak yetmezliği açısından; kapak yetmezliği olmayanlar, I°'nin altında olanlar, I° yetmezlik, I°-II° arasındaki olgular şeklinde dört gruba ayrıldı. Bu gruplardan ilk ikisi birleştirilerek I°'nin altında aort yetmezliği olan

olgular ve sonraki ikisi birleştirilerek $\geq 1^\circ$ aort yetmezliği olan olgular şeklinde iki yeni grup oluşturuldu, kontrol grubu ile karşılaştırıldı.

3.2.3. Radyolojik değerlendirme

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Bilim Dalı'nda aynı doktor tarafından ultrasonografik olarak lineer probe kullanılarak sağ ve sol Arteria Karotis Kommunis intima-media kalınlıkları ölçüldü, ortalamaları alındı.

Hasta supin pozisyonunda yatarken 7.5 MHz lineer prob Xario Toshiba medical system Japan cihazı kullanılarak yapıldı. KIMK ölçümü, Arteria Karotis Kommunis bifurkasyonunun 1 cm yukarısında İntima Media tabakasının iki kenarına kursorün elle (manuel) yerleştirilmesi tekniği ile yapıldı. Her iki tarafta üç ayrı noktadan yapılan ölçümlerin ortalamaları sağ ve sol KIMK kalınlığı olarak alındı. Sağ ve sol KIMK'in aritmetik ortalaması alınarak 'ortalama KIMK' kalınlığı elde edildi.



Şekil 3.12. KIMK ölçülmesi

3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Veriler SPSS version 16.0 istatistik paket programına girildi. Verilere ait ortalama, standart sapma, ortanca ve en küçük/en büyük değerler verildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov ve Saphiro-Wilk testleri kullanılarak değerlendirildi. Normal dağılıma uyan veriler için parametrik, normal dağılıma uymayan veriler için nonparametrik testler kullanıldı. İkili grup karşılaştırmalarında

normal dağılıma uyan ölçümler için Student-t testi, uymayan ölçümler için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Çoklu grup karşılaştırmaları için Kruskal-Wallis testi kullanıldı.

Normal dağılan verilerin ikili korelasyonunun araştırılmasında Pearson, normal dağılıma uymayan verilerin ikili korelasyonunun araştırılmasında Spearman korelasyon testi kullanıldı.

$p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Çalışma verileri tablolarda, normal dağılıma uyuyorsa ortalama $\pm$ Standart sapma, normal dağılıma uymuyorsa ortanca (median) (minimum-maksimum) olarak ifade edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınma kriterlerini dolduran 41 BAV olgusu çalışma grubunu oluşturdu. Kontrol grubu aort kapağı üç küspisli olan, 25 sağlıklı çocuktan oluşturuldu.

4.1. ÇALIŞMA VE KONTROL GRUBUNDAKİ VERİLER VE İSTATİSTİKİ YÖNDEN KARŞILAŞTIRILMALARI

Kız/erkek oranı çalışma grubunda 12/29 (%71 erkek) , kontrol grubunda 7/18 (%72 erkek) idi. Çalışma ve kontrol grubundaki olguların yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, boy, vücut yüzeyi, beden kitle indeksi değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo 4.1).

Çalışma ve kontrol grubundaki olguların sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı, nabız basıncı, nabız ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Sosyodemografik özelliklerin, kan basıncı ve nabız ölçümlerinin çalışma ve kontrol grubunda dağılımı*

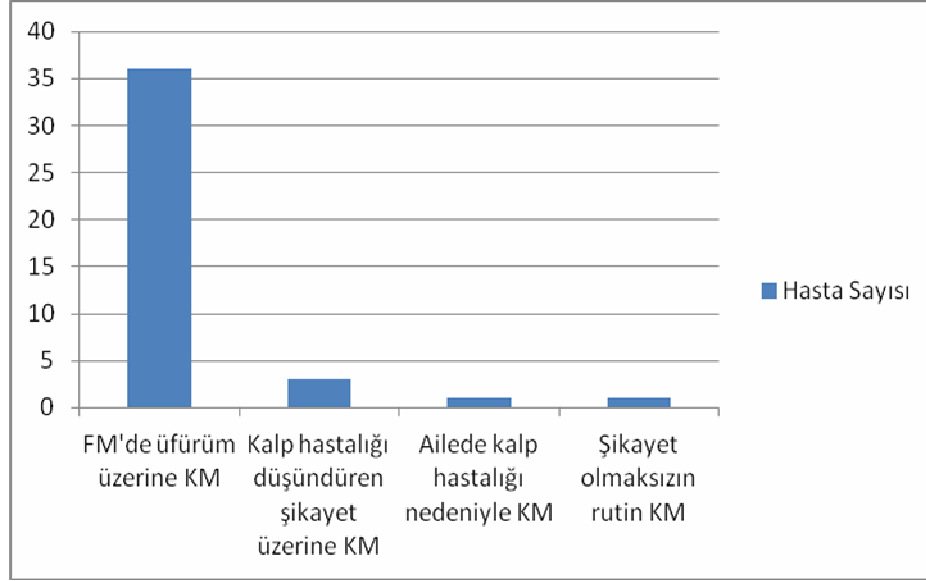
	VAKA	KONTROL	p
YAŞ (yıl)	8,4 (5-15)	8,9 (5-15)	>0,05
BOY (cm)	130,5 (103-185)	133(101-162)	>0,05
AĞIRLIK (kg)	26 (15-76)	28 (14-55)	>0,05
VYüzey (m²)	0,95(0,65-1,87)	1(0,61-1,57)	>0,05
BMI (kg/m²)	16,9(12,9-26,6)	15,8(12,5-24)	>0,05
SistolikTA (mmHg)	100(85-120)	105(85-125)	>0,05
DiastolikTA (mmHg)	70(50-80)	70(50-80)	>0,05
Nabız (atım/dk)	90±14	86±13,3	>0,05
Nabız Basıncı (mmHg)	35 (20-50)	40 (30-55)	>0,05

*Veriler; Ortalama ±SS (Standart Sapma) ve Ortanca (minimum-maksimum) olarak verilmiştir.

Biküspid aort kapağı olgularının 29'unun özgeçmişinde özellik yoktu. Yedi olgu kalp dışı hastalıkları nedeniyle hastanede yatarak tedavi görmüştü. Dört olguda hastaneye yatmaksızın kalp dışı hastalıkları nedeniyle tedavi görme öyküsü mevcuttu. Bir olgu kalp hastalığını düşündürten şikayetlerle hastanede yatış öyküsü taşıyordu.

İki olguda anne baba arasında ikinci derece akrabalık öyküsü mevcuttu. 39 olguda akrabalık yoktu. Kanıtlanmış ailevi BAV olgusu yoktu.

Biküspid aort kapağı olgularının tanı şekli; rutin fizik muayenede üfürüm duyulması üzerine yapılan kardiyak değerlendirmede tanı 36 olguda, kalp hastalığı düşündürtecek şikayet üzerine yapılan kardiyak değerlendirmede tanı üç olguda, ailede kalp hastalığı bulunması, ailenin endişesi üzerine yapılan kardiyak değerlendirmede tanı bir olguda, şikayeti olmaksızın yapılan kardiyak taramada tanı bir olguda konulmuştu (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. Biküspid aort kapağı olgularının tanı alma şekli

FM: fizik muayene, KM: kardiyak muayene

Biküspid aort kapağı olgularının değerlendirme anında; 31 olgunun şikayeti yoktu, üç olguda göğüs ağrısı, bir olguda çarpıntı, altı olguda eforla kolay yorulma şikayeti bulunuyordu.

Biküspid aort kapağı olgularının; 32'si herhangi bir ilaç kullanmıyordu. Dört olgu ACE inhibitörü (enalaprilat), bir olgu β bloker, dört olgu nörolojik hastalıklarına yönelik ilaç kullanmakta idi.

Biküspid aort kapağı olgularında kalp sesleri; 25 olguda S_1 ve S_2 doğaldı, bir olguda S_2 sert, 15 olguda S_2 çift idi.

Biküspid aort kapağı olgularında üfürüm özellikleri: dört olguda üfürüm duyulmadı. 12 olguda 1/6'lık üfürüm, 17 olguda 2/6'lık üfürüm, altı olguda 3/6'lık üfürüm, iki olguda 4/6'lık üfürüm duyuldu.

Aort stenozu olgularında sistolik ejeksiyon üfürümü, aort yetmezliği II.° olan olgularda diastolik dekreşendo üfürüm duyuldu.

Biküspid aort kapağı olgularının ekokardiyografide tanımlanan tipi; 26 olguda (%63) tipik BAV: anterior-posterior küspis yapısı, 15 olguda (%37) atipik BAV: sağ-sol küspis ilişkisi şeklinde idi.

Biküspid aort kapağı olgularının ekokardiyografisinde kapakta kubbeleşme (doming) 24 (%59) olguda mevcuttu, 17 (%41) olguda gözlenmedi.

Çalışma ve kontrol grubunun elektrokardiyografileri değerlendirildiğinde her iki grupta ritmin normal sinüs ritmi olduğu görüldü. İki grup arasında çalışma grubunda sol ventrikül hipertrofisi lehine voltaj bulgusu bulunan olgular dışında fark saptanmadı (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. EKG ölçümlerinin çalışma ve kontrol grubunda dağılımı*

	VAKA	KONTROL	p
Hız	88 (61-123)	80 (61-123)	>0,05
QRS aksı	+50 (-10-100)	+50 (-10-110)	>0,05
PR mesafesi	0,12 (0,08-0,16)	0,12 (0,08-0,14)	>0,05
QRS süresi	0,06 (0,06-0,08)	0,06 (0,06-0,08)	>0,05
QT_c süresi	0,40 (0,32-0,44)	0,40 (0,33-0,43)	>0,05
Aritmi	1 nadir prematüre atrial vuru	yok	
ST-T değişikliği	yok	yok	
Atrial dilatasyon	yok	yok	
Ventrikül hipertrofisi	7 vakada var	0	<0,05

*Veriler; Ortanca (minimum-maksimum) olarak verilmiştir.

Çalışma ve kontrol grubunda biyokimyasal verilerde IGFBP3 düzeyi dışında anlamlı fark saptanmadı. IGFBP3 düzeyi çalışma grubunda anlamlı şekilde yüksek bulundu. MMP9/DIMP1 oranları arasında iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı (p >0,05) (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Biyokimyasal verilerin çalışma ve kontrol grubunda dağılımı*

	VAKA	KONTROL	p
Trigliserid (mg/dl)	51(27-145)	58(25-151)	>0,05
Kolesterol (mg/dl)	162,3±22,2	168±29,2	>0,05
LDL (mg/dl)	98±20,7	106,2±23,2	>0,05
VLDL (mg/dl)	12±8	13,12±8,86	>0,05
HDL (mg/dl)	51±11	49,4±11,9	>0,05
Endotelin (fmol/ml)	0,26 (0,25-0,56)	0,26 (0,25-0,30)	>0,05
Homosistein (nmol/L)	18±6,7	14,9±5,49	>0,05
HsCRP (mg/L)	0,25 (0,014-6,5)	0,34 (0,25-5,5)	>0,05
Gpx (nmol/ml)	72 (1-152)	66,9 (4,08-97,8)	>0,05
MPO (ng/ml)	30 (2,4-668)	30,8 (12,3-258)	>0,05
MMP9 (pg/ml)	19580±4944	18149±5638	>0,05
DIMP1 (pg/ml)	23156(12066-29673)	23737 (10171-28286)	>0,05
IGF1 (ng/ml)	142 (60-713)	147 (40-649)	>0,05
IGFBP3 (ng/ml)	4738(3005-7351)	3919(1464-6397)	<0,05

*Veriler; Ortalama ± SS ve Ortanca (minimum-maksimum) olarak verilmiştir.

Çalışma grubunda ekokardiyografik aort stenozu gradienti apikal beş boşluk ve suprasternal incelemede anlamlı düzeyde yüksek bulundu (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Aort stenozu gradienti ölçümleri*

	VAKA	KONTROL	p
Apikal 5 boşluk	10 (3-36)	3 (3-5)	<0,05
Suprasternal	17 (5-57)	3 (3-5)	<0,05

*Veriler; Ortanca (minimum-maksimum) olarak verilmiştir.

Sol ventrikül fonksiyonlarının M-Mode ekokardiyografik değerlendirmesinde çalışma ve kontrol grubu arasında istatistiki olarak anlamlı fark saptanmadı. Her iki grupta M-Mode ile ölçülen sistolik fonksiyonların normal sınırlarda olduğu görüldü.

Çalışma grubunda LVMI daha yüksekti ancak iki grubun LVMI sonuçları arasında istatistiki olarak anlamlı fark bulunmadı. Çalışma grubunda olguların 16'sında, kontrol grubunda ise 5'inde hipertrofi düzeyinde LVMI bulgusu saptandı (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Sol ventrikül M-Mode ölçümlerinin çalışma ve kontrol grubunda dağılımı*

	VAKA	KONTROL	p
LVEdD (mm)	38,7±4,8	37±3,8	<0,05
LVEsD (mm)	23,2±3,6	22,7±2,88	<0,05
LVEdV (ml)	62 (31-133)	59,4 (21-90,5)	<0,05
LVEsV (ml)	19,8±6,7	18,1±5	<0,05
İVSs (mm)	10,6 (8,3-19,7)	10,1 (6,9-15,5)	<0,05
İVSd (mm)	7,6±1,9	7,6±1,5	<0,05
LVPWs (mm)	10,9±2,5	9,8±2,5	<0,05
LVPWd (mm)	6 (3,7-11,3)	5,9 (4,5-11,4)	<0,05
EF (%)	71 (62-82)	69 (61,5-87)	<0,05
KF (%)	38,6 (32-50)	38,1 (32-51)	<0,05
LVMI (g/m²)	35,80 (23,49-53,88)	32,49 (23,27-63,19)	<0,05

*Veriler; Ortalama ± SS ve Ortanca (minimum-maksimum) olarak verilmiştir.

Çalışma ve kontrol grubunun aort sistolik, diyastolik çapları çalışma grubu lehine anlamlı olarak farklıydı.

Aortanın esnekliği çalışma grubu lehine iki grup arasında istatistiki olarak anlamlı farklı bulundu (Tablo 4.6).

Aortik sertlik çalışma grubunda düşük bulundu ancak, bu fark istatistiki olarak anlamlı değildi (Tablo 4.6).

Aorta çapı, STJ ve çıkan aorta düzeylerinde kontrol grubuna göre anlamlı şekilde artmış olarak bulundu. Aort anulusunda ve sinüste aorta çapı kontrol grubuna göre fazla bulundu, ancak aradaki fark istatistiki olarak anlamlı bulunmadı (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Çıkan aortaya ait 2D ölçümlerin çalışma ve kontrol grubundaki dağılımı*

	VAKA	KONTROL	p
AoS (mm)	21,80±5,70	17,90±3,0	0,002
AoD (mm)	18,82±5,09	15,84±2,9	0,006
AoS-İ (mm/m²)	21,13±3,94	17,57±2,73	0,001
AoD-İ (mm/m²)	18,17±3,28	15,6±2,99	0,001
AoS-AoD (mm)	2,95±1,72	1,9±1,3	<0,05
Ao Esneklik 10⁻³ cm² dynes⁻¹	9,33 (0,65-23,40)	6,28 (0,5-32,17)	<0,05
Ao Sertlik İndeksi	2,42 (1,05-25,21)	3,44 (0,72-33,35)	>0,05
Ao Anulus çap (mm)	17±3,3	15,4±2,24	>0,05
Ao Sinüs çap (mm)	20 (12,7-30)	19,7 (14,4-27,7)	>0,05
Ao STJ çap (mm)	19,7±4,7	17,2±2,8	<0,05
Çıkan aorta çap (mm)	20,6 (14,4-40,5)	18,3 (12,4-24)	0,005

*Veriler; Ortalama ± SS ve Ortanca (minimum-maksimum) olarak verilmiştir.

Aortik strain (gerilim) çalışma ve kontrol grubu arasında farksız bulundu. Çalışma grubunda 0,16 (0,01-0,41), kontrol grubunda 0,12 (0,01-0,48) (p: 0,075).

Planimetrik yöntemle ölçülen aort kapak alanı vaka grubunda $3,3\pm 1,29$, kontrol grubunda $3,2\pm 1$ bulundu. İki grup arasında istatistiki olarak anlamlı fark saptanmadı.

Mitral inflowdan elde edilen propagasyon velositesi ölçümleri çalışma grubunda 83,8 (29-187), kontrol grubunda 102 (71,7-288) idi. Aradaki fark anlamlı idi (p< 0,05).

Apikal 5 boşluk pozisyonunda PW incelemesinde ICT, Tei indeksi çalışma grubunda anlamlı şekilde büyük bulundu (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Apikal 5 boşluk inceleme PW ölçümleri*

	VAKA	KONTROL	p
S (m/sn)	0,93 (0,09-3,15)	0,92 (0,65-1,44)	>0,05
ET (msn)	255 (205-299)	255 (205-304)	>0,05
IVRT (msn)**	49,9 (27,7-66,9)	44,3 (27-72)	>0,05
ICT (msn)	66,5 (49,9-110,9)	61 (38-77)	0,001
Tei indeksi	0,46 $\pm$ 0,080	0,40 $\pm$ 0,086	<0,05

*Veriler; Ortalama $\pm$ SS ve Ortanca (minimum-maksimum) olarak verilmiştir.

**Mitral inflow PW ile elde edilmiştir.

Çıkan aorta üst duvarından elde edilen DDG ölçümlerinde çalışma ve kontrol grubu arasında S, E, A hızlarında, A süresinde fark saptanmadı (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Çıkan aorta ön duvar DDG ölçümleri*

	VAKA	KONTROL	p
S (m/sn)	0,11 (0,01-0,14)	0,1 (0,06-0,14)	>0,05
E (m/sn)	0,13 $\pm$ 0,024	0,13 $\pm$ 0,01	>0,05
A (m/sn)	0,1 $\pm$ 0,03	0,1 $\pm$ 0,027	>0,05
A süresi (msn)	110 (11-149)	94 (61-133)	>0,05

*Veriler; Ortalama $\pm$ SS ve Ortanca (minimum-maksimum) olarak verilmiştir.

Arteria Karotis Kominis intima-media kalınlık ölçümlerinde iki grup arasında fark saptanmadı (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Arteria Karotis Kominis intima media kalınlık ölçümleri*

	VAKA	KONTROL	p
Sağ KIMK (cm)	0,40 (0,26-0,45)	0,41 (0,30-0,47)	>0,05
Sol KIMK (cm)	0,40 (0,25-0,50)	0,41 (0,23-0,53)	>0,05
Ortalama KIMK (cm)	0,40 (0,26-0,46)	0,40 (0,27-0,50)	>0,05

*Veriler; Ortanca (minimum-maksimum) olarak verilmiştir.

Çalışma grubundaki olgular aort yetmezliği düzeyine göre gruplandırıldı (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. BAV olgularının aort yetmezliği özellikleri

Aort Yetmezliği düzeyi	n
Aort yetmezliği yok	12
≤ I.° aort yetmezliği	16
I.° aort yetmezliği	7
≥ I° aort yetmezliği	6

Çalışma grubundaki olgularda aort yetmezliği derecesine göre ekokardiyografik veriler karşılaştırıldığında;

- LVEdD, LVEsD, LVEdV, LVEsV’de gruplar arasında istatistiki açıdan anlamlı fark saptandı. En geniş çap ve en büyük volümler I.° aort yetmezliği bulunan olgularda gözlemlendi. I.° aort yetmezliği bulunan olgular ile, I.°’den fazla aort yetmezliği bulunan olgulardan elde edilen çap ve volüm değerleri arasındaki fark istatistiki olarak anlamlı değildi (Tablo 4.11).

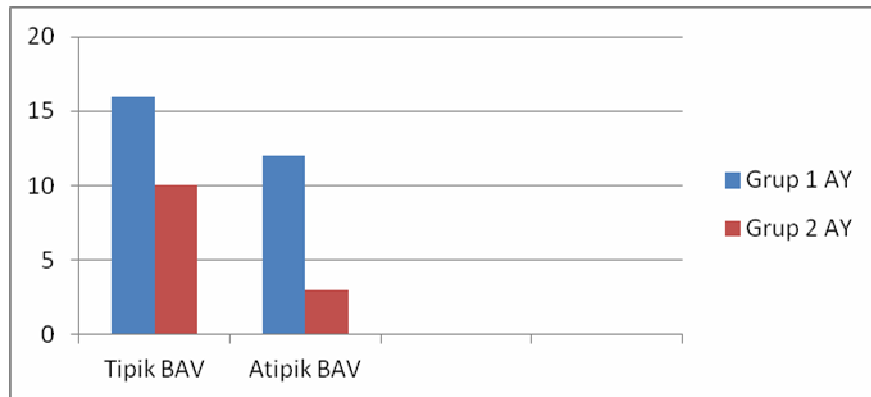
Tablo 4.11. Aort yetmezliği gruplarında LVEdD, LVEsD, LVEdV, LVEsV ölçümleri*

	AY yok n:12	Minimal AY n:16	I° AY n:7	I°’den fazla AY n:6	p
LVEdD	36,72±2,78	37,4±3,83	42,5±5,99	42,1±5,52	<0,05
LVEsD	21,04±3,55	22,9±2,86	26,5±3,71	24,5±3,40	<0,05
LVEdV	58,5 (43,2-72,3)	61,2 (31-83)	73,5 (49,3-132)	73,3 (59,4-133)	<0,05
LVEsV	16,7±3,99	18,3±5,24	26,5±8,99	21,8±7,09	<0,05

*Veriler; Ortalama ± SS ve Ortanca (minimum-maksimum) olarak verilmiştir.

Aort yetmezliği düzeyine göre olgular yeniden gruplandırıldı ve karşılaştırıldı: Aort yetmezliği hiç olmayanlar ve I°’nin altında olanlar bir grupta toplandı. I° ve üzerinde aort yetmezliği olan olgular ayrı bir grupta toplandı. Bu iki grubun verileri karşılaştırıldığında LVEdD, LVEsD, LVEdV, LVEsV, aortanın anulusta, sinüste, STJ’de ve çıkan aortadaki çaplarında (I°’nin altında aort yetmezliği olanlar ile . I° ve üzerinde aort yetmezliği olanlar arasında) anlamlı fark saptandı.

Biküspid aort kapağının tipi ile aort yetmezliği ağırlığı arasında korelasyon araştırıldığında istatistiki olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0,05).



Şekil 4.2. Aort kapağı tipi ile aort yetmezliği düzeyine göre grupların ilişkisi

Aort yetmezliğine göre gruplar arasında; sol ventrikül çapları, volümleri, aortanın çapları, Tei indeksi'nde istatistiki anlamlı farklar saptandı (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. Aort yetmezliği düzeyine göre gruplandırılan olguların, kontrol grubu verileri ile karşılaştırılması

	AY yok, minimal (n:28)	AY $\geq$I° (n:13)	Kontrol (n:25)	P^a
LVE_dD (mm)^b	37,11±3,38	42,37±5,54	37±3,8	0,004
LVE_sD (mm)^b	22,13±3,26	25,57±3,58	22,7±2,88	<0,05
LVE_dV (ml)^b	60,36 (31,08-83,46)	73,59 (49,39-133,34)	59±15	0,004
LVE_sV (ml)^b	17,67±4,73	24,41±8,20	18,1±5	<0,05
AoS-İ (mm/m²)^c	21,33 (14,63-32,54)	22,89 (12,21-28,84)	17,57±2,73	0,001
AoD-İ (mm/m²)^c	18,16 (12,93-28,92)	18,80 (10,2-22,89)	15,6±2,99	0,001
Ao Anulus çap^b (mm)	15,85 (10,6-22,10)	18,3 (14,10-26,20)	15,4±2,24	0,009
Ao Sinüs çap^b (mm)	19,15 (12,70-29,50)	23,40 (14,40-30,4)	20±3	<0,05
Ao STJ çap^b (mm)	17,35 (13-25)	21,70 (13,40-33,40)	17,2±2,8	0,004
Çıkan aorta^b çap (mm)	18,85 (16,10-31)	23,40 (14,40-40,50)	17,4±4	0,001
ICT^c (msn)	66,54 (49,91-83,18)	72,09 (55,45-110,91)	59,7±10	0,002
IVRT (msn)	49,91 (27,73-61)	49,91 (38,82-66,91)	44,36 (27,73-72,09)	>0,05
Tei indeksi^c	0,47 (0,24-0,57)	0,45 (0,35-0,63)	0,40 (0,25-0,65)	0,005

*Veriler; Ortalama $\pm$ SS ve Ortanca (minimum-maksimum) olarak verilmiştir.

^a: Üç grup arasındaki istatistiki farkın p değerini göstermektedir.

^b: Grup 1 ve 2 arasında, grup 2 ile kontrol grubu arasında istatistiki anlamlı fark bulunmuştur.

^c: Grup 1 ve kontrol grubu arasında, grup 2 ve kontrol grubu arasında istatistiki anlamlı fark bulunmuştur.

Çalışma grubundaki olgular apikal 5 boşluk incelemede aort stenozu pik gradientine göre ≤ 9 mmHg olanlar (AS olmayan grup), 10-19mmHg olanlar (minimal AS), 20-39mmHg olanlar (hafif AS) şekilde gruplandırıldı.

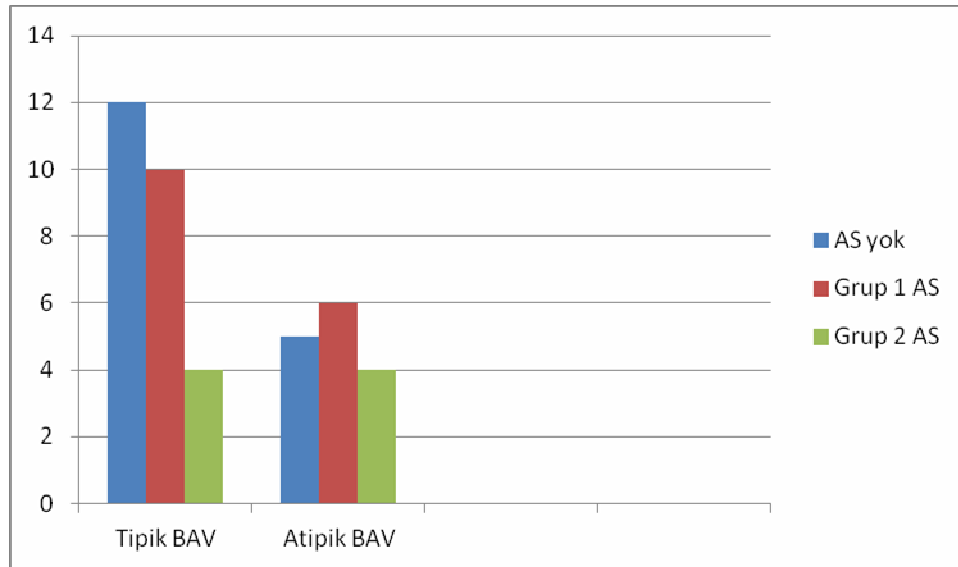
Apikal 5 boşluk incelemede aort stenozu gradientine göre gruplar arasında EF (p: 0,008), FS (p:0,012)’de istatistiki anlamlı fark saptandı. Aort stenozu düzeyi ağırlaştıkça EF, FS artmakta idi (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. BAV olgularının apikal 5 boşluk incelemeye göre aort stenozu gruplarında EF ve FS*

Grup	AS yok (n: 17)	Minimal AS (n:16)	Hafif AS (n:8)
EF	66,9 (62,5-78)	71,1 (62-81)	74,3 (72,4-82)
FS	36 (32-45)	39 (32,5-44,5)	42 (37-50,6)

*Veriler; Ortanca (minimum-maksimum) olarak verilmiştir.

Biküspid aort kapağının tipi ile aort stenozunun ağırlığı arasında korelasyon araştırıldığında istatistiki olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0,05).



Şekil 4.3. Aort kapağı tipi ile aort stenozu düzeyine göre grupların ilişkisi

(Grup 1 AS: AS gradienti <20mmHg, Grup 2 AS: AS gradienti >20mmHg)

Çalışma grubundaki olgular apikal 5 boşluk incelemede elde edilen stenoz gradientine göre hiç stenoz olmayanlar ve 20 mmHg’nın altında gradienti olanlar bir grup, 20 mmHg ve üzerinde gradienti olanlar ise ikinci bir grup şeklinde tekrar gruplandırıldığında apikal 5 boşluk S hızında anlamlı fark saptandı. LVEDD, LVEsD,

LVE_dV, LVE_sV, aortanın anulusu, sinüste, STJ’de ve çıkan aortadaki çaplarında anlamlı fark saptanmadı. Aortanın sistolik, diastolik indeksleri, Tei indeksi, çıkan aortanın DDG ölçümleri, V_p’de anlamlı farklar saptandı (Tablo 4.14).

Tablo 4.14. Apikal 5 boşluk incelemede aort stenozu düzeyine göre grupların verilerinin, kontrol grubu ile karşılaştırılması

	AS yok-minimal	AS hafif	Kontrol	P
	Grup 1(n:33)	Grup 2 (n:8)	Grup3 (n:25)	
AoS-İ^{b,c} (mm/m²)	21,14 (12,21-28,84)	22,86 (20,14-32,54)	16,9 (12,1-24,7)	0,001
AoD-İ^{b,c} (mm/m²)	18,41 (10,20-22,89)	18,80 (16,31-28,92)	15,4 (10,9-24,5)	0,001
Apikal 5 boşluk S (m/sn)^{a,c}	0,87 (0,13-2,33)	1,44 (0,90-3,15)	0,92 (0,65-1,44)	<0,05
ICT^{b,c} (msn)	66,54 (49,91-83,18)	74,86 (61-110,91)	61 (38-77)	<0,05
IVRT (msn)	49,91 (27,73-66,91)	44,36 (33,27-55,45)	44,36 (27,73-72,09)	>0,05
Tei indeksi^c	1,47 (1,24-1,62)	1,47 (1,35-1,63)	1,4 (1,2-1,6)	0,006
Çıkan aorta A süresi (msn)^{b,c}	110,91 (11,09-138,63)	116,45 (83,18-149,72)	94 (61-133)	<0,05
V_p (cm/sn)^{b,c}	91,13 (29-153,9)	74,14 (67,89-187)	102 (71,7-288)	0,001

*Veriler; Ortanca (minimum-maksimum) olarak verilmiştir.

p: Üç grup arasındaki istatistiki farkın p değerini göstermektedir.

^a: Grup 1 ve 2 arasında istatistiki anlamlı fark bulunmuştur.

^b: Grup 1 ile kontrol grubu arasında istatistiki anlamlı fark bulunmuştur.

^c: Grup 2 ile kontrol grubu arasında istatistiki anlamlı fark bulunmuştur.

(Grup 1: Aort stenozu olmayan-minimal olan olgular, Grup 2: Aort stenozu hafif düzeyde olan olgular, Grup 3: Kontrol grubu)

Çalışma grubundaki olgular 5-9 yaş (n: 26) ve 10-15 yaş (n:15) olarak gruplandırıldığında; LVEDD, LVEsD, LVEDV, LVEsV, aortanın anulus, sinüs, STJ ve STJ'in 1 cm yukarısındaki çaplarının, 10-15 yaş çocuklarda istatistiki olarak anlamlı şekilde arttığı belirlendi ($p<0,05$).

4.2. DEĞİŞKENLER ARASI KORELASYONLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Sistolik tansiyon ile apikal 5 boşluk Tei indeksi arasında korelasyon değerlendirildiğinde istatistiki olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

Sistolik tansiyon ile LVMI arasında korelasyon değerlendirildiğinde istatistiki olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

Yaş ile aort esnekliği ve aortik sertlik indeksi değerleri arasında korelasyon değerlendirildiğinde istatistiki olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

Çalışma grubunda apikal 5 boşluk Tei indeksi ile apikal 5 boşluk ICT arasında güçlü bir korelasyon saptandı ($r:0,491$, $p:0,001$). ICT arttıkça Tei indeksi artıyordu.

Çalışma grubunda apikal 5 boşluk Tei indeksi ile apikal 5 boşluk ET arasında ters yönde korelasyon saptandı ($r:0,714$, $p:0,001$). ET arttıkça Tei indeksi azalıyordu.

Tei indeksi ile yaş arasında her iki grupta da anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

Tei indeksi ile Vp arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

Çalışma grubunda aortik sertlik indeksi ile, $AoDm^2$ arasında ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

Çalışma grubunda; çıkan aorta S'si ve E'si arasında ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

Bulgular bölümünde yer verilemeyen çalışma ve kontrol grubu verileri, Ek-2'de ayrıntılı olarak verilmiştir.

5. TARTIŞMA

Tüm konjenital kalp defektlerinin insidansı 1000 canlı doğumda 8’dir. Biküspid aort kapağının insidansının %1-2 olduğu ve bu olguların en az üçte birinde ciddi komplikasyonlar geliştiği kabul edilmektedir. BAV tüm diğer konjenital kalp hastalıklarından daha büyük morbidite ve mortaliteden sorumlu bir patolojidir [15]. Belirgin aort stenozu veya aort yetmezliği olan biküspid ve triküspid aort kapaklı çocukların ciddi klinik sonuçları bilinmektedir. Ancak başlangıçta fonksiyonel olarak normal veya minimal kapak disfonksiyonu olan BAV’lı çocuklar ile ilgili veriler oldukça sınırlıdır [5].

Çalışmamızda demografik özellikleri ile, geleneksel kardiyovasküler risk faktörleri açısından benzer olan biküspid ve triküspid aort kapaklı çocuklar ekokardiyografik, biyokimyasal ve radyolojik yöntemlerle karşılaştırılmıştır.

5.1.ATEROSKLEROZ GÖSTERGELERİNİN YORUMLANMASI

Dejeneratif aort kapak hastalığının gelişimi ve progresyonu ile aterosklerotik risk faktörleri arasındaki ilişki gösterilmiştir [3]. Çalışmamızda aterosklerotik belirteçler araştırılarak, BAV’lı çocuk hastalarda aterosklerozun yeri değerlendirilmiştir.

Epidemiyolojik çalışmalarda, diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak, yüksek homosistein düzeyleri ile vasküler hastalığın ilişkili olduğu gösterilmiştir. Homosistein, kanın koagulan özelliklerini değiştirerek ve endotel bağımlı vazomotor regülasyonu bozarak, vasküler endotelin oksidan hasarını arttırmaktadır [78].

Hastalarımızda homosistein düzeyleri sağlıklı çocuklar ile benzer düzeylerde bulunmuş, homosistein düzeyleri açısından artmış aterosklerotik risk taşımadıkları düşünülmüştür.

High sensitiv C-reaktif protein sistemik inflamasyon ve aterogenezin iyi bilinen bir belirteçidir [79]. Miyokard infarktüsü ve iskemik kalp hastalığından ölüm gibi olayları öngören bir belirteç olduğu gösterilmiştir [80]. Kalsifik aort kapak hastalığının erken evrelerinde Hs-CRP düzeyinin yükseldiği gösterilmiş, erken tanıda yararlanılabileceği ifade edilmiştir [81]. Hasta grubumuzda Hs-CRP seviyeleri kontrol grubu ile benzerdi. Aort kapağı stenozu belirgin olmayan, kapak kalsifikasyonu için yaşları küçük olan hastalarımızda Hs-CRP düzeyinde artış saptanmaması aterogenez aleyhine bir bulgu olarak değerlendirilmiştir.

Glutasyon peroksidaz aktivitesinin düşük olması aterosklerozun gelişimi ve ilerlemesinde oksidatif stresin göstergesi olarak belirtilmektedir. KBY ve diabet gibi hastalıklarda azalmış GPx aktivitesi ile ateroskleroz gelişimi arasındaki ilişki üzerinde durulmaktadır [63-65]. GPx aktivitesinin çalışma ve kontrol gruplarında benzer olması, grupların kardiyovasküler riskinin farklı olmadığını düşündürdü. Yüksek MPO seviyelerinin de endotel disfonksiyonu, ateroskleroz ve oksidatif stresi yansıttığı belirtilmektedir [70]. Meuwese ve arkadaşlarının [82] 25,000 sağlıklı görünen orta yaşlı erişkinde yürüttüğü prospektif çalışmada; bazal MPO seviyesindeki artışa paralel olarak semptomatik koroner kalp hastalığı gelişiminin arttığı gösterilmiştir. Vaka-kontrol çalışmalarında, MPO seviyeleri ile koroner anjiyografide obstruktif hastalık arasında güçlü ilişki bulunduğu bildirilmiştir [83]. Çalışmamızda hasta ve kontrol grubunda MPO seviyeleri arasında fark olmaması, BAV olgularında çocukluk yaş grubunda endotel disfonksiyonu ve oksidatif stresin belirgin olmadığını düşündürmüştür.

Endotelin-1'in CRP, MMP'ler, N-terminal pro-BNP, calponin gibi biyolojik belirteçler ile birlikte aort diseksiyonunun tahmininde önemli bir role sahip olduğu, prognozu belirleyici ve tedaviyi yönlendirici olabileceği gösterilmiştir [66, 69].

Aterogenez sürecine katkıda bulunduğu bildirilen, mitojenik ve güçlü vazokonstriktör etkili bir peptid olarak ET-1 [84] seviyesindeki artışın, Tip 2 diabetli hastalarda ateroskleroz patogenezinde rol oynadığı öne sürülmektedir. Diabetik hastalarda uzun süre hiperinsülinemi, hipertrigliseridemiye maruz kalmanın, yüksek

endotelin-1 seviyelerinden sorumlu olabileceği belirtilmiştir [85]. Çalışmamızda aortalarında kontrol grubuna göre anlamlı dilatasyon bulunan BAV'lı çocuklar ve triküspid kapaklı çocukların plazma endotelin seviyelerinde fark bulunmaması da bu çocuklarda aterosklerotik değişim olmadığını desteklemiştir.

Yüksek IGFBP-3 düzeylerinde IGF-I'in bağlandığı ve düzeyinin düştüğü bilinmektedir. Bu iki parametre aterosklerotik plak instabilitesini öngören serum belirteçleri olarak belirtilmektedir [61]. IGFBP-3 düzeyi çalışma grubunda anlamlı düzeyde yüksek bulundu, ancak IGF-I düzeyinde anlamlı azalma olmaması nedeniyle çalışma grubunda artmış kardiyovasküler riski göstermede yetersiz olduğu düşünüldü.

Büyük arterlerin İMK'larındaki artış, arteriyel duvarın sertleşmesi, ard yükün artmasına neden olur ve kardiyovasküler olumsuz sonuçlar ile ilişkilidir. Aort koarktasyonlu hastalarda metabolik anomali eşlik etmeksizin hemodinamik anomaliye bağlı olarak Karotis İMK'de belirgin artış saptanmıştır [52]. Koarktasyondaki bu artışta sistemik hipertansiyondan daha çok, koarktasyon bölgesindeki lokal basınç gradientinin sorumlu olduğu belirtilmiştir. Sistemik hipertansiyona sekonder LVMI'deki artışın belirgin olması ile Karotis İMK'deki artışın paralel olduğu bildirilmektedir [52].

Karotis İMK'nın, metabolik kardiyovasküler risk faktörü ve arteriyel hipertansiyonu olan çocuklarda hedef organ hasarının diğer belirteçleri ile güçlü ilişkisi olduğu bildirilmiştir [52]. Patolojik araştırmalar aterosklerozun çocukluk döneminde başlayan bir süreç olduğunu göstermiştir. Aortada, koroner arterlerde erken ateroskleroz gelişimi ile kan basıncı, serum kolesterolü, BMI gibi kardiyovasküler risk faktörleri arasında pozitif bir ilişki mevcuttur. Obezite, Tip 2 Diabet, dislipidemi, hipertansiyon, kronik böbrek yetmezliği bulunan çocuklarda Karotis İMK' daki değişim üzerine yapılan 67 çalışmanın güncel derlemesinde görülmüştür ki; 67 çalışmanın 55'inde bu hastalıkları taşıyan çocuk-adolesanların Karotis İMK'lerinde belirgin artış mevcuttur. Bu artıştan yola çıkılarak sağlıklı çocuklar ile kıyaslandığında artmış kardiyovasküler risk olduğu belirtilmiştir [86].

Normotansif ve BMI'leri normal sınırlarda, geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerini taşımayan hastalarımız ile kontrol grubunun Karotis İMK'leri arasında fark saptanmadı. Kapak fonksiyonu normal veya hafif bozulmuş hastaların olduğu

Çalışma grubumuzda Karotis İMK ölçümlerinin normal çocuklara kıyasla değişmemiş olması, hasta grubumuzda henüz saptanabilen ateroskleroz gelişmediği şeklinde yorumlandı. Yukarıda belirtilen endotel disfonksiyonunu gösteren biyokimyasal parametrelerin değişmemiş olması da BAV'lı ocuk hastalarda aterosklerozun henüz belirgin olmadığı yorumuna ulaştırmıştır.

5.2.BİKÜSPİD AORTA TİPİ

Russo ve arkadaşlarının [20] çıkan aorta cerrahisi uygulanan 115 BAV'lı olguyu içeren çalışmasında; BAV tipi dağılımı; 85 olgu tip A, 28 olgu tip B, iki olgu ise tip C olarak bulunmuştur. Aort duvarında histopatolojik değişiklikler tip A BAV olgularında daha fazla bulunmuş, tip A ve tip B olgularında aort kapak stenozu, yetmezliği sıklığı açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Çalışma grubumuzdaki BAV olgularının %63'ü tipik BAV (tip A), %37'si atipik BAV (tip B) şeklinde dağılmaktaydı. Kapak disfonksiyonu ağır olan vakaların dahil edilmediği çalışmamızda, tüm BAV olgularının değerlendirildiği çalışmalara benzer şekilde tip A olgular çoğunluktaydı.

Ortalama yaşı 16.1 yaş (5.6-34.4) olan 310 BAV'lı hastada, BAV morfolojisinin klinik tabloda belirleyici olduğu, sağ-sol küspis yapışıklığı bulunan tipik BAV olgularında aort yetmezliği ve stenozunun ilerleyişinin daha hızlı ve kapağa girişim gereksiniminin daha erken olduğu bildirilmiştir [87]. Çalışmamızda gerek BAV tipi ile mevcut aort yetmezliği düzeyi arasında, gerekse BAV tipi ile aort stenozu düzeyi arasında ilişki saptanmadı. Ağır kapak disfonksiyonlu olguların değerlendirilmeye alınmaması nedeniyle, çalışmamızdaki olgular dikkate alınarak BAV tipi ile aort kapak disfonksiyonunun türü ve düzeyi ilişkisinin değerlendirilmesinin uygun olmadığı düşünöldü.

Hasta grubumuzda aort stenozu en fazla, hafif stenoz düzeyinde idi. Planimetrik yöntemle ölçölen aort kapak alanının kontrol ve çalışma grubu arasında fark göstermediği belirlendi. Kapak disfonksiyonu yönünden birbirine yakın olan çalışma ve kontrol grubu, sol ventriköl fonksiyonu ve aortik değişiklikler yönünden kıyaslandı.

5.3.SOL VENTRİKÜLDEKİ DEĞİŞİKLİKLER

Aort stenozu, hipertansiyon gibi durumlarda sol ventrikülde hipertrofi görülebilmektedir. Sol ventrikül hipertrofisi nedeniyle, LV kompliansındaki azalma ve LV'de pasif diastolik dolumun azalmasına bağlı olarak diastolik disfonksiyon gelişir [36, 38, 88]. LVH kardiyovasküler morbidite ve mortalite yönünden önemli bir risk faktörü olarak bildirilmektedir [89]. Grotenhuis ve arkadaşları [49], nonstenotik BAV'lı hastalarda, EF normal iken LVM'i artmış olarak bulmuştur. M-Mode ekokardiyografi sol ventrikül sistolik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde, kolay, etkin ve uzun süredir kullanılan bir tekniktir. M-Mode ekokardiyografi ile elde edilen ölçümlerle hesaplanan LVMI, ventrikül hipertrofisi konusunda önemli bilgiler verir. Çocuklarda LVMI için cinsiyete göre 95. persentilin altındaki değerler normal, üzerindeki değerler ise sol ventrikül hipertrofisi olarak tanımlanır. Bu değer, kız çocuklar için $36,88 \text{ g/boy}^{2,7}$, erkek çocuklar için $39,36 \text{ g/boy}^{2,7}$ 'dir [90]. Çalışma grubumuzda 16 çocukta LVMI 95. persentilin üzerinde saptandı, bu olguların 12'sinde aort stenozu mevcuttu. Apikal beş boşluk incelemede saptanan aort stenozu gradientindeki artış, EF'nin artışı ile paralel şekilde artıyordu.

Miyokardiyal Performans indeksi 1995 yılında, Dr. Tei Chuwa tarafından ventrikülün global (sistolik ve diastolik) fonksiyonunun ölçülmesinde kullanılan noninvazif bir yöntem olarak tanımlanmıştır [42]. Literatürde, konjenital kalp hastalıkları, valvüler kalp hastalıkları, kardiyomiyopatiler, kalp yetersizliği, çocuklarda kemoterapi kardiyotoksitesi gibi farklı hastalıklarda MPI'deki değişim incelenmiş ve ventrikül fonksiyonlarını yansıtmadaki rolü tesbit edilmiştir [91].

Dilate kardiyomiyopati (DKM) çocuklarda global kardiyak fonksiyonlar değerlendirildiğinde, Tei indeksi sağlıklı çocuklara oranla belirgin artmış olarak bulunmuştur. Tei indeksinde yaşla olan değişimin, sol ventriküldeki gelişim ve olgunlaşmayı yansıttığı belirtilmiş, indeksin edinsel ve konjenital kalp hastalıklı çocuklarda global kardiyak fonksiyonların kantitatif olarak ölçülmesinde temel bilgi verdiği söylenmiştir [92].

Petko ve arkadaşlarının [93] güncel çalışmasında, kalp yetersizliği tedavisinde Carvedilol tedavisinin yeri araştırılmış, Tei indeksine dayanılarak yapılan değerlendirmede, bu indeksin çocuklarda sistemik ventriküler disfonksiyonu öngörebileceği belirtilmiştir. Hasta ve kontrol grubumuzun M-Mode incelemede sol

ventrikül fonksiyonları arasında fark yoktu. Ancak Tei indeksi hasta grubunda istatistiki olarak anlamlı şekilde yüksekti. Aort kapak yetmezliği ve aort stenozu düzeyine göre olgular gruplandığında elde edilen veriler, kontrol ile karşılaştırıldığında Tei indeksindeki anlamlı farkın devam ettiği görüldü. BAV'lı ancak kapak fonksiyonu hemen hemen normal olan hastalarımızda bile MPI uzamıştı. EF, FS değerleri normal olmasına rağmen, sol ventrikülün global fonksiyonlarının etkilenmiş olduğu MPI ile gösterildi. Hasta grubunda ve tüm BAV alt gruplandırmalarında ICT'nin kontrol grubuna göre anlamlı şekilde uzamış olması, MPI'deki farkın sorumlusu olarak görüldü. ICT'nin uzaması ile Tei indeksi arasında güçlü bir ilişki saptandı. ICT'deki uzamadan sol ventrikül çıkış yolundaki obstruksiyonun sorumlu olabileceği düşünüldü. Sistolik tansiyon ve yaş ile Tei indeksi arasında ilişki olmadığı görüldü.

Bu bulgular ile BAV'lı çocuklarda sol ventrikülün sistolik ve diastolik fonksiyonlarının etkilenmiş olduğunu gösterilmiştir.

Tei indeksinin üç yaşından küçük çocuklarda üç yaşından büyük çocuklara göre belirgin yüksek olduğu, üç yaşından sonra ise yaşla değişmediği belirtilmiştir [92]. Çalışma ve kontrol grubumuzda yer alan 5 yaşın üzerindeki çocuklarda yaş ile Tei indeksi arasında anlamlı ilişki saptanmaması bu bilgi ile uyumludur.

Erişkinlerde sol ventrikülün diastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde, relaksasyon göstergesi olan Vp'nin kullanılması yaygın bir uygulamadır. Çocuk hastalarda henüz sık kullanılmayan Vp'nin sağlıklı çocuklarda normal değerlerinin dağılımı 23.7- 96.0 cm/s (61.3 ± 13.6 cm/s) şeklinde belirlenmiştir. Kalbin global fonksiyonlarının değerlendirilmesinde güçlü bir belirteç olan Tei indeksi ile Vp arasında anlamlı bir korelasyon olduğu bildirilmiştir [45]. BAV olgularımızda Vp değerleri kontrol grubundan daha düşük saptanmış ancak, normal değerlerin altında Vp değeri ölçülmemiştir. Tei indeksi ile Vp arasında anlamlı bir ilişki saptanmaması Vp ölçümlerinin normal sınırlarda olması ile açıklanmıştır.

Normal fonksiyonlu veya minimal disfonksiyonlu kapağı olan BAV olguları triküspid aort kapaklı genel popülasyona göre daha yüksek mortaliteye sahiptir. Yaşları 32 ± 20 yaş arasında değişen asemptomatik ve hemodinamik anomalisi olmayan veya minimal olan 212 BAV olgusunun 20 yıl süren izleminde, uzun dönem survi iyi bulunmuştur. Ancak progresif kapak disfonksiyonu gelişmiştir. Düzenli

izlem gerektiren yüksek riskli olgular ile sadece epizodik izlem gerektiren düşük riskli hastaların ayrımında ekokardiyografik kapak dejenerasyonunun ayrımı önemli bulunmuştur [5]. BAV olgularının izleminde ekokardiyografi önemini korumaktadır. Sadece kalbin değil aortanın da yakından değerlendirilmesi gereklidir.

5.4.AORTADAKİ DEĞİŞİKLİKLER

Tzemos ve arkadaşları [94] ortalama yaşı 31 olan, benzer bazal karakteristikte 32 BAV'lı erkek üzerindeki çalışmalarında dilate proksimal çıkan aortalı olanlarda, artmış karotid-femoral PW hızları, sistemik endotelyal disfonksiyon saptamışlar. Çıkan aortası dilate olan BAV olgularında dilate olmayanlara göre daha yüksek serum MMP-2 düzeylerini göstermişlerdir. Aort kapak replasmanına giden BAV'lı hastalar triküspid aort kapaklılarla karşılaştırıldığında, BAV'lı olguların çıkan aorta dokusunda MMP-9 düzeylerinin ve MMP-9/DIMP-1 oranının yüksek bulunduğu bildirilmiştir [73]. MMP ekspresyonu ve aktivitesinin, hemodinami, hasarlanma, inflamasyon, damarların oksidatif stresi ve vasküler remodeling tarafından düzenlendiği bildirilmektedir [71]. MMP-1,-2, DIMP-1,-2 ve MMP/DIMP oranlarının çıkan aorta anevrizması gelişiminde önemli bir faktör olduğu üzerinde durulmuştur [95]. Çalışmamızda hasta ve kontrol grubu arasında plazma MMP-9, DIMP-1 düzeyleri, MMP-9/DIMP-1 oranı açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

Wilton ve arkadaşlarının [71]; aort kapak replasmanına giden BAV'lı olguların aort biyopsi örneklerinde çıkan aorta dilatasyonundan sorumlu genleri araştıran çalışmasında, MMP ve DIMP genlerinin ekspresyonu araştırılmış ve triküspid aort kapaklı, aorta dilatasyonu olmayan olgularla karşılaştırılmışlar. İki grubun genetik yapısı arasında fark bulmadıklarını, BAV'da çıkan aorta dilatasyonunda genetik faktörlerin rolünün, hemodinamik faktörlere göre daha az olabileceği yorumu yapmışlardır.

Akut koroner sendromlu hastalarda serum MMP-1, -2, -9 ve bunların inhibitörü DIMP-1 düzeyleri yüksek bulunmuş, proinflamatuvar sitokinlerle birlikte akut koroner sendrom patogenezinde önemli rol oynadıkları üzerinde durulmuştur [72]. Çalışmamızda MMP ve inhibitörünün plazma düzeyleri araştırılmış olup, plazma MMP-9 ve DIMP-1 düzeylerinin doku düzeylerini yansıtırma konusunda yeterli olmadığı düşünülmüştür.

Ortalama 35 ± 16 yaşındaki BAV'lı olguların değerlendirilmesinde; aortik sinüs dilatasyonu başlangıçta %28 oranında, dokuz yıl izlemin sonunda ise %45 oranında bulunmuştur. Median artış her yıl için 0,2 mm aortik sinüs dilatasyonu şeklinde rapor edilmiştir [3].

Ortalama yaşı 44 yaş olan 68 BAV olgusunun değerlendirmesinde; aort çaplarında yıllık ortalama artış sinüs Valsalva'da 0,5 mm, STJ'da 0,5 mm, çıkan aortanın proksimalinde 0,9 mm olarak bulunmuştur. Aortadaki dilatasyonun aort stenozu gradientinde ve aort yetmezliğinde anlamlı artış olmaksızın gerçekleşmesi, hemodinamik fonksiyondan bağımsız olduğunu düşündürmüştür [96]. Çalışmamızda STJ ve çıkan aorta çaplarındaki artış ile yaş arasında ilişki saptanmamıştır.

Sistolik kan basıncı, erkek cinsiyet ve belirgin kapak hastalığı, çıkan aorta dilatasyonunu arttıran risk faktörleri olmasına rağmen, en önemli değişkenin yaş olması muhtemeldir. Aort yetmezliğindeki progresyonun atım volümünü ve aorta üzerindeki stresi arttırması beklenmektedir [3]. Çalışmamızda normotansif olan hasta grubunun sistolik kan basıncı ve cinsiyeti ile aorta dilatasyonu arasında ilişki saptanmamıştır.

BAV'lı 66 gencin (17-19 yaş), %52'sinde iki veya daha fazla seviyedeki aortik ölçümlerin kontrol grubundan büyük ölçüldüğü bildirilmiştir. BAV'lıların %7,5'inde anulus dilatasyonu, %19,6'sında sinüs dilatasyonu, %15'inde sinotubuler bileşke seviyesinde dilatasyon, %43,9'unda ise çıkan aorta dilatasyonu izlenmiştir [32]. Bu hastalarda aortanın dilatasyonunu etkileyen intrinsek anomaliyi düşündüren benzer bulgular Keane ve arkadaşlarının 118 BAV'lı olguyu değerlendirmesinde de elde edilmiştir [29]. Hasta grubumuzun aortalarında iki seviyede (STJ ve çıkan aorta seviyelerinde) aort genişliği kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Aort kapak yetmezliği düzeyine göre yapılan gruplandırmada ise, gerek kapak yetmezliği hiç olmayan veya hafif olan olgular ile orta düzeyde yetmezliği olan olgular arasında, gerekse orta düzeyde yetmezliği olan olgular ile kontrol grubu arasında, aort anulusu, aortik sinüs, STJ, çıkan aorta seviyelerinin hepsinde anlamlı düzeyde fark bulunmuştur. En yüksek ölçümler orta düzeyde aort yetmezliği olgularında izlenmiş, kapak yetmezliğinin derecesi arttıkça aort kökü, çıkan aorta dilatasyonunun arttığı belirlenmiştir.

Çalışmamızda aort kapak yetmezliği olmayan veya hafif aort yetmezliği olan 28 olguyu içeren grubun verileri, kontrol grubunun ölçümleri ile karşılaştırıldığında, aort anulusu, STJ, çıkan aorta seviyelerinde ölçümler daha geniş bulundu, ancak bu fark istatistiki olarak anlamlı değildi. Bu bulgumuz, erişkin BAV hastalarında kapak yetmezliğinden bağımsız olarak aortanın genişlediği bulgusundan farklıdır. Bu yaş grubunda aort yetmezliği olmayan çocuklarda anlamlı aort dilatasyonu yok iken, aort yetmezliği olan çocuklarda dilatasyon anlamlı bulundu. Hastaların kapak fonksiyonu ve aort dilatasyonu açısından düzenli izlenmeleri gerektiği düşünüldü.

Ekokardiyografide ölçülen aort kökü çaplarının değişimine göre üç tip aorta dilatasyonu tanımlanmıştır (Tip N, A, E). Tip N dilatasyon hastalarında aortik sinüs çapı STJ'den geniş ve çıkan aortaya eşit bulunmaktadır. Tip A dilatasyonda, sinüs çapı STJ'den büyük ancak çıkan aortadan küçüktür. Tip E dilatasyonda Sinüs çapı STJ'e eşit veya küçüktür. BAV'lı 191 erişkinde BAV tipi ve aortanın dilatasyon tipi değerlendirildiğinde en sık görülen birlikteliğin Tip 1 BAV hastalarında N tipi (1N) denilen aortik sinüs düzeyinde dilatasyon olduğu belirtilmiştir [21].

Della Corte ve arkadaşlarının [97] ağır proksimal aorta dilatasyonu bulunan 552 erişkin üzerinde yapılan ekokardiyografik değerlendirmesinde, proksimal aorta dilatasyonunun iki tipi ile, kapak patolojisini ilişkilendirilmişlerdir. "Root (aort kökü) tipi dilatasyon"da maksimal genişleme aortik sinüste, "mid-ascending tip"de maksimal genişleme çıkan aortanın orta noktasında olarak tanımlanmıştır. BAV'lı hastalarda kapak fonksiyonu stenotik, yetmezlikli veya normal olsun, mid-ascending seviyede dilatasyon hakim bulunmuştur. Hasta grubumuzda en geniş ölçümler çıkan aorta seviyesinden elde edilmiş olup, "mid-ascending" tip aorta dilatasyonunu desteklemekte idi. Kapak tipi ile aort kökünden ölçülen çapların değişimi arasında ilişki saptanmamıştır.

Cecconi ve arkadaşları [98] aortik rüptür ve diseksiyon ile ilişkili olduğuna inanılan proksimal çıkan aorta dilatasyonunun yaygın olduğu biküspid aort kapaklı hastaların kapak fonksiyonu yönünden izlenirken, aort kökü ve çıkan aortanın dilatasyonu yönünden de izlenmelerini önermişlerdir. Ortalama yaşı 8,9 yaş olan çalışma grubumuzda, BAV'ın çocukluk yaş grubunda aort çaplarını arttırdığı belirlenmiştir.

Biner ve arkadaşları [99] genetik patogenezi destekler şekilde BAV'lı hastaların birinci derece akrabalarında da çıkan aortayı fonksiyonel olarak anormal ve dilate

bulunmuşlardır. Hasta grubumuzun kardeşleri, anne ve babalarının kapak yapısı ve aorta dilatasyonu yönünden değerlendirilmesi yapılmamıştır.

Ateroskleroz gelişiminde vasküler yatağın elastik özelliklerinin önemi bilinmektedir. Elastikiyeti azalmış vasküler yapının ateroskleroza zemin hazırlayan bir faktör olduğu kabul edilmektedir. Hipertansiyon, diyabet ve hiperlipidemiye sıklıkla aort elastikiyetinde azalmanın eşlik ettiği bildirilmiştir [100].

Nistri ve arkadaşları [48] ortalama yaşı $23,14 \pm 9,95$ olan izole BAV hastalarında, çıkan aortada sertliğin arttığını ve normal fonksiyonlu BAV olguları ile karşılaştırıldığında elastikiyetin (esnekliğin) azaldığını gösterdiler. Bu araştırmada aort yetmezlikli BAV olgularında elastikiyetin aort yetmezliği olmayan BAV olgularına göre anlamlı şekilde artmış, sertlik indeksinin ise azalmış olduğu bulunmuştur.

Bizim çalışma grubumuzun yaş ortalaması $(8,9 \pm 3)$ Nistri ve arkadaşlarının olgularından belirgin küçüktü. Çocuk hastalarımızda BAV'lı grupta esnekliğin yüksek, aortik sertlik indeksinin ise düşük olduğu görüldü. Esneklikteki fark istatistiksel olarak anlamlı, sertlikteki fark ise anlamlı değildi.

Aortik elastikiyet yaş ilerledikçe azalma eğilimi gösterdiğinden değişik yaş ve hasta gruplarında konunun irdelenmesi gerekliliği üzerinde durulmaktadır [100]. Çalışmamızda daha büyük yaştaki BAV olguların değerlendirildiği çalışmaların tersine aortik esnekliğin yüksek bulunmasında ve sertlik indeksinin yükselmemiş olmasında belirleyici unsurun yaş olduğu düşünülmüştür.

Çalışma grubundaki olgular aort kapak yetmezliğine göre gruplandırıldığında, iki grubun aortik elastikiyeti ile kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmadı. Ağır aort yetmezlikli olguların çalışmaya dahil edilmemiş olmasının, aort yetmezliği ağırlığı ile aortanın elastikiyeti arasındaki ilişkiyi belirlemede yetersiz kalmamıza neden olduğu düşünüldü.

Biküspid aort kapaklı kişilerin çıkan aorta cerrahisinde çıkartılan aort duvarlarını inceleyen bir çalışmada, media tabakasında belirgin düz kas hücresi kaybı saptanmıştır. Düz kas hücre kaybında temel mekanizmanın genetik bir programın parçası olarak, artmış düz kas hücresi apoptozisi (programlanmış hücre ölümü) olduğu belirtilmiştir. Apoptozisin sadece BAV'lı olgularda değil, triküspid aort kapaklı olguların aortik dilatasyonunda da rol aldığı, ancak daha ileri yaşlarda

geliştiği bildirilmiştir [101]. Abdominal aort anevrizması gelişimi ve media tabakasındaki bozulmada apoptozisin önemini araştıran bir başka çalışmada; BAV'lı kişilerde çıkan aortada aterosklerotik değişikliklerin minimal olduğu, değişikliklerin aort dilatasyonunu açıklayamayacağı görüşü ileri srlmştir. İnflamasyon ve ateroskleroz yokluğuunda aortik anevrizma gelişiminin bir yolu olarak apoptozis üzerinde durulmuştur [102]. Belirgin kapak disfonksiyonu olmayan BAV'lı çocukları irdelediğimiz çalışmamızda karotis İMK incelemesi ve endotel disfonksiyonunu gösteren biyokimyasal incelemelerde ateroskleroz lehine bulgu saptanmamıştır. BAV'da aortik değişimin fizyopatolojisini araştıran başka çalışmalara ihtiyaç olduğu dşnlmştir.

Parai ve arkadaşlarının [103] aort kapak replasmanı sonrası ölen ortalama yaşı 71 olan kişilerin nekropsilerinde; biküspid ve triküspid kapaklı kişilerin aortik medial değişiklikleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Ancak, BAV'lı kişilerin aortaları daha frajil ve aort diseksiyonuna eğilimli olarak bulunmuştur.

Grotenhuis ve arkadaşları [49] Magnetik Rezonans ile 27 ± 11 yaşındaki nonstenotik BAV olgularında; aort yetmezliğinin ağırlığı ve sol ventrikül hipertrofisi ile ilişkili olarak aortik elastikiyetin azaldığını saptadıkları rapor etmişlerdir. Bizim olgularımızda ağır kapak disfonksiyonu yoktu, apikal 5 boşluk incelemede 20 mmHg'nın üzerinde basıncı farkı olan olgu sayısı sadece sekiz idi. I°'nin üzerinde aort kapak yetmezliği ise sadece altı hastada mevcuttu. Aort kapak disfonksiyonunun hafif olması, aterosklerotik değişiklikler için erken olması ve yaş grubunun küçük olmasının elastikiyetin artması ile bağlantılı olduğu dşnld.

Nistri ve arkadaşları [48] aortik sertlik indeksini BAV grubunda ve kontrol grubunda yaş ile belirgin ilişkili bulmuşlardır. Yaş ilerledikçe aortik sertliğin arttığı bildirilmiştir. Hastalarımızda kapak disfonksiyonunun aorta üzerinde oluşturacağı hemodinamik stres, aortaya ait muhtemel intrensek patolojiler ve diğer faktörlerin etkisiyle ilerleyen yaşlarda aterosklerozun belirginleşeceği, elastikiyetin azalacağı, sertlik indeksinin ise artacağı düşünülebilir.

Nistri ve arkadaşları [48] aortik sertlik indeksi ile AoD arasında da hasta ve kontrol grubunda anlamlı ilişki saptamışlardır. Bizim hastalarımızda AoD ile sertlik indeksi arasında ilişki saptanmamıştır.

Yap ve arkadaşları [104] ortalama yaşı $30,4 \pm 7,5$ olan 32 konjenital aort kapak stenozlu hastada, stenozun ağırlığından bağımsız olarak, aorta boyutları ile ilişkili olduğu belirlenen anormal aortik elastikiyeti gösterdiler. Bizim hastalarımızda kapak stenozu ile aortik elastikiyet ve sertlik indeksleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Aortik elastisite ile stenoz arasındaki ilişkiyi saptamada yetersiz oluşumuzun, hafif aort stenozlu grupta sekiz hasta bulunması ve ağır kapak stenozlu olguların çalışma grubuna alınmaması veya çalışma grubunun yaş ortalamasının küçük olması ile açıklanabileceği düşünüldü.

Schaefer ve arkadaşları [21] farklı BAV fenotipleri arasında aortik elastisitedeki farklılıkları tanımlamışlardır. Anterior-posterior küspis oryantasyonu ile sağ-sol küspis oryantasyonu karşılaştırıldığında; sinüs valsavada aortik sertliğin artmış olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada çıkan aorta ve arkus aortanın sertliğinde fark bulunmamıştır. Bizim hastalarımızda aortanın sertlik ve elastikiyeti çıkan aorta düzeyinde değerlendirilmiş, sinüs valsalva seviyesinde değerlendirilmemiştir.

Topsakal ve arkadaşları [105], glukoz tolerans bozukluğu olan erişkinlerde aort üst duvarının DDG incelemesinde aortanın esnekliğindeki azalma ile aort S hızının azalması arasında anlamlı ilişki tanımlamışlar, aort üst duvarından ölçülen E hızı ile sertlik arasında ise negatif yönde ilişki saptanmıştır.

Paç ve arkadaşları [106] metabolik sendromu olan ve olmayan obez çocuklarda çıkan aortadaki değişiklikleri araştırmışlar, aorta üst duvarında pik sistolik (S) ve pik diastolik (D) hızlarını ölçülmüşlerdir. Metabolik sendromlu obez çocuklarda aortik elastisitenin azalmış, sertlik indeksinin artmış olduğunu, pik S ve D hızlarının anlamlı şekilde düşük ölçüldüğünü göstermişlerdir. Metabolik sendromu olmayan obez çocuklarda ise aortik sertlik parametreleri normal iken, aortik duvar hızları azalmış bulunduğundan, aort duvar hızlarının daha duyarlı oldukları vurgulanmıştır.

Marfan sendromlu çocuklarda abdominal aortanın hareketlerini DDG ile araştıran bir çalışmada aortada pik S ve D hızlarının kontrol grubuna göre anlamlı şekilde düşük ölçüldüğü rapor edilmiştir [107]. Biküpsid aort kapaklı çocuklarda çıkan aortanın duvar hareketlerini DDG ile araştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Çalışmamızda çıkan aorta üst duvarından elde edilen DDG ölçümlerinde çalışma ve kontrol grubu arasında S, E, A hızlarında fark saptanmadı. Aort duvarı DDG ölçümlerinde fark saptanmamasının, aortik sertlik indeksinde anlamlı değişiklik

bulunmamasına ve esnekliğin kontrol grubuna göre yüksek bulunmasına bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Nekropsi serilerinde normal fonksiyonlu biküspid aort kapağı %0,6-0,9 olarak gözlenmiştir. Bu da BAV olgularının muhtemelen %15-28'ini oluşturur[15].

Biküspid aort kapağı olgularında komplikasyonlar 30 yaştan sonra, orta-ağır aort stenozu/yetmezliği risk faktörlerinden bir veya daha fazlası var ise daha sık görülmektedir. Öldürücü olay nadir olmakla birlikte cerrahi gereksinimlerin çoğu aort kapak ve aort kökü replasmanı şeklinde olmuştur. Yaş bu komplikasyonlar açısından önemli bir belirleyicidir. Bu hastaların uzun yıllar kardiyak değerlendirme ihtiyacı ve büyük oranda tedavi edici girişim ihtiyacı, klinik ve ekonomik yönden azımsanmayacak düzeydedir.

Çalışmamızda BAV'lı hastalarda sol ventrikül ve aortaya ait değişikliklerin çocuk yaşlarda gelişmeye başladığını düşündüren bulgular elde ettik. Kapak disfonksiyonunun belirgin olmadığı çocuk hastalarda sol ventrikül sistolik, diastolik fonksiyonları etkilenmekte, aortada dilatasyon gözlenmektedir. Aortadaki intrinsek patolojiye bağlı olabileceğini düşündüğümüz yüksek elastisitenin ilerleyen yaşlarda aterosklerozun belirginleşmesi ile azalacağını, sertliğin ise artacağını düşündük.

Sonuç olarak, biküspid aort kapaklı çocukların kapak fonksiyonları etkilenmemiş olsa da kardiyak ve aortik değişiklikler yönünden yakından izlenmelerinin gerekli olduğunu düşündük. Hastalığın özellikle aortadaki patolojik değişikliklerinin fizyopatolojisinin açıklanmasına katkı sağlamaya çalıştık. Bu konuda, çocuk hastaları içeren, daha çok olgu sayılı, izlem çalışmalarına ihtiyaç olduğu kanaatine vardık.

SONUÇLAR

- Kapak fonksiyonu normal veya hafif bozulmuş biküspid aort kapaklı çocuklar ile triküspid aort kapaklı çocukların karşılaştırıldığı çalışmada iki grup arasında plazma matriks metalloproteinaz-9 ve doku metalloproteinaz inhibitörü-1 düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı.
- Kapak fonksiyonu normal veya hafif bozulmuş biküspid aort kapaklı çocuklarda, biküspid aort kapağının tipi ile kapak yetmezliği ve stenozu arasında ilişli saptanmadı.
- Biküspid aort kapaklı 41 çocuğun 16'sında sol ventrikül kitle indeksine göre sol ventrikül hipertrofisi saptandı, bu olguların 12'sinde aort stenozu mevcuttu. Apikal beş boşluk incelemede saptanan aort stenozu gradientindeki artışı, ejeksiyon fraksiyonunu paralel şekilde arttıyordu. Hafif kapak disfonksiyonlu biküspid aort kapaklı çocuklarda sol ventrikül hipertrofisi olduğu, bu çocukların diastolik disfonksiyon yönünden yakından izlenmesi gerektiği düşünüldü.
- Kapak fonksiyonu normal veya hafif bozulmuş, normotansif ve beden-kitle indeksi normal sınırlarda, geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerini taşımayan biküspid aort kapaklı çocuklarda endotel disfonksiyonunu gösteren biyokimyasal parametrelerinin ve karotis intima meadia kalınlığının normal çocuklara kıyasla değişmemiş olduğu belirlendi.

- Hasta ve kontrol grubumuzun M-Mode ekokardiyografik incelemesinde sol ventrikül fonksiyonları arasında fark saptanmadı. Tei indeksi hasta grubunda istatistiki olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu. Aort kapak yetmezliği ve aort stenozu düzeyine göre olgular gruplandığında elde edilen veriler, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında Tei indeksindeki anlamlı farkın devam ettiği görüldü. Kapak fonksiyonu normal veya hafif bozulmuş hastalarımızda sol ventrikülün global fonksiyonlarında M-mode ekokardiyografi ile gösterilemeyen etkilenmenin olduğu tesbit edildi. Hasta grubunda ve kapak disfonksiyonuna göre alt gruplandırmalarında izovolumik kontraksiyon süresi, Tei indeksi'ndeki farkın sorumlusu olarak düşünüldü.
- Sol ventrikül relaksasyonunun bir göstergesi olan sol ventrikül propagasyon hızı, biküspid aorta olgularında kontrol grubundan anlamlı şekilde düşük saptandı ancak, çocukluk yaş grubu için normal sınırlarda bulundu.
- Hasta grubumuzun aortaları sinotubuler bileşke seviyesi ve çıkan aorta seviyesinde kontrol grubuna oranla anlamlı şekilde dilate bulundu. Aort kapak yetmezliği düzeyine göre yapılan gruplandırmada ise, gerek kapak yetmezliği hiç olmayan veya hafif olan olgular ile orta düzeyde yetmezliği olan olgular arasında, gerekse orta düzeyde yetmezliği olan olgular ile kontrol grubu arasında, aort anulusu, aortik sinüs, sinotubuler bileşke, çıkan aorta seviyelerinde anlamlı düzeyde fark bulundu. En yüksek ölçümler orta düzeyde aort yetmezliği bulunan olgularda izlendi. Çocuk yaş grubunda aort yetmezliğinin aortadaki dilatasyonun daha fazla olmasına neden olduğu belirlendi.
- Biküspid aort kapaklı çocuklarda çıkan aorta düzeyinde aortik esneklik yüksek bulundu. Aortik sertlik indeksinde anlamlı değişiklik saptanmadı. Erişkin biküspid aort kapaklı olguların değerlendirildiği çalışmaların tersine aortik esnekliğin yüksek bulunması, henüz aterosklerozun gelişmemiş olmasına bağlandı. Bu çocuklarda zamanla kapak disfonksiyonunun aorta üzerinde oluşturacağı hemodinamik stres, aortaya ait muhtemel intrinsek patolojiler ve diğer faktörlerin etkisiyle ilerleyen yaşlarda aterosklerozun belirginleşeceği, elastikiyetin azalacağı, sertlik indeksinin ise artacağı düşünülmüştür.

- Aort stenozu ve yetmezliğinin düzeyi ile aortik elastisite arasında ilişki saptanamamıştır. Biküspid aort kapağında aortik değişimin fizyopatolojisini araştıran farklı çalışmalara ihtiyaç vardır.

ÇALIŞMANIN EKSİK YÖNLERİ

- Çalışma grubuna gereken kriterleri dolduran 41 hasta alınmıştır. Daha fazla BAV'lı çocuk üzerinde yapılacak değerlendirmenin daha değerli olacağı düşünölmüştür.
- Çalışmaya aort kapak fonksiyonları normal ve hafif etkilenmiş BAV olguları alınmıştır. Ağır kapak disfonksiyonlu hastaların da dahil edildiği erişkin BAV olguları üzerinde yapılan çalışmalardan farklı olarak kapak fonksiyonu ile kardiyak-aortik değişim ilişkilendirilememiştir.
- Çalışma grubundaki çocuklar kesitsel olarak incelenmiş, izlemde kardiyovasküler değişimin ne yönde olacağı değerlendirilememiştir.

KAYNAKLAR

1. Fedak PW, Verma S, David TE, et al. Clinical and pathophysiological implications of a bicuspid aortic valve. *Circulation* 2002; 106(8): 900-4.
2. Aboulhosn J, Child JS. Left ventricular outflow obstruction: subaortic stenosis, bicuspid aortic valve, supraaortic stenosis, and coarctation of the aorta. *Circulation* 2006; 114(22): 2412-22.
3. Siu SC, Silversides CK. Bicuspid aortic valve disease. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55(25): 2789-800.
4. Warnes CA. Bicuspid aortic valve and coarctation: two villains part of a diffuse problem. *Heart* 2003; 89(9): 965-6.
5. Michelena HI, Desjardins VA, Avierinos JF, et al. Natural history of asymptomatic patients with normally functioning or minimally dysfunctional bicuspid aortic valve in the community. *Circulation* 2008; 117(21): 2776-84.
6. Yener N, Oktar L, Erer D, et al. Bicuspid aortic valve. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 8(5): 264-7.
7. Osler W. The bicuspid condition of aortic valves. *Transactions of the Association of American Physicians* 1886; 1: p. 185-92
8. Abbot M. Coarctation of the aorta of adult type. *Am Heart J* 1928; 3: 574-628.
9. McKusick VA. Association of congenital bicuspid aortic valve and Erdheim's cystic medial necrosis. *Lancet* 1972; 1: 1026-7.
10. Schneider DJ, Moore JW. Aortic Stenosis. In: Allen H, Driscoll DJ, Shaddy RE, Feltes TF (eds). *Moss and Adams' Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents*, Lippincott Williams&Wilkins: Philadelphia, 2008; 968-987.
11. Duran A, Frescura C, Sans-Coma V, et al. Bicuspid aortic valves in hearts with other congenital heart disease. *J Heart Valve Dis* 1995; 4:581-90.

12. Kappetein A, Gittenberger-de Groot AC, Zwinderman AH, et al. The neural crest as a possible pathogenetic factor in coarctation of the aorta and bicuspid aortic valve. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 102: 830-6.
13. Fernandez B, Fernandez MC, Duran AC, et al. Anatomy and formation of congenital bicuspid and quadricuspid pulmonary valves in Syrian hamsters. *Anat Rec* 1998; 250: 70-9.
14. Clarke D, Bishop DA. Congenital malformations of the aortic valve and left ventricular outflow tract. In: A. Baue. *Glenn's Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 6 ed. Appleton&Lange: Connecticut, 1996; 1221-42.
15. Ward C. Clinical significance of the bicuspid aortic valve. *Heart* 2000; 83(1): 81-5.
16. Sievers HH, Schmidtke C. A classification system for the bicuspid aortic valve from 304 surgical specimens. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 133(5): 1226-33.
17. Sabet HY, Edwards WD, Tazelaar HD, et al. Congenitally bicuspid aortic valves: a surgical pathology study of 542 cases (1991 through 1996) and a literature review of 2,715 additional cases. *Mayo Clin Proc* 1999. 74(1): 14-26.
18. Mohamed SA, Aherrahrou Z, Liptau H, et al. Novel missense mutations (p.T596M and p.P1797H) in NOTCH1 in patients with bicuspid aortic valve. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 345(4): 1460-5.
19. Fernandes SM, Sanders SP, Khairy P, et al. Morphology of bicuspid aortic valve in children and adolescents. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44(8): 1648-51.
20. Russo CF, Cannata A, Lanfranconi M, et al. Is aortic wall degeneration related to bicuspid aortic valve anatomy in patients with valvular disease? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 136(4): 937-42.
21. Schaefer BM, Lewin MB, Stout KK, et al. The bicuspid aortic valve: an integrated phenotypic classification of leaflet morphology and aortic root shape. *Heart* 2008; 94(12): 1634-8.

22. Clementi M, Notari L, Borghi A, et al. Familial congenital bicuspid aortic valve: a disorder of uncertain inheritance. *Am J Med Genet* 1996; 62(4): 336-8.
23. Glick BN, Roberts WC. Congenitally bicuspid aortic valve in multiple family members. *Am J Cardiol* 1994; 73(5): 400-4.
24. Cripe L, Andelfinger G, Martin LJ, et al. Bicuspid aortic valve is heritable. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44(1): 138-43.
25. Garg V, Muth AN, Ransom JF, et al. Mutations in NOTCH1 cause aortic valve disease. *Nature* 2005; 437(7056): 270-4.
26. Martin LJ, Ramachandran V, Cripe LH, et al. Evidence in favor of linkage to human chromosomal regions 18q, 5q and 13q for bicuspid aortic valve and associated cardiovascular malformations. *Hum Genet* 2007; 121(2): 275-84.
27. Lee TC, Zhao YD, Courtman DW, et al. Abnormal aortic valve development in mice lacking endothelial nitric oxide synthase. *Circulation* 2000; 101(20): 2345-8.
28. Matt P, von Orelli A, Bernet F, et al. Proteomics of ascending aortic aneurysm with bicuspid or tricuspid aortic valve. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2007; 15(3): 185-90.
29. Keane MG, Wiegers SE, Plappert T, et al. Bicuspid aortic valves are associated with aortic dilatation out of proportion to coexistent valvular lesions. *Circulation* 2000; 102(19 Suppl 3): III35-9.
30. Tirrito SJ, Kerut EK. How not to miss a bicuspid aortic valve in the echocardiography laboratory. *Echocardiography* 2005; 22(1): 53-5.
31. Keane JF, Driscoll DJ, Gersony WM, et al. Second natural history study of congenital heart defects. Results of treatment of patients with aortic valvar stenosis. *Circulation* 1993; 87(2 Suppl): 116-27.
32. Nistri S, Sorbo MD, Marin M, et al. Aortic root dilatation in young men with normally functioning bicuspid aortic valves. *Heart* 1999; 82(1): 19-22.
33. Thanassoulis G, Yip JW, Filion K, et al. Retrospective study to identify predictors of the presence and rapid progression of aortic dilatation in patients

- with bicuspid aortic valves. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2008; 5(12): 821-8.
34. Fedak PW, de Sa MP, Verma S, et al. Vascular matrix remodeling in patients with bicuspid aortic valve malformations: implications for aortic dilatation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 126(3): 797-806.
 35. Beaton AZ, Nguyen T, Lai WW, et al. Relation of coarctation of the aorta to the occurrence of ascending aortic dilation in children and young adults with bicuspid aortic valves. *Am J Cardiol* 2009; 103(2): 266-70.
 36. Jones CJ, Raposo L, Gibson DG. Functional importance of the long axis dynamics of the human left ventricle. *Br Heart J* 1990; 63(4): 215-20.
 37. Ucar T, Tutar E, Yalcinkaya F, et al. Global left-ventricular function by tissue Doppler imaging in pediatric dialysis patients. *Pediatr Nephrol* 2008; 23(5): 779-85.
 38. Richey PA, Disessa TG, Somes GW, et al. Left ventricular geometry in children and adolescents with primary hypertension. *Am J Hypertens* 2010; 23(1): 24-9.
 39. Ayabakan C, Özkutlu S. Left ventricular myocardial velocities in healthy children: quantitative assessment by tissue Doppler echocardiography and relation to the characteristics of filling of the left ventricle. *Cardiol Young* 2004; 14(2): 156-63.
 40. Baykan M, Baykan EC, Turan S, et al. Assessment of left ventricular function and Tei index by tissue Doppler imaging in patients with slow coronary flow. *Echocardiography* 2009. 26(10): 1167-72.
 41. Harada K, Orino T, Yasuoka K, et al. Tissue doppler imaging of left and right ventricles in normal children. *Tohoku J Exp Med* 2000; 191(1): 21-9.
 42. Tei C, Ling LH, Hodge DO, et al. New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: a simple and reproducible measure of cardiac function--a study in normals and dilated cardiomyopathy. *J Cardiol* 1995; 26(6): 357-66.

43. Stewart KC, Kumar R, Charonko JJ, et al. Evaluation of LV diastolic function from color M-mode echocardiography. *JACC Cardiovasc Imaging* 2011; 4(1): 37-46.
44. De Boeck B, Oh J, Vandervoort P, et al. Colour M-mode velocity propagation: A glance at intra-ventricular pressure gradients and early diastolic ventricular performance. *The European Journal of Heart Failure* 2005; 7: 19-28.
45. Hashimoto I, Uese K, Watanabe S, et al. Assessment of variables affecting flow propagation velocity of the left ventricle in healthy children. *Pediatr Int* 2007; 49(3): 305-9.
46. Oh J, Seward JB, Tajik AJ. Sistolik fonksiyonların değerlendirilmesi ve kardiyak boşlukların ölçülmesi. In: *The Echo Manual Türkçe Çeviri* (3. baskıdan), Güven Kitabevi: İzmir, 2009; 109-142.
47. Bauer M, Siniawski, H, Pasic M, et al. Different hemodynamic stress of the ascending aorta wall in patients with bicuspid and tricuspid aortic valve. *J Card Surg* 2006; 21(3): 218-20.
48. Nistri S, Glande-Allen J, Noale M, et al. Aortic elasticity and size in bicuspid aortic valve syndrome. *Eur Heart J* 2008; 29(4): 472-9.
49. Grotenhuis HB, Ottenkamp J, Westenberg JJ, et al. Reduced aortic elasticity and dilatation are associated with aortic regurgitation and left ventricular hypertrophy in nonstenotic bicuspid aortic valve patients. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49(15): 1660-5.
50. Stefanadis C, Stratos C, Boudoulas H, et al. Distensibility of the ascending aorta in coronary artery disease and changes after nifedipine administration. *Chest* 1994; 105(4): 1017-23.
51. Nistri S, Sorbo MD, Basso C, et al. Bicuspid aortic valve: abnormal aortic elastic properties. *J Heart Valve Dis* 2002; 11(3): 369-73; discussion 373-4.
52. Litwin M, Niemirska A. Intima-media thickness measurements in children with cardiovascular risk factors. *Pediatr Nephrol* 2009; 24(4): 707-19.
53. Daniels SR. Coronary risk factors in children. In: Allen H, Driscoll DJ, Shaddy RE, Feltes TF. *Moss and Adams' Heart Disease in Infants, Children,*

and Adolescents. 7 th ed, Vol. 2, Lippincott Williams&Wilkins: Philadelphia, 2008; 1447-74.

54. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001. 37(5): 1236-41.
55. Mukherjee D, Yadav JS. Carotid artery intimal-medial thickness: indicator of atherosclerotic burden and response to risk factor modification. *Am Heart J* 2002; 144(5): 753-9.
56. El-Gendi SS, Bakeet MY, El-Hamed E A, et al. The value of lipoprotein (a), homocysteine, and Doppler of carotid and femoral arteries in assessment of atherosclerosis in asymptomatic cardiovascular risk patients. *J Cardiol* 2008; 52(3): 202-11.
57. Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation* 2001; 103(13):1813-8.
58. Ridker PM. Inflammation, high-sensitivity C-reactive protein, and vascular protection. *Tex Heart Inst J* 2010; 37(1): 40-1.
59. Colao A. The GH-IGF-I axis and the cardiovascular system: clinical implications. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 69(3): 347-58.
60. Abbas A, Grant PJ, Kearney MT. Role of IGF-1 in glucose regulation and cardiovascular disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2008; 6(8): 1135-49.
61. Martin RM, Gunnell D, Whitley E, et al. Associations of insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF-II, IGF binding protein (IGFBP)-2 and IGFBP-3 with ultrasound measures of atherosclerosis and plaque stability in an older adult population. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(4): 1331-8.
62. Clarke R, Halsey J, Bennett D, et al. Homocysteine and vascular disease: review of published results of the homocysteine-lowering trials. *J Inherit Metab Dis* 2011; 34(1): 83-91.
63. Li H, Han M, Guo L, et al. Oxidative stress, endothelial dysfunction and inflammatory response in rat heart to NO(2) inhalation exposure. *Chemosphere* 2010.

64. Moradi H, Pahl MV, Elahimehr R, et al. Impaired antioxidant activity of high-density lipoprotein in chronic kidney disease. *Transl Res* 2009; 153(2): 77-85.
65. Dursun B, Dursun E, Suleymanlar G, et al. The effect of hemodialysis on accelerated atherosclerosis in diabetic patients: correlation of carotid artery intima-media thickness with oxidative stress. *J Diabetes Complications* 2009; 23(4): 257-64.
66. Miyauchi T, Masaki T. Pathophysiology of endothelin in the cardiovascular system. *Annu Rev Physiol* 1999; 61: 391-415.
67. Haynes WG, Webb DJ. Endothelin as a regulator of cardiovascular function in health and disease. *J Hypertens* 1998; 16(8): 1081-98.
68. Mayes MD. Endothelin and endothelin receptor antagonists in systemic rheumatic disease. *Arthritis Rheum* 2003; 48(5): 1190-9.
69. Wen D, Zhou XL, Li J J, et al. Biomarkers in aortic dissection. *Clin Chim Acta* 2011; 412 (9-10): 688-695
70. Michowitz Y, Kisil S, Guzner-Gur H, et al. Usefulness of serum myeloperoxidase in prediction of mortality in patients with severe heart failure. *Isr Med Assoc J* 2008; 10(12): 884-8.
71. Wilton E, Bland M, Thompson M, et al. Matrix metalloproteinase expression in the ascending aorta and aortic valve. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2008; 7(1): 37-40.
72. Tziakas DN, Chalikias GK, Parissis JT, et al. Serum profiles of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitor in patients with acute coronary syndromes. The effects of short-term atorvastatin administration. *Int J Cardiol* 2004; 94(2-3): 269-77.
73. Koullias GJ, Korkolis DP, Ravichandran P, et al. Tissue microarray detection of matrix metalloproteinases, in diseased tricuspid and bicuspid aortic valves with or without pathology of the ascending aorta. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; 26(6):1098-103.
74. Packard RR, Libby P. Inflammation in atherosclerosis: from vascular biology to biomarker discovery and risk prediction. *Clin Chem* 2008; 54(1): 24-38.

75. Nataatmadja M, West M, West J, et al. Abnormal extracellular matrix protein transport associated with increased apoptosis of vascular smooth muscle cells in marfan syndrome and bicuspid aortic valve thoracic aortic aneurysm. *Circulation* 2003; 108 Suppl 1: 329-34.
76. Graham TP, Driscoll DJ, Gersony WM, et al. Task force 2: Congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1326-33.
77. Tani LY, Minich LL, Day RW, et al. Doppler evaluation of aortic regurgitation in children. *Am J Cardiol* 1997; 80(7): 927-31.
78. Maxwell SR. Coronary artery disease--free radical damage, antioxidant protection and the role of homocysteine. *Basic Res Cardiol* 2000; 95 Suppl 1: 165-71.
79. Kullo IJ, Ballantyne CM. Conditional risk factors for atherosclerosis. *Mayo Clin Proc* 2005; 80(2): 219-30.
80. Ursella S, Mazzone M, Portale G, et al. How to use the C-reactive protein in cardiac disease? *Minerva Cardioangiol* 2005; 53(1): 59-68.
81. Jeevanantham V, Singh N, Izuora K, et al. Correlation of high sensitivity C-reactive protein and calcific aortic valve disease. *Mayo Clin Proc* 2007; 82(2): 171-4.
82. Meuwese MC, Stroes ES, Hazen SL, et al. Serum myeloperoxidase levels are associated with the future risk of coronary artery disease in apparently healthy individuals: the EPIC-Norfolk Prospective Population Study. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50(2): 159-65.
83. Duzguncinar O, Yavuz B, Hazirolan T, et al. Plasma myeloperoxidase is related to the severity of coronary artery disease. *Acta Cardiol* 2008; 63(2): 147-52.
84. Mangiafico RA, Malatino LS, Santonocito M, et al. Plasma endothelin-1 concentrations in non-insulin-dependent diabetes mellitus and nondiabetic patients with chronic arterial obstructive disease of the lower limbs. *Int Angiol* 1998; 17(2): 97-102.

85. Perfetto F, Tarquini R, Tapparini L, et al. Influence of non-insulin-dependent diabetes mellitus on plasma endothelin-1 levels in patients with advanced atherosclerosis. *J Diabetes Complications* 1998; 12(4): 187-92.
86. Lamotte C, Iliescu C, Libersa C, et al. Increased intima-media thickness of the carotid artery in childhood: a systematic review of observational studies. *Eur J Pediatr* 2010. [Epub ahead of print]
87. Fernandes SM, Khairy P, Sanders SP, et al. Bicuspid aortic valve morphology and interventions in the young. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49(22): 2211-4.
88. Civilibal M, Caliskan S, Oflaz H, et al. Left ventricular function by conventional' and 'tissue Doppler' echocardiography in paediatric dialysis patients. *Nephrology (Carlton)* 2009; 14(7): 636-42.
89. De Simone G, Devereux RB, Daniels SR, et al. Effect of growth on variability of left ventricular mass: assessment of allometric signals in adults and children and their capacity to predict cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25(5): 1056-62.
90. Daniels SR, Loggie JM, Khoury P, et al. Left ventricular geometry and severe left ventricular hypertrophy in children and adolescents with essential hypertension. *Circulation* 1998; 97(19): 1907-11.
91. Juan CC, Hwang B, Hung GY, et al. Assessment of left ventricular dysfunction in children undergoing chemotherapy. *J Chin Med Assoc* 2007; 70(6): 241-4.
92. Eto G, Ishii M, Tei C, et al. Assessment of global left ventricular function in normal children and in children with dilated cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr* 1999; 12(12): 1058-64.
93. Petko C, Minich LL, Everitt MD, et al. Echocardiographic evaluation of children with systemic ventricular dysfunction treated with carvedilol. *Pediatr Cardiol* 2010; 31(6): 780-4.
94. Tzemos N, Lyseggen E, Silversides C, et al. Endothelial function, carotid-femoral stiffness, and plasma matrix metalloproteinase-2 in men with bicuspid aortic valve and dilated aorta. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55(7): 660-8.

95. Goodall S, Crowther M, Hemingway DM, et al., Ubiquitous elevation of matrix metalloproteinase-2 expression in the vasculature of patients with abdominal aneurysms. *Circulation* 2001; 104(3): 304-9.
96. Ferencik M, Pape LA. Changes in size of ascending aorta and aortic valve function with time in patients with congenitally bicuspid aortic valves. *Am J Cardiol* 2003; 92(1): 43-6.
97. Della Corte A, Romano G, Tizzano F, et al. Echocardiographic anatomy of ascending aorta dilatation: correlations with aortic valve morphology and function. *Int J Cardiol* 2006; 113(3): 320-6.
98. Cecconi M, Nistri S, Quarti A, et al. Aortic dilatation in patients with bicuspid aortic valve. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2006; 7(1): 11-20.
99. Biner S, Rafique AM, Ray I, et al. Aortopathy is prevalent in relatives of bicuspid aortic valve patients. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53(24): 2288-95.
100. Levent E, Ozyurek AR, Ulger Z. Evaluation of aortic stiffness in tobacco-smoking adolescents. *J Adolesc Health* 2004; 34(4): 339-43.
101. Bonderman D, Gharehbaghi-Schnell E, Wollenek G, et al. Mechanisms underlying aortic dilatation in congenital aortic valve malformation. *Circulation* 1999; 99(16): 2138-43.
102. Lopez-Candales A, Holmes DR, Liao S, et al. Decreased vascular smooth muscle cell density in medial degeneration of human abdominal aortic aneurysms. *Am J Pathol* 1997; 150(3): 993-1007.
103. Parai JL, Masters RG, Walley VM, et al. Aortic medial changes associated with bicuspid aortic valve: myth or reality? *Can J Cardiol* 1999; 15(11): 1233-8.
104. Yap SC, Nemes A, Meijboom FJ, et al. Abnormal aortic elastic properties in adults with congenital valvular aortic stenosis. *Int J Cardiol* 2008; 128(3): 336-41.
105. Topsakal R, Bayram F, Çalışkan M, ve ark. Glukoz Tolerans Bozukluğu Olan Hastalarda Aortun Elastik Özelliklerinin Konvansiyonel ve Renkli Doku Doppler Ekokardiyografiyle Değerlendirilmesi. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2004; 32(1): 16-22.

106. Pac FA, Guray Y, Polat TB. Wall motion velocities of ascending aorta measured by tissue Doppler imaging in obese children. *Pediatr Int* 2010; 52(5): 778-84.
107. Harada K, Yasuoka K, Shimada Y. Usefulness of tissue doppler imaging for assessing aortic wall stiffness in children with the Marfan syndrome. *Am J Cardiol* 2004; 93(8): 1072-5.

EK-1

**BİKÜSPİD AORT KAPAKLI ÇOCUKLARDA
KARDİYOYASKÜLER DEĞİŞİKLİKLERİN ARAŞTIRILMASI
TAKİP FORMU**

AD -SOYADI :

PROT NO :

TARİH :

TEZ OLGU NO :

VAKA/ KONTROL:

CİNS :

YAŞ :

VA :

BOY:

BMI:

ŞİKAYET-HİKAYE:

BAV TANISI NASIL KONULMUŞ:

ÖZ GEÇMİŞ:

SOYGEÇMİŞ:

FİZİK MUAYENE:

İLAC:

BİYOKİMYASAL İNCELEMELER			
Trigliserid		Total kolesterol	
LDL/VLDL		HDL	
Homosistein		Endotelin	
Hs-CRP		MPO	
Gp-x		ILGF	
IGF-1		DIMP-1	
MMP-9			

EKG	
Hız:	
Ritim:	
PR mesefesi:	
QRS:	
QTc:	
ST-T:	
Ventrikül hipertrofi, atrial genişleme:	
Diğer:	

1. 2D EKO BULGULARI:

**AY....., AS 5 boşluk,.....AS
suprasternal,..... Aort Alanı:**

LVH....., diğer.....

LVEdD (cm)		
LVEsD (cm)		
LVEdV (cm³)		
LVEsV (cm³)		
IVSd (cm)		
LVPWd (cm)		
EF		
FS		
LVMass index (g/m²)		

2. AORTİK STİFFNESS: M-MODE	
AoS	
AoD	
Aortik esneklik	
Aortik sertlik indeksi	

3. APİKAL 4 BOŞLUK, MİTRAL INFLOW, PW	
IVRT	

4. APİKAL 5 BOŞLUK PW

IVRT (ms)	
ICT (ms)	
Ao Ejec (ms)	
S hızı	
TEI INDEX	

5. RENKLİ M-MODE İNCELEME		
V_P	Mitral inflow propagation(yayılma) velositesi	
6. AORT İNCELEME: 2D EKO		
Ao anulus		
Ao sinüs		
Ao ST juntion		
STJ 1cm yukarısı		
Total anuler alan		

7. Çıkan Aorta üst duvarı

S	
E	
A	
A süresi	

8. KAROTİS İNTİMA MEDİA

SAĞ	
SOL	
ORTALAMA	

SıraNo	TürVK	Yas	Cins	boy	agirlik	Vyüzeyi	BMI	SistolikTA	DiastolikTA	Nabiz	EKGhiz	EKGaks	EKGitm	EKGPRmesa	EKGQRSsür
1	1	6,50	2	1,1300	20,5	0,81	16,055	110	65	84	84	40	1	0,12	0,08
2	1	8,25	2	1,3150	25,0	0,93	14,457	110	70	100	75	60	1	0,10	0,08
3	1	10,16	2	1,4100	53,0	1,53	26,659	120	80	65	65	40	1	0,12	0,06
4	1	6,16	1	1,1400	19,5	0,78	15,005	100	65	108	108	45	1	0,10	0,06
5	1	5,50	2	1,1550	21,8	0,84	16,342	100	65	84	111	45	1	0,12	0,06
6	1	11,25	1	1,3450	29,0	1,03	16,031	105	70	80	93	60	1	0,08	0,07
7	1	9,25	1	1,2450	24,5	0,92	15,806	100	70	76	99	60	1	0,12	0,06
8	1	8,41	2	1,1550	21,5	0,83	16,117	100	50	100	84	-10	1	0,10	0,06
9	1	12,08	2	1,5850	42,8	1,34	17,037	105	75	72	82	45	1	0,14	0,06
10	1	6,83	2	1,1950	23,0	0,88	16,106	90	60	112	91	50	1	0,14	0,06
11	1	14,00	2	1,5700	44,0	1,37	17,851	100	70	96	79	60	1	0,12	0,06
12	1	5,08	2	1,0700	21,0	0,82	18,342	100	75	124	87	45	1	0,10	0,06
13	1	9,66	1	1,3950	30,0	1,06	15,416	95	50	100	92	50	1	0,15	0,08
14	1	11,33	1	1,3550	46,0	1,40	25,054	100	70	100	91	40	1	0,14	0,06
15	1	6,91	2	1,2400	26,0	0,96	16,909	120	80	103	103	50	1	0,12	0,06
16	1	5,75	2	1,1100	21,0	0,82	17,044	110	75	104	123	60	1	0,12	0,06
17	1	6,00	2	1,1900	26,0	0,96	18,360	100	60	80	75	45	1	0,12	0,06
18	1	7,00	2	1,3050	31,5	1,09	18,496	110	70	106	103	70	1	0,12	0,08
19	1	5,25	2	1,1450	21,0	0,82	16,018	100	60	95	95	45	1	0,10	0,06
20	1	11,08	2	1,3600	29,0	1,03	15,679	100	70	80	67	60	1	0,16	0,08
21	1	10,25	2	1,3850	27,5	1,00	14,336	105	70	84	73	50	1	0,10	0,06
22	1	7,33	2	1,2000	26,0	0,96	18,056	100	60	108	90	80	1	0,10	0,06
23	1	7,00	2	1,1900	23,0	0,88	16,242	100	60	84	79	47	1	0,10	0,06
24	1	6,50	1	1,1050	21,5	0,83	17,608	90	60	84	73	70	1	0,10	0,06
25	1	10,58	2	1,4450	27,0	0,98	12,931	95	75	84	74	75	1	0,10	0,06
26	1	11,08	2	1,3450	26,0	0,96	14,372	110	70	84	62	48	1	0,12	0,06
27	1	8,50	2	1,3950	36,5	1,21	18,756	115	70	72	89	40	1	0,10	0,08
28	1	14,00	2	1,6950	52,5	1,52	18,273	110	70	68	67	100	1	0,12	0,08
29	1	5,00	2	1,0900	19,0	0,76	15,992	100	65	100	97	10	1	0,12	0,06
30	1	9,91	2	1,4150	41,0	1,31	20,477	110	65	66	75	50	1	0,15	0,06
31	1	11,25	2	1,3650	36,5	1,21	19,590	100	70	68	68	60	1	0,14	0,06
32	1	5,00	1	1,0300	15,5	0,65	14,610	100	60	105	105	10	1	0,12	0,06
33	1	5,75	1	1,0700	18,3	0,74	15,984	100	70	92	92	50	1	0,08	0,06
34	1	14,58	1	1,6150	59,0	1,63	22,621	115	70	88	81	60	1	0,10	0,06

SıraNo	TürVK	Yas	Cins	boy	agirlik	Vyüzeyi	BMI	SistolikTA	DiastolikTA	Nabiz	EKGhiz	EKGaks	EKGitm	EKGPRmesa	EKGQRSsür
35	1	15,00	2	1,6300	46,5	1,41	17,502	100	60	76	76	60	1	0,10	0,06
36	1	7,75	2	1,1700	20,0	0,79	14,610	95	50	96	89	10	1	0,12	0,08
37	1	9,16	1	1,1700	30,0	1,06	21,915	100	75	100	106	80	1	0,08	0,06
38	1	11,25	1	1,3850	36,5	1,21	19,028	100	70	92	88	60	1	0,14	0,06
39	1	6,25	1	1,1100	21,0	0,82	17,044	85	50	88	80	60	1	0,14	0,08
40	1	6,50	2	1,3700	27,3	0,99	14,545	110	70	96	91	40	1	0,10	0,06
41	1	15,00	2	1,8500	76,0	1,87	22,206	110	80	80	61	50	1	0,14	0,08
42	2	13,33	2	1,5350	40,0	1,28	16,976	100	70	72	75	110	1	0,10	0,08
43	2	7,33	2	1,2000	23,5	0,89	16,319	120	70	75	75	45	1	0,12	0,06
44	2	5,66	1	1,0300	14,0	0,61	13,196	85	55	80	96	45	1	0,14	0,06
45	2	8,00	2	1,3050	41,0	1,31	24,075	110	80	90	70	55	1	0,14	0,06
46	2	7,00	2	1,2300	23,5	0,89	15,533	110	70	100	72	90	1	0,12	0,08
47	2	13,00	1	1,5500	36,2	1,20	15,068	100	70	62	68	45	1	0,12	0,06
48	2	13,00	2	1,5000	40,0	1,44	14,000	105	70	65	62	50	1	0,14	0,08
49	2	6,08	1	1,2000	18,0	0,73	12,500	100	70	80	84	50	1	0,12	0,06
50	2	10,08	2	1,3750	28,0	1,01	14,810	100	60	92	84	50	1	0,12	0,06
51	2	12,00	1	1,6250	52,5	1,52	19,882	125	80	90	102	110	1	0,12	0,06
52	2	6,00	2	1,2500	28,0	1,01	17,920	110	70	79	79	45	1	0,12	0,08
53	2	5,66	2	1,2100	22,0	0,85	15,026	110	70	80	105	60	1	0,10	0,06
54	2	9,75	2	1,3800	28,5	1,02	14,965	100	70	85	80	100	1	0,10	0,08
55	2	5,80	2	1,0100	23,7	0,90	23,233	120	80	86	75	100	1	0,12	0,07
56	2	5,33	2	1,0600	17,8	0,73	15,842	100	60	108	86	40	1	0,10	0,06
57	2	10,75	2	1,3650	30,5	1,07	16,369	90	50	72	72	40	1	0,12	0,08
58	2	9,66	2	1,4000	31,0	1,08	15,816	110	70	80	70	45	1	0,12	0,06
59	2	6,50	1	1,1900	21,5	0,83	15,183	105	60	92	61	45	1	0,10	0,06
60	2	9,16	2	1,3400	32,0	1,11	17,821	125	70	92	86	-10	1	0,10	0,06
61	2	8,91	2	1,3600	29,5	1,05	15,949	105	60	84	85	45	1	0,10	0,08
62	2	10,83	1	1,3300	27,0	0,98	15,264	110	70	100	107	50	1	0,10	0,06
63	2	15,00	1	1,6100	55,0	1,57	21,218	110	70	84	82	55	1	0,14	0,06
64	2	11,41	2	1,4700	43,0	1,35	19,899	120	80	100	78	45	1	0,08	0,08
65	2	8,25	2	1,2700	27,0	0,98	16,740	105	70	84	87	60	1	0,12	0,08
66	2	6,08	2	1,0900	18,0	0,73	15,150	105	60	120	123	50	1	0,10	0,06

SıraNo	EKGQTc	trigliserid	Kolesterol	LDL	VLDL	HDL	Endotelin	Homosistein	HsCRP	Gpx	MPO	MMP9	TIMP1	IGF1
1	0.37	31,00	186,000	112,800	6,200	67,000	0.257	14.313	0.062	71.31	22.58	26.270	23.476,56	120
2	0.38	27,00	159,000	94,600	5,400	59,000	0.258	22.647	0.054	114.10	14.81	21.190	24.993,10	264
3	0.38	32,00	177,000	98,600	6,400	72,000	0.281	23.966	0.329	80.99	44.06	11.870	25.336,69	107
4	0.44	44,00	153,000	100,200	8,800	44,000	0.267	18.691	0.463	85.58	69.65	20.660	24.519,18	189
5	0.43	50,00	132,000	68,000	10,000	54,000	0.269	18.348	0.224	7.13	22.12	21.950	17.908,00	89
6	0.36	83,00	112,000	60,400	16,600	35,000	0.273	8.721	1.310	152.82	17.78	24.030	23.227,75	98
7	0.40	34,00	124,000	54,200	6,800	63,000	0.255	8.800	0.029	98.31	10.70	11.990	27.575,97	105
8	0.38	53,00	167,000	62,000	50,000	55,000	0.256	16.845	0.232	97.80	36.75	12.420	29.673,06	150
9	0.36	52,00	144,000	91,600	10,400	42,000	0.254	24.784	6.507	93.22	30.12	22.390	16.557,33	425
10	0.41	33,00	149,000	90,400	6,600	52,000	0.259	22.331	0.170	84.56	252.22	12.650	12.066,93	162
11	0.35	41,00	142,000	80,800	8,200	53,000	0.259	22.093	0.391	70.80	32.86	14.710	24.696,90	97
12	0.39	40,00	142,000	80,800	8,200	53,000	0.269	22.990	4.093	1.02	30.58	28.370	14.839,37	105
13	0.43	42,00	140,000	85,600	8,400	46,000	0.297	11.174	0.677	93.22	20.07	13.630	25.893,55	162
14	0.40	69,00	158,000	99,200	13,800	45,000	0.328	9.486	3.876	97.29	133.63	17.900	27.504,88	713
15	0.41	79,00	179,000	121,200	15,800	42,000	0.258	14.339	0.492	24.45	29.21	20.810	26.213,45	95
16	0.42	41,00	170,000	100,000	21,000	49,000	0.264	16.502	0.062	83.03	45.20	25.460	23.121,12	114
17	0.40	41,00	142,000	80,800	8,200	53,000	0.259	27.791	0.731	59.09	32.64	14.300	20.277,60	197
18	0.43	38,00	211,000	121,400	7,600	82,000	0.250	27.079	0.257	72.84	26.01	24.950	17.137,88	176
19	0.41	40,00	156,000	92,000	8,000	56,000	0.271	33.330	0.503	40.75	18.70	26.950	19.436,93	99
20	0.40	46,00	184,000	110,800	9,200	64,000	0.566	18.084	0.174	1.53	668.32	21.710	23.263,29	151
21	0.40	31,00	165,000	102,800	6,200	56,000	0.265	10.831	0.054	90.67	14.81	21.380	23.298,84	142
22	0.39	29,00	159,000	93,200	5,800	60,000	0.268	13.838	0.952	101.37	35.38	27.020	17.576,25	86
23	0.38	51,00	158,000	99,800	10,200	48,000	0.256	7.824	0.123	84.56	90.45	18.330	26.260,84	197
24	0.35	38,00	144,000	100,400	7,600	36,000	0.268	26.630	0.072	66.22	2.93	16.730	22.505,02	155
25	0.35	37,00	164,000	92,600	7,400	64,000	0.271	25.654	0.105	74.88	33.55	14.190	23.832,00	196
26	0.34	56,00	155,000	99,800	11,200	44,000	0.268	18.665	0.148	85.07	19.15	12.840	22.078,49	91
27	0.40	52,00	141,000	62,590	10,410	68,000	0.266	22.568	0.785	1.53	42.23	17.470	20.550,10	106
28	0.38	82,00	148,000	94,600	16,400	37,000	0.264	9.591	0.112	57.05	65.77	26.540	20.490,86	346
29	0.36	54,00	158,000	96,200	10,800	51,000	0.253	10.303	0.109	64.69	2.47	23.650	23.891,24	70
30	0.40	145,00	188,000	89,000	37,000	62,000	0.250	17.372	0.286	64.69	33.78	13.360	26.462,25	220
31	0.43	46,00	175,000	115,800	9,200	50,000	0.260	9.037	0.785	60.11	24.18	20.940	21.497,94	160
32	0.41	56,00	216,000	143,800	11,200	61,000	0.350	23.808	0.261	71.82	18.01	20.570	20.964,78	61
33	0.39	82,00	156,000	94,600	16,400	45,000	0.259	27.290	3.652	63.67	26.47	17.730	21.213,59	110
34	0.39	103,00	173,000	109,400	20,600	43,000	0.260	12.493	0.014	80.48	84.28	22.540	24.590,27	363

SıraNo	EKGQTc	trigliserid	Kolesterol	LDL	VLDL	HDL	Endotelin	Homosistein	HsCRP	Gpx	MPO	MMP9	TIMP1	IGF1
35	0.33	72,00	144,000	97,600	14,400	32,000	0.251	15.394	0.033	82.00	21.44	14.250	23.156,66	495
36	0.40	57,00	182,000	122,600	11,400	48,000	0.274	12.519	5.892	92.71	178.19	18.050	23.073,73	60
37	0.40	92,00	209,000	159,600	18,400	31,000	0.343	14.708	2.638	86.09	58.68	15.550	25.538,11	105
38	0.32	61,00	170,000	109,800	12,200	48,000	0.259	14.576	0.271	3.06	29.89	15.670	28.192,06	303
39	0.40	62,00	178,000	115,600	12,400	50,000	0.253	22.779	0.051	47.88	29.21	24.310	22.102,19	138
40	0.42	53,00	178,000	103,400	10,600	64,000	0.266	15.183	0.080	57.56	48.40	25.110	19.602,26	107
41	0.36	52,00	168,000	111,600	10,400	46,000	0.255	29.320	0.058	1.53	95.70	22.340	22.256,21	498
42	0.39	71,00	125,000	65,800	14,200	45,000	0.263	17.952	0.105	71.82	258.62	23.900	23.737,21	649
43	0.33	29,00	130,000	77,200	5,800	47,000	0.260	16.739	0.069	75.00	35.83	11.810	24.554,73	118
44	0.41	28,00	143,000	89,400	5,600	48,000	0.280	9.776	0.025	65.71	129.06	16.480	23.322,53	40
45	0.38	110,00	230,000	167,000	22,000	41,000	0.262	13.363	0.919	97.80	53.20	13.300	27.931,41	87
46	0.42	60,00	224,000	158,000	12,000	54,000	0.276	14.339	0.405	76.92	25.32	15.840	23.879,39	131
47	0.35	62,00	171,000	105,600	12,400	53,000	0.259	15.816	0.112	71.82	18.93	22.520	23.322,53	218
48	0.37	58,00	145,000	94,400	11,600	39,000	0.253	20.194	0.905	57.05	20.30	22.960	10.171,25	312
49	0.40	41,00	160,000	111,800	8,200	40,000	0.259	28.872	0.308	65.71	12.30	14.290	16.213,73	147
50	0.40	47,00	165,000	101,600	9,400	54,000	0.256	22.252	0.054	84.56	39.26	8.360	22.481,33	288
51	0.40	67,00	171,000	110,600	13,400	47,000	0.270	13.495	1.075	4.08	28.75	8.510	22.978,94	84
52	0.41	25,00	115,000	74,000	5,000	36,000	0.262	13.653	1.089	59.09	52.52	21.660	25.230,06	51
53	0.36	57,00	188,000	119,600	11,400	57,000	0.268	14.576	0.347	57.56	30.81	20.940	24.969,41	122
54	0.40	28,00	181,000	104,400	5,600	71,000	0.254	11.411	0.159	59.60	27.61	20.740	25.644,74	144
55	0.35	76,00	177,000	119,800	15,200	42,000	0.255	9.618	0.333	85.07	31.04	25.470	23.227,75	104
56	0.41	32,00	139,000	87,600	6,400	45,000	0.305	9.301	0.119	64.69	22.35	20.010	24.815,38	59
57	0.33	93,00	172,000	106,400	18,600	47,000	0.254	9.565	0.036	79.97	30.12	19.780	23.500,25	87
58	0.39	43,00	169,000	112,400	8,600	48,000	0.255	15.763	0.047	73.86	39.49	16.190	25.786,92	178
59	0.40	64,00	174,000	95,200	12,800	66,000	0.259	12.282	0.083	11.72	14.81	13.060	24.187,44	170
60	0.41	70,00	147,000	83,000	14,000	50,000	0.272	8.774	0.601	68.26	55.26	13.230	25.004,95	214
61	0.41	57,00	165,000	103,600	11,400	50,000	0.267	14.814	1.303	80.48	64.85	17.440	23.132,97	187
62	0.41	151,00	190,000	115,800	30,200	44,000	0.286	8.563	0.402	85.58	131.58	20.040	22.351,00	393
63	0.39	44,00	143,000	89,200	8,800	45,000	0.256	23.518	4.810	50.43	26.01	27.720	23.595,04	237
64	0.42	38,00	211,000	129,400	7,600	74,000	0.272	7.560	5.371	73.86	13.67	19.940	28.286,85	199
65	0.40	60,00	199,000	115,000	12,000	72,000	0.273	23.465	0.608	59.60	21.90	10.620	25.147,13	231
66	0.43	100,00	186,000	120,000	46,000	20,000	0.264	18.585	5.523	64.18	54.11	28.930	21.699,36	84

SıraNo	ILGFBP3	BAVtipi	Dome	AY	AS5bosluk	ASsuprasternal	LVEdD	LVEsD	LVEdV	LVEsV	IVSsis	IVSd	LVPWs	LVPWd	EF	FS
1	4.983	2	2,00	3	10	20	37,40	23,90	59,41	20,10	8,90	6,80	8,30	5,20	74,00	36,00
2	4.789	2	2,00	5	20	30	38,30	18,90	62,98	11,02	10,10	6,90	12,90	6,90	82,51	50,60
3	4.738	2	1,00	3	10	15	36,90	24,90	57,67	22,09	9,20	6,00	6,90	6,50	62,00	32,50
4	5.327	1	1,00	4	20	38	39,60	23,00	68,53	18,22	12,00	5,10	8,80	5,50	73,42	41,86
5	4.383	1	1,00	3	25	37	38,30	22,10	62,98	16,44	11,50	6,50	6,50	5,10	73,89	42,17
6	4.431	1	2,00	5	10	15	37,30	23,00	59,41	18,22	11,10	7,80	12,00	5,50	69,33	38,27
7	3.990	1	2,00	1	10	13	40,60	25,40	72,38	23,12	8,30	5,50	10,60	2,80	68,06	37,50
8	4.010	1	1,00	6	10	15	41,60	23,90	74,34	20,10	10,40	5,20	10,40	5,70	81,00	42,00
9	5.331	1	2,00	1	5	5	39,80	11,50	69,12	23,04	12,70	11,50	12,70	6,00	66,67	36,36
10	4.735	2	1,00	1	36	55	34,60	19,80	49,39	12,44	13,80	10,10	10,10	6,50	74,81	42,67
11	4.200	2	2,00	4	12	15	52,40	30,10	132,00	35,41	11,50	7,80	12,10	4,00	73,20	42,53
12	5.050	1	1,00	1	10	17	34,10	19,80	47,82	12,44	12,40	8,30	10,60	6,50	73,98	41,89
13	3.550	1	2,00	3	3	5	43,10	27,70	83,46	28,67	10,10	6,40	14,90	5,90	65,64	35,80
14	6.875	1	2,00	4	3	5	40,40	25,50	71,78	23,52	12,80	5,70	14,20	7,10	67,23	36,84
15	3.318	2	2,00	1	35	57	34,10	20,30	47,82	13,19	11,10	9,70	14,30	7,80	72,41	40,54
16	3.005	2	1,00	3	5	12	28,60	15,70	31,08	6,79	9,70	6,90	11,10	6,50	78,14	45,16
17	4.604	1	2,00	2	18	40	38,30	23,00	62,98	18,22	9,20	7,40	8,30	4,10	71,07	39,76
18	4.940	2	2,00	1	10	12	39,60	23,00	68,53	18,22	9,20	6,50	10,60	5,10	73,42	41,86
19	7.179	2	1,00	2	5	5	38,20	25,90	62,98	22,09	1,09	5,50	11,40	6,80	69,00	32,00
20	4.198	1	1,00	2	5	16	37,40	22,30	59,55	16,78	11,50	7,80	9,00	4,20	71,83	40,32
21	5.339	1	2,00	1	34	40	39,00	24,40	66,65	20,10	9,90	5,70	9,90	8,30	75,00	37,00
22	6.409	1	2,00	1	13	23	37,80	23,50	61,18	19,15	11,50	8,30	8,30	4,10	68,70	37,80
23	5.387	2	2,00	1	15	17	36,40	21,20	55,96	14,77	10,60	7,80	15,70	6,50	73,61	41,77
24	4.434	2	1,00	3	20	45	37,00	21,70	58,21	15,66	10,60	6,80	10,20	6,00	73,10	41,38
25	5.354	1	1,00	2	15	40	39,90	24,50	69,56	21,16	9,60	9,00	12,80	5,90	69,58	38,67
26	4.687	1	2,00	5	18	27	40,60	25,80	72,38	24,18	11,50	8,30	10,60	6,90	67,00	36,36
27	4.206	1	2,00	1	17	35	38,30	21,20	62,98	14,77	13,80	12,40	7,80	6,00	76,55	44,58
28	5.954	1	1,00	3	5	23	42,40	23,50	80,41	19,15	13,80	8,30	12,40	7,40	76,19	44,57
29	3.811	1	1,00	3	5	5	38,30	21,20	62,98	14,77	10,10	5,10	9,20	4,10	76,55	44,58
30	6.025	1	2,00	3	3	10	42,00	26,70	78,52	26,20	14,80	7,90	11,90	6,80	66,63	36,49
31	4.415	1	1,00	4	4	10	41,40	26,70	76,03	26,20	11,30	7,90	10,20	5,70	65,54	35,62
32	4.374	2	1,00	2	5	23	32,80	21,50	43,38	15,21	9,00	6,20	7,40	3,90	64,94	34,52
33	4.251	2	2,00	3	5	5	31,80	19,80	40,37	12,44	10,60	6,50	10,10	6,90	69,18	37,68
34	6.171	1	2,00	4	5	17	40,90	27,20	73,59	27,60	11,30	9,10	14,20	11,30	62,50	33,33

SıraNo	ILGFBP3	BAVtipi	Dome	AY	AS5bosluk	ASsuprasternal	LVEdD	LVEsD	LVEdV	LVEsV	IVSsis	IVSd	LVPWs	LVPWd	EF	FS
35	5.895	2	2,00	4	16	30	48,70	31,80	110,96	40,26	9,90	8,40	11,90	6,00	63,72	34,00
36	5.293	2	2,00	3	5	13	36,00	23,00	54,28	18,22	8,30	6,50	8,30	4,60	66,43	35,00
37	4.152	1	1,00	1	10	20	32,70	19,80	43,27	12,44	11,50	7,40	10,10	6,90	71,24	39,44
38	5.302	1	2,00	5	5	5	42,40	26,70	80,41	26,37	11,10	9,20	13,80	5,50	67,20	36,96
39	7.351	1	1,00	1	5	8	33,70	22,60	46,27	17,32	9,20	6,00	10,60	3,70	62,58	32,88
40	4.605	1	2,00	4	10	20	34,60	21,20	49,39	14,77	10,10	9,70	10,10	5,50	70,10	38,67
41	5.476	1	2,00	5	24	40	52,70	28,70	133,34	31,46	19,70	13,80	19,10	10,60	76,40	45,45
42	6.397	#BOŞ!	#BOŞ!	1	5	5	42,10	25,50	78,36	22,09	11,90	8,30	6,20	11,40	78,00	39,00
43	4.542	#BOŞ!	#BOŞ!	1	3	3	35,90	20,50	55,96	13,19	8,60	6,80	1,00	6,40	82,00	43,00
44	3.335	#BOŞ!	#BOŞ!	1	3	3	27,70	14,70	21,08	6,28	7,30	8,50	6,80	4,50	87,00	49,00
45	4.599	#BOŞ!	#BOŞ!	1	3	3	39,70	25,70	68,53	24,18	13,40	8,80	10,50	7,00	73,00	35,00
46	5.390	#BOŞ!	#BOŞ!	1	3	3	37,30	23,00	59,41	18,22	10,10	6,50	10,10	5,50	69,33	38,27
47	5.812	#BOŞ!	#BOŞ!	1	3	3	38,70	24,90	64,80	22,09	9,70	7,40	9,70	7,80	65,92	35,71
48	5.268	#BOŞ!	#BOŞ!	1	3	3	44,60	21,70	90,57	15,66	12,70	7,80	13,90	6,60	82,72	51,35
49	5.096	#BOŞ!	#BOŞ!	1	3	3	30,90	18,40	37,58	10,34	8,30	6,90	10,10	4,60	72,48	40,30
50	6.288	#BOŞ!	#BOŞ!	1	3	3	40,10	26,30	70,44	25,26	6,90	6,50	8,30	4,60	64,14	34,48
51	3.893	#BOŞ!	#BOŞ!	1	3	3	40,40	24,90	71,78	22,16	15,50	12,10	11,50	6,70	69,12	38,33
52	3.422	#BOŞ!	#BOŞ!	1	3	3	42,00	26,30	78,36	25,26	7,80	6,00	8,30	5,10	67,76	37,36
53	4.451	#BOŞ!	#BOŞ!	1	3	3	32,60	21,70	42,70	15,66	9,00	7,20	11,50	5,40	63,34	33,33
54	4.108	#BOŞ!	#BOŞ!	1	3	3	36,90	23,50	57,67	19,15	10,10	6,90	9,20	5,10	66,80	36,25
55	3.854	#BOŞ!	#BOŞ!	1	3	3	35,20	21,00	51,49	14,39	11,30	6,80	10,40	6,20	72,05	40,32
56	3.987	#BOŞ!	#BOŞ!	1	3	3	33,50	21,30	45,80	14,89	9,60	5,90	10,10	4,80	67,49	36,51
57	4.233	#BOŞ!	#BOŞ!	1	3	3	35,20	23,80	51,49	19,80	11,90	6,80	9,10	5,70	61,54	32,26
58	1.464	#BOŞ!	#BOŞ!	1	3	3	39,20	24,90	66,65	22,09	9,70	7,80	11,10	7,40	66,87	36,47
59	3.501	#BOŞ!	#BOŞ!	1	3	3	35,50	22,10	52,62	16,44	12,90	8,30	10,60	8,30	68,75	37,66
60	3.919	#BOŞ!	#BOŞ!	1	3	3	39,00	24,10	65,94	20,40	9,90	7,10	11,30	6,40	69,06	38,18
61	3.347	#BOŞ!	#BOŞ!	1	3	3	37,80	25,00	61,05	22,32	10,10	5,30	11,40	5,90	64,00	34,00
62	3.474	#BOŞ!	#BOŞ!	1	3	3	36,00	23,50	54,28	19,15	9,70	6,50	10,60	5,50	64,72	34,62
63	2.934	#BOŞ!	#BOŞ!	1	3	3	41,40	25,50	76,03	23,52	9,60	9,10	12,50	5,70	69,06	38,36
64	2.686	#BOŞ!	#BOŞ!	1	3	3	33,50	17,60	45,80	9,11	11,20	10,10	11,70	8,50	80,11	47,62
65	3.481	#BOŞ!	#BOŞ!	1	3	3	38,30	23,00	62,98	18,22	12,40	10,10	11,50	6,90	71,07	39,76
66	3.141	#BOŞ!	#BOŞ!	1	3	3	33,70	20,70	46,27	13,97	10,60	6,90	9,20	4,60	69,82	38,36

SıraNo	LVMlson	AoSm2son	AoDm2son	AoSDFarkı	NabizBasinci	AortEsneklik	AortSertlikIndeks	Alan1	MIIVRT	Vp	Aoanulus	Aosinus
1	41,10	18,87	16,39	0,25	45	6,78	3,45	2,13	49,91	76,74	15,60	18,90
2	35,80	22,89	18,81	0,41	40	5,52	2,07	3,39	38,82	75,03	18,00	20,20
3	23,49	15,15	12,93	0,22	40	10,90	2,38	3,98	49,91	114,15	19,20	20,10
4	38,25	26,54	18,81	0,77	35	5,05	1,05	3,06	38,82	67,89	15,10	19,00
5	39,08	21,36	18,04	0,34	35	12,51	2,28	0,00	55,45	0,00	15,90	16,50
6	29,90	23,03	21,77	0,12	25	8,53	7,37	2,70	49,91	0,00	18,30	22,80
7	23,67	17,99	16,25	0,18	30	0,94	3,21	3,00	49,91	99,12	14,00	17,50
8	41,18	18,22	19,30	-0,11	50	23,40	10,02	2,90	66,91	29,00	16,60	20,90
9	30,73	15,20	13,41	0,18	30	10,79	2,50	0,00	61,00	142,00	18,10	22,70
10	48,86	22,83	19,52	0,33	30	4,79	2,40	2,76	44,36	72,10	15,40	20,30
11	23,59	23,14	19,99	0,31	30	4,40	2,30	6,50	49,91	83,86	26,20	29,70
12	53,88	22,93	21,10	0,18	25	7,41	3,37	3,59	38,82	108,16	14,80	17,80
13	30,82	20,98	19,09	0,19	35	2,77	6,45	4,62	61,00	97,20	17,20	22,30
14	31,63	14,45	13,32	0,12	30	8,96	3,95	3,83	38,82	50,00	15,00	19,00
15	46,11	24,04	20,69	0,33	40	11,18	2,54	2,55	44,36	74,61	18,60	18,80
16	32,27	21,35	18,54	0,28	35	11,28	2,53	1,83	44,36	54,61	14,30	15,50
17	35,64	21,32	17,35	0,40	40	10,33	2,21	2,83	55,45	65,23	16,70	20,00
18	29,67	17,91	16,08	0,18	40	6,82	4,04	3,07	49,91	0,00	15,80	19,60
19	41,94	19,64	16,10	0,35	40	5,68	2,35	3,27	27,73	128,92	13,50	18,10
20	25,18	22,54	18,29	0,42	30	6,02	1,55	3,76	49,91	141,33	18,30	22,60
21	28,63	32,54	28,92	0,36	35	11,96	3,25	3,68	55,45	187,03	20,40	26,90
22	37,56	14,63	13,27	0,13	40	7,97	5,23	2,68	49,91	102,59	16,10	17,60
23	43,33	21,69	19,06	0,26	40	8,65	3,75	2,25	49,91	59,41	10,60	12,70
24	47,33	20,14	16,31	0,38	30	9,80	1,74	2,23	33,27	108,97	11,10	17,10
25	31,69	20,35	17,40	0,29	20	11,56	1,42	3,29	44,36	108,16	16,00	22,10
26	40,66	28,84	22,89	0,59	40	5,59	1,75	4,85	49,91	41,67	20,30	23,40
27	43,49	19,51	16,12	0,34	45	10,87	2,35	4,95	55,45	128,92	14,70	18,00
28	24,43	17,80	15,04	0,28	40	15,30	2,42	4,32	27,73	91,13	19,20	26,30
29	34,17	22,85	17,33	0,56	35	7,12	1,33	2,89	49,91	108,07	14,10	20,00
30	36,10	20,68	20,38	0,03	45	4,89	15,77	5,00	38,82	81,85	22,10	29,50
31	40,09	23,40	19,93	0,35	30	6,81	2,03	5,27	55,45	81,85	20,90	29,50
32	34,31	25,08	18,65	0,64	40	15,54	1,49	2,51	49,91	52,65	15,10	15,90
33	42,12	21,47	21,20	0,03	30	16,67	25,21	2,38	49,91	94,22	13,40	18,30
34	37,48	18,15	16,13	0,20	45	12,88	4,00	4,23	38,82	153,90	22,00	25,50

SıraNo	LVMlson	AoSm2son	AoDm2son	AoSDFarkı	NabizBasinci	AortEsneklik	AortSertlikIndeks	Alan1	MIIVRT	Vp	Aoanulus	Aosinus
35	30,30	22,92	20,79	0,21	40	9,39	5,06	4,91	66,54	133,65	17,50	26,30
36	31,86	25,54	19,85	0,66	45	9,33	2,28	3,27	38,82	101,04	16,80	19,40
37	38,04	22,96	21,73	0,13	25	18,50	4,80	2,66	55,45	91,13	18,00	22,60
38	38,88	18,77	16,12	0,27	30	0,65	2,13	4,40	44,36	61,90	21,40	25,00
39	27,72	25,98	21,47	0,45	35	11,73	2,54	2,73	49,91	73,78	14,50	16,20
40	29,57	12,21	10,20	0,20	40	17,11	2,31	2,98	49,91	109,14	14,10	14,40
41	50,16	20,66	16,76	0,39	30	15,48	1,37	5,00	38,82	73,67	24,30	30,40
42	42,95	1,47	1,46	0,02	30	0,71	33,35	6,40	40,67	153,48	20,00	26,70
43	38,71	1,79	1,37	0,42	50	12,13	1,78	2,30	55,45	93,52	16,50	20,50
44	30,94	2,25	2,20	0,05	30	1,50	19,30	1,41	33,67	105,51	11,30	14,40
45	47,67	1,52	1,29	0,23	30	11,83	1,79	3,20	33,27	288,09	16,90	18,70
46	32,83	1,78	1,55	0,22	40	7,25	3,12	2,38	27,73	103,08	13,30	18,40
47	25,41	1,76	1,19	0,57	30	32,17	0,74	3,26	72,09	112,80	17,60	21,70
48	32,98	1,39	1,19	0,21	35	10,03	2,31	4,06	27,73	123,93	15,00	22,10
49	24,27	1,89	1,86	0,03	30	0,98	24,25	3,05	38,82	143,40	15,20	18,90
50	25,06	2,28	1,84	0,44	40	11,83	2,16	3,88	49,91	95,01	15,30	20,00
51	32,44	1,68	1,55	0,13	45	3,77	5,27	3,27	49,91	115,43	18,50	22,10
52	34,69	1,87	1,69	0,19	40	5,59	4,04	4,23	44,36	102,77	14,70	19,40
53	29,22	1,89	1,57	0,32	40	10,15	2,23	2,56	49,91	132,63	12,80	18,70
54	23,51	1,58	1,40	0,18	30	8,39	2,83	3,49	44,36	120,86	15,60	19,70
55	63,19	1,62	1,42	0,20	40	7,09	2,86	2,01	44,36	102,83	13,30	15,40
56	34,95	1,75	1,52	0,23	40	7,73	3,31	1,88	40,67	98,32	10,70	15,40
57	23,78	1,67	1,62	0,06	40	1,73	16,95	3,49	36,97	98,89	16,60	21,70
58	34,06	1,63	1,38	0,25	40	9,06	2,49	2,73	49,91	82,22	16,00	18,20
59	41,55	1,95	1,71	0,24	45	6,22	4,00	3,11	44,36	71,70	14,50	20,50
60	32,50	1,70	1,60	0,10	55	2,26	9,33	4,09	66,54	94,96	15,10	23,00
61	23,27	1,64	1,34	0,31	45	10,16	2,45	3,26	27,73	107,91	14,40	17,70
62	24,93	1,82	1,62	0,20	40	6,29	3,59	2,94	66,54	92,09	15,40	21,10
63	24,63	1,21	1,09	0,12	40	5,56	4,07	4,14	44,36	125,34	19,70	27,70
64	30,90	1,66	1,60	0,06	40	1,85	10,95	3,73	44,36	94,22	15,10	18,10
65	49,92	1,66	1,53	0,13	35	4,95	4,68	3,78	49,91	96,18	17,20	21,60
66	36,20	2,47	2,45	0,03	45	0,50	4,33	2,33	33,27	81,05	14,40	19,20

SıraNo	AoSTJ	AoSTJ1cm	Apikal5ICT	Apikal5Ejeksiyon	Apikal5S	TeiSON	AAoS	AAoE	AAoA	AAoAsure	CIMT sag	CIMT sol	CIMTortalama
1	15,10	1,61	77,63	267,17	1,52	0,48	0,11	0,16	0,14	99,82	0,26	0,25	0,26
2	20,50	21,00	110,91	238,45	2,40	0,63	0,01	0,15	0,01	105,36	0,40	0,41	0,41
3	20,00	23,90	55,45	282,81	0,82	0,37	0,10	0,15	0,14	99,82	0,42	0,41	0,42
4	17,00	23,40	72,09	243,99	1,56	0,45	0,11	0,17	0,10	83,18	0,37	0,37	0,37
5	16,40	26,20	77,63	266,17	0,09	0,50	0,10	0,13	0,10	133,09	0,42	0,42	0,42
6	22,20	21,60	77,63	205,18	0,13	0,62	0,13	0,14	0,09	133,63	0,35	0,37	0,36
7	17,70	18,70	66,54	255,08	1,39	0,46	0,11	0,14	0,11	99,82	0,40	0,39	0,40
8	18,30	17,40	66,54	243,94	1,16	0,55	0,06	0,09	0,06	83,18	0,31	0,32	0,32
9	20,60	18,80	77,63	243,99	1,01	0,57	0,08	0,10	0,07	92,82	0,37	0,42	0,40
10	15,70	16,70	83,18	238,45	3,15	0,53	0,12	0,17	0,08	99,82	0,32	0,32	0,32
11	30,90	32,30	72,09	266,17	1,11	0,46	0,13	0,14	0,11	127,54	0,35	0,35	0,35
12	16,60	18,80	66,54	205,18	0,84	0,51	0,11	0,13	0,10	83,18	0,37	0,38	0,38
13	22,80	26,20	61,00	232,90	0,76	0,52	0,09	0,12	0,09	105,36	0,32	0,33	0,33
14	18,90	20,60	72,09	277,26	1,35	0,40	0,11	0,15	0,14	99,82	0,35	0,34	0,35
15	17,20	17,60	66,40	227,36	1,81	0,49	0,14	0,11	0,17	110,91	0,39	0,41	0,40
16	14,10	15,90	66,54	266,17	1,63	0,42	0,07	0,11	0,08	127,54	0,34	0,35	0,35
17	17,20	19,70	66,54	266,17	2,08	0,46	0,11	0,16	0,11	105,36	0,42	0,47	0,45
18	18,10	19,80	66,54	232,90	0,76	0,50	0,08	0,12	0,13	99,82	0,38	0,39	0,39
19	15,20	15,80	77,63	227,36	0,88	0,46	0,12	0,18	0,12	116,45	0,41	0,39	0,40
20	20,50	22,70	66,54	282,10	0,69	0,24	0,09	0,13	0,10	94,27	0,39	0,40	0,40
21	24,60	31,00	77,63	288,35	1,27	0,46	0,08	0,13	0,05	149,72	0,38	0,39	0,39
22	13,00	15,30	66,54	227,36	1,13	0,51	0,11	0,15	0,14	116,45	0,38	0,40	0,39
23	13,30	15,80	66,54	249,54	2,33	0,47	0,12	0,15	0,08	110,91	0,35	0,37	0,36
24	16,50	17,00	61,00	260,63	1,32	0,36	0,10	0,12	0,09	127,54	0,40	0,42	0,41
25	19,70	18,90	55,45	266,17	0,85	0,37	0,12	0,16	0,12	105,36	0,40	0,38	0,39
26	20,00	24,90	83,18	277,26	0,72	0,48	0,08	0,13	0,12	133,09	0,42	0,40	0,41
27	19,40	23,10	66,94	243,99	0,87	0,50	0,11	0,17	0,11	110,91	0,41	0,42	0,42
28	25,00	26,30	49,91	299,45	0,94	0,26	0,13	0,15	0,14	138,63	0,40	0,40	0,40
29	17,40	17,80	66,54	255,08	1,04	0,46	0,11	0,15	0,11	110,91	0,42	0,43	0,43
30	25,00	28,30	66,54	210,72	0,95	0,50	0,12	0,13	0,12	127,54	0,42	0,42	0,42
31	26,30	28,90	72,09	282,81	0,71	0,45	0,08	0,15	0,09	77,63	0,45	0,47	0,46
32	14,80	18,60	66,54	238,45	0,90	0,49	0,11	0,13	0,06	127,54	0,31	0,32	0,32
33	17,00	18,50	55,45	232,90	0,70	0,48	0,08	0,21	0,06	11,09	0,43	0,41	0,42
34	27,00	29,70	55,45	260,63	0,87	0,36	0,12	0,11	0,11	122,00	0,44	0,45	0,45

SıraNo	AoSTJ	AoSTJ1cm	Apikal5ICT	Apikal5Ejeksiyon	Apikal5S	TeiSON	AAoS	AAoE	AAoA	AAoAsure	CIMT sag	CIMT sol	CIMTortalama
35	28,80	34,30	72,09	260,63	0,81	0,53	0,09	0,13	0,12	110,91	0,42	0,42	0,42
36	17,30	20,10	72,09	227,36	0,86	0,49	0,11	0,15	0,08	110,91	0,39	0,41	0,40
37	21,90	23,30	66,54	227,36	0,83	0,54	0,10	0,11	0,09	110,91	0,36	0,35	0,36
38	21,70	22,30	72,09	255,08	0,75	0,46	0,08	0,11	0,08	83,18	0,44	0,47	0,46
39	17,70	21,80	66,54	282,81	0,80	0,41	0,11	0,14	0,08	122,00	0,43	0,45	0,44
40	13,40	14,40	61,00	282,81	1,12	0,39	0,09	0,12	0,06	133,09	0,42	0,41	0,42
41	33,40	40,50	61,00	282,81	0,93	0,35	0,13	0,18	0,18	122,00	0,40	0,50	0,45
42	19,30	19,60	66,54	277,26	0,91	0,39	0,11	0,14	0,11	133,09	0,41	0,42	0,42
43	18,40	18,40	55,45	271,72	0,97	0,41	0,08	0,11	0,10	94,27	0,41	0,39	0,40
44	12,70	14,60	61,00	227,36	0,93	0,42	0,11	0,16	0,12	99,82	0,38	0,37	0,38
45	16,80	19,90	72,09	221,81	1,13	0,48	0,12	0,15	0,14	94,27	0,37	0,40	0,39
46	15,00	16,80	61,00	255,08	1,03	0,35	0,12	0,16	0,11	122,00	0,37	0,38	0,38
47	18,90	2,12	61,00	304,99	0,69	0,44	0,10	0,14	0,12	99,82	0,39	0,41	0,40
48	18,40	18,80	61,00	255,08	1,14	0,35	0,06	0,11	0,07	105,36	0,45	0,47	0,46
49	14,40	14,00	55,45	255,08	0,92	0,37	0,11	0,12	0,11	116,45	0,35	0,37	0,36
50	17,00	19,20	66,54	260,63	0,92	0,45	0,10	0,12	0,10	122,00	0,46	0,42	0,44
51	18,60	18,20	61,00	243,99	1,28	0,25	0,09	0,14	0,10	88,72	0,47	0,53	0,50
52	18,30	17,90	61,00	260,63	0,96	0,40	0,09	0,14	0,13	99,82	0,42	0,44	0,43
53	14,60	16,30	55,45	255,08	0,79	0,41	0,10	0,14	0,08	94,27	0,45	0,46	0,46
54	16,40	17,10	66,54	232,90	0,99	0,48	0,09	0,14	0,12	105,36	0,44	0,46	0,45
55	12,80	14,70	40,67	247,69	1,33	0,34	0,11	0,16	0,05	77,63	0,42	0,41	0,42
56	12,30	12,40	51,76	247,69	1,01	0,37	0,08	0,12	0,07	85,03	0,44	0,42	0,43
57	19,40	19,90	44,36	277,26	0,65	0,29	0,09	0,13	0,11	88,72	0,40	0,39	0,40
58	15,30	19,50	77,63	288,35	0,70	0,44	0,09	0,13	0,09	88,72	0,35	0,37	0,36
59	20,30	19,00	55,45	243,99	0,96	0,41	0,14	0,15	0,15	110,91	0,39	0,40	0,40
60	18,90	20,70	71,09	227,36	0,72	0,61	0,06	0,10	0,07	99,82	0,41	0,42	0,42
61	14,70	16,20	66,54	271,72	0,90	0,35	0,10	0,14	0,11	94,27	0,39	0,40	0,40
62	18,60	20,40	66,54	205,18	0,85	0,65	0,12	0,14	0,11	61,00	0,37	0,39	0,38
63	25,20	24,00	55,45	266,17	0,92	0,37	0,08	0,11	0,08	94,27	0,30	0,23	0,27
64	17,00	18,30	44,36	243,99	1,44	0,36	0,13	0,17	0,18	94,27	0,41	0,42	0,42
65	19,00	20,90	77,63	266,17	0,84	0,48	0,10	0,12	0,11	122,00	0,40	0,40	0,40
66	17,70	18,00	38,82	221,81	0,91	0,33	0,08	0,12	0,11	72,09	0,41	0,43	0,42

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Sertaç HANEDAN ONAN'a ait "BİKÜSPİD AORT KAPAKLI
ÇOCUKLARDA KARDİYOYOVASKÜLER DEĞİŞİKLİKLERİN
ARAŞTIRILMASI" adlı çalışma, jürimiz tarafından Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı, Çocuk Kardiyolojisi Bilim Dalı Yan dal Uzmanlık Tezi olarak kabul
edilmiştir.

Tarih: 10.03.2011

İmza:

Başkan: Prof. Dr. Mustafa ÖZTÜRK.....imza

Üye: Doç. Dr. Ali BAYKAN(Danışman).....imza

Üye: Prof. Dr. Nazmi NARİN.....imza

Üye: Prof. Dr. Kazım ÜZÜM.....imza

Üye: Doç. Dr. Mehmet KÖSE.....imza