

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**SOLDAN SAĞA ŞANTLI DOĞUMSAL KALP
HASTALIKLI ÇOCUKLARDA DOKU DOPPLER
EKOKARDİYOĞRAFI BULGULARININ
KARDİYOTROFİN-1 VE BEYİN NATRİÜRETİK
PEPTİT İLE İLİŞKİSİ**

DR. BENHUR ŞİRVAN ÇETİN

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2011

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**SOLDAN SAĞA ŞANTLI DOĞUMSAL KALP
HASTALIKLI ÇOCUKLARDA DOKU DOPPLER
EKOKARDİYOĞRAFİ BULGULARININ
KARDİYOTROFİN-1 VE BEYİN NATRİÜRETİK
PEPTİT İLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. BENHUR ŞİRVAN ÇETİN

TEZ YÖNETİCİSİ

YRD. DOÇ. DR. MUSTAFA KIR

Bu araştırma DEÜ Araştırma Fon Saymanlığı Tarafından 2009.KB.SAG. 096
sayı ile desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TABLO DİZİNİ	III
GRAFİK DİZİNİ	IV
RESİM DİZİNİ	VI
ŞEKİL DİZİNİ	VII
KISALTMALAR	VIII
ÖZET	1
SUMMARY	3
1. GİRİŞ VE AMAÇ	5
2. GENEL BİLGİLER	6
2.1 Konjestif Kalp Yetmezliği	6
2.1.1 Konjestif kalp yetmezliği tanımı	6
2.1.2 Konjestif kalp yetmezliği patofizyolojisi	6
2.1.3 Natriüretik peptid ailesi	9
2.1.4 Kardiyotrofin-1	14
2.1.5 Kalp yetmezliği etiyolojisi	18
2.1.6 Kalp yetmezliğinin tanısı	22
2.1.7 Kalp yetmezliğinin klinik bulguları	22
2.1.8 Kalp yetmezliğinin laboratuvar ve radyolojik bulguları	23
2.1.9 Kalp yetmezliğinin klinik sınıflandırılması	24
2.1.10 Kalp yetmezliğinin tedavisi	25
2.2. Konjestif Kalp Yetmezliğine Yol Açan Soldan Sağa Şanlı	
Doğumsal Kalp Hastalıkları	28
2.2.1 Ventriküler septal defekt	28
2.2.2 Atriyal septal defekt	31
2.2.3 Atriyoventriküler septal defekt	34
2.2.4 Patent duktus arteriyozus	36

2.3 Kalp Fonksiyonlarının Miyokard Performans İndeksi ile Değerlendirilmesi	38
2.4 Doku Doppler Ekokardiyografi	40
2.4.1 Doku Doppler ekokardiyografi ile miyokard perfüzyon indeksinin hesaplanması	40
2.4.2 Doku Doppler ekokardiyografinin klinik kullanım alanları	41
3. GEREÇ VE YÖNTEM	43
3.1 Çalışma Grupları	43
3.2 Standart Ekokardiyografik İnceleme	44
3.3 Doku Doppler Ekokardiyografik İnceleme	46
3.4 Plazma Beyin Natriüretik Peptit ve Kardiyotrofin-1 Düzeyi Ölçümleri	49
3.5 İstatiksel Analiz	49
4. BULGULAR	50
5. TARTIŞMA	73
6. SONUÇLAR	81
7. KAYNAKLAR	83
Ek-1 Hasta onam formu	96
Ek-2 Gönüllü onam formu	98
Ek-3 Etik kurul karar belgesi	100

TABLO DİZİNİ

No	Başlık	Sayfa No
Tablo 1	CT-1'in kardiyovasküler sistem üzerinde in-vivo ve in-vitro etkileri	16
Tablo 2	Görülme yaşlarına göre kalp yetmezliğinin en sık nedenleri	19
Tablo 3	Kalp yetmezliğinin Ross sınıflaması	25
Tablo 4	VSD'lerin çaplarının vücut yüzey alanına göre düzeltilerek yaş gruplarına göre sınıflandırılması	45
Tablo 5	Hasta ve kontrol gruplarının dağılımı	50
Tablo 6	Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri	51
Tablo 7	Hasta grubunun demografik ve klinik özellikleri	51
Tablo 8	M-Mode ekokardiyografi bulguları	53
Tablo 9	Hasta ve kontrol gruplarının Doppler ekokardiyografi bulguları	54
Tablo 10	Hasta alt gruplarının Qp/Qs değerleri	55
Tablo 11	Hasta ve kontrol gruplarının doku Doppler ekokardiyografi bulguları	56
Tablo 12	Hasta alt gruplarının doku Doppler ekokardiyografi bulguları	58
Tablo 13	Hasta ve kontrol gruplarının plazma BNP değerleri	59
Tablo 14	Hasta alt gruplarının plazma BNP değerleri	59
Tablo 15	Hasta ve kontrol gruplarının plazma CT-1 değerleri	60
Tablo 16	Hasta alt gruplarının plazma CT-1 değerleri	60
Tablo 17	ASD ve VSD alt gruplarının plazma CT-1 değerleri	60
Tablo 18	İtrakardiyak şanta göre gruplandırılan (Qp/Qs >2 ve Qp/Qs<2) hastaların laboratuvar ve ekokardiyografi parametreleri	62

GRAFİK DİZİNİ

No	Başlık	Sayfa No
Grafik 1	Kontrol ve hasta gruplarının BNP ve CT-1 değerleri	61
Grafik 2	Qp/Qs değerine göre sınıflandırılan hastalarda BNP ve CT-1 düzeylerinin karşılaştırılması	63
Grafik 3	Qp/Qs değerine göre sınıflandırılan hastalarda LV DDE IVRT+IVCT değerinin karşılaştırılması	63
Grafik 4	Qp/Qs değerine göre sınıflandırılan hastalarda IVS DDE E'/A' değerinin karşılaştırılması	64
Grafik 5	Qp/Qs değerine göre sınıflandırılan hastalarda Mitral E / IVS DDE E' değerinin karşılaştırılması	64
Grafik 6	Qp/Qs değerine göre sınıflandırılan hastalarda LV Doppler MPI değerinin karşılaştırılması	65
Grafik 7	Hastalarda, Qp/Qs ile Doppler IVRT+IVCT arasındaki ilişki	66
Grafik 8	Hastalarda, Qp/Qs ile Doppler MPI arasındaki ilişki	66
Grafik 9	Hastalarda, Qp/Qs ile mitral E/LV DDE E' ilişkisi	66
Grafik 10	Hasta grubunda, Qp/Qs ile mitral E/IVS DDE E' arasındaki ilişki	67
Grafik 11	ASD'li hastalarda, Qp/Qs ile Dop. IVRT+IVCT arasındaki ilişki	67
Grafik 12	VSD'li hastalarda Qp/Qs ile mitral E / LV DDE E' arasındaki ilişki	68
Grafik 13	VSD'li hastalarda Qp/Qs ile Doppler MPI arasındaki ilişki	68
Grafik 14	VSD'li hastalarda düzeltilmiş VSD çapı ile mitral E/LV DDE E' arasındaki ilişki	69
Grafik 15	VSD'li hastalarda düzeltilmiş VSD çapı ile mitral E/IVS DDE E' arasındaki ilişki	69
Grafik 16	Hasta grubunda, log. CT-1 ile Qp/Qs arasındaki ilişki	69

GRAFİK DİZİNİ (Devam)

No	Başlık	Sayfa No
Grafik 17	Hasta grubunda, log. BNP ile Qp/Qs arasındaki ilişki	70
Grafik 18	ASD'li hastalarda, log. CT-1'in mitral E/IVS DDE E' ile ilişkisi	70
Grafik 19	ASD'li hastalarda, log. CT-1'in LVPWs ile ilişkisi	70
Grafik 20	VSD'li hastalarda log. CT-1 ile IVS DDE E'/A' arasındaki ilişki	71
Grafik 21	Qp/Qs >2 olan hastalarda, log. CT-1 ile EF'nin ilişkisi	72
Grafik 22	Qp/Qs >2 olan hastalarda, log. CT-1 ile FS'nin ilişkisi	72

RESİM DİZİNİ

No	Başlık	Sayfa No
Resim 1	VSD tipleri	28
Resim 2	ASD tipleri (sağ atriyumdan bakış)	31
Resim 3	Doku Doppler ekokardiyografi ile elde edilen sinyallerin tanımlanması	41
Resim 4	Doppler ekokardiyografi ile belirlenen normal mitral akım hızının dalga şekli	46
Resim 5	Doku Doppler ekokardiyografi ile interventriküler septum bazalden elde edilen miyokardiyal hız örneği	48
Resim 6	Doku Doppler ekokardiyografi ile sol ventrikül bazalden elde edilen miyokardiyal hız örneği	48

ŞEKİL DİZİNİ

No	Başlık	Sayfa No
Şekil 1	CT-1 sinyal yolları	15
Şekil 2	Pulsed Doppler ekokardiyografi ile MPI ölçümü	39
Şekil 3	Doku Doppler ekokardiyografide myokardiyal hızların kaydedildiği segmentlerin şematik görünümü	47

KISALTMALAR

A	Pulse Doppler inceleme geç diyastolik dalga
A'	Doku Doppler geç diyastolik dalga
ADE	Anjiotensin dönüştürücü enzim
ANP	Atriyal natriüretik peptit
AS	Aort stenozu
ASD	Atriyal septal defekt
AV	Atriyoventriküler
AVP	Arjinin vazopressin
AVSD	Atriyoventriküler septal defekt
BNP	Beyin natriüretik peptit
CNP	C-tip natriüretik peptit
CT-1	Kardiyotrofin-1
DDE	Doku Doppler ekokardiyografi
DKH	Doğumsal kalp hastalığı
E	Pulse Doppler incelemede erken diyastolik dalga
E'	Doku Doppler erken diyastolik dalga
EDTA	Etilendiamin tetraasetat
EF	Ejeksiyon fraksiyonu
EKG	Elektrokardiyografi
ET	Ejeksiyon zamanı
FS	Fraksiyonel kısalma
IVCT	İzovolemik kontraksiyon zamanı
IVRT	İzovolemik relaksasyon zamanı
IVSd	İnterventriküler septum diyastol kalınlığı
IVSs	İnterventriküler septum sistol kalınlığı

KKY	Konjestif kalp yetmezliği
LV	Sol ventrikül
LVDd	Sol ventrikül kavitesi diyastol sonu çapı
LVDs	Sol ventrikül kavitesi sistol sonu çapı
LVK	Sol ventrikül kitlesi
LVKİ	Sol ventrikül kitle indeksi
LVPWd	Sol ventrikül arka duvar diyastol sonu kalınlığı
LVPWs	Sol ventrikül arka duvar sistol sonu kalınlığı
MPİ	Miyokard performans indeksi
NE	Norepinefrin
NPR	Natriüretik peptit reseptörü
NT-proBNP	N-terminal pro beyin natriüretik peptit
NYHA	New York Kalp Birliği
PA	Pulmoner arter
PDA	Patent duktus arteriyozus
PHT	Pulmoner hipertansiyon
Qp/Qs	Pulmoner dolaşımın sistemik dolaşıma oranı
RAAS	Renin anjiotensin aldosteron sistemi
RDK	Rölatif duvar kalınlığı
S	Doku Doppler venrikül sistol dalgası
TAPVD	Total anormal pulmoner venöz dönüş
VSD	Ventriküler septal defekt

ÖZET

SOLDAN SAĞA ŞANTLI DOĞUMSAL KALP HASTALIKLI ÇOCUKLARDA DOKU DOPPLER EKOKARDİYOGRAFI BULGULARININ KARDİYOTROFİN-1 VE BEYİN NATRİÜRETİK PEPTİT İLE İLİŞKİSİ

Amaç: Doğumsal kalp hastalıkları çocukluk çağı kalp yetmezliğinin önemli nedenlerinden biridir. Kalp yetmezliği olan hastalarda doku Doppler ekokardiyografi (DDE) gibi gelişmiş görüntüleme teknikleri ve yeni biyokimyasal belirteçler ile daha klinik bulgular ortaya çıkmadan kardiyak fonksiyon bozuklukları tespit edilebilmekte, ya da kalp yetersizliğinin derecesi belirlenebilmektedir. Çalışmamızda soldan sağa şantlı doğumsal kalp hastalıklarında doku Doppler ekokardiyografi verileri ile serum kardiyotrofin-1 (CT-1) ve beyin natriüretik peptit (BNP) düzeylerinin karşılıklı etkileşimlerini araştırmak ve adı geçen biyokimyasal belirteçlerin intrakardiyak defekt özellikleri ile değişimlerini incelemek amaçlanmıştır. Bu yolla soldan sağa şantlı doğumsal kalp hastalıklarında sol ventrikül fonksiyon bozukluklarının erken dönemde saptanmasına yararlı olabilecek parametreler elde edilmeye çalışılmıştır.

Yöntem: Çalışmamızda, 1 ay-13 yaşları arasında, 45 hasta ve 23 sağlıklı çocuk incelendi. Hasta grubu içinde 19 olguda atriyal septal defekt (ASD), 17 olguda ventriküler septal defekt (VSD), 6 olguda ASD ve VSD (ASD+VSD) ve 3 olguda patent duktus arteriyozus (PDA) mevcuttu. Tüm çocuklara klasik ekokardiyografi incelemesine (iki boyutlu, M-Mode, iki boyutlu Doppler ve renkli Doppler ekokardiyografileri) ek olarak sol ventrikül (LV) serbest duvarı ve interventriküler septum (IVS) bazal bölgelerinden DDE çalışması yapıldı. Ayrıca hem klasik hem de DDE’de elde edilen zaman aralıklarından miyokardiyal performans indeksleri (MPI) hesaplandı. Tüm olgulardan ekokardiyografi çalışmaları ile eş zamanlı olarak kan örnekleri alındı. Plazma BNP düzeyleri kemilüminisans ve CT-1 düzeyleri de “enzyme-linked immunosorbent assay” (ELISA) yöntemleriyle ölçüldü.

Bulgular: Klasik ekokardiyografi ölçümleri açısından her iki grup arasında istatistiksel bir farklılık bulunmadı. Sadece hasta grubunda mitral E/A oranının kontrol grubuna göre daha düşük olduğu görüldü ($p<0,05$). Buna benzer şekilde doku Doppler IVS E’/A’ değerleri de hasta grubunda düşük bulundu ($p<0,05$). Ayrıca hasta grubu içinde klasik Doppler’den elde edilen MPI ile intrakardiyak şant arasında pozitif korelasyon tespit edildi ($p<0,001$, $r=0,598$).

Fakat şant miktarının LV DDE MPI değerlerini etkilemediği görüldü. VSD ve ASD+VSD grubunda mitral E/IVS DDE E' değerinin kontrol grubuna göre arttığı saptandı ($p<0,05$). Ayrıca tüm hasta grubu içinde bu oranının intrakardiyak şant miktarı ile pozitif doğrusal bir ilişkisi olduğu gösterildi ($p=0,015$, $r=0,375$). BNP düzeyleri ile intrakardiyak şant arasında pozitif korelasyon bulunmasına rağmen ($p<0,001$, $r=0,50$) BNP'nin diğer ekokardiyografi parametreleri ile herhangi bir ilişki saptanamadı. Hasta grubunda CT-1 ile şant miktarı arasında ($p<0,02$, $r=0,35$), ASD grubunda da CT-1 ile defekt çapı arasında pozitif korelasyon saptandı ($p<0,05$, $r=0,49$). Ayrıca, geniş VSD'li olgularda CT-1 düzeyi kontrole göre yüksekti ($p<0,05$). Şant miktarı yüksek olan grupta (pulmoner kan akımı/sistemik kan akımı: Qp/Qs >2) CT-1 ile EF ve FS arasında negatif korelasyon bulundu ($p<0,00001$, $r=0,71$). Ancak CT-1 ve BNP ile her iki yöntemle ölçülen MPI arasında herhangi ilişki görülmedi. ASD'li hastalarda mitral E/IVS DDE E' ile CT-1 arasında negatif korelasyon ($p<0,01$, $r= -0,68$), VSD'li hastalarda da IVS DDE E'/A' ile CT-1 arasında pozitif korelasyon saptandı ($p<0,05$, $r=0,52$).

Sonuç: Çalışmamızda sol ventrikül fonksiyonlarının değerlendirilmesinde klasik Doppler ve doku Doppler ekokardiyografi parametrelerinin birlikte kullanılmasının ventrikül disfonksiyonlarını daha iyi yansıtılabileceği görüldü. Ayrıca kalp yetmezliğinin değerlendirilmesinde, erişkinlerde birçok kalp hastalığında kullanılmasına rağmen çocuklarda bu konuda daha önce hiç çalışılmamış olan CT-1'in hasta grubunda yükselmiş olduğu bulundu. Bunun yanı sıra intrakardiyak şanti fazla, yetmezlik riski yüksek olan grupta da ekokardiyografik parametreleri ile CT-1'in ilişkili olduğunun gösterilmesi bu biyokimyasal belirtecin soldan sağa şanlı kalp hastalıklarında erken dönemde kardiyak disfonksiyonun bir göstergesi olarak kullanılabileceğini düşündürdü. Sonuç olarak CT-1, erişkinlerde olduğu gibi çocuklardaki kalp yetmezliğinin değerlendirilmesinde de kullanılmaya aday bir belirteçtir. Ancak, çocukluk çağında CT-1 ile kalp fonksiyonları arasındaki ilişkiyi ortaya koymak için daha fazla sayıda hastanın incelendiği prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Doğumsal kalp hastalıkları, doku Doppler ekokardiyografi, kardiyotrofin-1, beyin natriuretik peptit

SUMMARY

IN CHILDREN WITH LEFT TO RIGHT SHUNT CONGENITAL HEART DISEASE, THE RELATIONSHIP OF TISSUE DOPPLER ECHOCARDIOGRAPHY FINDINGS WITH CARDIOTROPHIN-1 AND BRAIN NATRIURETIC PEPTIDE

Aim: Congenital heart disease is one of the major reasons of heart failure in children. In children with heart failure by means of advanced imaging methods like tissue Doppler echocardiography and new biochemical markers, cardiac dysfunction can be detected before clinical signs appear and degree of heart failure can be determined. In our study we aimed to examine the interaction of tissue Doppler echocardiography findings with serum cardiotrophin-1 (CT-1) and brain natriuretic peptide (BNP) levels in congenital heart diseases with left to right shunt and analyse the alterations of mentioned biochemical markers with intracardiac defect features. By this way we tried to obtain parameters that can be useful in early detection of left ventricle dysfunction in left to right shunt congenital heart diseases.

Method: In our study, between the ages of 1 month and 13 years, 45 patients and 23 healthy children were investigated. In patient group, 19 patients had atrial septal defect (ASD), 17 patients had ventricular septal defect (VSD), 6 patients had ASD and VSD (ASD+VSD) and 3 patients had patent ductus arteriosus (PDA). To all children, additionally to classical echocardiographic assessments (two dimensional, M-Mode, two dimensional Doppler and colour Doppler echocardiography), tissue Doppler echocardiography (TDE) study was performed, from the basal regions of left ventricular (LV) lateral wall and interventricular septum (IVS). Myocardial performance indices (MPI) were calculated with time intervals obtained from both classical and tissue Doppler echocardiographies. In all cases, blood samples were obtained simultaneously with the echocardiography studies. Plasma BNP was determined by chemiluminescence immunoassay and CT-1 was determined by an enzyme-linked immunosorbent assay.

Results: In the terms of classical echocardiography measurements, there was no statistical difference between the two groups. Only in patient group, mitral E/A ratio was lower than control ($p < 0,05$). And similarly, TDE IVS E'/A' was also lower in patient group ($p < 0,05$). TDE MPI was positively correlated with intracardiac shunt in patient group ($p < 0,001$, $r = 0,598$). But, we saw that, amount of the shunt had not effect to the LV TDE MPI

measurements. In the VSD and ASD+VSD groups, mitral E/IVS TDE E' ratio was higher than control group ($p<0,05$). And also in the general patient group, we showed a positive correlation between mitral E/IVS TDE E' ratio and intracardiac shunt ($p=0,015$, $r=0,375$). Although there was a positive correlation between BNP and intracardiac shunt ($p<0,001$, $r=0,50$), we didn't find any correlations between BNP and other echocardiography parameters. In patient group, CT-1 was positively correlated with intracardiac shunt ($p<0,02$, $r=0,35$) and in ASD group CT-1 was correlated with diameter of the defect ($p<0,05$, $r=0,49$). And in patients with large VSD, CT-1 was higher from control group ($p<0,05$). We also found that in the higher intracardiac shunt group (pulmonary/systemic blood flow ratio is >2), CT-1 was negatively correlated with EF and FS ($p<0,00001$, $r=0,71$). But there weren't any correlations between MPI, which was calculated by both two modalities, and CT-1 or BNP. In ASD group, CT-1 was negatively correlated with mitral E/IVS TDE E' ($p<0,01$, $r=-0,68$) and in VSD group, a positive correlation between IVS TDE E'/A' and CT-1 was determined ($p<0,05$, $r=0,52$).

Conclusion: In our study it was determined that for the evaluation of left ventricle functions using classical Doppler and tissue Doppler echocardiography parameters together was better in reflecting the ventricle dysfunctions. Additionally, CT-1 which has been never studied in children before in spite of its use for assessment of heart failure in many cardiac diseases of adult, was higher in patient's group. Furthermore, in patients with large intracardiac shunt and high risk of failure, pointing out the relation of echocardiographic parameters with CT-1 suggested the use of this biochemical marker as an indicator of cardiac dysfunction in left to right shunt heart diseases in an early period. In conclusion CT-1, is a marker that is candidate to be used in assessment of heart failure in children as in adults. However, prospective researches with greater number of patients are necessary to display the relationship between CT-1 and cardiac functions in childhood.

Key words: Congenital heart defects, tissue Doppler echocardiography, cardiotrophin-1, brain natriuretic peptit.

1. GİRİŞ VE AMAC

Günümüzde gelişmiş ülkelerde, çocukluk çağının en önemli kalp yetersizliği nedeni doğumsal kalp hastalıklarıdır. Soldan sağa şanlı doğumsal kalp hastalıkları kalbin volüm yükünü arttırarak önce hücresel düzeyde fonksiyon bozukluğuna ardından global etkilenme sonucunda kalp yetmezliği olarak adlandırılan klinik durumun ortaya çıkmasına neden olmaktadır¹.

Kalp yetmezliğinin teşhis, tedavi ve takibinde fonksiyonel görüntülemeler kullanılmakta olup, yeni ekokardiyografi teknikleri ile daha hassas değerlendirmeler yapılabilmektedir. Bu yeni tekniklerden biri olan doku Doppler ekokardiyografi ile miyokard hareketleri direkt değerlendirilebilmekte, bölgesel veya global, sistolik ve diyastolik fonksiyon bozuklukları klasik ekokardiyografi tekniklerine göre daha erken tespit edilebilmektedir².

Kardiyak fonksiyonların değerlendirilmesinde diğer bir yöntem olan serum belirteçleri kullanılarak da, hücresel düzeydeki etkilenme belirlenmeye çalışılmaktadır. Bu belirteçlerden biri olan kardiyotrofin-1, erişkin kalp yetmezliğinin değerlendirilmesinde yeni kullanılmaya başlanan bir sitokindir. Uzun zamandır yaygın olarak kullanılan natriüretik peptidlere nazaran, kardiyotrofin-1'in kalp yetmezliğini daha iyi yansıttığı düşünülmektedir³. Ancak klinik çalışmalar erişkin gruplarında yapılmış olup, bu sitokinin çocukluk çağı kalp yetmezliğindeki yeri henüz bilinmemektedir.

Doğumsal kalp hastalıklarının seyri dinamik bir süreç gösterir. Yaşla birlikte hem kalpte doğal bir büyüme hem de vücut kitlesinin artmasıyla kalp iş yükünün artması söz konusudur. Dolayısıyla mevcut olan bir defektin kalp hemodinamisine olan etkisinin takibinde kullanılabilecek yeni parametreler arayışı halen devam etmektedir⁴.

Kardiyovasküler bozukluğu olan hastaların izleminde kalp yetmezliğinin derecesini gösterebilecek veya daha önemlisi, izleminde kalp yetmezliği gelişecek olan risk grubunun erken belirlenmesinde kullanılabilecek bir belirteç gereksiz tetkik istemini azaltacak, prognozu ve dolayısıyla tedavi yaklaşımını daha doğru belirleyecektir. Kardiyotrofin-1'in erişkinlerdeki kullanımını göz önüne alındığında bu sitokinin çocuklarda kalp yetmezliğindeki yeri araştırılmayı beklemektedir. Bu amaçla çalışmamızda, soldan sağa şanlı doğumsal kalp hastalıklarında, sol ventrikül fonksiyonlarının klasik ve doku Doppler ekokardiyografi

teknikleriyle değerlendirilmesi ve bulguların serum kardiyotrofin-1 ve beyin natriüretik peptit düzeyleri ile ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Konjestif kalp yetmezliği

2.1.1 Konjestif kalp yetmezliği tanımı

Konjestif kalp yetmezliği (KKY), kalbin dokuların metabolik gereksinimlerini karşılayacak miktarda kanı perifere pompalayamaması sonucu oluşan sistemik ve pulmoner konjesyon ile karakterize klinik bir durumdur⁵. Kardiyak debiyi oluşturan ön yük, art yük, kalp kası kontraktilesi ve kalp atım hızından bir ya da birkaçında oluşan bozukluklar kalp yetersizliğinin meydana gelmesine neden olur⁶.

2.1.2 Kalp yetmezliğinin patofizyolojisi

Kalp yetmezliği ventriküllerin kontraksiyon güçlerinin azalmasına bağlı olarak gelişen sistolik fonksiyon bozukluğu sonucu ortaya çıktığı gibi, normal sistolik fonksiyonlarla beraber, bozulmuş diyastolik fonksiyon sonucu veya hem sistolik, hem de diyastolik fonksiyonlarda birlikte olabilecek bozukluklar sonucu da görülebilir^{5,7}.

Kalp yetmezliğinde, kalbin sistolik ve diyastolik fonksiyonlarında bozulmanın yanı sıra, art arda gelen ve artan birçok nöroendokrin kaskatın etkisi vardır⁸. Bu sistemlerin aktivasyonu sonucu periferik değişiklikler gelişmekte, kompanzasyon mekanizmalarındaki aşırıya giden bir kısır döngünün de etkisi ile klinik tablo ortaya çıkmaktadır. Başlangıçta hayati organların kanlanmasını korumaya yönelik bu mekanizmalar, olay kronikleştikçe şiddetli vazokonstriksiyon, artmış art yük, su ve elektrolitlerin fazla birikimi, aritmi, miyokard fibrozisi ve apoptozis gibi istenmeyen olaylara neden olur. Kalp yetersizliğinde tedavilerin hedefi olan ve prognozu belirlemede anahtar rol oynayan bu nöroendokrin sistemler ve etkileri aşağıda açıklanmıştır.

Sempatik sinir sistemi

Kalp debisinin yetersiz olduğu durumlarda, refleks mekanizmalar ile kompanzasyon amaçlı, sempatik sinir sistemi aktivitesi artar. Kalp yetersizliğinin erken döneminde,

muhtemelen ilk olarak gösterilen nöroendokrin anormallik norepinepinefrin (NE) artışıdır⁹. Kalp yetersizliğinde plazma ve idrarda NE artmıştır ve bu artışın düzeyi kalp yetersizliğinin şiddeti ve prognozuyla yakından ilişkilidir¹⁰. Sempatik aktivite kalbi ve periferik damarları etkiler. Kalp kontraktilesi ve hızını artırır, bu arada da, kan damarlarının tonusunu arttırarak, sistemik doluşu ve venöz dönüşü çoğaltır. Sonuçta kalp debisi artar. Başlangıçta kompanzasyon amaçlı olan bu mekanizma kan basıncını devam ettirmede yararlıdır. Ancak sempatik tonus artışı renin salgılanmasını arttırarak, renin-anjiotensin-aldosteron sistemini (RAAS) uyararak sodyum ve su tutulumunu daha da arttırır. Bu da sistemik vasküler dirençte ve kalbin yükünde artışa, sonuç olarak da kalp debisinde daha fazla düşmeye neden olur. Daha fazla düşen kalp debisine bağlı olarak böbrek perfüzyonu daha da bozulur ve daha fazla renin salgılanıp, daha çok sodyum ve su tutulur, daha çok konjesyon gelişir. Böylece gittikçe kötüleşen bir kısır döngü ortaya çıkar¹¹. Ayrıca NE, direkt ve RAAS'nin aktivasyonu ile de indirekt olarak miyokarda apoptozisi artırarak, aritmojenik etki yapar, miyokardiyal hipertrofi ve fibrozise neden olur; bütün bunlar kalp yetersizliğini daha da kötüleştirecektir^{8,12}.

Renin-anjiotensin-aldosteron sistemi

Kalp yetersizliğine bağlı renal kanlanmanın azalması ve artmış β -adrenerjik uyarı jukstaglomerüler aparatustan renin salınımına neden olur^{7,10}. Renin inaktif olan anjiyotensinojeni anjiyotensin I'e, anjiyotensin dönüştürücü enzim de (ADE), anjiyotensin I'i anjiyotensin II'ye çevirir. Anjiyotensin II'nin iki tip reseptörü vardır. Anjiyotensin II reseptör 1 (AT1 reseptör) arteriyal vazokonstriksiyon, hücrel hipertrofi, miyositlerde apoptozis, polidipsi, NE salınımı, kan damarlarının NE'ye duyarlılığında artış, arjinin-vasopressin (AVP) ve aldosteron salınımına aracılık ederken, anjiyotensin II reseptör 2 vazodilatasyon yapar ve yeniden yapılanmayı baskılar. Aldosteron salınımı ile distal kıvrıntılı tübülüslerden, sodyum ve suyun emilimi artar. RAAS'nin sadece endokrin değil, kardiyovasküler sistem, beyin ve böbrek dokusunda otokrin ve parakrin aktiviteleri de vardır¹². Doku düzeyinde anjiyotensin I- anjiyotensin II dönüşümü ADE'den farklı bir mekanizma ile gerçekleşebileceğinden, kompanse kalp yetersizliğinde kanda RAAS normal iken, doku düzeyinde RAAS aktiftir¹³. NE gibi anjiyotensin II de kardiyak miyositlere direkt toksik etkilidir. RAAS'nin aktivasyon düzeyi kalp yetersizliğinin şiddeti ve prognozu ile ilişkilidir⁸. Bu nedenle, ADE inhibitörleri, AT1 reseptör blokörleri ve aldosteron antagonistleri kalp yetersizliğinin tedavisinde kullanılmaktadır¹⁴.

Arjinin-vasopressin (Antidiüretik hormon)

Kardiyak debide azalmaya bağlı olarak aktive olan baroreseptörler, hipofiz arka lobundan AVP salınımını uyarır. AVP, etkilerini iki reseptör üzerinden gösterir: V1 reseptörleri vazokonstriksiyon ve platelet agregasyonuna neden olurken, V2 reseptörleri böbreklerin toplayıcı kanalları ve distal tübüllerinde “akuaporin-2” denilen bir su kanalı üzerine etki ederek serbest su emilimini artırarak daha fazla suyun birikimine neden olur¹². Kalp yetersizliği olan hastalarda, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında AVP düzeyinin yüksek olduğu ve yüksek plazma AVP düzeyinin artmış kardiyovasküler mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir¹⁵.

Sitokinler

Endotelin-1 (ET-1): Damar endotel hücrelerinden dolaşıma salınır. Bilinen üç endotelin vardır ve ET-1 en güçlü vazokonstriktördür. ET-1 salınımını NE, anjiyotensin II, trombin, interlökin-1 (IL-1), tümör nekrozis faktör (TNF) gibi birçok madde uyarırken, hipoksi ve iskemi de direkt olarak ET-1 salınımına neden olur. Natriüretik peptitler ve prostoglandinler ET-1 üretimini inhibe eder. ET-1, etkisini iki ayrı reseptör üzerinden gösterir: ET-A reseptörü vazokonstriksiyon, hücresel proliferasyon ve hipertrofiye neden olur; ET-B reseptörü nitrik oksit aracılı vazodilatasyon yapar^{13,16}. ET-1 kalp yetersizliğinde artmıştır ve artmış mortalite ile ilişkilidir¹². Kalp yetersizliğinde ET-1 düzeyindeki artış, sentezindeki artıştan daha çok akciğerlerdeki yıkımında azalmaya baęlıdır¹⁵. Kalp yetersizliği olan hastalarda pulmoner hipertansiyon (PHT) gelişiminde ET-1 aracılık eder¹⁰. Yakın zamandaki çalışmalar anjiyotensin II'nin mitojenik ve vazokonstriktör etkilerini ET-1 üzerinden gerçekleştirdiğine işaret etmektedir¹⁷.

Kinin Peptitler: Etkili vazodilatatörlerdir. Su ve tuz atılımını artırır. Lökositlerin endotele yapışmasını azaltarak iskemi-reperfüzyon hasarından koruyucu etki gösterirler^{4,9}.

Tümör nekrozis faktör- α : Miyokardiyal fonksiyonları baskılar ve negatif inotropik etkilidir. İnterstisyel fibrozis, apoptozis ve yeniden yapılanmaya neden olur. Şiddetli kalp yetersizliği olan hastalarda TNF- α düzeyi ile mortalite arasında ilişki olduğu gösterilmiştir⁸.

İnterlökinler: İnterlökin-6 (IL-6) ve interlökin-1 β da TNF- α gibi kalp yetersizliğinde yüksek bulunmuştur. İnterlökin-1 β 'nin kardiyak miyosit hücre kültürlerinde hipertrofiyi ve apoptozisi uyardığı gösterilmiştir¹³. IL-1 kalp kasılmasını baskılayıcı etkisini nitrik oksit üzerinden gerçekleştirir⁸. IL-1 ve IL-6 gibi inflamatuvar sitokinler makrofaj ve lökositlerden

salınır. Bu hücreler infektif kardiyomiyopatilerde ve miyokard enfarktüsünde reperfüzyondan sonra miyokarda ortaya çıkarlar. İnterlökinler fizyolojik konsantrasyonlarda yararlı adaptif etkiler gösterirken, aşırı düzeyleri adaptasyonu bozucu etkiye sahiptir^{10,12,13}.

2.1.3 Natriüretik peptit ailesi

Yaklaşık 50 yıl önce, çalışmalar sonucunda kalbin endokrin bir organ olduğu kabul edilmeye başlanmıştır. De Bold ve ark. tarafından 1981’de atriyum ekstrelerinin ratlara verilmesi ile diürez ve natriürez olduğu gösterilerek kalbin endokrin etkilerinin olduğu ispatlanmıştır¹⁸. Elde edilen bu peptit “atriyal natriüretik peptit”(ANP) denilmiştir¹⁹. Sudoh ve ark. tarafından 1988’de beyin parçalarında ANP’ye benzer bir peptit gösterilmiş ve bu peptite de “brain natriüretik peptit”(BNP) adı verilmiştir²⁰. BNP ilk olarak domuz beyin dokusundan izole edildiği için bu şekilde adlandırılır. Oysa BNP öncelikli olarak kalp kaynaklıdır ve miyokarda yüksek konsantrasyonlarda bulunur. İlerleyen dönemlerde BNP’nin ANP ile aynı reseptörleri paylaştığı gösterilmiştir. ANP, BNP ve beyinde sentezlenen C-tip natriüretik peptit (CNP) olmak üzere insan vücudunda 3 ana natriüretik peptit bulunmaktadır. Natriüretik peptitlerin ortak bir özelliği de, reseptör etkileşimi için şart olan 17 aminoasitlik disülfid bağı ile kapanmış yüzük yapısıdır²¹. Memelilerde gösterilmiş olan 3 natriüretik peptit dışında bu ailenin dördüncü yeni üyesi bir yılan türü olan yeşil mamba (*Dendroaspis angusticeps*) yılanının venomundan izole edilmiş olup, bu yeni moleküle *Dendroaspis* natriüretik peptite (DNP) adı verilmiştir²².

Atriyal natriüretik peptit

Atriyal natriüretik peptit, kalp atriyumuna ait kas hücrelerinde sentez edilerek plazmaya salınan kuvvetli natriüretik, diüretik ve vazoaaktif özellikleri olan bir peptit hormondur²³. Geni birinci kromozomdadır. ANP granülleri kalpte en yoğun sağ atriyumda, subperikardiyal yüzeyde ve atriyal appendikste bulunur²⁴. İnsanda atriyal kas hücreleri içinde 126 aminoasitli bir prohormon olarak bulunan ANP, salgılanma sırasında membrana bağlı bulunan atriyopeptidaz tarafından C-terminal ve N-terminal parçalara ayrılır. 28 aminoasitten oluşan C-terminal-ANP fizyolojik aktif formudur. ANP salınımı için en önemli uyarın atriyumun duvar geriliminin artmasıdır. Bunun yanında arjinin vazopressin, katekolaminler gibi maddeler de ANP salınımını direkt yoldan uyarırlar. ANP hücre içi granüllerde depolanır ve salınımının uyarılmasını takiben hızla dolaşıma verilir. Egzersiz gibi uyarılarda bile

dolaşıma salınabilir²⁵. ANP'nin doğumsal kalp hastalıklarında arttığı, kalp yetersizliği gelişmiş olan doğumsal kalp hastalıklarında kalp yetersizliği olmayanlara göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Atriyal septal defekti (ASD) olan hastalarda sağ atriyum volümü ve sağ atriyum alanı ile plazma ANP arasında ilişki olduğu gösterilmiştir²⁶.

Beyin natriüretik peptit

BNP geni birinci kromozomdadır. Yüz sekiz aminoasit içeren proBNP'nin yıkımı sonucu 32 aminoasit içeren aktif BNP ve 76 aminoasit içeren N-terminal pro-brain natriüretik peptit (NT-proBNP) oluşur. Her ikisi de dolaşımda bulunabilir. ANP regülasyonu depo granüllerinin salınımı seviyesinde oluşurken, BNP regülasyonu gen ekspresyonu esnasında olur²⁷. BNP gen aktivasyonu hızlıdır ve çok az miktarda depolanır. Bunun anlamı akut değişikliklerde BNP'deki artışın ANP'deki artıştan daha önemli olduğudur²⁵. Normal atriyum hem BNP hem de ANP'nin kaynağıdır. Kronik kalp yetersizliği gibi kronik miyosit gerginliğinde ventriküllerde de natriüretik peptit yapılmaktadır. BNP hem basınç hem de volüm yüküne cevap olarak salınır. NT-proBNP'nin biyolojik öneminin olup olmadığı bilinmemektedir²¹.

C tip natriüretik peptit

Santral sinir sistemi ve vasküler dokularda sentezlenen, aynı prekürsörden ayrılan 22 ve 53 aminoasit içeren iki ayrı peptittir. ANP ve BNP birer hormon özelliği gösterirken CNP parakrin etkili bir moleküldür. Dolaşımda ANP ve BNP'den çok daha az bulunur. CNP'nin lokal vazodilatatör ve santral sinir sisteminde nörotransmitter benzeri etkileri olduğunu düşünülmektedir^{25,27}. Ayrıca damar dokusu üzerinde antiproliferatif ve vazorelaktan etkiye sahipken konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda yükselmediği saptanmıştır²⁸.

Natriüretik peptitlerin reseptörleri ve eliminasyonu

Natriüretik peptitler etkilerini, natriüretik peptit reseptör A ve B (NPR-A ve NPR-B) denilen iki tip reseptör üzerinden gösterir. Transmembranöz yerleşim gösterirler. Guanilat siklaz sinyal kaskadını kullanırlar ve ikinci mesajcıları c-GMP'tır. Her iki reseptör de adrenal bez ve böbrekte bulunurken NPR-A daha çok büyük damarlarda, NPR-B beyinde, özellikle hipofiz bezinde bulunmaktadır. NPR-A reseptörüne afinite yüksekliği sırasıyla ANP, BNP ve CNP'dir. NPR-B reseptörüne olan afinite sırası ise tam tersidir²⁵. Natriüretik peptit reseptör C

(NPR-C), natriüretik peptitlerin bilinen fizyolojik etkilerini oluşturmayan üçüncü reseptör tipidir. Dolaşımdan natriüretik peptitlerin uzaklaştırılmasında ve plazma konsantrasyonlarının düzenlenmesinde önemli rol oynar. Natriüretik peptitlerin NPR-C'ye afinitesi benzer düzeydedir. Bağlanmadan sonra, ligant-reseptör kompleksi internalize olur ve natriüretik peptitler enzimatik olarak yıkılır, ardından reseptör hücre yüzeyine geri döner. Bu peptitleri temizleyen bir başka mekanizma ise, nötral endopeptidaz tarafından enzimatik yıkımdır. Nötral endopeptidaz (NEP) endotel hücreleri, düz kas hücreleri, kardiyak miyositler, böbrek epitel hücreleri ve fibroblastlarda yoğun olmak üzere akciğer, adrenal bezler, sindirim sistemi ve beyinde bulunur²⁹. Natriüretik peptitlerin nötral endopeptidaz afiniteleri $CNP > ANP > BNP$ şeklindedir. Bu durum BNP'nin yarı ömrünün uzun olmasına yol açar. Nötral endopeptidaz aracılı enzimatik yıkımın, BNP'nin uzaklaştırılmasında esas metabolik yol olduğu düşünülmeyle birlikte BNP eliminasyonunda böbrekler de görev alır. Büyük bir molekül olan NT-proBNP'nin eliminasyonunda ise renal eliminasyon etkili olup, hücresele reseptörler ve NEP rol almamaktadır. Bu nedenle, NT-proBNP'nin kandan temizlenmesi, BNP'den daha uzun sürer³⁰. ANP 3 dakika, BNP 20 dakika, NT-proBNP 1 saat, NT-proBNP ise yaklaşık 1–2 saatlik yarı ömre sahiptir²⁸. Böbrek yetmezliğinde NT-proBNP 'deki artış, BNP'den daha fazladır³¹.

Natriüretik peptitlerin etkileri

Natriüretik peptitlerin glomerüler filtrasyon hızını (GFR) artırır ve natriürez ve diürez sağlar. Bunu birkaç yoldan sağlarlar. Proksimal tübüldeki anjiyotensin-II aracılığı ile olan su ve sodyum reabsorpsiyonunu engelleyip, toplayıcı kanalda da vazopressinin etkisini bloke ederler. Bunun yanı sıra afferent arteriyolar dilatasyon ve efferent arteriyolar vazokonstrüksiyona neden olurlar. Vasküler düz kasta relaksasyon yaparak arteriyel ve venöz dilatasyona neden olur. Sempatik sinir sistemini, RAAS'yi, endotelin ve AVP salınımını inhibe ya da antagonize ederler. Bunların sonucunda art ve ön yük azalır³². Natriüretik peptitlerin aynı zamanda kalp ve damar hücreleri için de antiproliferatif ve antifibrotiktir³³.

BNP'nin klinik özellikleri

Sol ventrikül sistolik ve diyastolik disfonksiyonları, akut koroner sendromlar, kapak hastalıkları, pulmoner emboli ve DKH'da plazma BNP düzeyleri yükselmektedir. Kalp yetersizliğinin nörohormonal etkilerini değerlendirmede kullanılacak belirteçler arasında BNP

en iyi adaydır. Çünkü diğer maddeler gibi egzersiz ve pozisyonundan etkilenmez, stabildir, ölçümü kolay olup geniş bir dağılım aralığı yoktur³⁴. Kalp yetmezliğinin teşhisinde, tedavi stratejisinin belirlenmesinde, tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde, mortalite ve morbiditeyi belirlemede önemlidir. Akut koroner sendromlarda yüksek riskli hasta grubunun belirlenmesinde, miyokard infarktüsü sonrası dönemde prognostik marker olarak önemlidir. Kalp yetersizliğinden ölen hastaların otopsilerinde kandaki ve dokulardaki BNP ve ANP düzeyleri karşılaştırıldığında kandaki BNP'nin dokulardaki BNP'yi çok iyi yansıttığı, ANP için ise böyle bir ilişkinin gösterilemediği belirtilmiştir³⁵.

NT-proBNP'nin, BNP'ye oranla daha yüksek stabilite ve daha uzun yarılanma ömrüne sahip olması nedeniyle daha spesifik bir marker olduğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda BNP gibi NT-proBNP'nin de ventriküler volüm ve basınç yüklenmesinin ve ventrikülün özellikle iskemik hasarlanmasının kuvvetli bir göstergesi olduğu ortaya konulmuştur. Buzdolabında 2–8° C arasında BNP 4–24 saat kadar stabil kalırken, NT-proBNP 72 saatten fazla stabil kalabilir³⁰. Oda ısısında etilendiamin tetraasetat (EDTA) eklenmiş kanda ise BNP 24 saat, NT-proBNP ise 72 saat stabil kalabilmekte olup, dondurulma ve erime sürecinde de bozulmazlar³¹.

Doğumla birlikte sistemik kan basıncının yükselmesi, pulmoner direncin düşmesi, pulmoner kan akımının artması, sol ventrikül basınç ve volüm yükünün artması BNP sentezini uyarır. Yenidoğan döneminde ilk bir hafta boyunca görülen fizyolojik sıvı kaybının BNP'nin etkisiyle olduğu öne sürülmektedir^{36,37}.

Sağlıklı 18 yaş altı 195 çocukta yapılan çalışmada; 10 yaş altı kız ve erkek çocuklar arasında BNP düzeyleri arasında fark olmadığı, 10 yaş üstünde kızlarda erkeklere göre daha yüksek BNP düzeylerinin olduğu ve bu yüksekliğin kız çocuklarda Tanner evrelemesi ile orantılı olduğu bildirilmiştir. Kadın ve erkekler arasında görülen bu farklılığın, östrojenin BNP gen ekspresyonunu uyarması ya da erkeklerde NEP'ler tarafından natriüretik peptitlerin metabolik klirensinin artmış olması ile açıklanabileceği düşünülmektedir³⁶. Mir ve ark.'nın, yaşları bir ay ile 32 yıl arasında değişen 434 olguluk serilerinde NT-proBNP düzeyleri için 18 yaş altında cinsiyet farkı görülmediği, 18 yaş üzerinde kadınlarda erkeklerden daha yüksek olduğu gösterilmiştir³⁸.

BNP'nin klinikte kullanımı

BNP ölçümü, konjestif kalp yetmezliği tanısında ve akut koroner sendromlarda kullanılan prognostik bir belirteçtir. Hasta başı testi olarak kullanılabilmesi, klinik kolaylık sağlar. Normal böbrek fonksiyonu varlığında, NT-proBNP'nin de konjestif kalp yetmezliğinde hastalığın ağırlığı ile ilişkili olarak tanısar, ani kalp ölümünde prediktif ve akut koroner sendromda prognostik değer taşıdığı gösterilmiştir³⁹. BNP düzeylerinin infarkt alanının büyüklüğü ile korele olduğu, hatta infarkt olmadan da iskemide yükseldiği gösterilmiştir⁴⁰⁻⁴². Kardiyak fonksiyonların değerlendirilmesinde, azalmış ejeksiyon fraksiyonu (EF), yüksek sol ventrikül diyastol sonu basıncı ve yüksek sol ventrikül diyastol sonu volümü olanlarda NT-proBNP düzeylerinin kontrollere göre anlamlı derecede yüksek bulunduğu gösterilmiştir⁴³.

Koch ve ark. kalp kateterizasyonu yapılan, soldan-sağa şanlı kalp hastalığı olan çocuklarda, BNP değerinin şant miktarı, sistolik sağ ventrikül basıncı, pulmoner arter ortalama basıncı ve pulmoner direnç ile orantılı olduğunu göstermişlerdir⁴⁴. Suda ve ark. da ventriküler septal defekt (VSD) ile izlenen çocuklarda BNP ile pulmoner/sistemik kan akımı oranı ve ortalama pulmoner arter basıncı arasında bağlantı olduğunu belirtmişlerdir⁴⁵. VSD'li hastaların BNP ile izlenerek artmış pulmoner akım ve PHT hakkında bilgi edinilebileceği ve kateterizasyon yapılmadan cerrahiye verilebileceği önerilmektedir⁴⁶. Asemptomatik ASD'si olan hastalarda BNP düzeyinin normal sınırlarda olduğu, transkateter yolla ASD kapatılmasından sonra BNP değerlerinin arttığı, daha sonra normale döndüğü gösterilmiştir⁴⁷. Sol ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonu olan hastalarda basınç gradienti ≥ 60 mmHg olanlarda, < 60 mmHg olanlara göre BNP düzeylerinin önemli derecede yüksek olduğu ve sol ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonu olan hastalarda kateterizasyon yapılmadan BNP takibi ile girişim kararı alınabileceği belirtilmiştir⁴⁸. Patent duktus arteriozusu (PDA) olan preterm infantlarda duktal şantın miktarı ile BNP düzeyinin korele olduğu görülmektedir⁴⁹. Semptomatik PDA'da asemptomatik PDA'dan daha yüksek BNP değerlerinin bulunduğu ve tedavi verilerek duktusu kapatılan hastalarda kapanmayan hastalara göre BNP'nin daha düşük olduğu da farklı çalışmalarla gösterilmiştir^{37,50}.

BNP'nin Kawasaki hastalığının akut döneminde, doksorubisin kemoterapisinden sonra gelişen kardiyak hasarda da arttığı gösterilmiştir^{51,52}. Ayrıca, BNP düzeyleri sadece kardiyak nedenli hastalıklarda değil kardiyak fonksiyonları etkileyen kalp dışı nedenlere bağlı olarak da

artar^{40,53}. Subaraknoid kanama dışında serebral hasara bağlı gelişen serebral tuz kaybında da dolaşımında natriüretik peptitlerin arttığını bildiren yayınlar bulunmaktadır^{41,54}.

BNP'nin kalp yetmezliğinde kullanımı

NT-proBNP ve BNP değerlerini karşılaştıran çalışmalarda; sağlıklı erişkinlerde BNP ve NT-proBNP düzeylerinin yaklaşık olarak birbirine eşit olduğu, ancak çocuklarda kıyasladıklarında NT-proBNP'nin BNP'den beş kat daha yüksek olduğunu gösterilmiştir^{55,56}.

Erişkinlerde dispnenin kardiyak mı yoksa akciğer kaynaklı mı olduğunun belirlenmesinde BNP'nin kullanılabileceği çeşitli klinik çalışmalarla gösterilmiş olmasına rağmen, diyastolik ve sistolik kalp yetersizliği ayırımında kullanılamayacağı görülmüştür^{36,57}. Erişkinlerde olduğu gibi çocuklarda da acil solunum sıkıntısının, kalp yetmezliğinden mi yoksa solunumsal problemlerden mi olduğunu ayırmada BNP'nin kullanılabileceğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır^{58,59}.

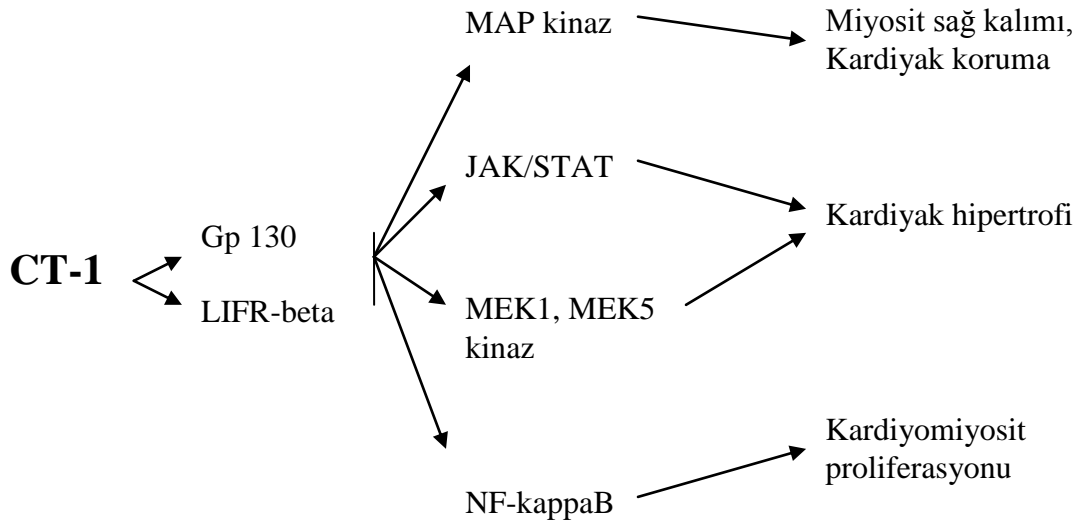
Kalp yetersizliğinde BNP düzeylerinin, fonksiyonel kapasite, uzun ve kısa dönem sağ kalım, hastanede kalış süresi ile korele olduğu görülmüş olup kalp yetersizliğine yönelik verilen tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde ve hatta kronik sol ventrikül yetmezliğine bağlı kalp transplantasyonu listesindeki hastaların sıralamasında dahi BNP'nin kullanılabileceğine dair yayınlar bulunmaktadır^{33,60,61}.

BNP'nin diğer nörohormonal belirteçlere göre en önemli üstünlüğü kalp yetmezliği gelişiminin başlangıç evrelerinde, hastanın asemptomatik olduğu dönemden itibaren düzeyinin yükselmeye başlaması ve standardize edilebilen testlerle hızlı ve güvenilir bir şekilde düzeyinin ölçülebilmesidir⁶².

2.1.4 Kardiyotrofin-1

Kardiyotrofin-1 (CT-1), IL-6 ailesinin bir üyesi olup, biyokimyasal stres ya da humoral faktörlere bağlı olarak (örneğin anjiyotensin II gibi) başlıca kardiyomiyositler ve fibroblastlarda üretilir⁶³. IL-6 reseptörü (IL-6R) ve glikoprotein 130 (gp 130) ortak sinyal ileticisini içeren özel reseptör sistemi ile de hücre içi etkisi düzenlemektedir^{64,65}. CT-1 mRNA karaciğer, yağ dokusu, solunum ve sinir sistemi gibi birçok dokuda tespit edilmiş olup özel reseptör sistemi ve hücre içerisinde farklı sinyal yolları sonucunda CT-1'in çok yönlü etkileri olduğu görülmüştür^{66,67}. Örneğin CT-1 kardiyak miyositlerin yaşam sürelerini MAP

kinaz bağımlı anti-apoptotik sinyal yollarıyla düzenler. Ayrıca Janus kinaz veya c-Jun NH2-terminal protein kinaz gibi alternatif yollar yardımı ile kardiyak miyositlerde hipertrofi gelişmesinden sorumludur⁶⁸ (Şekil 1). Aynı zamanda CT-1'in, antioksidan-antiapoptotik etkileri olan nükleer faktör kappab'yi (NF—kappaB) de aktive ettiği gösterilmiştir⁶⁹. Kalp yetersizliğinin temelinde kardiyak miyositlerin ölümü yatmaktadır ve bu yüzden sağkalım sinyallerinin azalması ve/veya pro-apoptotik sinyallerin güçlenmesi hastalık sürecinde önemli faktörlerdir. CT-1'in hücre içi etkilerinin belirlenmesi, bu molekülün invivo etkilerini daha iyi anlamamızı sağlayacaktır.



Şekil 1. CT-1 sinyal yolları (Stejskal D, 2008)

CT-1'in klinik etkileri

Kalp yetmezliği

CT-1, esas etkilerini sentezlendiği ve hücre sağ kalımını sağlayarak miyokardiyal korumanın sağlandığı yer olan kalpte gösterir^{70,71}. In vivo çalışmalarla CT-1'in temel kaynağının kalp, kanda en yüksek konsantrasyonda bulunduğu yerlerin de sırasıyla koroner sinüs, aort ve periferik dolaşım olduğu gösterilmiştir⁷². Hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı ve valvüler hastalıklar gibi sık görülen kalp hastalıklarında

ortaya çıkan kalpteki yapısal değişikliklerde CT-1 aktif rol oynamaktadır^{73,74}. CT-1, miyosit hipertrofisini ve kollajen sentezini uyarmakta, ventriküllerin yeniden yapılanmasını şekillendirmektedir^{65,75,76}. Diğer taraftan ise geç dönemde kalp kasında yetersizliğe yol açacak olan süreci olumsuz yönlendirmektedir^{66,71,77}. Sol ventrikül sistolik disfonksiyonlu hastalarda CT-1 düzeyi belirgin olarak yüksek bulunmakla birlikte ve bu yüksekliğin yetmezlik derecesi ile de bağlantılı olduğu görülmüştür⁷⁸. CT-1'in kardiyovasküler sistem üzerine etkisi Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. CT-1'in kardiyovasküler sistem üzerinde in-vivo ve in-vitro etkileri (P. Calabro ve ark, 2009)

CT-1 in vivo etkileri	CT-1 in vitro etkileri
– Hipoksik/iskemik uyarılara karşı koruyucu etki	– Kardiyak miyositlerde hipertrofi
– Kalp hızında ve debisinde artış	– Hipoksik/iskemik uyarılara karşı koruyucu etki
– Kalp ağırlığı/vücut ağırlığı ve ventriküler ağırlık/vücut ağırlığı oranlarında artış	– Isı şok proteinlerinde artma ve hücre sağ kalımı
– Ortalama arteriyel basınçta ve sistemik vasküler dirençte azalma	– Kardiyak fibroblastlarda DNA ve kollajen sentezi
– Ventriküllerden, BNP-ANP salınımının artması	– Kontraktıl disfonksiyon

Kalp yetmezliği farklı nedenlere (kronik böbrek yetmezliği, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı gibi) bağlı olan erişkin hastalarda, CT-1'in hastalığın şiddeti ile orantılı olarak yükseldiği gösterilmiştir⁷⁹⁻⁸². Üstelik diğer biyokimyasal belirteçler ile karşılaştırıldığında CT-1, pro-BNP ve IL-6'ya göre mortalite riski ile daha yakın ilişkilidir^{3,79,80,83}. Ayrıca CT-1'in dilate kardiyomyopatiye, sol ventrikül kitle indeksi ile bağımsız ve anlamlı bir pozitif ilişkisi olduğu bulunmuştur. Aort stenozunda da uygun cerrahi zamanının belirlenmesinde kullanılabileceği gösterilmiştir^{83,84}. Diğer taraftan, akut miyokard enfarktüsü sonrasında diğer

faktörlerden (yaş, cinsiyet, daha önce miyokard enfarktüsü öyküsü) bağımsız olarak CT-1'in ölümü veya kalp yetmezliğini öngörebildiği ve klinikte BNP ile birlikte değerlendirilmesi gerektiği belirtilmektedir⁸³.

Erişkinlerde kardiyovasküler hastalıklarda tanı-evreleme-prognoz açısından kullanışlı bir belirteç olarak kullanılabilen CT-1'in çocukluk çağındaki klinik önemi henüz bilinmemektedir. Literatürdeki çalışmalar genç erişkin- erişkin yaş gruplarında yapılmış olup, sağlıklı veya kardiyak patolojisi olan çocuklarda CT-1 ile ilgili bir çalışma literatürde bulunamamıştır. Henüz çocukluk çağında kardiyak yapılanmanın ve dolayısıyla indirekt olarak kardiyak fonksiyonların değerlendirilmesinde genel kabul edilmiş, rutin kullanılan bir serum belirteci mevcut değildir. Bu noktada üzerinde en çok çalışma yapılmış olan belirteçlerin başında BNP gelmektedir. Sol ventrikül ya da biventrikül volüm yükü olan doğumsal kalp hastalıklarında, kronik kalp yetmezliği olan çocuklarda BNP ve pro-BNP düzeylerinin yükseldiği daha önce de belirtildiği gibi birçok çalışma ile gösterilmiştir. Ancak, erişkin hastalarda yapılan son çalışmalarda, kardiyak fonksiyonun değerlendirmesinde, BNP'ye göre CT-1 düzeylerinin daha anlamlı olarak yükseldiği ve BNP düzeylerinin normal olduğu sol ventrikül yüklenmelerinde dahi, CT-1'in yüksek görüldüğü bildirilmiştir^{3,79}.

Adipoz doku ve metabolik sendrom

Adipoz doku, CT-1 için hem kaynak hem de hedef doku özelliği göstermektedir. Hücre çalışmalarında, kronik CT-1 maruziyeti adipoz dokuda insülin direncini arttırmaktadır⁸⁵. Metabolik sendromlu hastaların CT-1 düzeyleri sağlıklı kontrollere göre yüksek olup, bu yükseklik kan glukoz değerleri ile doğrusal ilişki göstermektedir⁸⁶.

CT-1 ve karaciğer hastalıkları

Karaciğer rejenerasyonunda CT-1, hepatositler üzerinde belirgin antiapoptotik etki gösterir⁸⁷. Farelerde, subtotal hepatektomi sonrasında, CT-1 kodlayan adenovirüsler ile yapılan tedavinin fulminant hepatik yetmezlikten koruduğu görülmüştür. Bu koruyucu etkinin antiapoptotik kaskadların aktivasyonu ve caspase-3 aktivitesinin azalmasına bağlı olduğu düşünülmektedir⁸⁸. Ayrıca sıçanlarda ve farelerde, CT-1 uygulanmasının karaciğer iskemi/reperfüzyon hasarını azalttığı, CT-1 eksik farelerin de bu tip hasarlanmaya çok duyarlı olduğu görülmüştür⁸⁹.

CT-1 ve nöral doku

SSS'de kortikal nöronlar ve kan-beyin bariyerini oluşturan hücreler CT-1 sentezleyip salgılayabilmektedirler⁹⁰. Serebral iskemide CT-1'in nöroprotektif etkileri in vitro modellerde gösterilmiştir⁹¹. Bunun dışında CT-1, nörotrofik etkileri ile embriyonel dönemde motor-nöronların gelişip farklılaşmasında rol oynar. Farelerde yapılan çalışmalar ile nörojenik kas atrofisi modellerinde CT-1 tedavisinin nöron dejenerasyonunu yavaşlattığı, nöron sağkalımını arttırdığı görülmüştür⁹². Gelecekte spinal kas atrofisinin tedavisinde CT-1'in etkili bir silah olarak kullanılabileceğine inanılmaktadır⁹³.

2.1.5 Kalp yetmezliği etiolojisi

Koroner kalp hastalıkları, erişkinlerdeki en sık kalp yetmezliği nedeni olup, çocukluk yaş grubunda kalp yetmezliğinin nadir bir nedenidir¹⁴. Çocuklardaki kalp yetmezliğinin nedenleri ise erişkinlerde görülenlerden oldukça farklı olup, kardiyak ve kardiyak kökenli olmayan bozuklukları içerir¹. Bu nedenler doğumsal yapısal anormallikler, edinsel bozukluklar ya da genetik özellikler gösteren miyokardiyal bozukluklar olabilir. Ayrıca doğumsal bozukluklar bile heterojen bir grup olup bazıları hayatın ilk saatlerinde yetmezliğe yol açarken bazıları erişkin yaşta bulgu verebilir. Günümüzde tüm bu etiolojiler için çeşitli sınıflandırmalar yapılmaktadır⁵.

Doğumsal kalp hastalıkları

Gelişmiş ülkelerde akut romatizmal ateş insidansının belirgin olarak düşmesinden sonra kalp yetmezliğinin en sık nedenini doğumsal yapısal anormallikler oluşturmaya başlamıştır⁹⁴. Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan geniş çaplı birçok çalışma ile çocuklarda görülen kalp yetmezliği nedenleri daha iyi belirlenmeye başlamıştır. Webster G. ve ark.'nın yaptıkları çalışmada, kalp yetersizliğinin etiolojisinde, doğumsal kalp hastalıkları, infantlarda %82, 19 yaş altı hasta grubunda %61, erişkinlerde ise %1'in altında görülmüştür⁹⁵. Avrupa'da yapılmış iki farklı çalışmada da, kardiyak nedenli bir problemle, 3. basamak hastanelere yatırılan hastalarda %10 ila %33 oranında kalp yetersizliği görüldüğü ve yetersizlik görülen hastaların yaklaşık yarısında nedenin bir doğumsal kalp hastalığı olduğu saptanmıştır^{96,97}.

Doğumsal kalp hastalıklarına bağlı gelişen kalp yetmezliğinin patofizyolojisinde volüm yükünde ve/veya basınç yükünde artış rol oynamaktadır. Doğumsal kalp hastalığı ile KKY ortaya çıkma yaşı arasında da önemli bir ilişki vardır. Yaşlara göre KKY'ne neden olan en sık doğumsal kalp hastalıkları Tablo 2'de görülmektedir.

Tablo 2. Görülme yaşlarına göre kalp yetmezliğinin en sık nedenleri

Yaşamın 1. günü/fetal		1–2 ay	
Asfiksi	Metabolik	VSD	PDA
Sistemik AV fistül	Aritmiler	AVSD	Aorta-pulmoner pencere
Myokardit	Ebstein anomalisi	Transpozisyon ve malpozisyon	Obstrükte olmamış TAPVD
Hematolojik nedenler		ALKAPA	
Yaşamın 1. haftası (1. günden sonra)		2–6 ay	
Kritik AS/PS	Obstrükte TAPVD	1–2. aylarda görülen nedenler	Aort stenozu
HSKS	Aort	Aort koarktasyonu	
Adrenal yetmezlik	Hipertansiyon		
BAT + İVS			
Yaşamın 2. haftası		Daha büyük çocuklar	
Geniş VSD	Geniş PDA	DKH + komplikasyonlar	Romatizmal Kalp Hst
AVSD	Trunkus arteriyozus	Kardiyomyopatiler	Opere KKH
Obstrükte olmamış TAPVD		PS, Triküspit yetmezliği	Düzeltilmiş BAT
		Taşikardiyomyopati	

ALKAPA: Pulmoner arterden çıkan sol koroner arter, AS: Aort stenozu, AV: arteriyovenöz, AVSD: Atriyovenriküler septal defekt, DKH: Doğumsal kalp hastalığı, HSKS: Hipoplastik sol kalp sendromu, PDA: Patent duktus arteriyozus, PS: Pulmoner stenoz, TAPVD: Total anormal pulmoner venöz dönüş, BAT+İVS: Büyük arterlerin transpozisyonu + Intakt ventriküler septum, VSD: Ventriküler septal defekt (Chaturvedi V, Saxena A. Heart failure in children: clinical aspect and management. *Indian journal of pediatrics*. 2009;76(2):195–205)

Doğumsal Kalp Hastalıklarında Volüm Yüklenmesi

Sol ventrikül fonksiyonları normal olmasına rağmen belirgin bir soldan sağa şant, kalp yetersizliğine yol açabilir. Bunun en sık görülen örneği daha sonra detaylı olarak incelenecek olan ventriküler septal defektidir. Yetmezlik bulguları fetal dolaşımdan neonatal dolaşıma

geçişle birlikte ortaya çıkmaya başlar. Hem pulmoner kan akımının artması hem de pulmoner vasküler geçirgenliğin fazla olması pulmoner ödemin gelişmesi ve ardından takipnenin ortaya çıkmasına yol açar⁹⁸. Takipne ve sol ventrikülün artmış iş yükü infantın enerji ihtiyacında artışa neden olur. Takipne nedeniyle beslenmenin etkili olamaması ve artmış bazal enerji ihtiyacının karşılanamaması ise kısır döngü oluşturur.

Atriyoventriküler ve semilunar kapak yetmezlikleri de altta yatan bir doğumsal kalp hastalığı varlığında, örneğin Ebstein anomalisi, Fallot tetralojisi veya atriyoventriküler septal defekt gibi, volüm yüklenmesine neden olarak kalp yetmezliğine neden olabilir. Volüm yüklenmesine bağlı kalp yetersizliğinde erişkin dönemdeki kalp yetmezliğinde olduğu gibi bazı nörohormonal ve enflamatuvar mediatörlerde (renin, aldosteron, norepinefrin, BNP, pro-BNP, ve TNF- α reseptörü gibi) yükselme görülür⁹⁹.

Doğumsal Kalp Hastalıklarında Basınç Yüklenmesi

En sık sol ventrikül basınç yüklenmesi yapan malformasyon aort stenozudur (AS). AS kaynaklı kalp yetersizliği ise fetal hayattan geç erişkin döneme kadar geniş bir yaş aralığında görülebilir. Hayvan çalışmaları sonucunda fetal dönemde sol ventriküldeki artmış basıncın miyositlerde hiperplaziye ve sol ventrikül kavitesinde azalmaya neden olduğu gösterilmiştir¹⁰⁰. Ciddi yüklenmelerde subendokardiyal iskemi ve kardiyak disfonksiyon, hidrops fetalise dahi yol açabilmektedir. Doğumdan sonra, fetal dolaşımın sona ermesiyle, sağ ventrikülün sistemik dolaşıma desteği azalır ve kardiyak debi sol ventriküldeki yetmezliğin derecesine göre düşmeye başlar. Periferik dolaşımın bozulması ve ardından gelişen asidoz kardiyak fonksiyonların daha da bozulmasına yol açacak kısır döngüyü oluşturur. Yetmezliğin derecesine göre sol ventrikül kitlesinde, diyastol sonu hacminde ve dolmuş basıncında artış gibi çeşitli yapısal değişiklikler görülmeye başlar. Yenidoğan döneminde başlayan bu yeniden yapılanma süreci erişkin döneme kadar bulgu vermeyebilir¹.

Kompleks Malformasyonlar

Kalp yetersizliğine yol açan doğumsal kalp hastalıklarının yaklaşık üçte birini kompleks malformasyonlar oluşturur. Bunlarda sıklıkla volüm ve basınç yüklenmesi birlikte olup, hem sistemik hem de pulmoner dolaşım etkilenmektedir. Doğumsal yapısal malformasyonlara neden olan ve sıklıkla transkripsiyon faktörlerinde ortaya çıkan moleküler anormalliklerin

aynı zamanda bozulmuş miyokardiyal fonksiyon ve aritmilerle de ilişkili olduğu görülmüştür¹⁰¹.

Erişkin ve pediatrik kalp hastalıkları arasındaki temel farklardan biri de sıklıkla ana problemin, sağ ventriküldeki anormalliklere bağlı olmasıdır. Kompleks kardiyak malformasyonlarda sağ ventrikül fonksiyonları birçok şekilde etkilenebilir. Örneğin, hipoplastik sağ kalp sendromlarında ventrikülün yapısı ve fonksiyonları bozulmuştur. Sağ ventrikül kontraksiyonunda önemli bir role sahip olan interventriküler septum anormalliklerinde ya da sol ventrikül bozukluklarında da, sağ ventrikül olumsuz etkilenmektedir. Belirgin pulmoner veya triküspit kapak yetersizlikleri de volüm yükünde artışa yol açarak sağ ventrikül fonksiyonlarını etkilemektedir. Sağ ventrikül sistemik ventrikül olarak görev yaptığı durumlarda veya çıkış yolu darlıklarında da basınç yüklenmesine bağlı olarak yetmezlik gelişmektedir. Geçmişte sağ ventrikül dilatasyonu kısmen de olsa beniyen bir süreç olarak değerlendirilmiş olsa da günümüzde kompanse dilatasyondan dekompanse dilatasyona geçişin belirlenmesi büyük önem kazanmaya başlanmıştır¹. Ancak sağ taraflı doğumsal kalp hastalıklarında nörohormonal belirteçlerle ilgili çok az sayıda çalışma vardır. Düzeltilmemiş Fallot tetralojili hastalarda sağ ventrikül hipertrofisi olmasına rağmen BNP düzeyleri normal görülmekte fakat pulmoner yetersizliğe bağlı sağ ventrikül dilatasyonu olup düzeltilmiş olgularda BNP düzeylerinin yüksek olduğu görülmüştür^{44,102}. Sağ taraf yetmezliğindeki nörohormonal mekanizmaların daha fazla irdelenmesi gerekmektedir.

Kardiyomiyopatiler ve diğer kalp yetmezliği nedenleri

Miyokardiyumun kazanılmış bozuklukları (akut romatizmal ateş, akut miyokardit, anti neoplastik ilaçlar gibi) ya da genetik temelli primer kardiyomiyopatiler (Becker, Duchenne, miyotonik distrofiler, glikojen depo hastalıkları gibi) fetal dönem dahil olmak üzere hayatın herhangi bir zamanında ortaya çıkabilir. Hindistan gibi gelişmekte olan ülkelerde halen romatizmal kalp hastalığı (akut romatizmal ateş) kalp yetmezliğinin önemli nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir¹⁰³. Herhangi bir nedenle gelişmiş ciddi anemi, akut poststreptokoksik glomerulonefrit gibi hastalıklarda görülebilen akut hipertansiyon, prematürlerde görülen bronkopulmoner displazi veya havayolu tıkanıklıklarına bağlı gelişen kalp yetmezlikleri gibi birçok neden, dolaylı yollarla kalp yetmezliğine yol açabilmektedir^{1,103,104}. Kardiyomiyopatilerin nedenleri de çok çeşitli olup günümüzde klasik fenotipik sınıflandırmanın yanı sıra (dilate, hipertrofik, restriktif ve aritmojenik sağ ventrikül)

kardiyomiyopatilerin sistemik bir hastalığın parçası ya da izole kalp hastalığı olarak sınıflandırılıp incelenmesi gerektiğini savunan görüşler de vardır¹⁰⁵.

Çocukluk çağında doğumsal kardiyak malformasyonlar kalp yetmezliğinin en sık nedeni olsa da, kardiyomiyopati tanısı alan hastalar ki bunların içinde de özellikle dilate kardiyomyopati olanlar, kalp yetmezliği gelişimi açısından toplumda en yüksek riski taşıyan gruptur¹⁰⁶. Hipertrofik kardiyomiyopati de çocukluk çağında görülmesine rağmen nadiren bu yaş grubunda kalp yetmezliğine yol açar. Diğer taraftan aritmojenik veya restriktif kardiyomiyopatiler ise çok nadir görülmektedir¹. Kardiyomiyopati ve dolayısıyla kalp yetmezliği gelişme riskinin yüksek olduğu başlıca durumlar şunlardır; Aile öyküsünde kardiyomiyopati veya müsküler distrofi olması, altta yatan metabolik hastalık şüphesi (glikojen depo, yağ asidi oksidasyon defektleri, ya da diğer mitokondriyal hastalıklar gibi), bazı sendromlar (mukopolisakkaridoz, Barth sendromu, Costello sendromu gibi), kardiyotoksik ilaç maruziyeti ve kronik sistemik hastalıklar (renal yetmezlik, hematolojik hastalıklar, sistemik lupus eritematozus, hipertroidizm veya inflamatuvar deri hastalıkları gibi)¹⁰⁷⁻¹⁰⁹. Günümüz pratiğinde, bu hasta gruplarının çoğunda, ekokardiyografi değerlendirmesi rutin takip şemalarına girmiş bulunmaktadır.

2.1.6 Kalp Yetersizliğinin Tanısı

Kalp yetersizliği tanısında dikkatli bir öykü ve detaylı fizik muayene çoğu zaman yeterli olmaktadır. Bunların dışında laboratuvar ve radyolojik bulgular da yetersizliğin derecesi hakkında detaylı bilgiler verir. Öyküdeki özellikler ve klinik bulgular, hastanın yaşı, kalp hastalığının etiyojisi, etkilenen kalp boşluğu, kardiyak performanstaki bozukluğun gelişme hızı ve yaygınlığına bağlı olarak değişir. Örneğin süt çocukluğu döneminde solunum ve/veya beslenme güclüğü, kilo alamama, sık tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonları uyarıcı olabilirken çocukluk ve adolesan dönemlerinde, efor intoleransı, kronik yorgunluk, iştahsızlık, öksürük gibi erişkinlere benzer yakınmalar görülebilir.

2.1.7 Kalp yetersizliğinin klinik bulguları

Kalp yetmezliği bulgularını; miyokard performans bozukluğu, pulmoner konjesyon, sistemik venöz konjesyon bulguları olmak üzere üç kategoride inceleyebiliriz¹¹⁰.

Miyokard performans bozukluğuna bağlı bulgular;

- Kardiyomegali
- Ritm bozuklukları:
 - Taşıkardi, gallop ritmi, zayıf periferik nabızlar ve buna bağlı soğuk ve soluk ekstremiteler, pulsus paradoksus, pulsus alternans
- Sempatik sistemin uyarılması:
 - Terlemede artış, soğuk ve nemli cilt
- Büyüme geriliği

Akciğer konjesyonuna bağlı bulgular;

- Takipne
- Oskültasyon bulguları:
 - Hışıltılı solunum, raller
- Öksürük
- Siyanoz
- Efor dispnesi ve paroksizmal nokturnal dispne

Sistemik venöz konjesyona bağlı bulgular;

- Hepatomegali
- Boyun venlerinde distansiyon
- Periferik ödem

2.1.8 Kalp yetersizliğinin laboratuvar ve radyolojik bulguları

Laboratuvar testleri: Kalp yetersizliğinin hafif olduğu başlangıç dönemlerinde takipne nedeniyle respiratuvar alkaloz görülürken, ağır kalp yetersizliğinde ağır pulmoner konjesyona bağlı alveolar ödem, ve azalmış ventilasyon / perfüzyon oranı nedeni ile parsiyel oksijen basıncı düşer ve hafif asidemi görülebilir. Konjesyona bağlı dilüsyonel hiponatremi, hipokalemi görülebilmesine rağmen genelde elektrolit değerleri normal sınırlardadır. Dolaşımın bozulması nedeniyle ağır kalp yetmezliklerinde idrar miktarında azalma görülür, mikroskopik hematüri eşlik edebilir¹⁰³.

Radyolojik bulgular: Sistolik kalp yetmezliğinde telekardiyografide kalp gölgesinde büyüme görülürken, diyastolik kalp yetmezliklerinde kardiyomegali görülmeyebilir. TAPVD, restriktif kardiyomiyopati ya da konstrikatif perikarditte kalp büyüklüğu normal olabilir.

Grafilerde akciğer alanlarında vaskülarite artışı ise pulmoner konjesyonun göstergesidir. Perihiler bölgede kelebek şeklinde puslu opasiteler görülebilir. Ayrıca interstisyel ödeme bağlı olarak Kerley A (hilustan yukarı doğru uzanan ince doğrusal çizgiler) ve Kerley B çizgileri (akciğerin periferinde kostofrenik açığa yakın horizontal doğrusal çizgiler) izlenir^{103,110}. Plevral efüzyon ve/veya perikardiyal sıvı birikimine bağlı çadır kalp görünümü görülebilir.

Elektrokardiyografi (EKG): Kalp yetersizliğinin spesifik bir göstergesi olmamakla birlikte etiolojide rol oynayan bozukluklarla ilgili önemli bilgiler verebilir. Örneğin miyokardite bağlı gelişmiş bir kalp yetersizliğinde ya da perikardiyal sıvıda artış görülen durumlarda voltajlarda düşüklük ve T dalgasında anormallikler görülebilirken, atriyal genişlemeler veya ventriküler hipertrofiler EKG'ye yansıyan özelliklerle tanınabilir¹⁰³.

Ekokardiyografi: Kalbin hem anatomisinin hem de fonksiyonlarının noninvaziv olarak değerlendirilmesini sağlar. İntrakardiyak şantları, pulmoner/sistemik kan akımlarını, kapak yetersizliklerini ayrıca kalpten çıkan ana damarların anatomisini, ve koroner arterleri inceleyebilmemize olanak verir. Gelişen teknoloji ile artık 3 boyutlu ekokardiyografi görüntüleri alınabilmekte ve kardiyak anatomi fonksiyonel olarak daha ayrıntılı incelenebilmektedir. Tüm bu özellikleri ile ekokardiyografinin, kardiyak hastalıkların teşhisinde olduğu kadar takibinde de önemli bir yeri vardır^{5,6,110}.

2.1.9 Kalp yetmezliğinin klinik sınıflandırılması

Erişkinlerde kalp yetmezliğinin sınıflandırılmasında çeşitli sistemler kullanılmasına rağmen, çocuklarda ve özellikle infantlarda kalp yetmezliğini sınıflandırmak veya bu sistemleri kullanmak çok zordur. En sık kullanılan, New York Kalp Birliği'nin (NYHA) sınıflaması da çocukluk çağı için çok uygun görülmemektedir. Bu boşluğu doldurmak için Ross sınıflaması (Tablo 3) süt çocuklarında kalp yetmezliğini derecelendirmek için geliştirilmiş ve daha sonra modifiye edilerek tüm pediatrik yaş grubuna uygulanmaya başlanmıştır^{111,112}. Modifiye Ross sınıflaması ile beslenme gücü, büyüme problemleri ve egzersiz intoleransı, skorlama yapılarak değerlendirilip, erişkinlerdeki NYHA sınıflaması ile karşılaştırılabilecek bir sınıflama elde edilmektedir¹¹³. Yakın zamanda da Connolly ve ark. çocuklar ve adolesanlar için, fizyolojik belirteçlerin ve medikal tedavinin ağırlıklı olarak skorlandığı, "New York Üniversitesi Pediatrik Kalp Yetmezliği İndeksi" geliştirmişlerdir¹¹⁴. Romatizmal kalp hastalığı nedeniyle cerrahi müdahale yapılacak hastalarda bu indeksler

karşılaştırıldığında, Ross ve NYHA sınıflamalarına göre, “Pediatrik Kalp Yetmezliği İndeksi” ’nin, ekokardiyografi, EKG ve biyokimyasal testlerle, daha tutarlı olduğu gösterilmiştir¹¹⁵. Ancak çok yeni olan bu sınıflama ve diğer sınıflamalar doğumsal kalp hastalığı olan hastaların takibinde evrensel takip/televi kılavuzlarına girecek yeterliliği henüz sağlayamamıştır¹.

Tablo 3. Kalp yetmezliğinin Ross Sınıflaması

Sınıf I	Aseptomatik
Sınıf II	Süt çocuklarında beslenme ile hafif takipne veya terleme, daha büyük çocuklarda ise egzersiz ile dispne
Sınıf III	Süt çocuklarında beslenme ile belirgin takipne veya terleme, kalp yetmezliğine bağlı olarak uzamış beslenme zamanı ve büyüme geriliği Daha büyük çocuklarda egzersiz ile belirgin dispne
Sınıf IV	İstirahat halinde dahi terleme, takipne, çekilmelerin varlığı

2.1.10 Kalp yetersizliğinin tedavisi

Kalp yetersizliğinin tedavisinde amaç altta yatan primer bozukluğun ortadan kaldırılması ve semptomatik/destekleyici tedavi uygulanmasıdır. Solunum sıkıntısına yönelik hastaya uygun pozisyon ve oksijen desteğinin verilmesi, artmış metabolik ihtiyaca yönelik günlük kalorinin artırılması, tuz ve gerektiğinde sıvı kısıtlaması genel yaklaşımlar içinde sayılabilir. Birincil hastalığın (örneğin doğumsal kalp hastalığı, böbrek yetmezliği, derin anemi gibi) spesifik tedavisi dışında, doku düzeyinde perfüzyonun düzeltilmesi ve kalp debisinin korunması amacıyla çeşitli destek tedavileri de uygulanmaktadır¹⁴.

İlaç tedavileri

1- İnotropik ajanlar

a) Digoksin: Ventrikülün kasılma gücünü artırır. Sodyum-potasyum adenozin trifosfataz (Na-K ATPaz) kanalını inhibe edip hücre içi kalsiyum düzeyini artırarak inotropik etkisini gösterir. En çok miyokard kasılmasının baskılı olduğu durumlarda etkilidir¹¹⁰.

b) α ve β adrenerjik etkili ilaçlar: Ağır kalp yetmezliği durumlarında, şiddetli pulmoner konjesyon ve/veya organ hipoperfüzyonunda, postoperatif dönemde kullanılırlar. İnotropik etkilerinin yanında kronotropik etkilidirler ve bu yüzden miyokardın oksijen tüketimini artırır.

2- Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ADE inhibitörleri)

Bu sınıftaki ilaçlar (kaptopril, enalapril, lisinopril gibi) yaklaşık 25 yıldır kullanımda olup çocuklarda en sık kullanılan vazodilatör ilaçlardır. Neredeyse tüm kalp yetmezliği durumlarında kullanımına ilişkin deneyimler ve kanıtlar bulunmaktadır¹¹⁶. Hem arteriyel hem de venöz vazodilatör etkisi, aldosteron salınımını azaltarak gerçekleştirdiği diüretik etkisi ve antiproliferatif etkisi vardır¹¹⁷.

3- Beta adrenerjik reseptör antagonistleri

Beta blokerler, miyokardın oksijen tüketimini azaltarak ve antiaritmik etkileri ile ventriküler sistolik ve diyastolik fonksiyonu düzeltirler. Kronik kalp yetersizliğinde kullanımlarının kalp hızında ve kan basıncında azalmaya ve buna bağlı olarak ekokardiyografi bulgularında düzelmeye neden olduğu gösterilmiş olmasına rağmen uzun dönemde sağkalıma belirgin bir etkisinin olmadığı görülmüştür¹¹⁸. En sık kullanılan beta bloker ilaçlar metoprolol (β_1 adrenerjik bloker) ve carvedilol'dür (hem β hem de α bloker)^{103,116}.

4- Diüretikler

Kalp yetmezliği tedavisinin temel bileşenlerinden biri olarak kabul edilen diüretikler, pulmoner ve sistemik konjesyonu azaltarak klinik bulgularda düzelmeye sağlarlar. Başlangıç olarak çoğu zaman, diğer gruplara nazaran daha potent ve hızlı etkili olmalarından dolayı, loop diüretikleri (furosemid) seçilir^{94,103,116}. Diürez ile birlikte renin-anjiotensin-aldosteron sistemi de aktive olacağından, çoğu zaman aldosteron antagonistleri (spironolakton) ya da ADE inhibitörleri de tedaviye eklenmektedir¹¹⁶. Zayıf bir diüretik olan aldosteron antagonistlerinin diğer etkileri arasında, potasyum kaybını ve miyokardiyal fibrozisi azaltması sayılabilir¹¹⁹. Distal kıvrımlı tübüllere etkili olan tiazid grubu diüretikler ise daha nadir kullanılmaktadır. Diüretikler kullanılırken serum elektrolitleri yakından izlenmeli ve hipovolemi, hiponatremi, hipopotasemi, hiperpotasemi, metabolik alkaloz veya asidoz yapabilecekleri unutulmamalıdır¹¹⁶.

5- Diğer ilaçlar

Arteriyel vazodilatatörler (hidralazin) ard yükü azaltarak kardiyak performansı artırırken, venodilatatörler (nitrogliserin ve isosorbid dinitrat) venöz kapasitansı artırarak, ön yükü azaltır, ventrikül doluş basıncını düşürürler. Nitroprussid ve prazosin gibi hem arteriyel hem de venöz dilatasyon sağlayan ilaçlar da daha çok inotropik ajanlarla birlikte pre-postoperatif dönemlerde kullanılırlar¹¹.

Erişkinlerde ve çocuklarda kalp yetmezliği tedavisinde kullanılabilecek, halen etkileri araştırılan, birçok yeni ajan bulunmaktadır. Natriüretik peptitler (nesiritide gibi), kalsiyum duyarlaştırıcı ajanlar (levosimendan), vazopressin antagonistleri (tolvaptan), endotelin reseptör antagonistleri (sitoxentan), renin inhibitörleri (aliskiren) bunlardan sadece bazılarıdır¹⁰³. Oral fosfodiesteraz inhibitörleri, nitrik oksit agonistleri ve nöropeptidaz antagonistleri gibi bazı moleküllerin ise ya belirgin bir faydası olduğu kanıtlanmamış ya da yan etkileri nedeniyle kullanılamayacağı görülmüştür^{94,103,116}.

Cerrahi tedavi seçenekleri ve transplantasyon

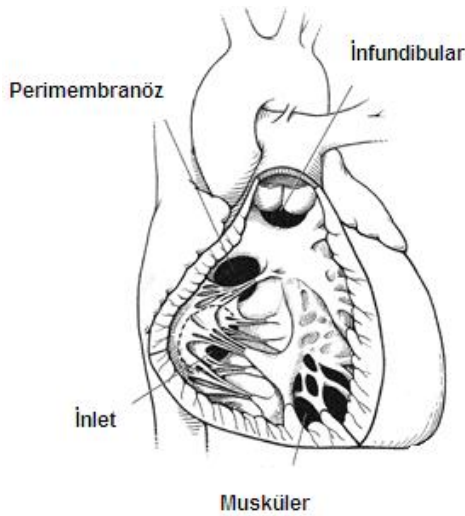
Kalp yetmezliği tedavisinin esas amacı miyokardiyal hasarın önlenmesidir. Aort stenozu/yetmezliği gibi bazı hastalıklarda, geri dönüşümsüz ventriküler yeniden yapılanma ve miyokardiyal hasar gelişmeden cerrahi müdahalenin doğru zamanda yapılması gerekmektedir¹¹⁶. Geleneksel olarak, semptomlarla birlikte ventrikül dilatasyonu varlığı cerrahi müdahale için endikasyon doğururken, günümüzde erken cerrahi müdahale giderek popülerlik kazanmaktadır¹²⁰. Medikal tedavi başarısız olup, kalp yetmezliği bulguları ağırlaştığında ve düzeltici operasyon mümkün olmadığında transplantasyon tek seçenek kalmaktadır. Son on yıldaki gelişmeler sayesinde transplantasyon yarı ömründe (transplantasyon yapılan hastaların %50'sinin yaşadığı zaman) belirgin bir artış görülmektedir¹¹⁶.

2.2 Konjestif Kalp Yetersizliğine Yol Açan Soldan Sağa Şanlı Doğumsal Kalp Hastalıkları

2.2.1 Ventriküler Septal Defekt

VSD çocuklarda görülen en sık kardiyak defektir. Tüm doğuştan kalp hastalıklarının yaklaşık %15-20'sini teşkil eder. Büyük bir kısmı erişkin yaşa kadar kapandığından, erişkin dönemde çok azdır. Defekt ventriküler septumun herhangi bir yerinde olabileceği gibi en sık perimembranöz bölgede görülür (%80). VSD genellikle izole olarak izlenmekle beraber kompleks doğumsal kalp defektleri ile beraber izlenebilir. Defektin yeri, çapı ve eşlik eden diğer anomalilerin varlığına bağlı olarak klinik çok farklı seyredebilir¹²¹.

Ventriküler septal defekt, anatomik yerleşimine göre perimembranöz, subarteriyel (outlet, infundibular), inlet (A-V kanal tipi) ve müküler tipte olabilir (Resim 1).



Resim 1. VSD tipleri

(Driscoll DJ. *Fundamentals of Pediatric Cardiology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006)

Fizyopatoloji ve klinik bulgular

Küçük VSD'de, defekt çapı $0,5 \text{ cm}^2$ 'den küçüktür. Dolayısıyla soldan sağa şant miktarı az olacağından pulmoner vasküler konjesyon ve sol kalp yüklenmesi beklenmez. Bu hastalarda kalp yetersizliği ve pulmoner hipertansiyon gelişmez. Genellikle başka bir nedenle yapılan fizik muayene sırasında fark edilen kardiyak üfürüm sonucunda tanı alırlar. Orta ve büyük boyuttaki VSD'de ise soldan sağa hemodinamik olarak önemli miktarda şant ve buna bağlı olarak da pulmoner konjesyon ve sol ventrikül hacim yükünde artış ortaya çıkar. Sol

sistemdeki hacim yükünde artış sol ventrikül ve atriyumda dilatasyona neden olur. Zamanla vasküler yatakta meydana gelen değişikliklerle birlikte pulmoner hipertansiyon ortaya çıkar. Şant miktarı ne kadar fazlaysa pulmoner hipertansiyon gelişimi de o kadar hızlı olur. Pulmoner basınç, sistemik basıncı geçince şant tersine döner ve geriye dönüşümsüz Eisenmenger sendromu gelişir. Yenidoğanda fetal hayattaki gibi pulmoner vasküler direnç ve pulmoner basınç yüksek olduğu için VSD'ye bağlı soldan sağa şant düşük olur. Geniş VSD'li hastalarda dahi ilk klinik bulgular pulmoner basıncın fizyolojik olarak düştüğü doğumdan sonraki 4-6 hafta arasında ortaya çıkmaya başlar. Kalp yetersizliği bulguları olarak takipne, taşikardi, aşırı terleme, emerken yorulma, kilo alamama problemleri ortaya çıkar. Sık tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonları da uyarıcı olmalıdır^{121,122}.

Fizik Muayene

Küçük VSD'li infantlarda büyüme ve gelişme normal olup olgular asiyanotiktir. Geniş VSD'li infantlarda hayatın 2-3. ayından önce büyüme- gelişme geriliği ve konjestif kalp yetmezliği bulguları ortaya çıkar. Üfürüm, sternum sol alt kenarında ve mezokardiyak odakta duyulan, pansistolik, 3 ila 5/6 şiddetinde ve sert karakterdedir. Sistol sırasında septumun kasılıp VSD'nin kapanması sonucunda bazı küçük VSD'lerde üfürüm mid-sistolik duyulabilir. Pulmoner basınç arttıkça, her iki ventrikül arasındaki basınç farkı azalır. Bu durumda VSD'ye ait pansistolik üfürüm giderek pansistolik ve haşin niteliğini kaybeder. Kısa sistolik, yumuşak, düşük frekanslı bir hale gelir ve ikinci kalp sesinin şiddeti artar. Geniş defektli olgularda, sol sternal alt kenarda sistolik tiril ve prekordiyal bölgede hiperaktivite saptanır. Her iki ventrikül basıncı eşitlenince VSD üfürümü tamamen kaybolabilir. Pulmoner hipertansiyon gelişip şantın yönü değiştiğinde hastalarda siyanoz ve çomak parmak ortaya çıkabilir^{121,122}.

Elektrokardiyografik inceleme

Küçük VSD'lilerde genellikle normaldir. Bazen sağ prekordiyal derivasyonlarda normalden derin S olabilir. Orta büyüklükteki defektlerde genellikle sol ventrikül hipertrofisi bulguları vardır. Büyük defektlerde mid-prekordial derivasyonlarda büyük, kombine sağ-sol ventrikül hipertrofisi bulguları vardır. Ve pulmoner hipertansiyon arttıkça sağ aks deviyasyonu ve sağ ventrikül hipertrofisine dönüşür^{122,123}.

Telekardiyografik inceleme

Soldan sağa şantın belirgin olduğu hastalarda pulmoner vaskularitede artış, sol atriyum dilatasyonu, sol ventrikül volüm yüklenmesi ve sağ ventrikül hipertrofisine bağlı kardiyomegali görülebilir. Hemodinaminin fazla etkilenmediği küçük defektli vakalarda değişiklik görülmeyebilir. Eisenmenger sendromu gelişince ise kardiyomegali geriler, pulmoner konutsa belirginleşme ve akciğer damarlanması periferde azalmış, santral bölgelerde artmış olarak görülür¹²².

Ekokardiyografik inceleme

İki boyutlu ve Doppler ekokardiyografi çalışmaları ile defektin sayısı, boyutu ve kesin yerleşimi belirlenir, pulmoner arter basıncı hesaplanabilir, eşlik eden diğer anomaliler saptanabilir ve şantın miktarı tahmin edilebilir.

Kalp kateterizasyonu

Anatomi hakkında şüpheler varsa ve/veya pulmoner hipertansiyon düşünülüyorsa katater planlanır. Pulmoner arter basıncı, pulmoner vasküler direncin değerlendirilmesi, şant oranının hesaplanarak ameliyat endikasyonunun saptanması, operasyon için defektin lokalizasyonunun gösterilmesi ile inoperabilite kriterlerinin varlığı araştırılmasında kullanılmaktadır^{122,124}.

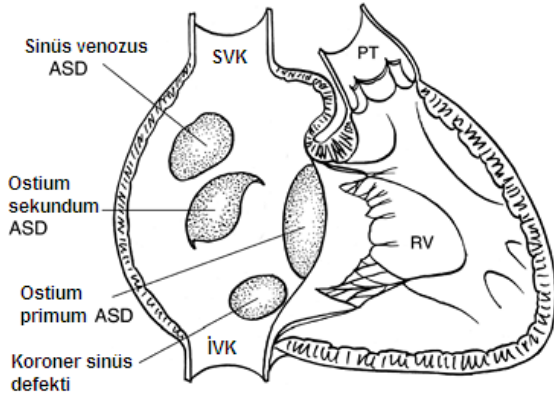
Tedavi ve prognoz

Membranöz ve müsküler VSD'lerin %30-50'si hayatın ilk bir yılında kendiliğinden kapanır ve tam olarak kapanmayanlar boyut olarak küçülür. Bununla birlikte inlet ve outlet defektler küçülmez veya kendiliğinden kapanmaz. İlk 6 ay içerisinde sık takip edilmelidir. Defekti kapanmayan 2 yaşından büyük çocuklar sol ventrikül çıkım yolu obstrüksiyonu ve aort yetmezliği yönünden 2 yılda bir ekokardiyografi ile takip edilmeli ve bakteriyel endokardit proflaksisi unutulmamalıdır. Geniş VSD'li süt çocuklarında genellikle doğumdan sonraki 6-8. haftadan sonra KKY gelişir. Eğer KKY medikal tedaviye cevap vermiyorsa cerrahi tedavi planlanmalıdır. Eğer pulmoner arter direnci yüksek ise, 1-2 yaş içinde cerrahi müdahale yapılmalıdır. Pulmoner direnç artmamış olsa bile soldan sağa şantı belirgin olanlara da 2-5 yaşlarında cerrahi müdahale önerilmelidir. Atriyoventriküler kanal tipi ve subarteriyel

VSD'ler spontan olarak kapanmadıklarından, bu hastalarda pulmoner direnç yükselmeden erken dönemde cerrahi müdahale yapılmalıdır^{116,122,124}.

2.2.2 Atriyal Septal Defekt

Sağ atriyum ve sol atriyum arasında geçişe neden olan defektlere atriyal septal defekt (ASD) ismi verilir. ASD tek veya diğer doğumsal kardiyak anomalilerle birlikte olabilir. Büyüklüğü çok farklı olup, defektin yerine göre sıklık sırasıyla ostium sekundum (fossa ovalis bölgesinde, %50–70), ostium primum (atriyoventriküler kapak anatomisi de bozuk olabilir, %30), sinüs venozus (septumun üst bölümünde süperiyor vena kavaya komşu bölgede izlenir, %10) tipleri mevcut olup, nadiren koroner sinüsün ağzında veya gövdesinde görülebilir (Resim 2). En sık görülen doğumsal kalp hastalığı nedenlerinden biri olan ASD'nin insidansı 1/1500'dir. Tüm DKH'larının % 5-10'unu oluşturur, kızlarda daha sıktır (erkek/kız oranı 1/2). Fonksiyonel etkileri defektin büyüklüğü, anatomik lokalizasyonu ve başka kardiyak anomalilerin varlığına göre değişir^{121,122}.



Resim 2. ASD tipleri (sağ atriyumdan bakış)

SVK: superior vena kava, İVK: inferior vena kava, PT: pulmoner trunkus, RV: sağ ventrikül.
(Driscoll DJ. *Fundamentals of Pediatric Cardiology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006)

Fizyopatoloji ve klinik bulgular

Atriyal septal defektli asiyanotik hastalarda şantın yönü soldan sağa doğrudur, sol sağ şantın yönü ve miktarı, defektin büyüklüğü ve sağ-sol ventrikülün göreceli kompliyansı tarafından belirlenir. Defekt çapı ve defekt alanı ile akımlar oranı ($Q_p=$ pulmoner kan akımı/ $Q_s=$ sistemik kan akımı) arasında da anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Çapı 5 mm'den küçük, Q_p/Q_s 1.5'un altında, sağ ventrikül yüklenmesi olmayan, interventriküler septum hareketleri normal, PA basıncı 30mm Hg'nin altında olan izole defektler küçük ASD;

çapı 7 mm'den büyük, Qp/Qs 1.5'un üstünde, sağ ventrikül yüklenmesi olan izole defektler orta-geniş ASD olarak tanımlanırlar^{121,125}.

Doğumdan hemen sonra sağ ve sol ventriküllerin kompliyansları eşittir, bu yüzden büyük defekt varlığında bile yenidoğan döneminde belirgin şant yoktur. Ancak pulmoner vasküler direnç düştükçe soldan sağa şant giderek artar. Süt çocukları ve küçük çocuklarda orta genişlikte ASD varlığında 3-4 yaşına gelene kadar nadiren klinik bulgular gelişir. Geniş ASD'lilerde de pulmoner vasküler hastalık gelişebilir. Bu komplikasyon çocukluk ve adolesan dönemde nadirdir, yaş ilerledikçe olabilir. Ayrıca, ASD'li hastalarda bakteriyel endokardit görülmesi çok nadir olduğundan profilaksi önerilmez^{121,122,125}.

Fizik Muayene

Yenidoğan döneminde veya sıklıkla yaşamın 6-8. haftasından itibaren hastalar üfürüm duyulması ile fark edilirler. İkinci kalp sesinin sabit olarak ikileşmesi ve 2-3/6. derecelerde sistolik ejeksiyon üfürümü infant ve çocuklarda ASD'nin karakteristik bulgularıdır. Küçük infantlarda defekt büyük bile olsa tipik dinleme bulgusu yoktur. Geniş sol-sağ şant varlığında, göreceli triküspid kapak darlığı nedeniyle sternumun sol alt kenarında mid-diyastolik rulman duyulabilir¹²⁵.

Elektrokardiyografik inceleme

Genellikle sinüs ritmi bulunur. P dalgaları da genellikle normaldir ancak PR mesafesinde uzama ve olguların yarısında sağ atriyal dilatasyona özgü P dalgasında morfolojik değişiklikler görülür. QRS kompleksi sıklıkla rSr' veya rsR' paterni gösterir ve bu hafif iletim gecikmesini gösterir. Frontal planda QRS aksı +95 ile +135 derece arasındadır^{121,122,125}.

Telekardiyografik inceleme

Belirgin soldan sağa şantlı ASD'lilerde PA topuzda belirginleşme ve pulmoner vaskülaritede artma görülebilir. Sağ atriyal ve ventriküler genişleme ile birlikte kardiyomegali olabilir

Ekokardiyografik inceleme

Defektin görüntülenmesinin yanısıra atriyal situs, atriyoventriküler (AV) ve ventriküloarteriyal bağlantılar, sistemik ve pulmoner venöz dönüş, AV kapaklar ve ek kardiyak defekler ayrıntılı olarak değerlendirilebilir. Şantın yönü, yerleşimi ve büyüklüğü hakkında bilgi edinilir. Sağ taraf volüm yükünü gösteren genişlemiş sağ atrium ve ventrikül ASD varlığını düşündürür. Ostiyum sekundum ve primum defektler özellikle subkostal pencereden transtorasik yöntemle daha iyi değerlendirilir. Sinüs venozus defektleri görüntülemek daha güç olabilir, bu nedenle ek görüntüleme pencereleri gerekebilir. Daha büyük çocuklarda ve adolesanlarda, özellikle fazla kilolu olanlarda transtorasik ekokardiyografik incelemede atriyal septum yeterli görüntülenemeyebilir. Bu vakalarda bir başka seçenek olarak transözofagial ekokardiyografi (TÖE) kullanılabilir^{121,125}.

Kalp kateterizasyonu

Tanı şüpheliyse şant büyüklüğü noninvaziv testlerle güvenilir olarak belirlenemez. Pulmoner damar hastalığı şüphesi varsa kardiyak kateterizasyon defektin varlığını doğrular, şant oranının ve pulmoner basıncın ölçülmesine olanak tanır. Katater sırasında vena cava superior oksijenine göre atriyum oksijeni %10'nun üzerinde artış gösteriyorsa atriyal seviyede soldan sağa şant var demektir¹²⁵.

Tedavi ve prognoz

Atriyal septal defektlerin kendiliğinden kapanma oranı %87 olduğu saptanmıştır. Çocuklarda spontan kapanmanın izlenebilmesi için 2-4 yaşına kadar beklenir. Adolesan ve yetişkinlerde ASD genellikle tanı konulur konulmaz kapatılır. Belirgin soldan sağa şantı olan sekundum ASD'ler çocukluk çağında kapatılmalıdır. Patent foramen ovale veya küçük sekundum ASD'ler genellikle iyi seyirlidir ve kapatılmaları çok tartışmalıdır. Günümüzde birçok merkez transkateter yol ile ASD kapatmayı cerrahi kapatmaya bir alternatif yol olarak tercih etmektedirler^{121,125}.

2.2.3 Atriyoventriküler Septal Defekt

Atriyoventriküler septal defektlerin (AVSD) gelişiminde esas patoloji endokardiyal yastıkçıklar ile diğer septum yapılarının (interatriyal, atriyoventriküler, interventriküler) birleşme kusurudur. KKH içerisindeki sıklığı %3-5'dir. İnsidansı 1000 canlı doğumda 0.19'dur. Sıklıkla eşlik eden diğer KKH ile birlikte görülür. Parsiyel (inkomplet), intermediate ve komplet AVSD olmak üzere üç tipi bulunmaktadır¹²⁶.

Fizyopatoloji ve klinik bulgular

Parsiyel AVSD'de, atriyoventriküler (AV) kapakların yanında atriyal septumun alt kısmında defekt vardır, ventriküller arasında geçiş yoktur. Mitral ve triküspid kapakların septal yaprakçıklarında yarıklar "kleftler" vardır. Sekundum tip ASD'lerde görülen hemodinamik bozukluklara benzer özellikler gösterirler. Pulmoner kan akımının artması ile birlikte RA ve RV genişler¹²⁶.

Intermediate AVSD'de, hem primum ASD, hem VSD vardır. Her iki AV kapağın anuluları ve orifisleri aynıdır ve valvülleri ayıran sadece ince fibröz bir yapı mevcuttur.

Komplet AVSD'de de endokardiyal yastık dokusundan oluşan yapıların hepsi etkilenir. Ostium primum ASD, interventriküler septumdaki inlet VSD, mitral kapak anteriorunda ve triküspit septal yaprakçığındaki kleft (ortak AV kapak) komplet AVSD'yi oluşturur. Komplet AVSD'de atriyal ve ventriküler odacıkların bağlantısı tek bir kapak orifisiyle olur. Hemodinamik değişikliklerde buna bağlı olarak ASD ve VSD'de görülenlerin toplamı gibidir. Hastaların yaklaşık %40'ı Down sendromludur. Ve Down sendromlu çocukların yaklaşık %40'ında doğuştan kalp defekti bulunur ve bu defektlerin %50'si AVSD'dir^{121,122,126}.

AVSD'lerde kalp yetmezliği gelişimi diğer tüm defektlerde olduğu gibi şantın miktarıyla doğrudan bağlıdır. Parsiyel AVSD'lerde hastalar, klinik olarak, genellikle çocukluk çağı boyunca asemptomatiktir. Ancak ağır mitral yetmezlik (MY) veya atriyal septumun hiç olmadığı "common atriyum" durumu, eşlik ediyorsa hayatın erken dönemlerinde kalp yetmezliği gelişebilir. Komplet AVSD'lerde ise çoğunlukla bir yaşından önce yetmezlik bulguları ortaya çıkar^{124,126}.

Fizik Muayene

Atriyovenriküler septal defektli süt çocukları genellikle zayıftır. Sternumun sol alt kenarında sistolik tirill ile birlikte hiperaktif prekordiyum sıktır. Genellikle sternumun sol alt kenarı boyunca 3-4/6. derecede holosistolik üfürüm duyulur. Sık olmasada siyanoz (%15) görülebilir^{121,122,126}.

Elektrokardiyografik inceleme

Hastaların çoğunda normal sinüs ritmi hakimdir. Sıklıkla PR aralığında uzama görülür. QRS aksının sola kayması (-40 ile -150 derece) karakteristiktir. Tüm olgularda sağ dal bloğu veya sağventrikül hipertrofisi bulunur ve çoğu hastada sol ventrikül hipertrofisi görülür¹²².

Telekardiyografik inceleme

Parsiyel AVSD'de, ciddi MY varlığında oluşan sol atriyum ve ventrikül genişlemesi dışında, sekundum ASD'de görülen telekardiyografi bulgular görülür. Komplet AVSD'de ise her zaman kardiyomegali vardır ve dört kalp odacığını da kapsar. Pulmoner vasküler gölgeler artar, ana pulmoner arter topuzu belirgindir^{122,126}.

Ekokardiyografik inceleme

İki boyutlu ve Doppler ekokardiyografik inceleme ile AVSD'deki defektlerin tümü ve defektlerin ciddiyeti (özellikle ASD ve VSD'nin boyutu, atriyovenriküler kapak anatomisi, ventriküllerin boyutları gibi) belirlenebilir¹²¹.

Kalp Kateterizasyonu

Ek kardiyak patoloji varlığında ve pulmoner vasküler obstruktif hastalık düşünüldüğünde kalp kateterizasyonu yapmak gerekebilir^{121,122,126}.

Tedavi ve prognoz

Komplet AVSD'li hastalar doğumdan sonraki ilk 1-2 ayda kalp yetersizliği geliştiğinden erken cerrahinin önemi büyüktür. Parsiyel AVSD'li hastalarda, asemptomatik olanlar 2-4 yaşlarında cerrahi düzeltme ameliyatı yapılabilir. İleri yaşlarda mortalite nedenlerinin başında AV kapak yetmezliği gelmektedir¹²⁶.

2.2.4 Patent Duktus Arteriyozus

Duktus arteriyosus 6. aortik ark çiftinin distal bölümünden gelişir. Pulmoner arter ile inen aorta arasındaki normal fetal yapının devam etmesidir, aortadan sol subklaviyen arter çıkışının yaklaşık 5–10 mm distalindedir. Yaygın olarak sol pulmoner arter ve aort arasında bağlantı sağlarken, sağ pulmoner arter ile aort arasında da olabilir. İzole patent duktus arteriyozus (PDA) 2500 ile 5000 canlı doğumda bir görülür. Doğumsal kalp hastalıklarının %9–12'sini oluşturur, kız/erkek oranı yaklaşık 2:1 dir¹²⁷.

Fizyopatoloji ve klinik bulgular

Doğumdan sonra, yüksek oksijen basıncı ve azalmış prostoglandin seviyeleri duktusun yapısındaki düz kasların kasılmalarına yol açar. Bu durumda duktusun boyu kısalmır, duvarı kalınlaşır ve lümen daralır. Duktusun fonksiyonel kapanması doğumdan sonraki ilk 10–18 saat içinde olmaktadır. Doğumdan sonraki 2–3. haftada, endotelin katlanması ve subintimal nekroz gelişmesi ile fibrozis başlar, skar oluşumu ile de duktusun anatomik kapanması tamamlanır¹²⁷. Üç aydan sonra kapanmamış duktuslar anormal kabul edilir. Aort kanı duktus yolu ile sağ ventrikülden pulmoner artere gelen sistemik venöz kan ile karışarak akciğerlere, oradan da pulmoner venler ile sol atriyum, sol ventrikül ve aortaya geri gelir. Bu da sol atriyum ve sol ventrikülde volüm yüklenmesine yol açar. Patent duktus arteriyozusun hemodinamik özellikleri VSD'ninkine benzer. Duktus küçükse hastalar genellikle asemptomatiktir. Geniş PDA, hastalarda egzersiz dispnesi, tekrarlayan alt solunum yolu hastalıkları, atelektazi, huzursuzluk, kilo artışında azalma ve KKY'ye (takipne ve yetersiz kilo alımıyla birlikte) neden olabilir^{121,122,127}.

Fizik muayene

Hastaların büyük bir kısmı fizik muayene sırasında üfürüm duyulması ile teşhis edilir, ancak kalp ile ilgili şikayetleri yoktur. Prekordiyum hiperaktiftir. PDA'nın tipik bulgusu devamlı veya mekanik (makine sesi) bir üfürümdür. Genellikle 1-4/6.derecedendir ve en iyi sol klavikula altı ve sternumun sol kenarının üstünde duyulur. Şantın büyük olduğu hastalarda apikal diyastolik rulman, geniş nabız basıncıyla birlikte sıçrayıcı periferik nabız (sistolik basıncın artması ve diyastolik basıncın azalmasıyla birlikte) ve KKY bulguları (takipne,

taşikardi ve hepatomegali) tespit edilir. Eğer pulmoner direnç sistemik direnci geçerse sağdan sola şant genişir ve diferansiyel siyanoz ortaya çıkar^{121,122}.

Elektrokardiyografik inceleme

Küçük ve orta genişlikteki PDA'larda EKG normal veya sol ventrikül hipertrofisi görülebilir. Geniş PDA'larda biventriküler hipertrofi ve bazen de sol atriyal genişleme görülür. Pulmoner hipertansiyon geliştiğinde sağ ventrikül hipertrofisi de görülebilir¹²⁷.

Telekardiyografik inceleme

Şant fazla ise sol atriyum ve sol ventrikül büyümesi ile ilgili görüntüler ortaya çıkar. Pulmoner hipertansiyon gelişirse kalp boyutu küçülür, pulmoner arter topuzu ve hiler damarlar belirginleşir¹²⁷.

Ekokardiyografik inceleme

Şantın anatomik olarak gösterilmesi dışında, Doppler ekokardiyografik inceleme ile fonksiyonel bilgiler sağlanır. Ayrıca birlikte bulunabilecek intrakardiyak anomalileri tespit edilebilir.

Kalp kataterizasyonu

Kesin tanı konulamayan atipik vakalarda ve pulmoner vasküler obstrüktif hastalık gelişenlerde kesin teşhis ve pulmoner rezistans hesaplamak için kataterizasyon planlanabilir.

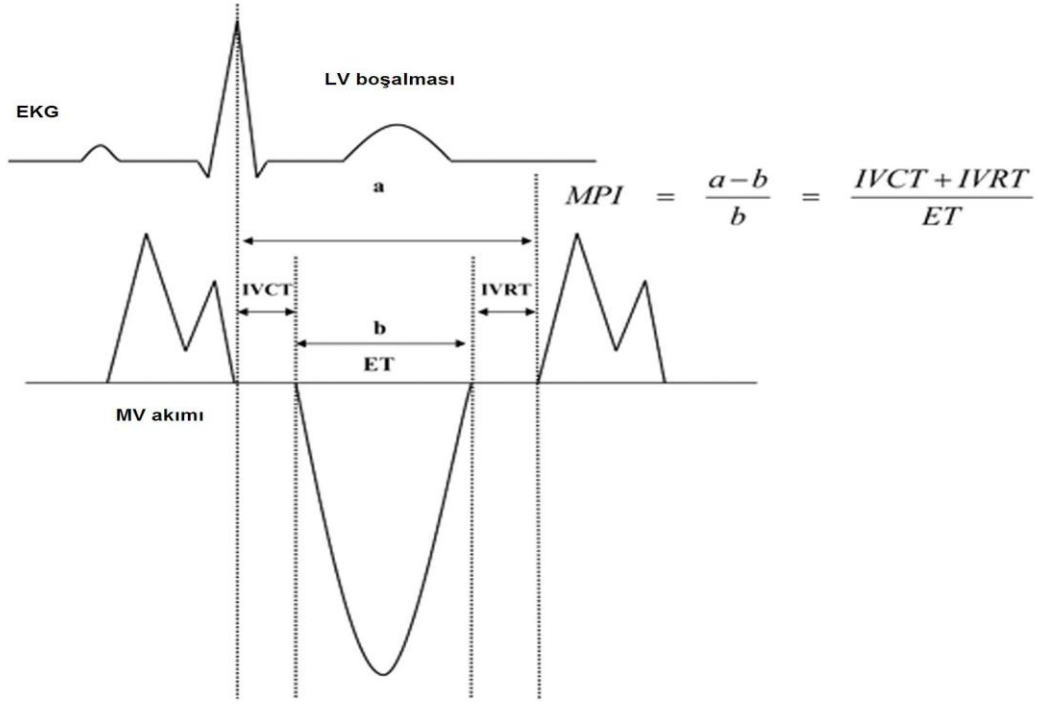
Tedavi ve prognoz

Prematürelerin aksine, genellikle miadında doğmuş yenidoğan bebeklerde ve çocuklarda PDA kendiliğinden kapanmaz. İnfektif endokardit gelişme riski mevcuttur. Nadir olsa da erişkin dönemde PDA anevrizması gelişebilir ve rüptür olasılığı vardır. Miyadında doğan PDA'lı bebeklerde indometazin tedavisi etkili değildir, kullanılmamalıdır. Erken infantil dönemde tıbbi tedaviye cevap alınmaz ise cerrahiye verilmelidirler^{121,122,127}.

2.3 Kalp Fonksiyonlarının Miyokard Performans İndeksi ile Değerlendirilmesi

Kalp yetmezliği birçok sebebe bağlı gelişebilir, ancak miyokard düzeyinde izole diyastolik, izole sistolik veya kombine sistolik ve diyastolik fonksiyon bozukluğu gelişmektedir. Geçmişte, KKY'nin klinik tanısı için sol ventrikül sistolik fonksiyonunun bozulması ve semptomların bulunması gerektiği düşünülürdü. Klasik olarak LV sistolik fonksiyonunu değerlendirmek amacı ile ejeksiyon fazı parametreleri (ejeksiyon fraksiyonu "EF", fraksiyonel kısalma "FS" gibi) ölçülürdü. Ancak bu ölçümler klinik gidiş hakkında önemli bilgiler verse de semptomlar, egzersiz kapasitesi veya miyokard oksijen ihtiyacı ile korele olmadığı gösterildi¹²⁸. Kalp yetmezliğinin değerlendirilmesinde mitral akım hızları (E ve A dalgaları, E/A oranı), pulmoner venöz akım hızı, akım yayılım hızları ve miyokardiyal akım hızları gibi diyastolik fonksiyonları da gösteren yeni parametreler eklendi. Ve böylece sol ventrikül sistolik fonksiyonları normal olan hastalarda da kalp yetmezliği olabileceğinin görülmesi diyastolik kalp yetersizliği tanımının ortaya çıkmasına neden oldu¹²⁹.

Miyokard performans indeksi (MPI) veya Tei indeksi, ilk kez Tei ve arkadaşları tarafından 1995 yılında dilate kardiyomiyopatili hastalara uygulanarak yayınlanmıştır¹³⁰. Bu indeks, kolaylıkla elde edilebildiğinden ve ön-ardük, kalp hızı ve kan basıncı değişikliklerinden etkilenmediğinden klinik uygulamada kullanımı oldukça kolaydır^{130,131}. Bu yüzden Tei ve arkadaşlarının önerdiği MPI sol ve sağ ventrikülün fonksiyonlarını ölçmek için bir metod olarak klinik kullanıma girmiştir.



Şekil 2. Pulsed Doppler ekokardiyografi ile MPI ölçümü

IVCT: İzovolemik kontraksiyon zamanı, IVRT: İzovolemik relaksasyon zamanı, ET: Ejeksiyon zamanı

Miyokard performans indeksi (MPI)= $a-b/b$ formülü ile hesaplanır¹³² (Şekil 3). Bu formüldeki (a) sol ve sağ ventrikül için mitral ve triküspid akımının bitişi ve başlangıcı arasındaki mesafenin ölçülmesi ile (b) ise sol ve sağ ventrikül için aort ve pulmoner arter ejeksiyon zamanının (ET) ölçülmesi ile elde edilir (Şekil 2).

İzovolemik relaksasyon zamanı (IVRT), ventrikül ejeksiyonunun bitiminden ventriküler doluşun başlamasına kadar geçen süredir. İzovolemik kontraksiyon zamanı (IVCT), ventrikül doluşun bitiminden ventrikül ejeksiyonunun başlamasına kadar geçen süredir. Ventrikül fonksiyonunu değerlendirmeye yarayan MPI izovolemik zaman aralıklarının toplamının ejeksiyon zamanına oranıdır¹³²:

$$MPI = (IVCT + IVRT) / ET$$

MPI kalp hızı ve kan basıncından etkilenmediği gibi, her iki ventriküle de uygulanabilmesi, hem sistolik hem de diyastolik fonksiyonları gösterebilmesi ve invaziv çalışmalarla da korele olması avantajlı olduğu noktalardır^{133,134}.

2.4 Doku Doppler Ekokardiyografi

Klasik Doppler incelemelerinde, kan akım hızının ölçülmesi amaçlandığından dokulardan yansıyan sinyallerin değil, kan akımından yansıyan sinyaller kaydedilir. Doku doppler ekokardiyografik (DDE) görüntüleme tekniğinde ise, esas olarak hareket eden dokudan gelen bilgilerin kodlanması sağlanır. Konvansiyonel pulsed Doppler'in modifiye şeklidir ve miyokardiyal hızları analiz ederek kardiyak fonksiyonların araştırılmasını sağlar¹³⁵. İlk kez 1989 yılında Isaz ve arkadaşları tarafından tanımlanan DDE, 1992 yılında McDicken ve arkadaşları tarafından klinik kullanıma koyulmuştur¹³⁶. Bu teknikle miyokard hareketlerinin global veya bölgesel olarak, hem kalitatif, hem de kantitatif olarak değerlendirmek mümkün hale gelmiştir. Doku Doppler görüntülemesi ile miyokard segmentlerinin incelenmesi ventrikülün bölgesel fonksiyonları hakkında bilgi verirken, mitral ve triküspit anulus hızlarının ölçümü ventrikülün global fonksiyonu hakkında bilgi verir^{135,136}.

Uzun eksen boyunca olan hareketlerin değerlendirilmesi ise apikal dört boşluk görüntüsünden yapılır. Apikal pencerede kalbin uzun eksen boyunca olan hareketleri doppler dalgalarına paraleldir. Apikal dört boşluk görüntülemesinde, tüm sol ventrikül duvarlarının, mitral ve triküspit anülüsün uzun eksen boyunca olan hareketleri değerlendirilebilir. Bu değerlendirmeler bazal ve orta segmentlerde yapılabilir^{136,137}.

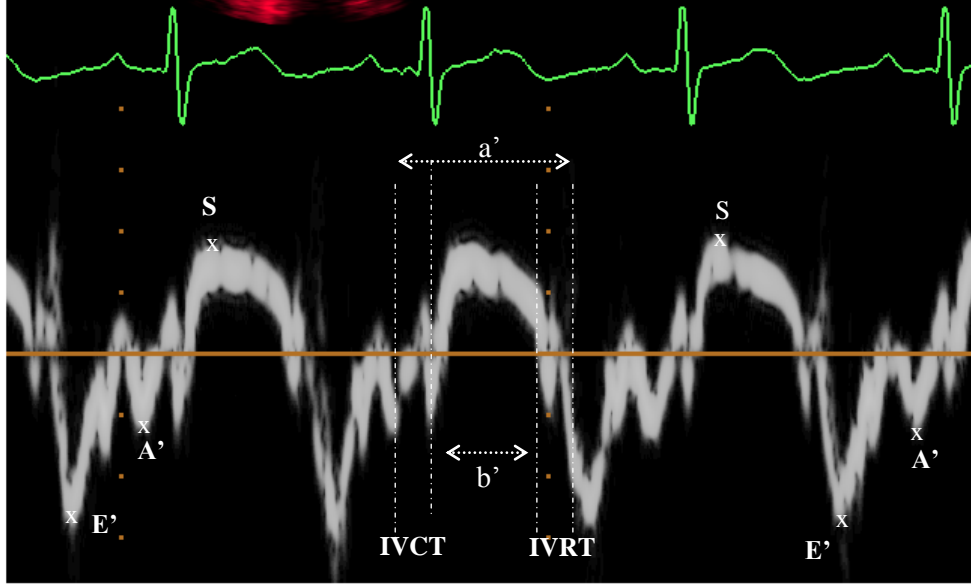
Tipik bir spektral görüntüde sistol sırasında sol ventrikülün merkezine yönelen bir sinyal (S: sistolik miyokardiyal hız) ve diyastol sırasında merkezden uzaklaşan iki farklı sinyal (E': erken diyastolik miyokardiyal hız, A': geç diyastolik miyokardiyal hız) gözlenir. Bunların dışında, izovolemik kontraksiyon zamanı (IVCT), A' dalgasının bitimi ile S dalgasının başlangıcı arasındaki mesafenin, izovolemik relaksasyon zamanı (IVRT), S dalgasının sonu ile E' dalgasının başlangıcı arasındaki mesafenin süre olarak ölçümüdür¹³⁸

2.4.1 DDE ile miyokard performans indeksi hesaplanması

Doku Doppler yöntemi ile ölçülen miyokard performans indeksi, pulsed Doppler ile elde edilen miyokard performans indeksi sonuçlarına genellikle uygunluk göstermektedir. Doku Doppler yöntemi ile miyokard performans indeksi ölçmenin pulsed Doppler yöntemine göre avantajı doku Doppler yönteminde kontraksiyon ve relaksasyonun aynı kardiyak siklusta ölçülebilmesidir.

Miyokard performans indeksi= $a' - b' / b'$ formülü ile hesaplanabilir

Formüldeki a' DDE ile ölçülen A' dalgasının bitişi ile E' dalgasının başlangıcı arasındaki süre, b' ise S dalgasının başı ile bitişi arasındaki süredir¹³⁹(Resim 3).



Resim 3. Doku Doppler ekokardiyografi ile elde edilen sinyallerin tanımlanması

2.4.2 DDE'nin klinik kullanım alanları

Doku Doppler ekokardiyografi, miyokardın diyastolik performansı hakkında ön yükten bağımsız olarak direkt bilgi verir. Diyastolik zaman aralıklarının ölçümü ve farklı inceleme konumlarından elde edilen hız değerlerinin yorumlanması diyastolik fonksiyonların bölgesel ve global olarak değerlendirilmesinde yarar sağlar. DDE ile hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı, aort darlığı, hipertrofik kardiyomiyopati ve miyokardial tutulum gösteren çeşitli hastalıklarda meydana gelen diyastolik fonksiyon bozukluğu tespit edilmektedir¹⁴⁰. Ayrıca koroner arter hastalığında sistolik fonksiyonlar ve transmitral akım paterni bozulmadan önce DDE ile iskemik segmentlerde E' ve E'/A' nin küçüldüğü, bölgesel IVRT'nin uzadığı gösterilmiştir^{140,141}. Diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesinde E' dalgası miyokardiyal gevşemenin güvenilir bir göstergesidir. Ancak E' dalgasının tek başına değerlendirilmesinden ziyade, E'/A' oranına bakılması daha doğrudur. Sağlıklı genç bireylerde E'/A' oranı daima 1'den büyüktür. Yaşlanma ile birlikte E' ve E'/A' oranının küçüldüğü, bölgesel IVRT'nin uzadığı gösterilmiştir¹⁴¹.

Miyokardiyal segmentlerden elde edilen S değerleri segmenter sistolik fonksiyonların değerlendirilmesinde kullanılan bir parametredir. DDE ile iskemik kalp hastalığındaki infarkt alanlarında S dalga hızı düşük bulunmuştur¹⁴². Yine dilate kardiyomyopati, hipertrofik kardiyomyopati, kapak hastalığı ve hipertansif kalp hastalığı bulunan hastalarda da S dalgasının değerleri düşük bulunmuştur¹⁴³.

Restriktif kardiyomyopati ile konstriktif perikarditin ayırıcı tanısında da, DDE kullanılabilir. Restriktif kardiyomyopatide diyastolik fonksiyon bozukluğu miyokardiyal gevşeme bozukluğuna bağlı olduğu için E' küçülmüş, E'/A' oranı 1'in altına inmiştir. Konstriktif perikarditte ise E' normal, hatta artmış olarak bulunur¹⁴⁴.

Doku Doppler'den elde edilen MPI ölçümlerinin, geleneksel MPI ölçümlerine göre avantajı kalbin birçok segmentinden farklı değerler elde edilebilmesidir. Mitral ve triküspit kapak çevresi, sol ve sağ ventrikül serbest duvarları ve interventriküler septumun her iki ventriküle bakan bölgeleri ölçüm yapılan başlıca bölgelerdir. Bu bölgelerden yapılan ölçümler ile kalbin farklı segmentlerinin ve aynı zamanda global fonksiyonunun değerlendirilebilmesi mümkün olmaktadır. Klasik Doppler ile MPI, farklı açılardan, farklı siklularda yapılan ölçümlerle yapılmaktadır. Özellikle küçük çocuklarda kalp hızının yüksek ve anlık değişkenliğinin fazla olması MPI hesaplanmasını olumsuz yönde etkilemektedir. DDE'de ise probun yeri değişmeden yapılan tek bir kardiyak siklus ölçümüyle MPI hesaplanabilmektedir.

MPI, çok sayıda çalışmada bir parametre olarak kullanılmış olmasına rağmen sağlıklı çocuklarda hangi aralıkta olması gerektiği net değildir. Literatürde normal MPI aralığını inceleyen çok az sayıda çalışma mevcuttur. Cui ve ark, 2006 yılında yayınladıkları çalışmalarında 289 sağlıklı çocukta farklı tekniklerle (pulsed Doppler, doku Doppler ve M-Mode tekniği) sol ventrikül MPI değeri hesaplanmış ve mevcut diğer çalışmalarla birlikte değerlendirmişlerdir. Sonuç olarak sağlıklı çocuklarda sol ventrikül MPI değerinin yaş ve vücut yüzey alanından belirgin olarak etkilenmediğini saptamışlardır. Ayrıca aynı makalede sol ventrikül MPI için normalin üst sınırını doku Doppler ve pulsed Doppler için 0,50 olarak kabul edilebileceğini belirtmişlerdir¹⁴⁵.

Günümüzde yapılan birçok çalışma sonucunda doku Doppler'in, sol ventrikül bozukluklarının yanı sıra sağ ventrikül sistolik ve diyastolik yetmezliklerinde, ritm bozukluklarında ve diyabet, kronik böbrek yetmezliği gibi kronik hastalıkların kardiyak tutulumlarının erken tespitinde kullanılabileceği gösterilmiştir^{143,146,147}.

Doku Doppler'in birçok üstün özelliğinin yanında bazı kısıtlamaları da vardır. Bunlardan en önemlileri, farklı segmentlerden eş zamanlı kayıt alınamaması, kalbin rotasyonunun veya prob açısının sonuçları değiştirebilmesi ve hedef segmentin hareketinin komşu miyokardiyal segmentin hareketinden etkilenebiliyor olmasıdır. Bu kısıtlamalara rağmen DDE ile ilgili çok sayıda çalışmalar yapılmakta ve kullanım alanı gün geçtikçe genişlemektedir^{142,144,148}.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi (DEÜTF) Etik Kurulu tarafından onaylandıktan sonra Ocak 2010- Mart 2011 tarihleri arasında, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Kardiyoloji kliniğinde gerçekleştirildi. Hasta aileleri, çalışma hakkında bilgilendirilerek aydınlatılmış onamları alındı. Çalışma için gerekli finansal destek, Dokuz Eylül Üniversitesi Rektörlüğü Bilimsel Araştırma Fonu tarafından sağlandı.

3.1 Çalışma grupları

Çalışmamız, hasta ve kontrol grubu olmak üzere iki popülasyonda, prospektif kesitsel bir araştırma olarak planlandı. Hasta ve kontrol grupları, DEÜTF Çocuk Kardiyoloji polikliniğine çalışmanın yürütüldüğü zaman aralığında başvuran hastalardan oluşturuldu. Hasta grubuna aşağıdaki kriterleri karşılayan 1 ay – 13 yaş arası 45 çocuk alındı. Aşağıdaki kriterleri sağlamayan hastalar çalışmaya alınmadı:

- 1) Soldan sağa şanlı doğumsal kalp hastalığının varlığı (ASD, VSD, ASD+VSD, PDA)
- 2) Beraberinde başka doğumsal kalp defekti, romatizmal kapak bozuklukları veya miyokardit gibi herhangi bir ek kardiyak hastalık öyküsünün bulunmaması (1. derece triküspit kapak yetmezliği, hafif pulmoner kapak yetmezliği, mitral valv prolapsusu dışlama kriteri olarak kabul edilmedi)
- 3) Tetkikler sırasında akut ya da kronik herhangi bir sistemik hastalığın (enfeksiyonlar dahil) olmaması
- 4) Herhangi bir nedenden operasyon geçirmemiş olunması.

Hasta grubu da kendi içinde defektlerine göre ASD, VSD, ASD+VSD ve PDA olmak üzere dört alt gruba bölündü.

Kontrol grubuna da kardiyak üfürüm nedeniyle çocuk kardiyolojisi polikliniğine başvuran ve tetkiklerinde herhangi bir hastalık bulgusuna rastlanılmayan, çalışma grubu ile benzer yaş ve cinsiyetlerdeki sağlıklı 23 çocuk alındı.

Araştırma katılan tüm çocukların rutin fizik muayenesi, telekardiyografi, EKG ve ekokardiyografik incelemeleri yapıp, BNP ve kardiyotrofin-1 (CT-1) düzeyi ölçümü için kan örnekleri alındı.

3.2 Standart ekokardiyografik inceleme

Görüntüler hastalar sırtüstü veya hafif sol yana yatar pozisyonda Philips IE 33 marka ekokardiyografi cihazı ile S 1-5 standart sektör prob kullanılarak elde edildi. Tüm hastalara standart ekokardiyografik değerlendirme (2-D ‘iki boyutlu’, pulsed Doppler, renkli akım Doppler ve M-Mode ekokardiyografi) yapıldı. Ekokardiyografik incelemeler American Society of Echocardiography’ nin önerdiği standart görüntüleme teknikleri kullanılarak gerçekleştirildi¹⁴⁹.

İki boyutlu ekokardiyografi ile apikal dört boşluk pozisyonunda boşluk genişlikleri değerlendirildi. M-Mode ölçümleri kursor sol ventrikülde mitral kapak ucundaki seviyede yapıldı. İnterventriküler septum ve sol ventrikül arka duvarın diyastol ve sistol sonu kalınlıkları (IVSd-IVSs) (LVPWd-LVPWs), sol ventrikül kavitesinin diyastol ve sistol sonu ölçümleri (LVDd-LVDs) parasternal uzun ekseninde yapıldı. Elde edilen veriler ile sol ventrikül kitlesi (LVK), ejeksiyon fraksiyonu (EF) ve sistolik kasılmada sol ventrikül boşluğundaki boyut değişikliğinin yüzdesini gösteren kısalma fraksiyonu (FS) hesaplandı^{150,151}. Ayrıca aşağıda belirtilen formüllere göre, sol ventrikül ağırlığı boya göre düzeltilerek sol ventrikül kitle indeksi (LVKİ), ve sol ventrikül rölatif duvar kalınlığı (RDK) hesaplandı¹⁵²:

$$LVK = (0.8 \times (1.04 \times ((LVDd + IVSd + LVPWd)^3 - (LVDd)^3)) + 0.6$$

$$LVK \text{ indeksi} = LVK \text{ (gram)} / \text{boy}^{2.7} \text{ (metre)}$$

$$\%EF = [(LVDd^2 - LVDs^2) / LVDd^2] \times 100$$

$$\%FS = [(LVDd - LVDs) / LVDd] \times 100$$

$$RDK = 2 \times (LVPWd / LVDd)$$

Renkli Doppler ekokardiyografi ile apikal dört boşluk ve parasternal uzun eksen ve kısa eksen pozisyonlarında VSD ve PDA incelemeleri yapıldı. ASD için subkostal pencerede görüntüler alındı. Defekt tesbit edilen vakalarda iki boyutlu ve renkli Doppler görüntülerde defekt ve PDA genişlikleri ölçüldü. VSD çapı, en geniş çapın elde edildiği kesitte ölçüldü. Standart pulsed Doppler akım ölçümleri ile hasta grubunda Qp/Qs değerleri hesaplandı. Akımın mümkün olan en yüksek seviyede alınması için görüntüleme ayarlandı. ASD grubundaki hastalardan Qp/Qs oranı 1,5'in üstünde olanlar geniş ASD'li olarak gruplandırıldı. VSD grubundaki hastalar da Saylam ve ark.'nın yaptığı, VSD çapının vücut yüzey alanına (m²) göre düzeltilmiş değerleri dikkate alınarak, küçük-orta-geniş olarak sınıflandırıldı¹⁵³ (Tablo 4).

Tablo 4. VSD'lerin çaplarının vücut yüzey alanına göre düzeltilerek yaş gruplarına göre sınıflandırılması (Saylam 1995)

Yaş	Küçük (mm/m ²)	Orta (mm/m ²)	Geniş (mm/m ²)
0-3 ay	<10	11 – 19	>20
3-12 ay	<10	11 – 15	>16
1-6 yaş	<9	10 – 15	>16
>6 yaş	<5	5,5 – 8,5	>9

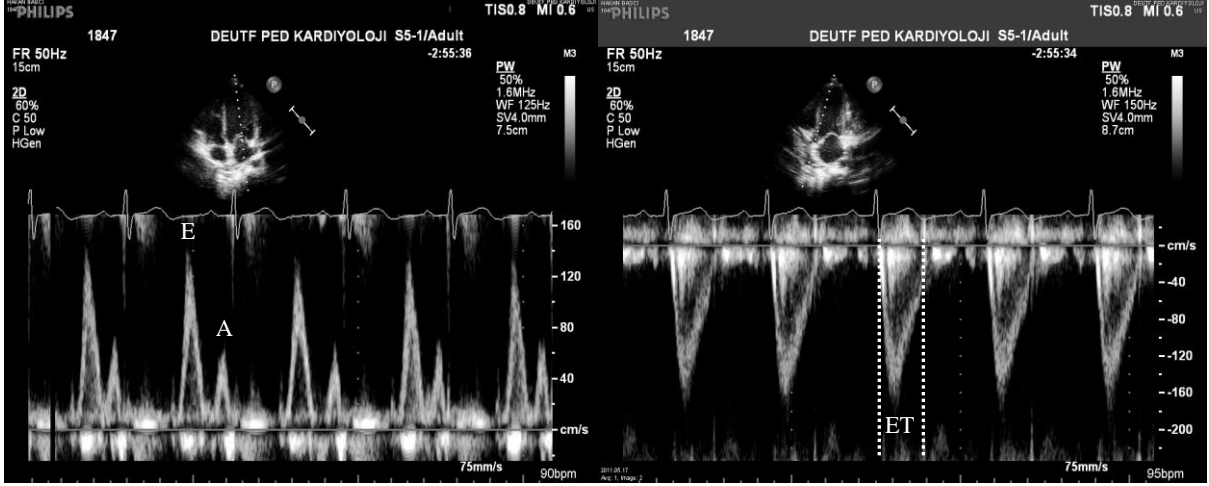
Diyastolik mitral kapak akımı ile ilgili ölçümler apikal dört boşluk penceresinden alındı. Mitral kapak yaprakçıklarının uç kısımlarına pulse wave (PW) kursor konularak;

Mitral kapak E dalgası: Hızlı ventriküler doluş

Mitral kapak A dalgası: Atriyal kontraksiyon ile oluşan ventriküler doluş

Ayrıca, apikal 5-boşluk pozisyonunda elde edilen aort akımı velositesinden LV için ventrikül ejeksiyon zamanı (ET) hesaplandı.

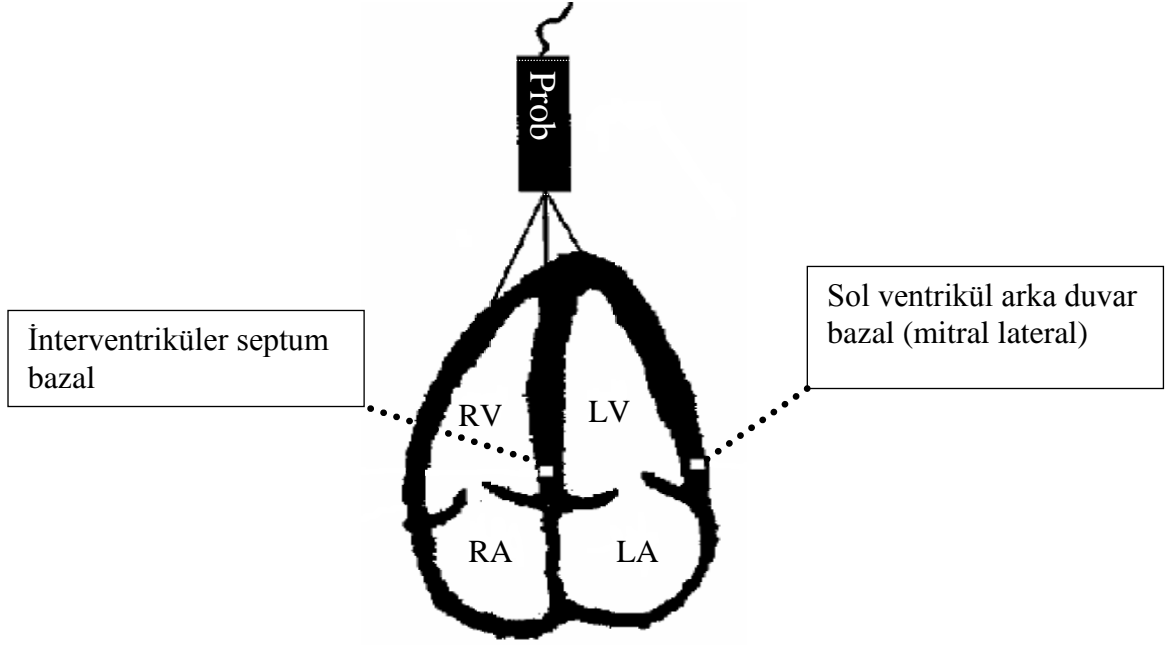
Tüm hastalarda ekokardiyografik inceleme EKG kaydı ile eş zamanlı yapılarak, genel bilgilerde bahsedilen formüller (Şekil 2) ile IVCT+IVRT ve Doppler MPİ hesaplamaları yapıldı (Resim 4).



Resim 4. Doppler ekokardiyografi ile belirlenen normal mitral akım hızının dalga şekli (E: Mitral Edalgası, A: Mitral A dalgası, ET: Ejeksiyon zamanı)

3.3 Doku Doppler ekokardiyografik inceleme

Standart ekokardiyografik çalışmadan sonra aynı cihazın doku Doppler fonksiyonu aktive edilerek yapıldı. Doku Doppler ekokardiyografik ölçümler apikal dört boşluk görüntüsünden elde edildi. Sol ventrikül arka duvarı, ve interventriküler septum miyokardiyal segmente kursor yerleştirildi. Her birinin bazal segmentleri düzeyinde pulsed wave doku Doppler yerleştirilerek miyokardiyal doku hızları kaydedildi (Şekil 3).



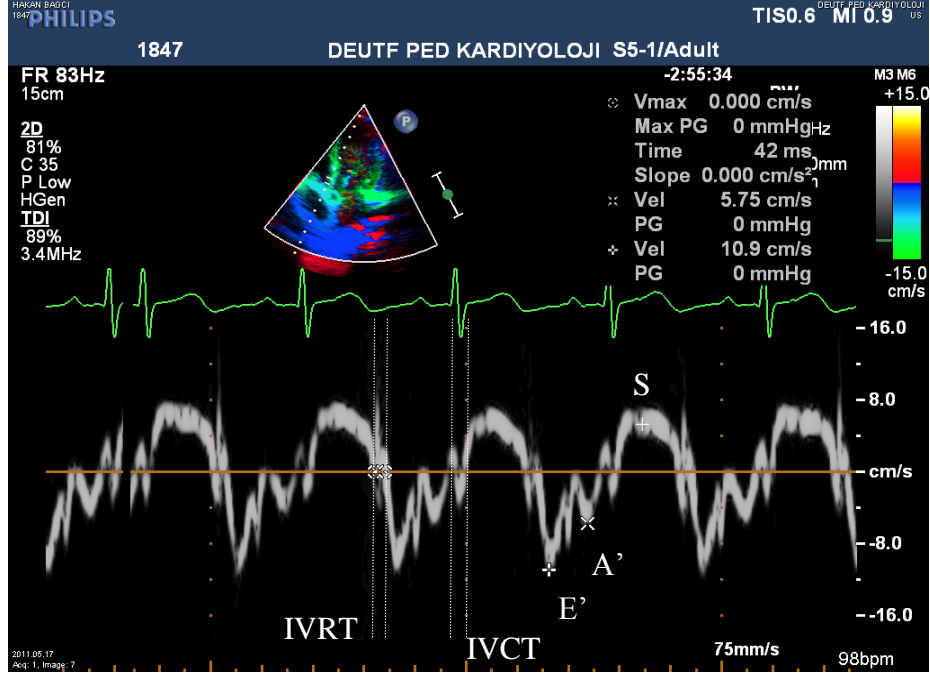
Şekil 3. Doku Doppler ekokardiyografide myokardiyal hızların kaydedildiği segmentlerin şematik görünümü.

RA: Sağ atriyum, RV: Sağ ventrikül, LA: Sol atriyum, LV: Sol ventrikül, (Dolunay G, 2008)

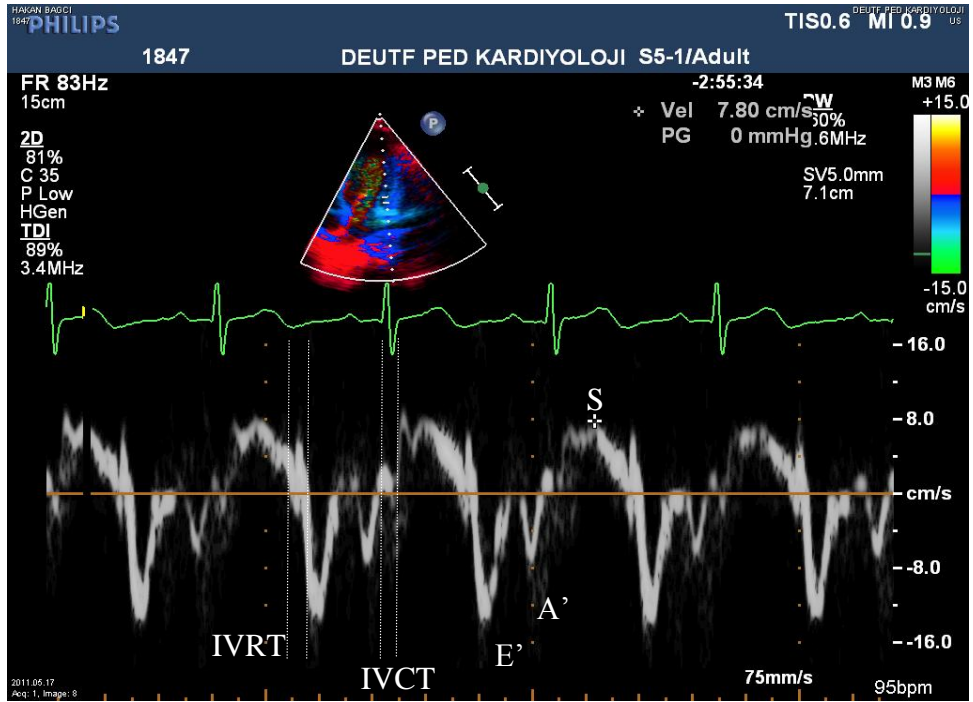
Sinyal kalitesini yükseltmek için Doppler ışınları miyokard duvar segmentine mümkün olduğunca paralel hale getirilerek, Doppler ışınları ile ventrikülün longitudinal hareketi arasındaki açı mümkün olduğunca küçük tutulmaya çalışıldı. Kayıtlar sırasında Doppler ışınının endokard veya epikarda değil miyokard üzerine yerleştirilmesine dikkat edildi. Her olguda tüm pozisyonlar için 3 kalp atımında arka arkaya ölçümler yapılarak ortalamaları alındı.

Tüm pozisyonlarda ölçülen değerler (Resim 5 ve 6);

- 1) Ventriküler sistol (S)
- 2) Erken diyastol (E')
- 3) Atriyal sistol veya geç diyastol (A')
- 4) E'/A' oranı
- 5) İzovolümetrik kasılma zamanı (IVCT): A' dalgasının bitiminden S dalgasının başlangıcına kadar geçen süre)
- 6) İzovolümetrik gevşeme zamanı (IVRT): S dalgasının bitiminden E' dalgasının başlangıcı arasındaki süre
- 7) Miyokard performans indeksi (Tei İndeksi)



Resim 5. Doku Doppler ekokardiyografi ile interventriküler septum bazalden elde edilen miyokardiyal hız örneği (S: Sistolik dalga, E': Erken diyastolik dalga, A': Geç diyastolik dalga, IVRT: İzovolemik relaksasyon zamanı, IVCT: İzovolemik kontraksiyon zamanı)



Resim 6. Doku Doppler ekokardiyografi ile sol ventrikül bazalden elde edilen miyokardiyal hız örneği

3.4 Plazma BNP ve CT-1 düzeyi ölçümleri

Hasta ve kontrol gruplarından 2cc, EDTA'lı tüpe kan örnekleri alındı. Bekletilmeden +4 C⁰ 'de 4000 devirde 10 dk santrifüj edilip, plazmaları ayrıldı. Ayrılan plazma örnekleri çalışılma zamanına kadar -80 C⁰'de saklandı.

BNP düzeyleri Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Merkez Laboratuvarı'nda Architect i2000 (Abbott, ABD) cihazında kemilüminisans yöntemiyle çalışıldı. CT-1 düzeyleri USCN firmasının E90810Hu katalog numaralı kitleri kullanılarak, ELISA yöntemiyle Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı'nda çalışıldı. CT-1 ölçümlerinde örnekler ikişer defa analiz edilerek kit içi ve kitler arasında farklılık <%10 ölçüldü.

3.5 İstatiksel Analiz

İstatiksel analiz için SPSS sürüm 15.0 (Windows için bilgisayar paket programı) kullanıldı. Değişken değerler ortalama \pm SE (standart hata) şeklinde gösterildi. Ortanca değerler dikkate alındı. Normal dağılıma uymayan parametrelerde Mann-Whitney U testi kullanıldı. Normal dağılıma uymayan çoklu grupların karşılaştırılmasında da Kruskal Wallis testi kullanılarak anlamlılık değerleri Bonferroni düzeltmesi yapılarak değerlendirildi. Parametrelerin birbiriyle ilişkisi için Spearman korelasyon analizi kullanıldı ve p<0.05 anlamlı olarak kabul edildi. Korelasyon analizleri için CT-1 ve BNP düzeyleri logaritmik transformasyonla normalize edildi. Sonuçlar tablo ve grafikler yardımıyla gösterildi.

4. BULGULAR

OLGULARIN GENEL ÖZELLİKLERİ

Çalışmamızda, ASD tanılı 19 hasta, VSD tanılı 17 hasta, PDA'lı 3 hasta ve ASD+VSD'li 6 hasta olmak üzere toplam 45 hasta değerlendirilirken, kontrol grubunu üfürüm nedeniyle polikliniğimize başvuran yapılan tetkiklerinde herhangi bir kalp hastalığı saptanmayan sağlıklı 23 çocuk oluşturdu. ASD tanılı 5 hastanın defekti küçük, 14 hastanın defekti geniş görüldü. VSD tanılı hastalar da daha önce belirtildiği şekilde (defekt çapı/vücut yüzey alanı) sınıflandırıldığında 9 hastanın küçük VSD'li, 4 hastanın orta VSD'li ve 4 hastanın da geniş VSD'li olduğu görüldü (Tablo 5). Hasta grubunun yaş ortanca değeri 7,75 ay olup, cinsiyet dağılımına bakıldığında %59,2'sini kız, % 40,8'ini erkekler oluşturmaktaydı. Kontrol grubundaki sağlıklı çocukların cinsiyet dağılımına bakıldığında da %52,2'sini kız ve %47,8'ini erkek çocukların oluşturduğu ve bu gruptaki çocukların yaş ortanca değerinin 19 ay olduğu görüldü. Hasta grubunun vücut ağırlığı ortanca değeri 7,65 kg, kontrol grubunun da 11 kg'dı. İki grubun genel özellikleri Tablo 6'da özetlenmiş olup gruplar arasında yaş, cinsiyet ve kilo açısından anlamlı bir fark saptanmadı, ($p>0,05$). Hasta alt grupları incelendiğinde sadece ASD+VSD'li hastaların yaş, vücut ağırlığı ve boylarının kontrol grubuna göre düşük olduğu görüldü (sırasıyla ortanca değerler; 3 ay, 4300 gr, 53,5 cm ve $p<0,05$). Hastaların cinsiyet, yaş, vücut ağırlığı ve tanıları da Tablo 7'de gösterilmektedir.

Tablo 5. Hasta ve kontrol gruplarının dağılımı

	Kontrol Grubu	Hasta Grubu						
		ASD		VSD			ASD+VSD	PDA
		Küçük	Geniş	Küçük	Orta	Geniş		
Sayı	23	5	14	9	4	4	6	3

Tablo 6. Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri*

	Yaş (ay)	Kilo (kg)	Boy (cm)	Cinsiyet
Hasta grubu (n=45)	En küçük: 1,5 En büyük: 140 Ortanca: 7,75	En küçük: 3 En büyük: 39 Ortanca: 7,65	En kısa: 51 En uzun: 136 Ortanca: 68	Erkek: 20 (%40,8) Kız: 29 (59,2)
Kontrol grubu (n=23)	En küçük: 1,5 En büyük: 100 Ortanca: 19	En küçük: 3,4 En büyük: 38 Ortanca: 11	En kısa: 52 En uzun: 130 Ortanca: 79	Erkek: 11 (%47,8) Kız: 12 (%52,2)

*Hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı fark saptanmadı, (p>0,05).

Tablo 7. Hasta grubunun demografik ve klinik özellikleri

No	C	Y(ay)	VA(kg)	Tanı	Qp/Qs	No	C	Y(ay)	VA(kg)	Tanı	Qp/Qs
1	K	1,5	3,60	ASD+VSD	4,32	24	K	2	5,5	ASD+VSD	2,0
2	E	5	6,50	ASD	1,6	25	K	18	9,20	VSD	1,7
3	K	15	10,25	ASD	1,3	26	E	3,5	5,0	ASD+VSD	6,4
4	K	7,5	7,10	ASD	2,1	27	E	3,5	7,2	ASD	1,7
5	K	30	14,50	ASD	2,1	28	E	34	16,3	VSD	1,2
6	K	60	30	ASD	2,6	29	E	4	6,3	ASD	1,2
7	E	48	16	ASD	2,0	30	E	15	10	ASD	2,2
8	K	11	8,5	VSD	1,9	31	K	140	39	ASD	1,4
9	E	2	5,1	VSD	2,0	32	K	12	7,3	PDA	2,6
10	K	5	7,2	ASD	2,2	33	K	60	19	ASD	1,8
11	E	9,5	9,0	ASD	1,2	34	K	5	5,7	ASD + VSD	2,2
12	E	2	5,5	VSD	1,8	35	K	30	12	VSD	2,0
13	K	3	4,5	ASD+VSD	2,1	36	E	1,5	4,5	VSD	2,2
14	K	7,5	7,5	VSD	2,1	37	E	3	4,2	VSD	3,5
15	K	3	3,5	ASD+VSD	4,3	38	K	4	4,4	VSD	3,6
16	K	24	12,9	ASD	2,4	39	E	40	16	VSD	1,7
17	K	36	16,5	ASD	2,2	40	K	30	12	VSD	2,5
18	E	7,5	6,5	ASD	4,0	41	K	8	6,7	PDA	2,1
19	K	6	6,5	ASD	2,2	42	K	120	21,5	VSD	1,4
20	E	6	7,5	VSD	1,4	43	K	80	23	VSD	1,3
21	E	3	7,8	PDA	1,3	44	K	8	8,2	VSD	1,3
22	K	1,5	5,0	ASD	1,2	45	K	2,5	3,3	ASD	2,7
23	E	5	8,0	VSD	2,2						

C: Cinsiyet, E: Erkek, K: Kız, Y: Yaş, VA: Vücut ağırlığı, Qp/Qs: Pulmoner kan akımı/ sistemik kan akımı oranı, ASD: Atriyal septal defekt, VSD: Ventriküler septal defekt, PDA: Patent duktus arteriyozus

EKOKARDİYOĞRAFI BULGULARI

M Mode ekokardiyografi bulguları

M-Mode ekokardiyografi ile yapılan değerlendirmede; kontrol grubu ile hasta grubu arasında standart M-Mode ölçümleri açısından istatistiksel farklılık bulunmadı ($p>0,05$). Ancak sol ventrikül kitle indeksi (LVKİ) değerleri incelendiğinde, gruplar arasında anlamlı farklar tespit edildi. LVKİ, hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti ($67,34 \pm 4,30$ ve $49,65 \pm 3,26$ $\text{gr/m}^{2,7}$, $p<0,05$). Hasta alt grupları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında VSD grubunun, kontrol ve ASD grubuna göre LVKİ'nin yüksek olduğu görüldü ($p<0,05$). Ek olarak, ASD+VSD grubunun da kontrol ve ASD grubuna göre anlamlı derecede yüksek LVKİ'ne sahip oldukları görüldü ($p<0,01$). ASD ve PDA grubunun LVKİ değerleri ise kontrol grubuna göre istatistiksel olarak farklı bulunmadı ($p>0,05$). Tablo 8'de tüm M-Mode ekokardiyografi bulguları gösterilmektedir.

Tablo 8. M-Mode ekokardiyografi bulguları

	Kontrol Grubu	Hasta Grubu	ASD	VSD	ASD+VSD	PDA
LVDd	2,60 ±0,10	2,70 ±0,07	2,73 ±0,12	2,82 ±0,11	2,35 ±0,1	2,63 ±0,35
LVDs	1,55 ±0,06	1,62 ±0,04	1,59 ±0,07	1,72 ±0,08	1,45 ±0,07	1,56 ±0,24
IVSd	0,55 ±0,01	0,53 ±0,01	0,56 ±0,02	0,52 ±0,02	0,50 ±0,03	0,46 ±0,08
IVSs	0,75 ±0,02	0,75 ±0,01	0,80 ±0,02	0,75 ±0,02	0,65 ±0,02	0,73 ±0,12
LVPWd	0,50 ±0,02	0,51 ±0,01	0,54 ±0,02	0,51 ±0,01	0,43 ±0,02	0,53 ±0,06
LVPWs	0,77 ±0,02	0,74 ±0,02	0,76 ±0,04	0,76 ±0,03	0,61 ±0,03	0,70 ±0,11
EF	72,61 ±1,09	72,90 ±0,72	74,05 ±1,17	72,42 ±1,08	71,71 ±2,03	69,50 ±4,48
FS	39,96 ±0,87	40,29 ±0,68	41,19 ±1,01	40,11 ±1,07	39,00 ±1,97	37,00 ±4,66
LVK	28,4 ±2,85	29,52 ±1,89	30,13 ±3,27	31,41 ±2,84	21,05 ±2,21	30,70 ±9,77
RDK	0,41 ±0,01	0,40 ±0,01	0,41 ±0,01	0,38 ±0,01	0,42 ±0,03	0,32 ±0,07
LVKİ	49,65 ±3,26	67,34 ±4,30*	58,39 ±6,85	65,91 ±5,38*	103,84±10,88**	75,18 ±14,84

LVDd: Sol ventrikül kavitesi diyastol sonu çapı (cm), LVDs: Sol ventrikül kavitesi sistol sonu çapı (cm), IVSd: İnterventriküler septum diyastol kalınlığı (cm), IVSs: İnterventriküler septum sistol kalınlığı (cm), LVPWd: Sol ventrikül arka duvarının diyastol sonu kalınlığı (cm), LVPWs: Sol ventrikül arka duvarının sistol sonu kalınlığı (cm), EF: Ejeksiyon fraksiyonu (%), FS: Fraksiyone kısalma (%), LVK: Sol ventrikül kitlesi (gr), RDK: Rölatif duvar kalınlığı, LVKİ: Sol ventrikül kitle indeksi (gr/m^{2,7}).

(*)p<0,05 (Kontrol grubu ile yapılan karşılaştırmada)

(**)p<0,01 (Kontrol grubu ile yapılan karşılaştırmada)

Doppler ekokardiyografi bulguları

Doppler ekokardiyografi ile yapılan değerlendirmede; hasta ve kontrol grubunda mitral E ve A dalgası boyutlarında anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). Ancak hasta alt grupları incelendiğinde, ASD+VSD'li hastaların mitral E ve A dalgalarının kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olduğu görüldü (p<0,05 ve p<0,01). Hasta grubunda mitral E/A oranı kontrol

grubuna göre düşük saptandı ($p<0,05$). Ancak, hasta alt grupları incelendiğinde kontrollere göre sadece ASD+VSD grubunda E/A oranında anlamlı derecede düşüklük tespit edildi ($p<0,01$). Sol ventrikül ejeksiyon zamanında da (ET) sadece ASD+VSD grubunda kontrol grubuna göre anlamlı kısalma saptandı ($p<0,01$). Sol ventrikül IVRT+IVCT zamanında hasta grubunda kontrole göre uzama görülmüş olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,1$), ayrıca hasta alt grupları arasında da anlamlı fark görülmedi ($p>0,1$). Doppler MPİ değerlerinde de, hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı bir yükseklik görülürken ($p<0,05$), hasta alt gruplarını incelendiğinde sadece ASD+VSD’li hastaların değerlerinin kontrollere göre yüksek olduğu görüldü ($p<0,01$). Doppler ekokardiyografi bulguları Tablo 9’da gösterilmektedir.

Tablo 9. Hasta ve kontrol gruplarının Doppler ekokardiyografi bulguları

	Kontrol Grubu	Hasta Grubu	ASD	VSD	ASD+VSD	PDA
Mitral E dalgası (cm/sn)	103,23 ±2,74	105,63 ±3,57	99,48 ±4,11	106,98 ±5,80	119,45 ±13,42*	109,00 ±20,38
Mitral A dalgası (cm/sn)	75,71 ±3,06	88,34 ±3,81	79,70 ±4,97	87,87 ±5,42	115,70 ±12,16**	92,80 ±15,10
Mitral E/A	1,40 ±0,05	1,24 ±0,04*	1,32 ±0,08	1,23 ±0,04	1,05 ±0,13**	1,15 ±0,09
ET (msn)	214,43 ±6,09	208,30 ±5,53	220,32 ±9,04	208,21 ±8,42	169,67 ±5,53**	211,00 ±11,3
Sol ventrikül IVCT+IVRT (msn)	81,04 ±4,12	90,09 ±4,44	89,47 ±6,04	89,64 ±6,11	109,00 ±21,88	64,66 ±10,03
Sol ventrikül MPİ	0,38 ±0,02	0,48 ±0,03*	0,39 ±0,02	0,46 ±0,04	0,68 ±0,11**	0,35 ±0,04

ET: Ejeksiyon zamanı, IVRT: İzovolemik relaksasyon zamanı, IVCT: İzovolemik kontraksiyon zamanı, MPİ:

Miyokard perfüzyon indeksi

(*) $p<0,05$ (Kontrol grubu ile yapılan karşılaştırmada)

(**) $p<0,01$ (Kontrol grubu ile yapılan karşılaştırmada)

Standart Pulsed Doppler akım ölçümleri ile olgu grubunda Qp/Qs değerleri incelendiğinde hasta alt grupları arasında Qp/Qs değerlerinde anlamlı bir farklılık görülmedi (Tablo 10, $p>0,1$).

Tablo 10. Hasta alt gruplarının Qp/Qs değerleri

	ASD	VSD	ASD+VSD	PDA
Qp/Qs	1,96 ±0,70	1,93 ±0,15	3,37 ±0,63	1,90 ±0,47

($p>0,1$)

Doku Doppler ekokardiyografi bulguları

Hasta ve kontrol grubunun doku Doppler ekokardiyografi incelemelerinde; sol ventrikül S, E', A' dalgaları ve IVCT değerlerinde kontrol grubu ile hasta grubu arasında anlamlı fark görülmedi ($p>0,05$). Ancak IVRT değerleri, hasta grubunda belirgin olarak daha uzundu ($p<0,01$). IVRT+IVCT değeri de hasta grubunda kontrol grubuna göre uzun bulundu ($p<0,05$). İnterventriküler septum ölçümlerinde, S ve A' dalgaları değerlerinde anlamlı fark görülmezken ($p>0,05$), E' dalgası hasta grubunda kontrol grubuna göre belirgin düşüktü ($p<0,05$). IVS DDE E' / A' oranı hasta grubunda düşük saptanırken ($p<0,05$), bu fark sol ventrikül E' / A' oranlarında görülemedi ($p>0,05$). Mitral pulsed Doppler E / sol ventrikül DDE E' ve mitral Doppler E / IVS DDE E' oranlarında hasta ve kontrol grupları arasında fark görülmedi ($p>0,05$). Ayrıca sol ventrikül doku Doppler MPI değerleri hasta grubunda kontrole göre yüksek saptanmış olmasına rağmen aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). Hasta ve kontrol gruplarının doku Doppler ekokardiyografi sonuçları Tablo 11'de gösterilmiştir.

Tablo 11. Hasta ve kontrol gruplarının doku Doppler ekokardiyografi bulguları

	Kontrol Grubu	Hasta Grubu
LV DDE S (cm/sn)	7,42 ±0,33	7,54 ±0,30
LV DDE E' (cm/sn)	13,33 ±0,74	12,13 ±0,52
LV DDE A' (cm/sn)	6,58 ±0,27	6,62 ±0,34
IVRT (msn)	49,13 ±0,90	54,28 ±1,46**
IVCT (msn)	35,17 ±1,13	38,15 ±1,12
IVRT+IVCT (msn)	84,30 ±1,65	92,19 ±2,45*
IVS DDE S (cm/sn)	6,27 ±0,19	5,95 ±0,15
IVS DDE E' (cm/sn)	10,51 ±0,43	8,83 ±0,35*
IVS DDE A' (cm/sn)	5,64 ±0,23	6,24 ±0,26
LV DDE E' / A' (cm/sn)	2,06 ±0,11	1,96 ±0,08
IVS DDE E' / A' (cm/sn)	1,91 ±0,10	1,54 ±0,08*
LV DDE MPI	0,41 ±0,01	0,43 ±0,01
Mitral E / LV E'	8,26 ±0,48	9,33 ±0,60
Mitral E / IVS E'	10,09 ±0,37	13,55 ±1,09

LV: Sol ventrikül, DDE Doku Doppler Ekokardiyografi, IVRT: İzovolemik relaksasyon zamanı, IVCT:

İzovolemik kontraksiyon zamanı, IVS: İnterventriküler septum, MPI: Miyokard perfüzyon indeksi

(*) p<0,05

(**) p<0,01

Hasta grubunu oluşturan farklı tanı alt gruplarının, doku Doppler ekokardiyografi değerlendirmeleri ayrıca incelendiğinde; ASD+VSD grubunun sol ventrikül E' değerlerinin, kontrol ve ASD grubuna göre anlamlı düşük olduğu (p<0,05), ancak VSD ve PDA gruplarından farklı olmadığı (p>0,05) görüldü. Sol ventrikül S ve A' değerlerinde ise hasta alt grupları arasında farklılık yoktu. Kontrol grubuna göre, IVRT değerleri ASD ve VSD gruplarında anlamlı yüksekken, IVCT değerleri sadece VSD grubunda anlamlı yüksek bulundu (p<0,05). ASD+VSD ve PDA gruplarının IVRT ve IVCT değerleri kontrol grubuna

göre farklılık göstermemekteydi ($p>0,05$). IVRT+IVCT değeri ise ASD ve VSD gruplarında kontrole göre yüksek bulundu ($p<0,05$). IVS S değeri, ASD+VSD grubunda hem kontrol grubuna hem de diğer hasta alt gruplarına göre belirgin düşük saptandı ($p<0,01$) ancak bu farklılık diğer hasta alt gruplarında görülmedi ($p>0,05$). IVS E' değerleri VSD ve ASD+VSD gruplarında kontrol grubuna göre düşük saptanırken ($p<0,05$) diğer hasta gruplarında fark görülmedi. IVS A' değeri ise sadece ASD+VSD grubunda farklı olup kontrol grubuna göre yüksek saptandı ($p<0,05$). Sol ventrikül E'/A' oranı hasta alt gruplarında farklılık göstermezken, IVS E'/A' oranı VSD ve ASD+VSD gruplarında, kontrol grubuna göre belirgin düşük saptandı (sırasıyla $p<0,05$ ve $p<0,01$). Pulsed Doppler mitral E/sol ventrikül E' oranı da ASD+VSD grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptandı ($p<0,05$). Pulsed Doppler mitral E/IVS E' oranı ise VSD ve ASD+VSD gruplarında yüksek görüldü. Doku Doppler MPI değerleri hasta alt gruplarında farklılık göstermemekteydi ($p>0,05$). Hasta alt gruplarının doku Doppler ekokardiyografi bulguları ve kontrol grubuyla karşılaştırılması Tablo 12'de gösterilmektedir.

Tablo 12. Hasta alt gruplarının doku Doppler ekokardiyografi bulguları

	Kontrol Grubu	ASD	VSD	ASD+VSD	PDA
LV DDE S (cm/sn)	7,42 ±0,33	7,85 ±0,54	7,32 ±0,44	7,41 ±0,92	7,15 ±0,77
LV DDE E' (cm/sn)	13,33 ±0,74	13,26 ±0,91	11,81 ±0,77	9,64 ±0,91*	12,42 ±1,88
LV DDE A' (cm/sn)	6,58 ±0,27	6,46 ±0,44	6,83 ±0,62	6,85 ±1,17	5,88 ±1,44
IVRT (msn)	49,13 ±0,90	55,64 ±2,95*	55,11 ±2,04*	49,71 ±2,90	52,33 ±1,76
IVCT (msn)	35,17 ±1,13	38,70 ±2,26	39,50 ±1,56*	33,57 ±0,75	37,66 ±5,23
IVRT+IVCT	84,30 ±1,65	94,93 ±4,90*	93,93 ±3,32*	81,33 ±3,30	90,00 ±6,65
IVS DDES (cm/sn)	6,27 ±0,19	6,25 ±0,20	6,13 ±0,21	4,43 ±0,30**	5,91 ±0,39
IVS DDE E' (cm/sn)	10,51 ±0,43	9,54 ±0,53	8,67 ±0,47*	6,45 ±0,97*	9,82 ±1,73
IVS DDE A' (cm/sn)	5,64 ±0,23	5,82 ±0,27	6,49 ±0,53	7,33 ±0,84*	5,26 ±0,17
LV DDE E'/A' (cm/sn)	2,06 ±0,11	2,10 ±0,11	1,89 ±0,14	1,65 ±0,24	2,27 ±0,50
IVS DDE E'/A' (cm/sn)	1,91 ±0,10	1,70 ±0,12	1,49 ±0,13*	0,95 ±0,19**	1,88 ±0,39
LV DDE MPI	0,41 ±0,01	0,41 ±0,02	0,45 ±0,26	0,41 ±0,03	0,46 ±0,02
Mitral E / LV E'	8,26 ±0,48	7,67 ±0,59	9,68 ±0,82	14,24 ±2,95*	8,57 ±0,97
Mitral E / IVS E'	10,09 ±0,37	11,22 ±1,05	13,73 ±1,53*	22,05 ±5,460*	11,55 ±3,26

LV: Sol ventrikül, DDE: doku Doppler ekokardiyografi, IVRT: İzovolemik relaksasyon zamanı, IVCT: İzovolemik kontraksiyon zamanı, IVS: İnterventriküler septum, MPI: Miyokard perfüzyon indeksi

(*) p<0,05

(**) p<0,01

Plazma BNP düzeyleri

Hasta ve kontrol gruplarının plazma BNP değerleri Tablo 13’de gösterilmiştir. Hastalarda BNP düzeyi kontrol grubuna göre daha yüksek tespit edildi ($p<0,05$). Hasta alt gruplarına bakıldığında sadece ASD+VSD grubunda istatistiksel olarak anlamlı yükseklik saptandı ($p<0,05$). ASD ve VSD gruplarının BNP değerleri de kontrol grubuna göre yüksek görülmüş olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değillerdi (sırasıyla $p>0,1$ ve $p= 0,058$) (Tablo 14). ASD ve VSD grupları defekt genişliklerine göre incelendiğinde de kontrol grubuna göre anlamlı yükseklik saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 13. Hasta ve kontrol gruplarının plazma BNP değerleri

	Kontrol Grubu	Hasta Grubu
BNP (pg/ml)	11,59 ±0,57	53,22 ±16,35*

(*): $p<0,05$

Tablo 14. Hasta alt gruplarının plazma BNP değerleri

	Kontrol Grubu	ASD	VSD	ASD+VSD	PDA
BNP (pg/ml)	11,59 ±0,57	34,84 ±15,5	30,67 ±10,92	182,37 ±90,24*	11,62 ±1,03

(*): $p<0,05$

Plazma CT–1 düzeyleri

Hasta grubunda plazma CT–1 değerleri kontrol grubuna göre yüksek bulundu ($p<0,05$) (Tablo 15). Hasta alt gruplarının tümünde CT–1 düzeyi yüksek olmasına rağmen sadece VSD grubundaki yüksekliğin istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (Tablo 16). Geniş ASD’li hastalarda CT-1 düzeyi kontrole ve küçük ASD’li hastalara göre yüksek saptandı (sırasıyla $p<0,05$ ve $p<0,01$) (Tablo 17). Bununla birlikte geniş VSD’li hastaların CT–1 düzeyleri de, kontrol grubundan ve küçük VSD’li hastalardan istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu tespit edildi (sırasıyla $p<0,01$ ve $p<0,05$) (Tablo 17). Orta ve küçük VSD’li hastaların

CT-1 düzeylerinde kontrole göre anlamlı fark görülmedi ($p>0,05$). Hasta ve kontrol gruplarının BNP ve CT-1 düzeyleri Grafik 1’de gösterilmektedir.

Tablo 15. Hasta ve kontrol gruplarının plazma CT-1 değerleri

	Kontrol Grubu	Hasta Grubu
CT-1 (pg/ml)	96,60 ±24,06	175,82 ±35,56*

(*): $p<0,05$

Tablo 16. Hasta alt gruplarının plazma CT-1 değerleri

	Kontrol Grubu	ASD	VSD	ASD+VSD	PDA
CT-1 (pg/ml)	96,60 ±24,06	177,30 ±69,34	191,19 ±54,08*	161,90 ±31,23	107,28 ±51,79

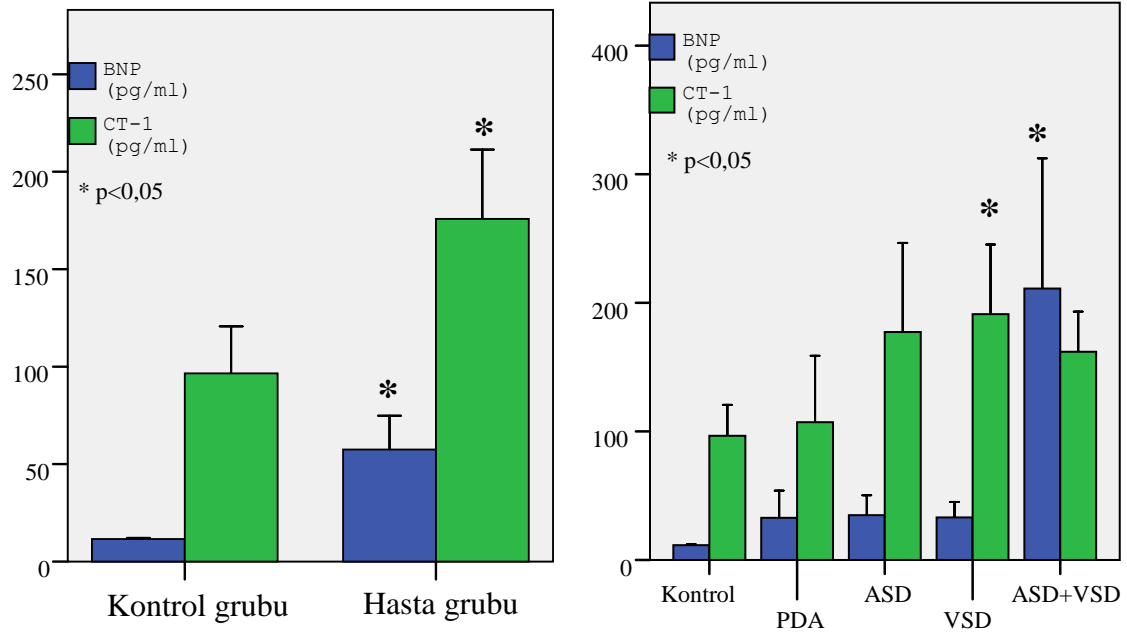
(*): $p<0,05$

Tablo 17. ASD ve VSD alt gruplarının plazma CT-1 değerleri

	Kontrol Grubu	Küçük ASD	Geniş ASD	Küçük VSD	Orta VSD	Geniş VSD
CT-1 (pg/ml)	96,60 ±24,06	19,98 ±7,86	233,49 ±90,03*	118,36 ±44,58	136,00 ±53,51	410,23 ±174,70[#]

(*): Kontrol grubuyla $p<0,05$, küçük ASD grubuyla $p<0,01$

(#): Kontrol grubuyla $p<0,01$, küçük VSD grubuyla $p<0,05$



Grafik 1. Kontrol ve hasta gruplarının BNP ve CT-1 değerleri

(*): Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı fark

İntrakardiyak şantın laboratuvar ve ekokardiyografik parametrelere etkisinin değerlendirilmesi

Hasta grubu Qp/Qs değerleri 2'nin altında ve üstünde olmak üzere gruplandırıldığında, şanti fazla olan grupta kontrol grubuna göre; CT-1 ve BNP düzeylerinde, Doppler MPI ve doku Doppler IVRT+IVCT değerlerinde ($p<0,01$) yükseklik saptandı. Ayrıca diğer ekokardiyografi parametrelerinden; LVKİ, LV DDE IVCT, Doppler IVRT+IVCT, IVS DDE E', Doppler A, Doppler E / A, IVS DDE E' / A', Doppler mitral E / IVS DDE E' değerleri de anlamlı olarak kontrol grubuna göre yüksekti ($p<0,05$). Ayrıca Qp/Qs değeri >2 olan grubun CT-1, BNP düzeyleri ile LV DDE IVCT, Doppler MPI ve Doppler mitral E / IVS DDE E' değerleri Qp/Qs'i <2 olan gruba göre farklılık göstermekteydi ($p<0,05$). LV DDE IVRT değeri Qp/Qs >2 olan grupta kontrole göre yükselmiş olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,057$). Yaş, vücut ağırlığı, boy ve diğer ekokardiyografi parametreleri de gruplar arasında farklılık göstermemekteydi ($p>0,05$). İntrakardiyak şanta göre hastaların ekokardiyografi ve laboratuvar değerleri Tablo18 ve Grafik 2-6'da gösterilmiştir.

Tablo 18. İntrakardiyak şanta göre gruplandırılan (Qp/Qs >2 ve Qp/Qs<2) hastaların laboratuvar ve ekokardiyografi parametreleri

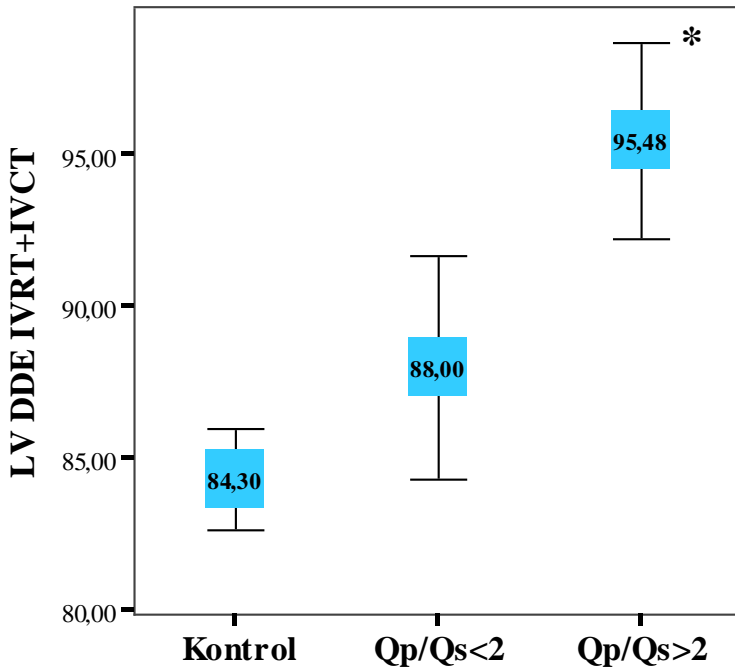
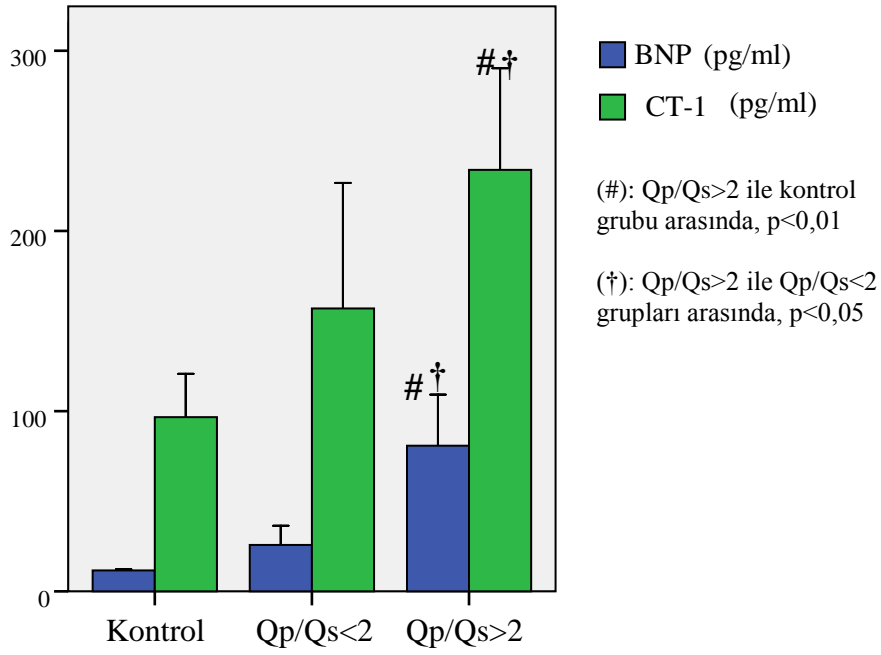
	Kontrol Grubu (n=23)	Qp/Qs < 2 (n=19)	Qp/Qs > 2 (n=26)
CT-1 (pg/ml)	96,60 ±24,06	156,92 ±69,65	233,85 ±56,45^{#†}
BNP (pg/ml)	11,59 ±0,57	25,70 ±10,72	80,80 ±28,3^{#†}
LVKİ (gr/m^{2,7})	49,65 ±3,26	63,90 ±6,08	70,76 ±6,63*
Mitral E	103,23 ±2,74	93,92 ±4,09	115,14 ±5,07
Mitral A	75,71 ±3,06	80,37 ±4,24	96,23 ±6,43*
Mitral E / A	1,40 ±0,05	1,21 ±0,07	1,26 ±0,06*
Dop. LV IVRT+IVCT	81,04 ±4,12	81,68 ±6,52	97,04 ±5,79*
LV DDE S	7,42 ±0,33	7,69 ±0,43	7,45 ±0,44
LV DDE E'	13,33 ±0,74	12,67 ±0,84	11,92 ±0,76
LV DDE A'	6,58 ±0,27	6,86 ±0,60	6,31 ±0,46
LV DDE IVRT	49,13 ±0,90	53,00 ±2,15	54,95 ±2,27
LV DDE IVCT	35,17 ±1,13	35,00 ±1,80	40,52 ±1,53*[†]
LV DDE IVRT+IVCT	84,30 ±1,65	88,00 ±3,66	95,47 ±3,22[#]
IVS DDE S	6,27 ±0,19	6,27 ±0,16	5,76 ±0,25
IVS DDE E'	10,51 ±0,43	9,37 ±0,53	8,50 ±0,53*
IVS DDE A'	5,64 ±0,23	6,16 ±0,47	6,18 ±0,30
LV DDE E' / A'	2,06 ±0,11	1,99 ±0,14	2,01 ±0,11
IVS DDE E' / A'	1,91 ±0,10	1,66 ±0,13	1,48 ±0,12*
Mitral E / LV E'	8,26 ±0,48	7,87 ±0,53	10,54 ±0,94
Mitral E / IVS E'	10,09 ±0,37	10,55 ±0,74	16,03 ±1,75*[†]
Doppler LV MPI	0,38 ±0,02	0,41 ±0,04	0,54 ±0,04^{#†}
LV TDI MPI	0,41 ±0,01	0,40 ±0,02	0,45 ±0,02

(#): Qp/Qs>2 ile kontrol grubu arasında, p<0,01

(*): Qp/Qs>2 ile kontrol grubu arasında, p<0,05

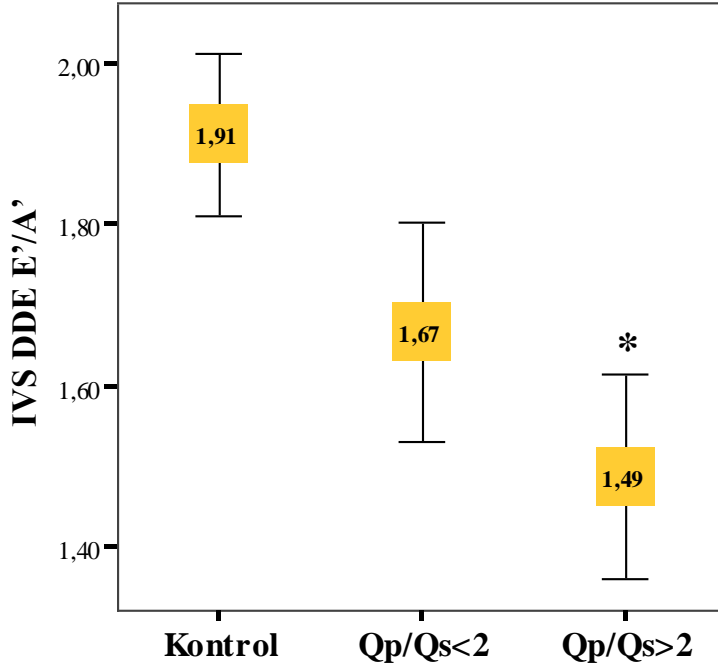
(†): Qp/Qs>2 ile Qp/Qs<2 grupları arasında, p<0,05

Grafik 2. Qp/Qs değerine göre sınıflandırılan hastalarda BNP ve CT-1 düzeylerinin karşılaştırılması



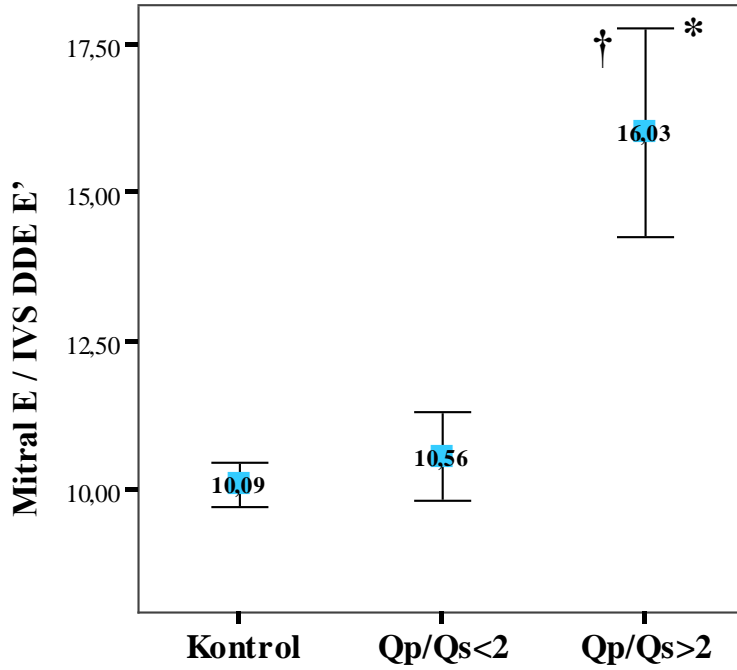
Grafik 3. Qp/Qs değerine göre sınıflandırılan hastalarda LV DDE IVRT+IVCT değerinin karşılaştırılması

(*):Qp/Qs>2 ile kontrol grubu arasında, p<0,01



Grafik 4. Qp/Qs değerine göre sınıflandırılan hastalarda IVS DDE E'/A' değerinin karşılaştırılması

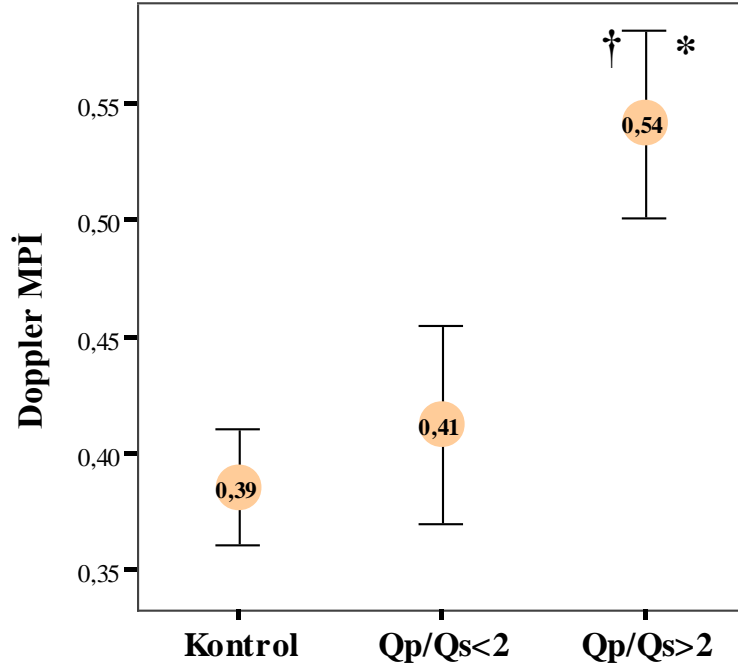
(*): Qp/Qs>2 ile kontrol grubu arasında, p<0,01



Grafik 5. Qp/Qs değerine göre sınıflandırılan hastalarda Mitral E / IVS DDE E' değerinin karşılaştırılması

(*): Qp/Qs>2 ile kontrol grubu arasında, p<0,05

(†): Qp/Qs>2 ile Qp/Qs<2 grupları arasında, p<0,05



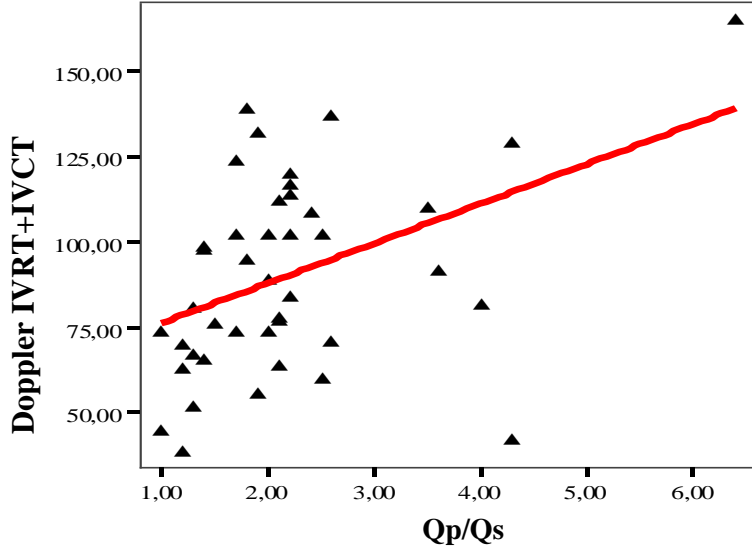
Grafik 6. Qp/Qs değerine göre sınıflandırılan hastalarda LV Doppler MPI değerinin karşılaştırılması

(#): Qp/Qs>2 ile kontrol grubu arasında, p<0,01

(†): Qp/Qs>2 ile Qp/Qs<2 grupları arasında, p<0,05

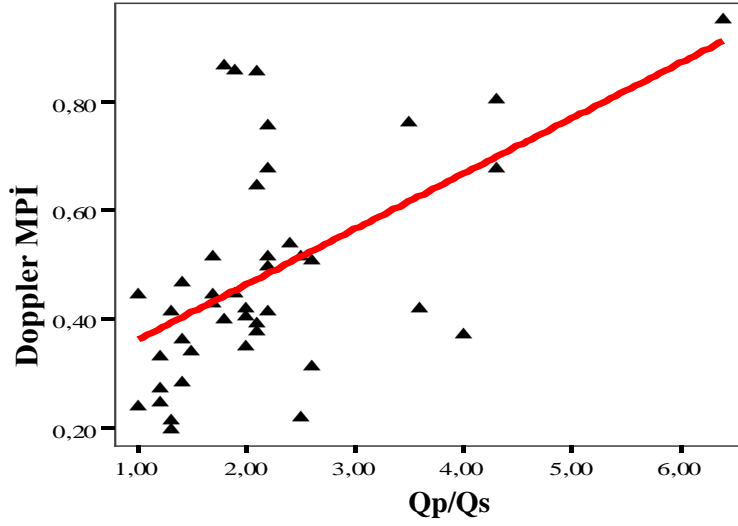
Korelasyon Analizleri

Hasta grubunda, Qp/Qs değerleri ile pozitif korelasyonu bulunan ekokardiyografi parametrelerinin; Doppler IVRT+IVCT (p=0,001, r=0,482), Doppler MPI (p<0,001, r=0,598), Doppler mitral E / LV DDE E' (p=0,002, r=0,457), Doppler mitral E / IVS DDE E' (p=0,015, r=0,375) olduğu görüldü (Grafik 7-10).



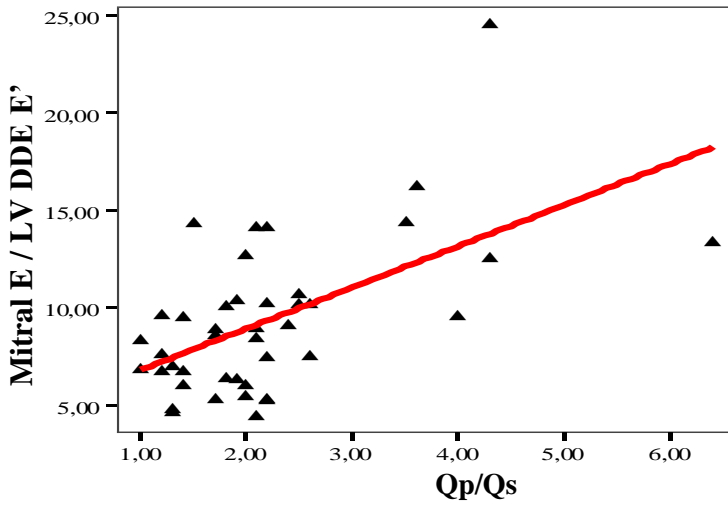
Grafik 7. Hastalarda,
Qp/Qs ile Doppler
IVRT+IVCT
arasındaki ilişki

$p=0,001$, $r=0,482$



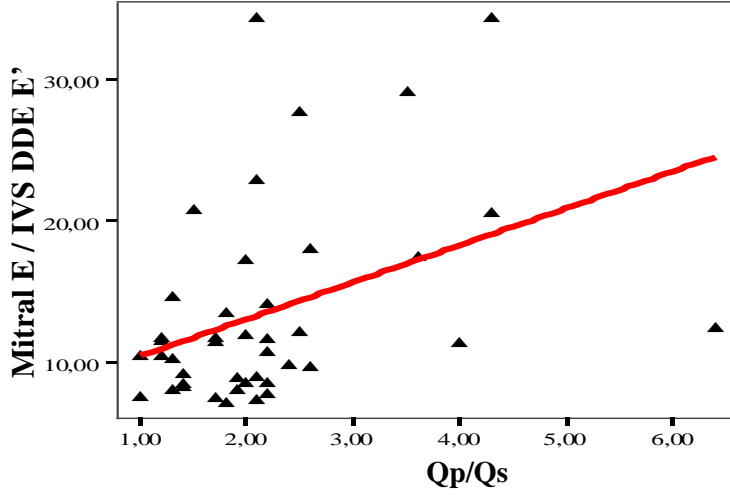
Grafik 8. Hastalarda,
Qp/Qs ile Doppler MPI
arasındaki ilişki

$p<0,001$, $r=0,598$



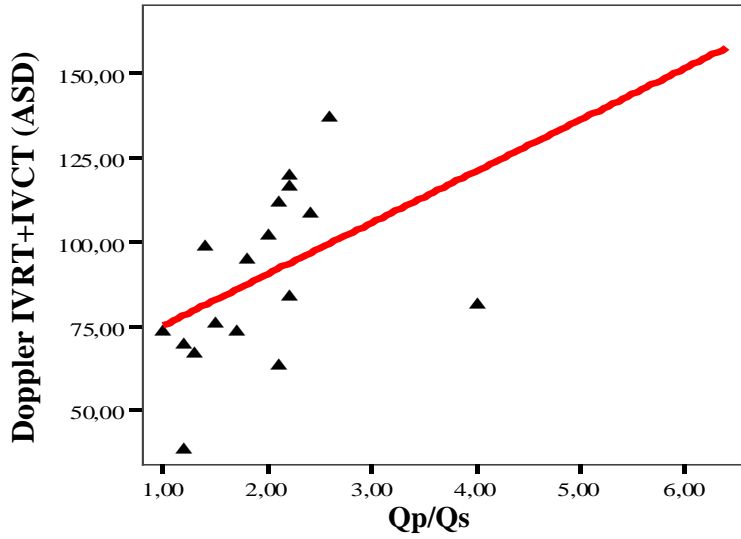
Grafik 9. Hastalarda,
Qp/Qs ile mitral
E/LV DDE E' ilişkisi

$p=0,001$, $r=0,482$



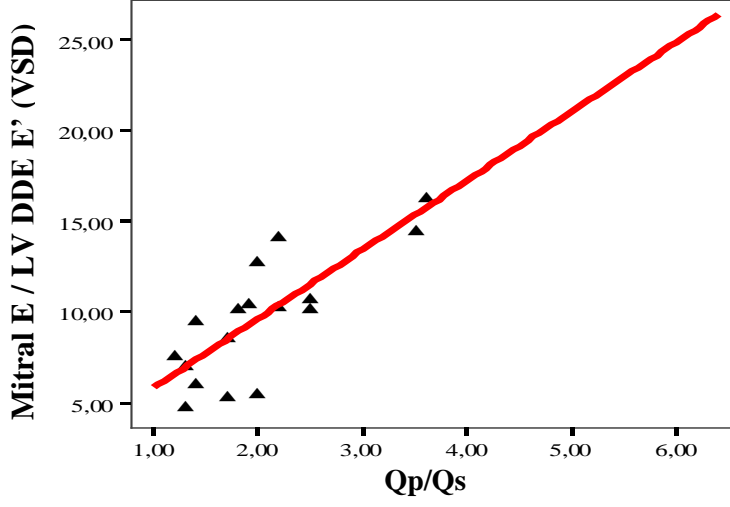
Grafik 10. Hasta grubunda, Qp/Qs ile mitral E/IVS DDE E' arasındaki ilişki
p=0,015, r=0,375

ASD'li hastalarda Qp/Qs değeri ile pozitif korelasyon gösteren ekokardiyografi parametreleri; Doppler IVRT+IVCT (Grafik 11, p=0,006, r=0,635) ve Doppler MPİ (p=0,012, r=0,594) olarak saptandı.



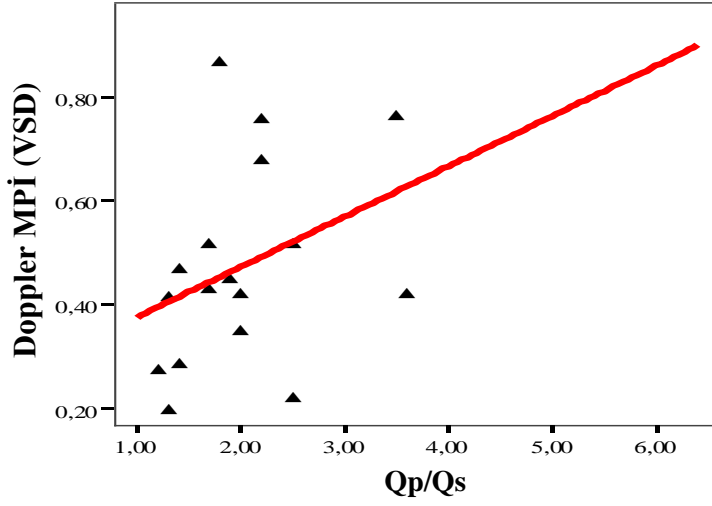
Grafik 11. ASD'li hastalarda, Qp/Qs ile Dop. IVRT+IVCT arasındaki ilişki
p=0,006, r=0,635

VSD'li hastalarda da Qp/Qs ile mitral E / LV DDE E' (p=0,002, r=0,73) ve Doppler MPİ (p=0,012, r=0,59) arasında pozitif korelasyon görüldü (Grafik 12 ve 13). Doppler IVRT+IVCT ile ise zayıf pozitif korelasyon bulunmaktaydı (p=0,047, r=0,488).



Grafik 12. VSD'li hastalarda Qp/Qs ile mitral E / LV DDE E' arasındaki ilişki

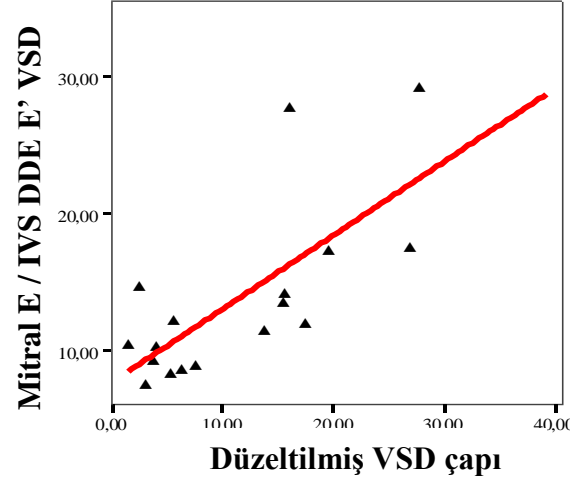
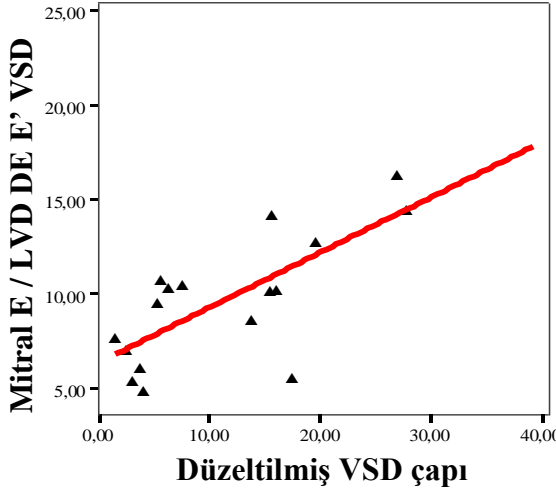
$p < 0,001$, $r = 0,598$



Grafik 13. VSD'li hastalarda Qp/Qs ile Doppler MPI arasındaki ilişki

$p = 0,012$, $r = 0,59$

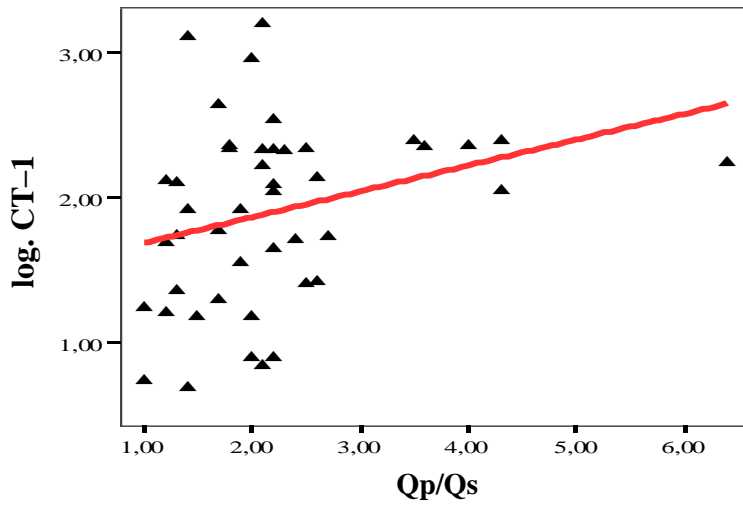
VSD'li hastalarda düzeltilmiş VSD çapı ile mitral E / LV DDE E' ve mitral E / IVS DDE E' arasında kuvvetli pozitif korelasyon saptandı (Grafik 14 ve 15, $p < 0,001$, r değerleri sırasıyla 0,67, 0,65).



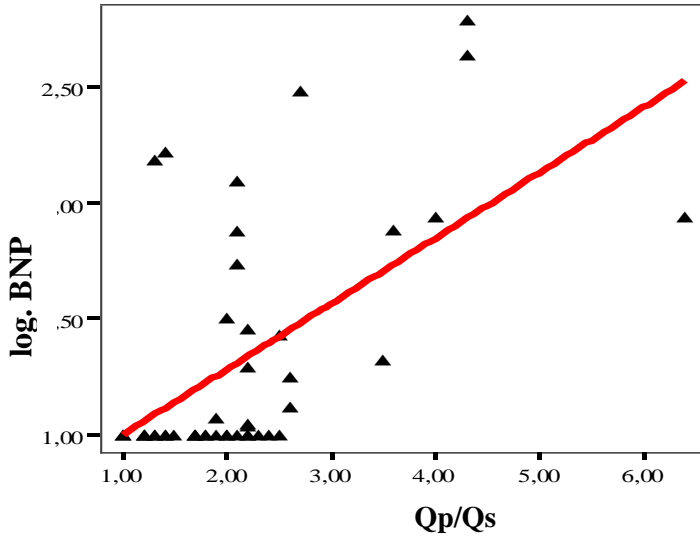
Grafik 14 ve 15. VSD'li hastalarda düzeltilmiş VSD çapı ile mitral E/LV DDE E' ve mitral E/IVS DDE E' arasındaki ilişki ($p < 0,001$, r değerleri sırasıyla 0,67, 0,65)

Serum BNP ve CT-1 düzeylerinin ekokardiyografik parametreler ile ilişkisinin değerlendirilmesi

Hasta grubunda CT-1 ve BNP düzeyleri Qp/Qs oranıyla pozitif korelasyon göstermekteydi (sırasıyla $p=0,02$, $r=0,35$ ve $p < 0,001$, $r=0,50$, Grafik 16 ve 17). Ayrıca CT-1, LVPWs değeri ile de pozitif korelasyonu bulunmaktaydı ($p=0,01$, $r=0,35$). CT-1 ile BNP arasında ise zayıf ilişki görüldü ($p=0,035$, $r=0,31$).

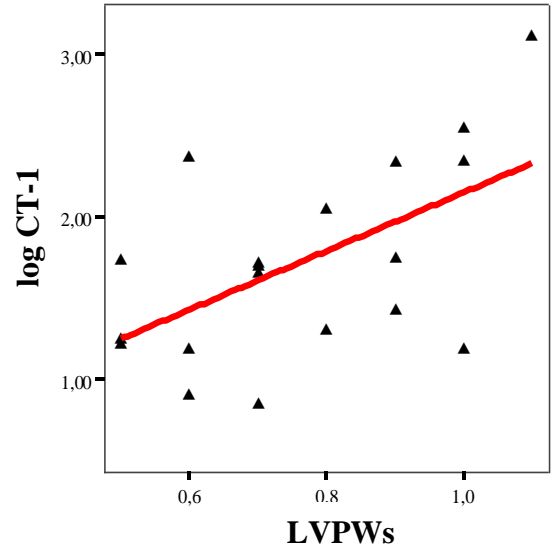
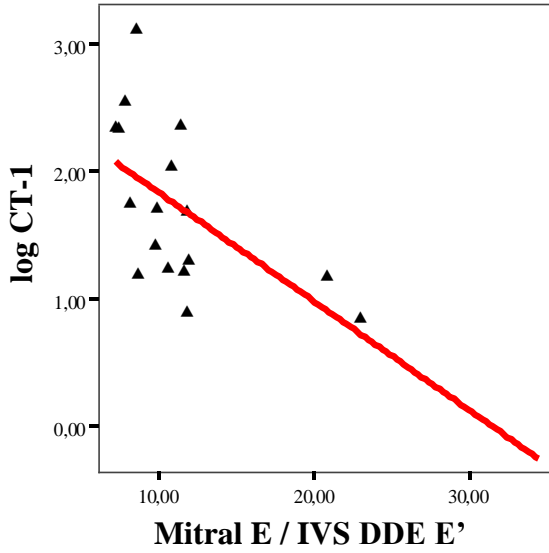


Grafik 16. Hasta grubunda, log. CT-1 ile Qp/Qs arasındaki ilişki
 $p=0,02$, $r=0,35$



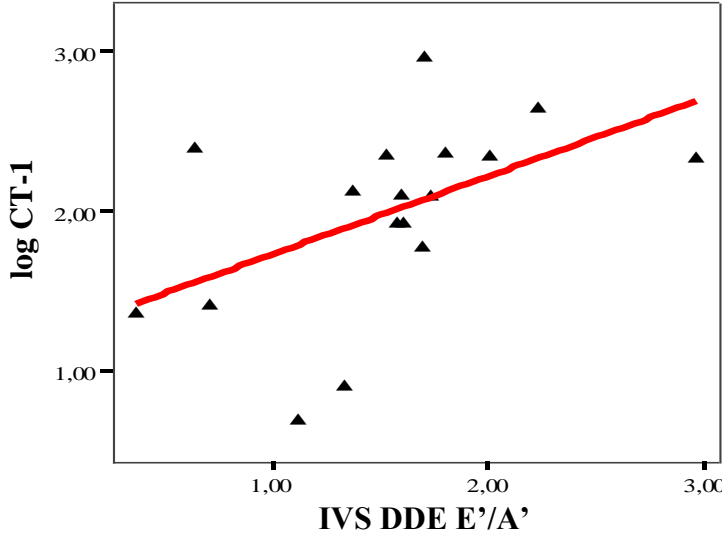
Grafik 17. Hasta grubunda,
log. BNP ile Qp/Qs
arasındaki ilişki
 $p<0,001$, $r=0,50$

ASD grubunda CT-1 ile, IVS DDE E', mitral E / IVS DDE E' ve LVPWs (Grafik 18 ve 19) değerleri arasında korelasyon saptandı ($p<0,01$ ve r değerleri sırasıyla 0,63, -0,68 ve 0,48). Ek olarak ASD çapı ile CT-1 düzeyi arasında da pozitif ilişki saptandı ($p<0,05$, $r=0,49$). Aynı grupta BNP ise Qp/Qs ($p<0,01$, $r=0,60$) ve Doppler IVRT+IVCT değeri ile pozitif korelasyon göstermekteydi ($p<0,01$, $r=0,62$).



Grafik 18 ve 19. ASD'li hastalarda, log. CT-1'in mitral E/IVS DDE E' ve LVPWs ile ilişkisi ($p<0,01$ ve r değerleri sırasıyla -0,68 ve 0,48).

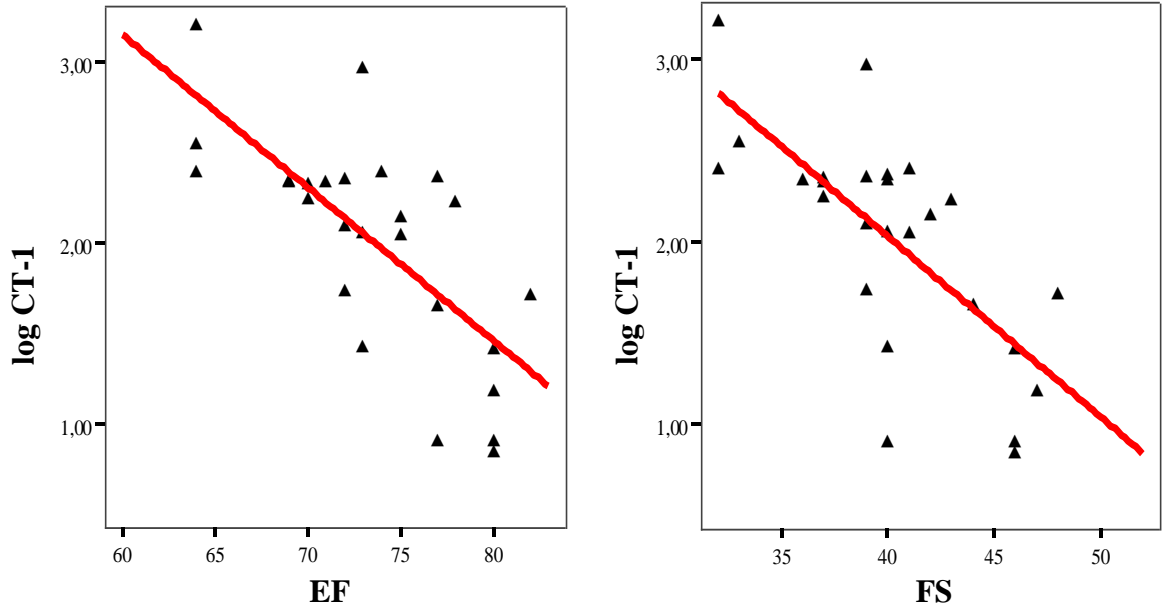
VSD grubunda CT-1 düzeyleri, IVS DDE E'/A' ile pozitif (Grafik 20), IVS DDE A' değeri ile negatif korelasyon göstermekteydi ($p<0,05$, r değerleri sırasıyla 0,52 ve -0,56). Aynı grupta BNP'nin ekokardiyografi parametre ile korelasyonu bulunamadı.



Grafik 20. VSD'li hastalarda log. CT-1 ile IVS DDE E'/A' arasındaki ilişki

$p<0,05$, $r=0,52$

$Qp/Qs>2$ olan hasta grubunda, BNP ile LV DDE E' ve IVCT değerleri arasında negatif korelasyon görüldü (sırasıyla $p<0,01$ ve $p=0,004$, r : -0,51 ve -0,58). CT-1'in ise EF ve FS ile kuvvetli negatif korelasyonu tespit edildi ($p<0,00001$, r değerleri sırasıyla -0,711 ve -0,713 Grafik 21 ve 22).



Grafik 21 ve 22. Qp/Qs >2 olan hastalarda, log. CT-1 ile EF ve FS'nin ilişkisi (p<0,00001, r değerleri sırasıyla -0,711 ve -0,713).

Qp/Qs<2 olan grupta CT-1 ile LVPWs değerleri arasında pozitif korelasyon bulundu (p=0,001, r=0,72). Ayrıca CT-1 ile LV DDE IVCT+IVRT arasında da pozitif korelasyon mevcuttu (p<0,05, r=0,55).

CT-1 ve BNP düzeyleri ile hastaların yaş, vücut ağırlığı ve boyları arasında herhangi bir ilişki bulunmadı (p>0,1).

5. TARTIŞMA

Gelişmiş ülkelerde kalp yetersizliğinin en sık nedeni kalbin doğumsal yapısal anormallikleri olup, gelişmekte olan ülkelerde de akut romatizmal kalp hastalığı insidansı hızla düşerek yerini doğumsal kalp hastalıklarına bırakmaktadır⁹⁴. Yoğun bakım koşullarının iyileştirilmesi ve medikal-cerrahi tedavi seçeneklerinin gelişmesi sonucunda doğumsal kalp hastalarının sağ kalım oranları belirgin artmış ve uzun dönem komplikasyonların görülme sıklığı artmıştır. Kalp yetersizliği olarak tariflenen klinik durumun altında yatan patofizyolojik mekanizmalar, nedene göre farklılıklar göstermektedir. Ancak neden farklı olsa da sonuç miyokard işlev bozukluğudur. Doğumsal kalp hastalıkları heterojen bir grup olup, bunlara bağlı gelişen kalp yetersizliğinde sistolik ve diyastolik fonksiyon bozuklukları birlikte bulunmaktadır¹.

Miyokard fonksiyon bozukluğunun tespit edilmesinde ekokardiyografi fonksiyonel incelemeye olanak sağlayan en önemli tanı aracıdır. M-Mode ekokardiyografi ile genel olarak sistolik fonksiyonlar değerlendirilirken, pulsed-Doppler ekokardiyografi ile diyastolik fonksiyonlar da değerlendirilebilmektedir. M-Mode ekokardiyografi ile LV hacimlerinden hesaplanan EF ve FS değerleri kalp yetersizliğinin takibinde kullanılıyor olsa da, benzer değerleri olan hastalarda klinik durumlar çok farklı olabilir. Ayrıca, M-Mode parametreleri kalp yetmezliğinin veya intrakardiyak şantın derecesi, semptomlar ve miyokard oksijen tüketimi gibi tedavi planını şekillendirecek önemli parametreler ile ilgili bilgiyi tek başlarına vermede yetersiz kalabilir^{110,132,152}. Bizim, çalışmamızda literatürle uyumlu olarak, benzer yaş, cinsiyet ve ağırlıktaki, hasta ve sağlıklı çocuklarda M-Mode ekokardiyografi bulgularında (LVDd, LVDs, IVSd, IVSs, LVPWd, LVPWs, EF ve FS) gruplar arasında anlamlı bir fark bulamadık.

Pulsed Doppler ile mitral kapaktan elde edilen parametreler sol ventrikülün diyastolik dinamiği hakkında fikir vermektedir. Sol ventrikülün diyastolik fazı izovolemik relaksasyon ile başlar, ardından mitral kapaktan pasif kan akımının başlaması ve son olarak atriyumun kasılmasıyla tamamlanır¹⁵⁴. Diyastolik fonksiyon bozukluğunda gevşeme fazında uzama, ilk faz kan akımında yavaşlama ortaya çıkar ve ventriküler doluşta atriyal kasılmanın yarattığı akımın etkisi artar. Bu nedenle mitral bölgeden yapılan ölçümlerde E/A oranının azalması ve/veya IVRT'nin uzaması sol ventrikülde diyastolik fonksiyon bozukluğu göstergesi olarak kabul edilmektedir¹⁵⁴⁻¹⁵⁷. Uzamış IVRT ve düşük E/A oranı ventriküler relaksasyonun bozulmasını işaret eder². Çalışmamızda mitral E/A oranları hasta grubunda kontrole göre daha

düşük saptanmıştır. Ancak hasta alt grupları incelendiğinde bu farkın sadece ASD+VSD grubunda olduğu görülmüştür. IVRT+IVCT değerlerinde ise gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Özellikle bebeklerde ve yaşlılarda ventriküler dolum sırasında atriyal kasılmanın payının yüksek olmasından dolayı E/A oranları normal olarak düşük görülebilmektedir. ASD'de volüm yüklenmesi sağ atriyum ve sağ ventrikülde olduğundan sol ventrikülü yansıtan mitral E/A oranında anormallik pulmoner hipertansiyon gibi komplikasyonlar gelişene kadar görülmeyebilir¹⁵⁶. Çalışmamızda, soldan sağa şantı yüksek ($Q_p/Q_s > 2$) olup volüm yüklenmesi daha fazla olan grupta, kontrol grubuna göre mitral E/A oranı düşük ve IVRT+IVCT değeri daha yüksek görülmüştür. VSD grubunda E/A oranının düşmemesi ise bu grubun genelinde volüm yüklenmesinin diyastolik fonksiyon bozukluğuna yol açacak kadar yüksek olmadığını düşündürebilir. Ancak pulsed Doppler ölçümlerinin diyastolik fonksiyon bozukluğunu göstermekle birlikte yaş, kalp hızı, aritmi ve yüklenme durumlarından etkilendiği unutulmamalıdır. Ayrıca soldan sağa şantlı hastalarda olduğu gibi, anormal ventriküler relaksasyon ile artmış ventriküler dolum birlikteliği, mitral akımın normale yakın görülmesine neden olabilmektedir². Baysal ve ark.¹⁵⁸ tarafından yapılan çalışmada da soldan sağa şantlı doğumsal kalp hastaları değerlendirilmiş ve ASD'li ve VSD'li hastaların genelinde mitral E/A değerlerinde azalma görülmemiştir. Literatürdeki diğer çalışmalarla birlikte bizim sonuçlarımız da, mitral E/A oranının soldan sağa şantlı hastaların değerlendirilmesinde pratikte tek başına yeterli olmadığını göstermektedir^{131,135,148,152}.

Kardiyak fonksiyonların bozulmasında, çoğunlukla önce diyastolik daha sonra hem sistolik hem de diyastolik fonksiyonlarının birlikte bozulmuş olduğu bildirilmektedir¹⁵⁵. Tei indeksi veya diğer adı ile miyokard performans indeksi (MPI) sol ve sağ ventrikülün sistolik ve diyastolik fonksiyonlarını noninvaziv olarak gösteren bir yöntemdir¹³⁴. MPI, kardiyak zaman aralıkları kullanılarak elde edilen sayısal bir değerdir. Bu sayısal değer IVCT ve IVRT toplamının, ejeksiyon zamanına bölünmesi ile elde edilir. Sistolik ve diyastolik fonksiyon bozukluğu sonucu izovolemik zaman aralıkları uzarken ejeksiyon zamanı kısalmakta, sonuçta MPI belirgin şekilde artmaktadır. Çalışmamızda hasta grubunun sol ventrikül MPI değerleri kontrol grubuna göre artmış görüldü. Ancak gruplar arasında MPI yüksekliği açısından fark görülmedi. Sadece ASD+VSD'li hastalarda kontrole göre anlamlı yüksek MPI bulunmaktaydı. Benzer şekilde, Baysal ve ark.'nın¹⁵⁸ ASD ve VSD'li çocuk hastalarda yaptıkları çalışmada da sağ ve sol ventrikül MPI değerleri kontrol grubundan farksız bulunmuştur. Kır ve arkadaşlarının¹⁵⁹ yaptıkları çalışmada ise sadece VSD'li hastalar

değerlendirilmiş olup sol ventrikül MPI belirgin yüksek bulunmuştur. Bu yüksekliği etkileyen başlıca faktörün ise yüksek Qp/Qs oranı olduğu görülmüştür. Bizim çalışmamızda da hasta alt grupları arasında Qp/Qs farkı olmamakla birlikte, Qp/Qs>2 olan hastalarda sol ventrikül MPI değeri hem kontrole göre hem de Qp/Qs<2 olan gruba göre yüksek bulunmuştur. Ek olarak hasta grubunda Qp/Qs değeri ile Doppler MPI arasında pozitif ilişki tespit edilmiş, bu ilişki ASD ve VSD alt gruplarında da devam etmiştir. Verilerimiz, MPI'nin defekt tipinden bağımsız, intrakardiyak şanttan etkilendiğini göstermektedir.

Ayrıca son zamanlarda kullanıma giren doku Doppler ekokardiyografi (DDE) ile miyokard hareketleri global ve bölgesel olarak değerlendirilebilmektedir. Doppler ile ölçülen mitral akımın aksine, DDE anlık önyük değişimlerinden (sıvı yüklenmesi veya vazodilatatör ajan verilmesi gibi) etkilenmemektedir.¹⁶⁰. Klasik Doppler görüntüleme olduğu gibi, TDI'da E'/A' oranının azalması ve IVRT'nin uzaması diyastolik yetmezlik için anlamlı kabul edilmektedir¹⁵⁷. Obezite, diyabet, antrasiklin toksisitesi ve bronşial astım gibi patolojilerde IVRT'nin uzaması diyastolik kalp yetmezliğinin erken bulgularından sayılmaktadır¹⁶¹⁻¹⁶³. Çalışmamızda sol ventrikül lateral duvarından (LV DDE) elde edilen verilerde S, E' ve A' ve E'/A' değerlerinde hasta ve kontrol grupları arasında fark saptanmazken, septal duvardan elde edilen verilerde (IVS DDE) ise IVS E' ve IVS E'/A' değerlerinin hasta grubunda kontrole göre daha düşük olduğu görüldü. Ayrıca LV DDE IVRT ve IVRT+IVCT değerleri de hasta grubunda yüksek saptandı. Ölçümler ventrikül duvarında herhangi bir yerden yapılabilmeyle beraber septal duvardan yapılan ölçümlerin klinik ve laboratuvar veriler ile daha iyi korele olduğu literatürdeki birçok çalışmada belirtilmektedir^{157,160,164}. Bizim çalışmamızda da IVS'den yapılan ölçümler kontrol grubuna göre daha anlamlı sonuçlanmıştır.

Tanılarına göre hasta alt gruplarının DDE değerleri incelendiğinde, LV DDE IVRT hem ASD hem de VSD grubunda genel olarak uzamış bulundu. Ancak VSD boyutuna göre IVRT değerlerinde farklılık görülmezken geniş ASD'lilerde IVRT uzaması dikkat çekiciydi. ASD'li hastalarda sadece IVRT değerinin uzamış olması, IVS ve LV E'/A' oranlarının etkilenmemesi sol ventrikülün primer volüm yükü altında kalmamasından kaynaklanmaktadır. Sol ventrikül yüklenmesinin fazla olduğu gruplarda ise (VSD, ASD+VSD grubunda ve Qp/Qs>2 olan hastalarda) ASD'lilerden farklı olarak IVS DDE E'/A' oranı kontrole göre düşük saptandı. Bu sonuçlar, IVS'den elde edilen değerlerin sol ventrikül volüm yüklenmesinin değerlendirilmesinde daha anlamlı olduğunu göstermektedir. Literatürde ASD'li hastalarda sol ventrikül diyastolik fonksiyonların iyi korunduğu, ancak ileri evrelerde disfonksiyon

gelişebileceği, doku Doppler ve invaziv ölçümlerle gösterilmiştir¹⁶⁵. Nitekim Stojnic ve ark.¹⁵⁶ ASD'li hastalarda uzamış Doppler IVRT zamanının pulmoner hipertansiyon ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Pulmoner hipertansiyon varlığında diyastolik fazda, sağ ventrikül basınç düşmesi yavaşlar ve bu sağ ventrikül gevşemesinin gecikmesine neden olur. Stojnic ve ark.¹⁵⁶ sağ ventriküldeki bu gecikmenin sol ventrikülü de mekanik ve nöronal ileti yoluyla etkilediğini düşünmektedirler. Bunun dışında, sağ ventrikül dilatasyonunun sol ventrikül geometrisini bozması ya da perikardiyal gerginliğin artıp sol ventrikül gevşemesini etkilemesi de ihtimaller arasındadır.

Doku Doppler ve klasik Dopplerin birlikte değerlendirilmesi ise miyokard fonksiyonları hakkında daha net bilgi vermektedir. Mitral Doppler E ile DDE E' oranının sol ventrikül diyastol sonu basıncıyla pozitif ilişkili olduğu invaziv ölçümlerle gösterilmiştir¹⁶⁶. Çalışmamızda mitral E/LV E' ve mitral E/IVS E' oranlarında hasta ve kontrol grupları arasında fark görülmedi. Ama sol ventrikül volüm yükünün arttığı VSD ve ASD+VSD'li hastalarda kontrole göre mitral E/ IVS DDE E' oranında yükseklik görüldü. $Q_p/Q_s > 2$ olan grubun da mitral E/IVS DDE E' değeri de hem kontrol grubuna hem de $Q_p/Q_s < 2$ olan gruba göre yüksek görüldü. Ayrıca, düzeltilmiş VSD çapları ile hem LV'den hem de IVS'den ölçülen mitral E/E' değerleri arasında pozitif korelasyon tespit edildi. Literatürle uyumlu olarak, ASD'li hastalarda bu oranların değişmemesi, yine sol ventrikülde gerçek bir volüm yüklenmesinin olmadığını göstermektedir.

Çalışmamızda klasik pulsed Doppler dışında doku Doppler incelemesiyle sol ventrikül lateral duvarından, IVRT ve IVCT toplamının ET'ye bölünmesiyle DDE MPI hesaplandı. Değerlerin kontrol ve hasta grupları arasında farklı olmadığını gördük. Doğan ve ark.'nın¹⁶⁷ yaptığı benzer bir çalışmada da LV DDE MPI değerlerinin ASD'li hastalarda normalden, VSD'li hastalarda kontrole göre yükseldiği görülmüştür. Ayrıca Yücel ve ark.'nın¹⁶⁸, soldan sağa şanlı DKH'lı 30 çocukta yaptıkları çalışmada, pulmoner arter basıncı ile doku Doppler MPI değerleri arasında pozitif bir ilişki saptamışlardır. Hatta aynı çalışmada LV DDE MPI değerinin 0,5'in üzerinde olmasının pulmoner hipertansiyonlu hastaların tespitindeki duyarlılığı %81,8, seçiciliği %96,6 bulunmuştur. MPI'nin sayısal değerlendirmesinin anlamlı farklılık göstermemesi, çalışma grubumuzun görece küçük olmasından kaynaklandığını düşünebiliriz. Her ne kadar DDE IVRT+IVCT değerleri hasta grubunda belirgin uzamış olsa da, bu uzamanın MPI'nin büyümesine neden olmadığı görüldü. Ancak yüksek miktarlı şanlı olan hasta grubunda da doku Doppler MPI, kontrol grubuna göre yüksek görüldü. MPI, kalp

yetmezliği ile ilgili önemli bir veri olmasına rağmen çocukluk çağındaki normal aralığı konusunda fikir birliği mevcut değildir. Örneğin yapılan çalışmalarda LV DDE MPI değerini, sağlıklı çocuklarda Cui ve ark.¹⁴⁵ $0,38 \pm 0,06$ ve Harada ve ark.¹⁶⁹ $0,41 \pm 0,06$, erişkinlerde de Gaibazzi ve ark.¹⁷⁰ $0,42 \pm 0,09$, bulmuşlardır. Ülkemizde de iki çalışmada; Yücel ve ark.¹⁶⁸, kontrol grubunda LV DDE MPI değerini $0,41 \pm 0,05$, Doğan ve ark.¹⁶⁷ $0,33 \pm 0,02$, bulmuşlardır. Çalışmamızda kontrol grubunda LV DDE MPI değeri $0,41 \pm 0,01$ saptandı. Çalışmamız ile doku Doppler MPI değerlerinin intrakardiyak şantın artmasıyla yükseldiğini ve sol ventrikül yüklenmelerinde bu artışın daha belirgin olduğunu söyleyebiliriz. Doku Doppler değerlerinin çocukluk çağında normal aralığının belirlenmesi büyük önem taşımaktadır. Ayrıca IVS'den elde edilen verilerin mitral akım değerleri ile birlikte değerlendirilmesi de (mitral E/IVS DDE E'), sol ventrikül dinamiği ile ilgili değerli bilgiler vermektedir.

Miyokard disfonksiyonu direkt görüntüleme dışında, indirekt olarak kalp kaynaklı belirteçlerin düzeyleri ile de takip edilebilmektedir^{164,171}. Günümüzde BNP veya NT-proBNP kalp yetmezliği takibinde yaygın kullanılmakla birlikte ekokardiyografi tekniklerinin gelişmesiyle kardiyak fonksiyon bozuklukları çok daha erken tanımlanmaya başlanmıştır. Ayrıca günümüzde doku Doppler ve üç boyutlu Doppler ile gösterilebilen erken dönem dinamik kardiyak bozukluklar ile BNP değerlerinin paralellik göstermiyor olması, tek başına bu belirtecin erken dönem miyokard fonksiyon bozukluğunu tespit etmekteki hassasiyetinin sorgulanmasına neden olmuřtur¹⁶³.

Soldan sağa şantlı doğumsal kalp hastalıklarında BNP veya NT-proBNP ile şant miktarı, pulmoner basınç, pulmoner direnç ve sol ventrikül diyastol sonu volümleri arasında pozitif ilişki bulunmaktadır⁴. Dahası, BNP bu hastaların klinik değerlendirilmesinde, izleminde ve tedaviye takibinde klinisyene yardımcı olmaktadır^{38,51,58}. Kocharian ve ark, 99 çocuk hastada yaptıkları çalışmada BNP düzeyleri ile ekokardiyografi parametreleri (mitral E/A, MPI, EF ve diyastolik disfonksiyon varlığı) arasında kuvvetli ilişkiler bulmuşlar ve bu ilişkinin hastaların klinikleri ile de uyumlu olduğunu belirtmişlerdir. Biz de çalışmamızda plazma BNP düzeylerini hasta grubunda daha yüksek bulduk ve aynı zamanda şant miktarı ile BNP düzeyleri arasında da pozitif ilişki de saptadık. Ancak, pulsed ve doku Doppler parametreleriyle BNP'nin ilişkisi incelendiğinde MPI, mitral E/TDI E', ASD çapı, VSD düzeltilmiş çap ile BNP arasında herhangi bir ilişki saptayamadık. BNP'nin sadece ASD grubunda Doppler IVRT+IVCT değerleriyle ve şantı bol olan hasta grubunda LV TDI E' ile

pozitif ilişkisi mevcuttu. Literatürün aksine BNP'nin ekokardiyografi ile zayıf bağlantılı olmasında çalışma grubumuzun küçük olmasının etkisi olduğunu düşünmekteyiz.

CT-1 son yıllarda gittikçe daha çok çalışmaya konu olan yeni bir belirteçtir. Kardiyak myositler üzerinde hipertrofik etkisi olduğu kadar hücre koruyucu etkisinin de olması bu sitokinin en önemli özelliklerinden biridir¹⁷². CT-1 ile ilgili yapılan ilk *in vivo* ve hayvan çalışmalarında, bu sitokinin myositler üzerinde hipertrofik etkisinin gösterilmiş olmasından dolayı, klinik çalışmalarda daha çok hipertansif kalp hastalığı, aort stenozu ve hipertrofik kardiyomyopati gibi ventriküllerde basınç yükünün arttığı durumlar incelenmektedir^{65,82,87,173,174}. Sol ventrikülde basınç yükünün arttığı durumlarda CT-1'in belirgin yükseldiği ve bu yüksekliğin LV duvar kalınlığı, LVKİ ve LV sistol sonu hacmiyle doğru orantılı, EF ve FS ile ters orantılı olduğu birçok çalışma ile gösterilmiştir^{82,173,175}. Tsutamoto ve ark.'nın dilate kardiyomyopati hastalarda yaptıkları çalışma ile de volüm yüklenmesi durumunda da yine CT-1 düzeyi ile LVKİ arasında doğru orantılı bir ilişki olduğu ve yüksek CT-1 düzeyinin artmış LVKİ için bağımsız bir prediktör olduğu görülmüştür. Bizim çalışmamızda da CT-1 düzeyleri hasta grubu ve Qp/Qs>2 olan grupta daha yüksekti. Ek olarak, geniş ASD'li ve VSD'li hastaların CT-1 düzeyleri de defekti küçük olanlara göre yüksekti. Hasta grubunda, tıpkı BNP gibi, Qp/Qs oranıyla CT-1 düzeyleri arasında pozitif ilişki mevcuttu. Ancak şanti fazla olan grubun LVKİ daha yüksek olmasına rağmen CT-1 ile LVKİ arasında ilişki bulunamadı. Erişkin dönemde kronik volüm veya basınç yükü altında CT-1 düzeylerinin uzun süreli yüksek kalması ventriküler yeniden yapılanmayı ve dolayısıyla ventrikül kitlesinin zamanla artmasına neden olabilir. Çocukluk çağında bu etkiler ortaya çıkmadan (LVKİ artmadan) CT-1 düzeylerinde artış saptanması hastalığın erken dönemlerinde müdahale edilmesi konusunda uyarıcı nitelikte olabilir. Nitekim çalışmamızda hasta grubunda CT-1 ile LVPWs arasında pozitif ilişki olması da LVKİ artış sürecinin erken bir göstergesi olabilir.

Tsutamoto ve ark.'nın³ yaptıkları başka bir prospektif çalışmada kronik kalp yetmezliği olan 125 hasta takip edilmiş ve hayatını kaybedenlerle sağ kalanlar karşılaştırılmıştır. Çalışmada, hayatını kaybedenlerde CT-1 ve BNP belirgin yüksek bulunmuş, BNP'den farklı olarak CT-1 ile EF arasında negatif ilişki saptamışlardır. Yazarlar analizleri sonucunda CT-1'in kronik kalp yetmezliği şiddetiyle birlikte arttığını ve yüksek CT-1 düzeylerinin bağımsız bir mortalite belirleyicisi olduğunu vurgulamışlardır. Bizim çalışmamızda da intrakardiyak şanti yüksek olan (Qp/Qs>2) grupta CT-1 ile EF ve FS arasında kuvvetli negatif ilişki

saptandı. $Q_p/Q_s < 2$ olanlarda ve kontrol grubunda bu ilişki mevcut değildi. Bu bulgu çocuklarda da şant miktarının artması ve EF'nin düşmesinin CT-1 değerlerini yükselttiğini düşündürmüştür. Ancak Tsutamoto ve ark.'nın da belirttikleri gibi ventriküler disfonksiyon ile CT-1 arasında nasıl bir ilişki olduğu henüz bilinmemekte ve disfonksiyon gelişiminde önce hangi değerlerin bozulduğu henüz netleşmemiştir^{3,84,173,175}.

CT-1 ve BNP düzeylerinin ekokardiyografi parametreleri ile ilişkileri incelendiğinde bazı önemli farklar tespit edildi. Mitral E/IVS TDI E' oranı ASD'li hastalarda kontrole göre farklılık göstermezken bu grup içinde CT-1 ile mitral E/ IVS TDI E' arasında negatif, CT-1 ile ASD çapı ve CT-1 ile LVPWs arasında da pozitif ilişki tespit edildi. E/E' oranının artması disfonksiyon lehine yorumlanırken ASD'lilerde CT-1'in bu parametre ile negatif ilişkisi net olarak anlaşılamadı. Ancak ASD çapının ve sağ ventrikülde volüm yükünün artması IVS hareketlerini etkilemektedir ve sol ventrikül doku Doppler parametreleri henüz bozulma göstermezken IVS'nin stres altında kalması CT-1 salınımını arttırmış olabilir. Bu hipotezimizi destekleyen literatürde bir tane çalışma mevcuttur. Potter ve ark, köpeklerde yaptıkları çalışmalarında, pace ile tekrarlanan taşikardiler sonrasında oluşan dilate kardiyomiyopatide bölgesel CT-1 ve BNP salınımını incelemişler ve aritmi kaynağına daha yakın olan kalp duvarında fonksiyon kaybının daha çok olduğunu ve bu bölgedeki dokuda CT-1 miktarının diğer kalp duvarlarına oranla belirgin artmış olduğunu görmüşlerdir. BNP'nin ise tüm ventrikül duvarlarında homojen dağılmış olduğu görülmüştür. Araştırmacılar, miyokard bölgesel bozukluklarında, CT-1'in bölgesel üretiminin erken dönemde artmasının yeniden yapılanmada önemli rolü olabileceğini ve BNP'nin de daha çok global ventriküler fonksiyonlarla ilişkili düzenlendiğini belirtmişlerdir. ASD'li hastalardaki CT-1 düzeyinin ekokardiyografi parametreleri ile olan ilişkisinin temelinde de bu etki yatıyor olabilir. VSD grubu incelendiğinde de benzer şekilde doku Doppler parametrelerinde diyastolik fonksiyon bozukluğunu gösteren IVS TDI E'/A' oranıyla CT-1 arasında negatif ilişki olması beklenirken, pozitif ilişkili görülmüştür. Bu sonuçlarla VSD ve ASD'de CT-1'in artmasına neden olan hemodinamik etkilerin basitçe sadece ventriküler diyastolik bozukluk ya da volüm yüklenmesi olmadığı ortaya çıkmaktadır. Doğumsal kardiyak defektli çocuklarda miyokard yapısının embriyonel dönemden itibaren değişmiş olduğundan CT-1 düzeyini etkileyebilecek daha başka faktörlerin olması kaçınılmazdır.

Çalışmamızda hasta alt gruplarının görece küçük olması elde edilen verilerle genelleme yapmayı engellemektedir. Ayrıca hepsi soldan sağa şanta neden olmasına rağmen defektler

farklı hemodinamik özellikler gösterdiğinden sonuçlar arasında karşılaştırma yapmak her zaman mümkün olmamaktadır. Bu çalışmada sol ventriküldeki değişikliklere odaklanılmış olup, sağ ventrikül değerlendirmeye alınmamıştır. Bu nedenle global kardiyak fonksiyonlar hakkında yorum yapılmamıştır. CT-1 ile ilgili çocukluk çağında yapılan bir çalışma olmadığından referans değerler belirtilememiş ve elde edilen sonuçlar erişkin ve hayvan çalışmaları ile karşılaştırılmıştır. Çocukluk çağı doğumsal kalp hastalıklarında, kalbin ve hastanın birlikte büyümesiyle dinamik bir süreç ortaya çıkmakta ve kesitsel değerlendirmeler hastalıkların doğasıyla ilgili sınırlı bilgiler vermektedir.

Sonuç olarak çalışmamızda soldan sağa şanlı doğumsal kalp hastalıklarında sol ventrikülün klasik ekokardiyografi ve doku Doppler ekokardiyografi ile değerlendirilmesi yapılmış ve bu iki modalitenin birlikte kullanılmasının daha hassas bilgiler verdiği gösterilmiştir. Ayrıca erişkinlerde kalp yetmezliği takibinde gittikçe önemi artan CT-1 ilk kez çocuklarda ve doğumsal kalp hastalıklarında değerlendirmeye alınmış ve bu yeni sitokinin soldan sağa şanlı doğumsal kalp hastalıklarında şant ile orantılı düzeyinin yükseldiği ve bazı ekokardiyografi parametreleri ile paralellik gösterdiği bulunmuştur. CT-1 ile ilgili daha kapsamlı çalışmalar yapıp, özellikle yüksek CT-1 düzeyli hastaların takibinin yapılmasıyla bu yeni sitokinin çocukluk çağında kardiyovasküler sistem üzerindeki etkisinin aydınlatılması gerekmektedir.

6. SONUÇLAR

Soldan sağa şanlı doğumsal kalp hastalıklarında, sol ventrikül fonksiyonlarının klasik ve doku Doppler ekokardiyografi ile değerlendirildiği ve bulguların CT-1 ve BNP düzeyleri ile ilişkisinin incelendiği çalışmamızın sonuçları aşağıda özetlenmiştir:

- 1) Hasta ve kontrol grupları arasında yaş, vücut ağırlığı, boy açısından farklılık görülmedi.
- 2) M-Mode ekokardiyografi bulgularının tek başına kardiyak fonksiyonların değerlendirilmesinde yetersiz olduğu görüldü
- 3) Klasik Doppler ekokardiyografi ile ölçülen mitral E/A değerleri hasta grubunda düşük saptanmış olmasına rağmen hasta alt grupları arasında farklılık veya bu oranın şant miktarı ile bir ilişkisi saptanmadı.
- 4) Klasik Doppler ile hesaplanan MPI değerleri şanti yüksek olan grupta daha yüksek olup, hasta grubu içinde şant miktarıyla MPI arasında pozitif doğrusal ilişkisi saptandı.
- 5) Doku Doppler ekokardiyografi ölçümlerinde LV DDE MPI değerleri gruplar arasında farklılık göstermemiş ancak hasta grubunda IVRT değerinde artma, IVS E'/A' oranında azalma görülmüştür. Şanti fazla olan grupta yine IVS E'/A' oranının kontrole göre düşük olduğu saptandı.
- 6) ASD ve VSD gruplarında LV DDE IVRT değeri kontrole göre artmışken, IVS DDE E'/A' oranının sadece VSD grubunda azalmış olduğu tespit edildi.
- 7) Septal duvardan yapılan DDE ölçümleri, LV bazalinden yapılan ölçümlere göre daha anlamlı saptandı.
- 8) VSD ve ASD+VSD grubunda mitral E/IVS DDE E' oranının kontrole göre arttığı ayrıca tüm hasta grubunda bu oranının intrakardiyak şant miktarı ile pozitif doğrusal bir ilişkisi olduğu gösterildi.
- 9) BNP düzeyleri hastalarda yükselmiş olup ve BNP ile Qp/Qs arasında doğrusal ilişki saptandı. MPI dahil, hiçbir ekokardiyografi parametresinin tek başına BNP ile ilişkisi saptanamadı.
- 10) CT-1 düzeyleri hasta grubunda kontrole göre yüksek saptandı. Ayrıca hasta grubunda CT-1 ile Qp/Qs ve LVPWs değerleri arasında pozitif doğrusal ilişki

bulundu. Hasta alt gruplarında, ASD çapıyla da CT-1 arasında pozitif doğrusal bir ilişki ve VSD grubunda da geniş defektlilerde CT-1, küçük defektli gruba göre daha yüksek saptandı.

- 11) CT-1, yüksek şantlı grupta EF ve FS ile ters orantılı, düşük şantlı grupta da LV DDE IVRT+IVCT ile doğru orantılı olduğu görüldü.
- 12) CT-1 ile MPI arasında (klasik Doppler ve DDE ile hesaplanan) bir ilişki saptanmadı. ASD'li hastalarda mitral E/IVS DDE E' arasında negatif doğrusal ilişki saptandı. VSD'li hastalarda IVS DDE E'/A' ile CT-1 arasında pozitif doğrusal ilişki saptandı.

7. KAYNAKLAR

1. Hsu DT, Pearson GD. Heart failure in children: part I: history, etiology, and pathophysiology. *Circulation* 2009;2(1):63-70.
2. Pacileo G, Di Salvo G, Limongelli G ve ark. Echocardiography in congenital heart disease: usefulness, limits and new techniques. *J Cardiovasc Med* 2007;8(1):17-22.
3. Tsutamoto T, Asai S, Tanaka T ve ark. Plasma level of cardiotrophin-1 as a prognostic predictor in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2007;9(10):1032-7.
4. Cantinotti M, Giovannini S, Murzi B ve ark. Diagnostic, prognostic and therapeutic relevance of B-type natriuretic hormone and related peptides in children with congenital heart diseases. *Clin Chem Lab Med.* 2011;49(4):567-80.
5. Park MK. Congestive heart failure. In: Park MK, (editor). *Pediatric cardiology for practitioners.* 4th ed. San Antonio: Mosby, 2002 p.401-11.
6. Ertuğrul T. Konjestif kalp yetersizliği. İçinde: Neyzi O, Ertuğrul T, (editörler). *Pediatrici.* 3.baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 2002 s.1001-6.
7. Özkutlu S, Saraçlar M. Konjestif kalp yetmezliği. *Katkı Pediatrici Dergisi.* 1996;17:722-44.
8. Jefferies JL, Chang AC. The neurohormonal axis and biochemical markers of heart failure. *Cardiol Young.* 2005;15:333-44.
9. Braunwald E. Congestive heart failure: a half century perspective. *Eur Heart J.* 2001;22:825-36.
10. Opie LH. Heart failure: Neurohumoral responses. In: Opie LH (editor). *Heart Physiology. From Cell to Circulation.* 4 th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2004: 485-522.
11. Garson A, Bricker T. Clinical Recognition and Management of Chronic Congestive Heart Failure. In: Garson A, Bricker JT, Fisher DJ, Neish SR (editors). *The Science and Practice of Pediatric Cardiology.* 2 nd ed. Baltimore:Williams & Wilkins; 1998: 2309-29.
12. Francis GS, Gassler JP, Sonnenblick EH. Heart Failure. In: Fuster C, Alexander RW, O'Rourke RA (editors). *The Heart.* 10 th ed. International Edition: McGraw- Hill; 2001: 653-85.
13. Colucci WS, Braunwald E. Pathophysiology of heart failure. In: Braunwald E, Zipes DP, Libby P (editors) . *Heart Disease: A textbook of cardiovascular medicine.* 6 th ed. Philadelphia: W.B.Saunders Company; 2001:500-33.

14. James N, Smith M. Treatment of heart failure in children. *Current Paediatrics*. 2005;15:539-548.
15. Francis G, Benedict C, Johnstone D ve ark. Comparison of neuroendocrine activation in patients with left ventricular dysfunction with and without congestive heart failure: a substudy of the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *Circulation*. 1990;82:1724-29.
16. Rubin SA, Levin ER. Clinical review 53: The endocrinology of vasoactive peptides: synthesis to function. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;78:6-10.
17. Shahbaz AU, Sun Y, Bhattacharya SK ve ark. Fibrosis in hypertensive heart disease: molecular pathways and cardioprotective strategies. *J Hypertens*. 2010;28 Suppl 1:S25-32.
18. De Bold A, Borenstein H, Veress A ve ark. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. *Life Sciences*. 1981;28(1):89-94.
19. Flynn T, Bold ML de, Bold A de. The amino acid sequence of an atrial peptide with potent diuretic and natriuretic properties. *Biochem Biophys Res Commun*. 1983;117(3):859-65.
20. Sudoh T, Kangawa K, Minamino N ve ark. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature*. 1988;332:78-81.
21. Hall C. Essential biochemistry and physiology of (NT-pro)BNP. *Eur J Heart Fail*. 2004;6(3):257-60.
22. Leowattana W, Sirithunyanot C, Sukumalchantra Y ve ark. Serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide in normal Thai subjects. *J Med Assoc Thai*. 2003;86(Suppl 1):46-51.
23. Sterzel R, Luft C, Lang E. Effects of atrial natriuretic factor in rats with renal insufficiency. *J Lab Clin Med*. 1987;110:63-68.
24. Genes J. Atrial natriuretic factor. *Circulation*. 1987;75(Suppl.1):1-18.
25. Valderheyden M, Bartunek J, Goethals M. Brain and other natriuretic peptides: molecular aspects. *Eur J Heart Fail*. 2004;6:261-68.
26. Kılıç Z, Büyükaşık F, Tekin N ve ark. Doğumsal kalp hastalıklarında plazma atriyal natriüretik peptid düzeyi ve hemodinami karşılaştırılması. *Anadolu Tıp Dergisi*. 1995;7:81-93.
27. Yandle T. Biochemistry of natriuretic peptides. *Intern Medi*. 1994;135:561-76.
28. Mair J, Friedl W, Thomas S ve ark. Natriuretic peptides in assessment of left-ventricular dysfunction. *Scand J Clin Lab Invest Suppl*. 1999;230:132-42.
29. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic Peptides. *N Engl J Med*. 1998;339:321-28.

30. Wu AHB, Smith A. Biological variation of the natriuretic peptides and their role in monitoring patients with heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2004;6:355-58.
31. Weber M, Hamm C. Role of B-type natriuretic peptide (BNP) and NT-proBNP in clinical routine. *Heart.* 2006;92:843-49.
32. Richards AM, McDonald D, Fitzpatrick MA. Atrial natriuretic hormone has biological effects in man at physiological plasma concentrations. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988;67:1134-39.
33. Moe GM. B-type natriuretic peptide in heart failure. *Curr Opin Cardiol.* 2006;21:208-14.
34. Mir TS, Marohn S, Laer S ve ark. Plasma concentrations of N-terminal Pro-Brain Natriuretic peptide in control children from the neonatal to adolescent period and children with congestive heart failure. *Pediatrics.* 2002;110:76-81.
35. Prahash A, Lynch T. B-type natriuretic peptide: a diagnostic, prognostic, and therapeutic tool in heart failure. *Am J Crit Care.* 2004;13(1):46-53.
36. Koch A, Singer H. Normal values of B type natriuretic peptide in infants, children and adolescents. *Heart.* 2003;89:875-78.
37. Choi BM, Lee KH, Eun BL ve ark. Utility of rapid B-type natriuretic peptide assay for diagnosis of symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants. *Pediatrics.* 2005;115(3):e255-61.
38. Mir T, Flato M, Falkenberg J ve ark. Plasma concentrations of N-terminal brain natriuretic peptide in healthy children, adolescents, and young adults: effect of age and gender. *Pediatr Card.* 2006;27(1):73-77.
39. Raymond I, Groenning B, Hildebrandt P ve ark. The influence of age, sex and other variables on the plasma level of N-terminal pro brain natriuretic peptide in a large sample of the general population. *BMJ.* 2003;89(7):745-51.
40. Burke MA, Cotts WG. Interpretation of B-type natriuretic peptide in cardiac disease and other comorbid conditions. *Heart fail Rev.* 2007;12(1):23-36.
41. Byeon JH, Yoo G. Cerebral salt wasting syndrome after calvarial remodeling in craniostyptosis. *J Korean Med Sci.* 2005;20(5):866-69.
42. Jernberg T, James S, Lindahl B ve ark. NT-proBNP in unstable coronary artery disease—experiences from the FAST, GUSTO IV and FRISC II trials. *Eur J Heart Fail.* 2004;6(3):319-25.
43. Pfister R, Scholz M, Wielckens K ve ark. Use of NT-proBNP in routine testing and comparison to BNP. *Eur J Heart Fail.* 2004;6(3):289-93.

44. Koch A, Zink S, Singer H. B-type natriuretic peptide in paediatric patients with congenital heart disease. *Eur Heart J*. 2006;27(7):861-66.
45. Suda K, Matsumura M, Matsumoto M. Clinical implication of plasma natriuretic peptides in children with ventricular septal defect. *Pediatr Int*. 2003;45(3):249-54.
46. Nir A, Nasser N. Clinical value of NT-ProBNP and BNP in pediatric cardiology. *J Card Fail*. 2005;11(5):S76-S80.
47. Muta H, Ishii M, Maeno Y ve ark. Quantitative evaluation of the changes in plasma concentrations of cardiac natriuretic peptide before and after transcatheter closure of atrial septal defect. *Acta Paediatr*. 2002;91(6):649-52.
48. Cowley C, Bradley J, Shaddy R. B-type natriuretic peptide levels in congenital heart disease. *Ped Card*. 2004;25(4):336-40.
49. Flynn PA, Graca RL da, Auld PAM ve ark. The use of a bedside assay for plasma B-type natriuretic peptide as a biomarker in the management of patent ductus arteriosus in premature neonates. *J Pediatr*. 2005;147(1):38-42.
50. Holmström H, Hall C, Thaulow E. Plasma levels of natriuretic peptides and hemodynamic assessment of patent ductus arteriosus in preterm infants. *Acta Paediatr*. 2001;90(2):184-91.
51. Kurotobi S, Kawakami N, Shimizu K ve ark. Brain natriuretic peptide as a hormonal marker of ventricular diastolic dysfunction in children with Kawasaki disease. *Ped Card*. 2005;26(4):425-30.
52. Germanakis I, Kalmanti M, Parthenakis F ve ark. Correlation of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels with left ventricle mass in children treated with anthracyclines. *Intern J of Card*. 2006;108(2):212-15.
53. Clerico A, Emdin M. Diagnostic accuracy and prognostic relevance of the measurement of cardiac natriuretic peptides: a review. *Clin Chem*. 2004;50:33-50.
54. Berger TM, Kistler W, Berendes E ve ark. Hyponatremia in a pediatric stroke patient: Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion or cerebral salt wasting? *Crit Care Med*. 2002;30(4):792-95.
55. Seino Y, Ogawa A, Yamashita T ve ark. Application of NT-proBNP and BNP measurements in cardiac care: a more discerning marker for the detection and evaluation of heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2004;6(3):295-300.
56. Soldin SJ, Soldin OP, Boyajjian AJ ve ark. Pediatric brain natriuretic peptide and N-terminal pro-brain natriuretic peptide reference intervals. *Clinica Chimica Acta*. 2006;366(1-2):304-8.

57. Bayes-Genis A, Santalo-Bel M, Zapico-Muniz E ve ark. N-terminal probrain natriuretic peptide (NT-proBNP) in the emergency diagnosis and in-hospital monitoring of patients with dyspnoea and ventricular dysfunction. *Eur J Heart Fail.* 2004;6(3):301-8.
58. Koulouri S, Acherman R, Wong P ve ark. Utility of B-type natriuretic peptide in differentiating congestive heart failure from lung disease in pediatric patients with respiratory distress. *Pediatr Card.* 2004;25(4):341-6.
59. Siebert U, Januzzi J, Beinfeld M ve ark. Cost-effectiveness of using N-terminal pro-brain natriuretic peptide to guide the diagnostic assessment and management of dyspneic patients in the emergency department. *The Amer J Card.* 2006;98(6):800-5.
60. Bolger A, Sharma R, Li W ve ark. Neurohumoral activation and the congenital heart failure syndrome in adults with congenital heart disease. *Circulation.* 2002;106:92-9.
61. Ohuchi H, Takasugi H, Ohashi H ve ark. Stratification of pediatric heart failure on the basis of neurohormonal and cardiac autonomic nervous activities in patients with congenital heart disease. *Circulation.* 2003;108(19):2368-76.
62. Peacock WF. The B-type natriuretic peptide assay: a rapid test for heart failure. *Cleveland Clin J Med.* 2002;69(3):243-51.
63. Kuwahara K, Saito Y, Harada M ve ark. Involvement of cardiotrophin-1 in cardiac myocyte-nonmyocyte interactions during hypertrophy of rat cardiac myocytes in vitro. *Circulation.* 1999;100(10):1116-24.
64. Pennica D, Swanson TA, Shaw KJ ve ark. Human cardiotrophin-1: protein and gene structure, biological and binding activities, and chromosomal localization. *Cytokine.* 1996;8(3):183-9.
65. Pennica D, King KL, Shaw KJ ve ark. Expression cloning of cardiotrophin 1, a cytokine that induces cardiac myocyte hypertrophy. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1995;92(4):1142-46.
66. Brar BK, Stephanou A, Pennica D ve ark. CT-1 mediated cardioprotection against ischaemic re-oxygenation injury is mediated by PI3 kinase, Akt and MEK1/2 pathways. *Cytokine.* 2001;16(3):93-6.
67. Forger NG, Prevette D, DeLapeyriere O ve ark. Cardiotrophin-like cytokine/cytokine-like factor 1 is an essential trophic factor for lumbar and facial motoneurons in vivo. *J Neurosci.* 2003;23(26):8854-8.
68. Sheng Z, Knowlton K, Chen J ve ark. Cardiotrophin 1 (CT-1) inhibition of cardiac myocyte apoptosis via a mitogen-activated protein kinase-dependent pathway. Divergence from downstream CT-1 signals for myocardial cell hypertrophy. *J Biol Chem.* 1997;272:5783-91.

69. Sauer H, Neukirchen W, Rahimi G. Involvement of reactive oxygen species in cardiotrophin-1-induced proliferation of cardiomyocytes differentiated from murine embryonic stem cells. *Exp Cell Res*. 2004;294:313-24.
70. Freed DH, Moon MC, Borowiec AM ve ark. Cardiotrophin-1: expression in experimental myocardial infarction and potential role in post-MI wound healing. *Mol Cell Biochem*. 2003;254(1):247-56.
71. Freed DH, Borowiec AM, Angelovska T ve ark. Induction of protein synthesis in cardiac fibroblasts by cardiotrophin-1: integration of multiple signaling pathways. *Cardiovasc Res*. 2003;60(2):365-75.
72. Asai S, Saito Y, Kuwahara K ve ark. The heart is a source of circulating cardiotrophin-1 in humans. *Biochem Biophys Res Commun*. 2000;279(2):320-3.
73. Latchman DS. Cardiotrophin-1 (CT-1): a novel hypertrophic and cardioprotective agent. *Int J Exp Pathol*. 1999;80(4):189-196.
74. Jougasaki M, Tachibana I, Luchner A ve ark. Augmented cardiac cardiotrophin-1 in experimental congestive heart failure. *Circulation*. 2000;101(1):14-7.
75. Stephanou A, Brar B, Heads R ve ark. Cardiotrophin-1 Induces Heat Shock Protein Accumulation in Cultured Cardiac Cells and Protects them from Stressful Stimuli. *J Mol Cell Cardiol*. 1998;30(4):849-55.
76. Wollert K, Taga T, Saito M ve ark. Cardiotrophin-1 activates a distinct form of cardiac muscle cell hypertrophy. Assembly of sarcomeric units in series VIA gp130/leukemia inhibitory factor receptor-dependent pathways. *J Biol Chem*. 1996;271(16):9535-45.
77. Zolk O, Engmann S, Munzel F ve ark. Chronic cardiotrophin-1 stimulation impairs contractile function in reconstituted heart tissue. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2005;288(6):E1214-21.
78. Talwar S, Downie P, Squire I ve ark. An immunoluminometric assay for cardiotrophin-1: a newly identified cytokine is present in normal human plasma and is increased in heart failure. *Biochem Biophys Res Commun*. 1999;261(3):567-71.
79. Lopez B, Castellano JM, Gonzalez A ve ark. Association of increased plasma cardiotrophin-1 with inappropriate left ventricular mass in essential hypertension. *Hypertension*. 2007;50(5):977-83.
80. Lopez B, Gonzalez A, Lasarte J ve ark. Is plasma cardiotrophin-1 a marker of hypertensive heart disease? *J Hypertens*. 2005;23(3):625-32.
81. Pemberton CJ, Raudsepp SD, Yandle TG ve ark. Plasma cardiotrophin-1 is elevated in human hypertension and stimulated by ventricular stretch. *Cardiovasc Res*. 2005;68(1):109-17.

82. Gonzalez A, Lopez B, Martín-Raymondi D ve ark. Usefulness of plasma cardiotrophin-1 in assessment of left ventricular hypertrophy regression in hypertensive patients. *J Hypertens.* 2005;23(12):2297-304.
83. Khan SQ, Kelly D, Quinn P ve ark. Cardiotrophin-1 predicts death or heart failure following acute myocardial infarction. *J Card Fail.* 2006;12(8):635-40.
84. Tsutamoto T, Wada A, Maeda K ve ark. Relationship between plasma level of cardiotrophin-1 and left ventricular mass index in patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38(5):1485-90.
85. Zvonic S, Hogan JC, Arbour-Reily P ve ark. Effects of cardiotrophin on adipocytes. *J Bio Chem.* 2004;279(46):47572-9.
86. Natal C, Fortuno MA, Restituto P ve ark. Cardiotrophin-1 is expressed in adipose tissue and upregulated in the metabolic syndrome. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2008;294(1):E52-60.
87. Stejskal D, Ruzicka V. Cardiotrophin-1 review. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2008;152(1):9-19.
88. Bustos M, Beraza N, Lasarte JJ ve ark. Protection against liver damage by cardiotrophin-1: a hepatocyte survival factor up-regulated in the regenerating liver in rats. *Gastroenterology.* 2003;125:192-201
89. Iniguez M, Berasain C, Martinez-Anso E ve ark. Cardiotrophin-1 defends the liver against ischemia-reperfusion injury and mediates the protective effect of ischemic preconditioning. *J Exp Med.* 2006;203:2809-15.
90. Ochiai W, Yanagisawa M, Takizawa T ve ark. Astrocyte differentiation of fetal neuroepithelial cells involving cardiotrophin-1-induced activation of STAT3. *Cytokine.* 2001;14:264-71.
91. Gard AL, Gavin E, Solodushko V ve ark. Cardiotrophin-1 in choroid plexus and the cerebrospinal fluid circulatory system. *Neuroscience.* 2004;127:43-52.
92. Bordet T, Schmalbruch H, Pettmann B ve ark. Adenoviral cardiotrophin-1 gene transfer protects pmn mice from progressive motor neuronopathy. *J Clin Invest.* 1999;104:1077-85.
93. Lesbordes JC, Cifuentes C, Miroglio A ve ark. Therapeutic benefits of cardiotrophin-1 gene transfer in a mouse model of spinal muscular atrophy. *Hum Mol Genet.* 2003;12:1233-9.
94. Hsu DT, Pearson GD. Heart failure in children: part II: diagnosis, treatment, and future directions. *Circulation.* 2009;2(5):490-8.
95. Webster G, Zhang J, Rosenthal D. Comparison of the epidemiology and co-morbidities of heart failure in the pediatric and adult populations: a retrospective, cross-sectional study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2006;6(1):23.

96. Sommers C, Nagel B, Neudorf U ve ark. Congestive heart failure in childhood. An epidemiologic study. *Herz*. 2005;30:652-62.
97. Massin MM, Astadicko I, Dessy H. Epidemiology of heart failure in a tertiary pediatric center. *Clinic Cardiol*. 2008;31(8):388-91.
98. Mills A, Haworth S. Greater permeability of the neonatal lung. Postnatal changes in surface charge and biochemistry of porcine pulmonary capillary endothelium. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1991;101(5):909-16.
99. Buchhorn R, Ross RD, Bartmus D ve ark. Activity of the renin-angiotensin-aldosterone and sympathetic nervous system and their relation to hemodynamic and clinical abnormalities in infants with left-to-right shunts. *Int J Cardiol*. 2001;78(3):225-30.
100. Rudolph AM. Bicuspid aortic valve and aortic stenosis. In: Rudolph AM (editor). *Congenital Diseases of the Heart: Clinical-Physiological Considerations*. 3rd edition; Blackwell Pub 2009;p.225-57.
101. Zhu Y, Gramolini A, Walsh M ve ark. Tbx5-dependent pathway regulating diastolic function in congenital heart disease. *Proc Natl Acad Sci*. 2008;105(14):5519-24.
102. Dodge-Khatami A, Buchel EV, Knirsch W ve ark. Brain natriuretic peptide and magnetic resonance imaging in tetralogy with right ventricular dilatation. *Ann Thorac Surg*. 2006;82(3):983-88.
103. Chaturvedi V, Saxena A. Heart failure in children: clinical aspect and management. *Indian J Pediatr*. 2009;76(2):195-205.
104. Kantor PF, Mertens LL. Clinical practice: heart failure in children. Part I: clinical evaluation, diagnostic testing, and initial medical management. *Eur J Pediatr*. 2010;169(3):269-79.
105. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G ve ark. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association scientific statement from the council on clinical cardiology, heart failure and transplantation committee; quality of care and outcomes research and function. *Circulation*. 2006;113(14):1807-16.
106. Lipshultz S, Sleeper L, Towbin J. The incidence of pediatric cardiomyopathy in two regions of the United States. *N Engl J Med*. 2003;348:1647-55.
107. Gunal N, Kara N, Akkök N ve ark. Cardiac abnormalities in children with systemic lupus erythematosus. *Turk J Pediatr*. 2003;45(4):301-05.
108. Towbin J, Lowe A, Colan S ve ark. Incidence, causes, and outcomes of dilated cardiomyopathy in children. *Jama*. 2006;296(15):1867-76.
109. Gilbert-Barnes E. Metabolic cardiomyopathy and conduction system defects in children. *Ann Clin Lab Sci*. 2004;34(1):15-34.

110. Bernstein D. Heart Failure. In: Behrman RE, Kliegman RM, Hal BJ (editors). Nelson Textbook of Pediatrics. 18th edition. Philadelphia, WB Saunders Comp, 2007: p.1976-82.
111. Burch M. Heart failure in the young. *Heart*. 2002;88(2):198-202.
112. Ross RD, Bollinger RO, Pinsky WW. Grading the severity of congestive heart failure in infants. *Pediatr Cardiol*. 1992;13(2):72-5.
113. Ross RD. Medical management of chronic heart failure in children. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2001;1(1):37-44.
114. Dana Connolly R, Rutkowski M, Auslender M ve ark. The New York University Pediatric Heart Failure Index: a new method of quantifying chronic heart failure severity in children. *J Pediatr*. 2001;138(5):644-8.
115. Tissieres P, Aggoun Y, Da Cruz E ve ark. Comparison of classifications for heart failure in children undergoing valvular surgery. *J Pediatr*. 2006;149(2):210-5.
116. Kantor PF, Mertens LL. Clinical practice: heart failure in children. Part II: current maintenance therapy and new therapeutic approaches. *Eur J Pediatr*. 2010;169(4):403-10.
117. Schneeweiss A. Cardiovascular drugs in children. II. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in pediatric patients. *Pediatr Cardiol*. 1990;11(4):199-207.
118. Kantor P, Abraham J, Dipchand A ve ark. The impact of changing medical therapy on transplant-free survival in pediatric dilated cardiomyopathy. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2010;55:1377-84.
119. Kasama S, Toyama T, Kumakura H ve ark. Effect of spironolactone on cardioc sympathetic nerve activity and left ventricular remodeling in patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(4):574-81.
120. Walsh MA, Benson LN, Dipchand AI ve ark. Surgical repair of the mitral valve in children with dilated cardiomyopathy and mitral regurgitation. *Ann Thorac Surg*. 2008;85(6):2085-2088.
121. Bernstein D. The Cardiovascular System. In: Behrman RE, Kliegman RM, Hal BJ, editors. Nelson Textbook of Pediatrics. 18th edition. Philadelphia, WB Saunders Comp, 2007: p.1883-91.
122. Park MK. Specific congenital heart defects. In: Park MK (editör). *Pediatric cardiology for practitioners*. 4th ed. San Antonio, Mosby, 2002: p.129-154.
123. Gersony W. Natural history and decision-making in patients with ventricular septal defect. *Prog Pediatr Cardiol*. 2001;14:125-32.
124. Talner NS. Large ventricular septal defects in infants. *Progr Pediatr Cardiol*. 2001;14(2):153-62.

125. Salyam GS. Atriyal septal defekt. *T Klin J Cardiol* 2003;16:220-36.
126. Kırallı K. Atriyoventriküler Septal Defekt. *T Klin J Cardiol*. 2003;16(3):248-56.
127. Brook MM, Heyman MA. Patent ductus arteriosus. In: Emmanouilides GC, Riemenschneider TA, Allen HD, Gutgesell HP (editors). *Moss and Adams' heart disease in infants, children and adolescents*, 5th ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1995: p.746-62.
128. Talner NS. Large ventricular septal defects in infants. *Prog Ped Cardiol*; 14: 153-62.
129. Remme W, Swedberg K. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2001;22(17):1527-60.
130. Tei C, Ling L, Hodge D ve ark. 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.
131. Cahill JM, Horan M, Quigley P ve ark. Doppler-echocardiographic indices of diastolic function in heart failure admissions with preserved left ventricular systolic function. *Eur J Heart Fail*. 2002;4(4):473-8.
132. Tham EBC, Silverman NH. Measurement of the Tei index: a comparison of M-mode and pulse Doppler methods. *J Am Soc Echocardiogr*. 2004;17(12):1259-65.
133. Eidem BW, O'Leary PW, Tei C ve ark. Usefulness of the myocardial performance index for assessing right ventricular function in congenital heart disease. *Am J Cardiol*. 2000;86(6):654-8.
134. Tei C, Nishimura RA, Seward JB ve ark. Noninvasive Doppler-derived myocardial performance index: correlation with simultaneous measurements of cardiac catheterization measurements. *J Am Soc Echocardiogr*. 1997;10(2):169-78.
135. Sutherland G, Stewart M, Groundstroem K ve ark. Color Doppler myocardial imaging: a new technique for the assessment of myocardial function. *J Am Soc Echocardiogr*. 1994;7(5):441-58.
136. McDicken W, Sutherland G, Moran C ve ark. Colour Doppler velocity imaging of the myocardium. *Ultrasound Med Biol*. 1992;18(6-7):651-4.
137. Galiuto L, Ignone G, DeMaria A. Contraction and relaxation velocities of the normal left ventricle using pulsed-wave tissue Doppler echocardiography. *Am J Cardiol*. 1998;81(5):609-14.
138. Miyatake K, Yamagishi M, Tanaka N ve ark. New method for evaluating left ventricular wall motion by color-coded tissue Doppler imaging: in vitro and in vivo studies. *J. Am. Coll. Cardiol*. 1995;25(3):717-24.

139. Garcia MJ, Rodriguez L, Ares M ve ark. Myocardial wall velocity assessment by pulsed Doppler tissue imaging: Characteristic findings in normal subjects. *Am Heart J.* 1996;132(3):648-56.
140. Dolunay G. Obez çocuklarda ventrikül fonksiyonlarının doku doppler ekokardiyografi ile değerlendirilmesi. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD. Pediatrik Kardiyoloji Yandal Uzmanlık Tezi. İzmir, 2008.
141. Palka P, Lange A, Fleming AD ve ark. Age-related transmural peak mean velocity and peak velocity gradient by doppler myocardial imaging in normal subjects. *Eur Heart J.* 1996;17:940-50.
142. Fukuda K, Oki T, Tabata T ve ark. Regional left ventricular wall motion abnormalities in myocardial infarction and mitral annular descent velocities studied with pulsed tissue Doppler imaging. *J Am Soc.* 1998;11:841-48.
143. Bogunovic N, Hering D, Buuren FV ve ark. New aspects on the assessment of left ventricular dyssynchrony by tissue Doppler echocardiography: comparison of myocardial velocity vs. displacement curves. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2009;25:699-704.
144. Rajagopalan N, Garcia MJ, Rodriguez L ve ark. Comparison of new Doppler echocardiographic methods to differentiate constrictive pericardial heart disease and restrictive cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2001;87(1):86-94.
145. Cui W, Roberson D. Left ventricular Tei index in children: comparison of tissue Doppler imaging, pulsed wave Doppler, and M-mode echocardiography normal values. *J Am Soc Echocardiogr.* 2006;19(12):1438-45.
146. Akcay A, Acar G, Sokmen A ve ark. Effects of Rosiglitazone on Cardiac Function in CAPD Patients: A Tissue Doppler Study. *Ren Fail.* 2009;31(6):464-9.
147. Özen FD. Hemodiyaliz ve böbrek nakli yapılan hastalarda doku doppler ekokardiyografi ve 24 saatlik ayaktan kan basıncı monitörizasyonu ölçümlerinin değerlendirilmesi. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı. Uzmanlık Tezi. Samsun, 2009.
148. Isaaz K. What are we actually measuring by Doppler tissue imaging? *J Am Coll Cardiol.* 2000;36(3):897-9.
149. Sahn D, Maria AD, Kisslo J. The committee on M-mode standardization of the American Society of Echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation.* 1978;58:1072-83.
150. Devereux R, Reichel N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. *Circulation.* 1977;55(4):613-8.

151. Simone G de, Daniels SR, Devereux RB ve ark. Left ventricular mass and body size in normotensive children and adults: assessment of allometric relations and impact of overweight. *J Am Coll Cardiol.* 1992;20(5):1251-60.
152. Cuspidi C, Negri F, Giudici V ve ark. Echocardiography in clinical practice: the burden of arterial hypertension. A multicenter Italian survey. *J Hum Hypertens.* 2010;24(6):395-402.
153. Saylam G, Sarıoğlu A. Ventriküler septal defektlerin ekokardiyografi ile ölçülen defekt çapına göre sınıflandırılması. *T Klin J Cardiol.* 1995;8:219-25.
154. Frommelt PC. Echocardiographic measures of diastolic function in pediatric heart disease. *Curr Opin Cardiol.* 2006;21(3):194-9.
155. Sohn DW, Kim YJ, Kim HC ve ark. Evaluation of left ventricular diastolic function when mitral E and A waves are completely fused: role of assessing mitral annulus velocity. *J Am Soc Echocardiogr.* 1999;12(3):203-8.
156. Stojnic B, Krajcer Z, Pavlovic P ve ark. Pulsed Doppler assessment of left ventricular diastolic function in atrial septal defect. *Tex Heart Inst J.* 1992;19(4):258-64.
157. Sohn DW, Chai IH, Lee DJ ve ark. Assessment of mitral annulus velocity by Doppler tissue imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30(2):474-80.
158. Baysal T, Oran B, Doğan M ve ark. The myocardial performance index in children with isolated left-to-right shunt lesions. *Anatolian Journal of Cardiology.* 2005;5(2):108-11.
159. Kır M, Ünal N, Saylam G ve ark. Ventriküler septal defektli çocuklarda sol ventrikül fonksiyonlarının miyokardiyal performans indeksi (Tei İndeksi) kullanılarak değerlendirilmesi. *Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi.* 2008;22(3):113-19.
160. Srivastava PM, Burrell LM, Calafiore P. Lateral vs medial mitral annular tissue Doppler in the echocardiographic assessment of diastolic function and filling pressures: which should we use? *Eur J Echocardiogr.* 2005;6(2):97-106.
161. Bu'Lock F, Mott M, Oakhill A ve ark. Left ventricular diastolic filling patterns associated with progressive anthracycline-induced myocardial damage: A prospective study. *Pediatr Cardiol.* 1999;20(4):252-63.
162. Shedeed S. Right ventricular function in children with bronchial asthma: a tissue Doppler echocardiographic study. *Pediatr Cardiol.* 2010;31(7):1008-15.
163. Zacharopoulou I, Mornos C, Manolis AJ ve ark. The Relationship Between the Time Interval Difference of Isovolumic Relaxation (TIVRT-IVRTa) and Serum Levels of N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide in Patients with Intermediate E/Ea Ratio. *Hellenic J Cardiol.* 2011;52(Lv):23-29.

164. Masutani S, Taketazu M, Mihara C ve ark. Usefulness of early diastolic mitral annular velocity to predict plasma levels of brain natriuretic peptide and transient heart failure development after device closure of atrial septal defect. *Am J Cardiol.* 2009;104(12):1732-6.
165. Pauliks LB, Chan K-C, Chang D ve ark. Regional myocardial velocities and isovolumic contraction acceleration before and after device closure of atrial septal defects: a color tissue Doppler study. *Am Heart J.* 2005;150(2):294-301.
166. Oyamada J, Toyono M, Shimada S ve ark. Noninvasive estimation of left ventricular end-diastolic pressure using tissue Doppler imaging combined with pulsed-wave Doppler echocardiography in patients with ventricular septal defects: a comparison with the plasma levels of the B-type natriuretic Peptit. *Echocardiography.* 2008;25(3):270-7.
167. Doğan M. Sol-sağ şanlı kalp hastalıklı çocukların kardiyak fonksiyonlarının klasik ekokardiyografi ve Doku Doppler Ekokardiyografi yöntemi ile değerlendirilmesi. Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı. Çocuk Kardiyoloji Yandal Uzmanlık Tezi. Konya 2007.
168. Yücel M. Soldan sağa şanlı doğumsal kalp hastalıklarında pulmoner hipertansiyon gelişiminin Tei indeksi ile öngörülmesi. Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı. Uzmanlık Tezi. Konya 2010.
169. Harada K, Tamura M, Toyono M ve ark. Assessment of global left ventricular function by tissue Doppler imaging. *Am J Cardiol.* 2001;88(8):927-32, A9.
170. Gaibazzi N, Petrucci N, Ziacchi V. Left ventricle myocardial performance index derived either by conventional method or mitral annulus tissue-Doppler: a comparison study in healthy subjects and subjects with heart failure. *J Am Soc Echocardiogr.* 2005;18(12):1270-6.
171. Favilli S, Frenos S, Lasagni D ve ark. The use of B-type natriuretic peptide in paediatric patients: a review of literature. *J Cardiovasc Med.* 2009;10(4):298-302.
172. Jougasaki M. Cardiotrophin-1 in cardiovascular regulation. *Adv Clin Chem.* 2010;52:41-76.
173. Lopez B, Gonzalez A, Lasarte JJ ve ark. Is plasma cardiotrophin-1 a marker of hypertensive heart disease? *J Hypertens.* 2005;23(3):625-32.
174. Monserrat L, Lopez B, Gonzalez A ve ark. Cardiotrophin-1 plasma levels are associated with the severity of hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 2011;32(2):177-83.
175. Talwar S, Squire IB, Downie PF ve ark. Elevated circulating cardiotrophin-1 in heart failure: relationship with parameters of left ventricular systolic dysfunction. *Clin Sci.* 2000;99(1):83-8.

EK 1. HASTA BİLGİLENDİRME VE İZİN FORMU

Araştırmanın Adı: Soldan sağa şantlı doğumsal kalp hastalıklı çocuklarda doku doppler ekokardiyografi bulgularının, kardiyotrofin-1 ve beyin natriüretik peptit ile ilişkisi

Sorumlu araştırmacılar: Dr. Benhur Ş. Çetin, Yrd. Doç. Dr. Mustafa Kır, Uzm. Dr. Tuncay Küme, Uzm. Dr. Ali Rıza Şişman, Prof Dr. Nurettin Ünal, Prof Dr. Gül Saylam.

Araştırmanın Yürütüleceği Klinik: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı / Çocuk Kardiyolojisi Bilim Dalı ve Biyokimya Anabilim Dalı

Kardiyotrofin-1 adlı molekül insan vücudunda başlıca kalpte sentezlenmektedir. Erişkinlerde yapılan çalışmalarda yüksek tansiyon gibi kalbin fonksiyonlarının bozulduğu yada kalbin çalışma yükünün arttığı durumlarda kardiyotrofin-1'in kan düzeylerinde yükselme olduğu görülmüştür. Kalp fonksiyon bozuklukların değerlendirilmesinde gün geçtikçe önemi artan ve klinik kullanımı tartışılan bu molekülün çocukluk çağındaki önemi henüz bilinmemektedir. Doğuştan kalp hastalığı olan çocuklarda da kalp yetersizliğini derecelendirmek veya kalp yetersizliği gelişecek riskli grubu erken tespit etmek uygun tedavi yaklaşımını belirlemede çok önemlidir. Bu çalışmayla amacımız doğuştan kalp hastalığı olan çocuklarda kan kardiyotrofin-1 düzeyi ile kalp fonksiyonları arasında bir ilişki olup olmadığını araştırmak ve bu çocukların tedavi ve takip sürecinde kardiyotrofin-1'in klinik kullanımını değerlendirmektir.

Çalışmamıza 1 ay- 13 yaş arasında doğuştan kalp hastalığı olan ve yine aynı yaşlarda sağlıklı çocuk alınacaktır. Toplam çalışma süresi bir yıl olup, hasta çocukların izlemindeki bir yıllık süreç içinde değerlendirmeler yapılacaktır. Eğer çalışmaya katılmayı kabul ederseniz çocuğunuzdan, doktor tarafından yaşına uygun iğne uçları ile uygun bir toplardamardan 4 ml (bir tatlı kaşığı) kan örneği alınıp, Biyokimya Anabilim Dalı'nda değerlendirme yapılacaktır. Bu çok sık yapılan bir işlem olup genellikle sorun yaratmamakla birlikte, nadir olarak damar iltihabı, damarlarda patlama, hematoma adı verilen kan birikimi, cilt altı dokulara sıvı sızıntısı gelişebilir. Ayrıca Uzman Pediatrik Kardiyolog tarafından çocuğunuzun ekokardiyografisi yapılacak, EKG'si çekilip, muayenesi yapılacaktır. ekokardiyografi tıpkı batin ultrasonografide olduğu gibi ses dalgalarının kullanıldığı bir tetkik olup, çocuğunuza fiziksel olarak herhangi bir olumlu ya da olumsuz etkisi olmayacaktır.

Çocuğunuzun bölümümüzce planlanmış olan takibi ve tedavisinde, bu çalışma nedeniyle herhangi bir değişiklik yapılmayacaktır. Çalışma sonuçları birçok

değerlendirmeden geçeceğinden bu sonuçlar izlemeniz süresince aldığınız ya da alacağınız tedaviyi, verilecek kararları etkilemeyecektir. Fakat çalışmanın sonuçları, hastalığa etkisi ile ilgili sonuçlar, mevcut hastalığı ile ilgili bilgiler isterseniz ve gerekli durumda size verilecektir.

Araştırma giderleri size veya sosyal güvenlik kurumunuza yüklenmeyecektir. Eğer bu çalışmada yer almak istemiyorsanız bunu belirtmeniz yeterlidir. Gönüllü bu çalışmaya katılmayı red etme ya da araştırma başladıktan sonra devam etmeme hakkına sahiptir. Bu çalışmaya katılmanız veya başladıktan sonra herhangi bir safhasında ayrılmanız daha sonraki tıbbi bakımınızı etkilemeyecektir. Araştırmacı da gönüllünün kendi rızasına bakmadan, olguyu araştırma dışı bırakabilir. Bu çalışmada yer aldığınız süre içerisinde kayıtlarınızın yanı sıra ilişkili sağlık kayıtlarınız kesinlikle gizli kalacaktır. Bununla birlikte kayıtlarınız kurumun yerel etik kurul komitesine ve Sağlık Bakanlığına açık olacaktır. Çalışma verileri herhangi bir yayın ve raporda kullanılırken bu yayında isminiz kullanılmayacaktır.

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarda söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Hastanın Velisinin

Adı/Soyadı :

Tarih :

İmza :

Olur Alma İşlemine Başından Sonuna Kadar
Tanıklık Eden Kuruluş Görevlisinin

Adı/Soyadı :

Telefon Numarası :

Tarih :

İmza

Araştırma Yapan Araştırmacının

Adı/Soyadı:

Telefon Numarası :

Tarih :

İmza :

EK 2. GÖNÜLLÜ BİLGİLENDİRME VE İZİN FORMU

Araştırmanın Adı: Soldan sağa şantlı doğumsal kalp hastalıklı çocuklarda doku doppler ekokardiyografi bulgularının, kardiyotrofin-1 ve beyin natriüretik peptit ile ilişkisi

Sorumlu araştırmacılar: Dr. Benhur Ş. Çetin, Yrd. Doç. Dr. Mustafa Kır, Uzm. Dr. Tuncay Küme, Uzm. Dr. Ali Rıza Şişman, Prof Dr. Nurettin Ünal, Prof Dr. Gül Saylam.

Araştırmanın Yürütüleceği Klinik: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı / Çocuk Kardiyolojisi Bilim Dalı ve Biyokimya Anabilim Dalı

Kardiyotrofin-1 adlı molekül insan vücudunda başlıca kalpte sentezlenmektedir. Erişkinlerde yapılan çalışmalarda yüksek tansiyon gibi kalbin fonksiyonlarının bozulduğu yada kalbin çalışma yükünün arttığı durumlarda kardiyotrofin-1'in kan düzeylerinde yükselme olduğu görülmüştür. Kalp fonksiyon bozuklukların değerlendirilmesinde gün geçtikçe önemi artan ve klinik kullanımı tartışılan bu molekülün çocukluk çağındaki önemi henüz bilinmemektedir. Doğuştan kalp hastalığı olan çocuklarda da kalp yetersizliğini derecelendirmek veya kalp yetersizliği gelişecek riskli grubu erken tespit etmek uygun tedavi yaklaşımını belirlemede çok önemlidir. Bu çalışmayla amacımız doğuştan kalp hastalığı olan çocuklarda kan kardiyotrofin-1 düzeyi ile kalp fonksiyonları arasında bir ilişki olup olmadığını araştırmak ve bu çocukların tedavi ve takip sürecinde kardiyotrofin-1'in klinik kullanımını değerlendirmektir.

Çalışmamıza 1 ay- 13 yaş arasında doğuştan kalp hastalığı olan ve yine aynı yaşlarda sağlıklı çocuk alınacaktır. Hastaların verileri ile sağlıklı çocukların verileri karşılaştırılacaktır. Toplam çalışma süresi bir yıldır. Eğer çalışmaya katılmayı kabul ederseniz çocuğunuzdan, doktor tarafından yaşına uygun iğne uçları ile uygun bir toplardamardan 4 ml (bir tatlı kaşığı) kan örneği alınıp, Biyokimya Anabilim Dalı'nda değerlendirme yapılacaktır. Bu çok sık yapılan bir işlem olup genellikle sorun yaratmamakla birlikte, nadir olarak damar iltihabı, damarlarda patlama, hematoma adı verilen kan birikimi, cilt altı dokulara sıvı sızıntısı gelişebilir. Ayrıca Uzman Pediatrik Kardiyolog tarafından çocuğunuzun ekokardiyografisi yapılacak, EKG'si çekilip, muayenesi yapılacaktır. ekokardiyografi

tıpkı batın ultrasonografide olduğu gibi ses dalgalarının kullanıldığı bir tetkik olup, çocuğunuza fiziksel olarak herhangi bir olumlu ya da olumsuz etkisi olmayacaktır.

Çalışma sonuçları birçok değerlendirmeden geçeceğinden bu sonuçlar izlemeniz süresince aldığımız ya da alacağınız tedaviyi, verilecek kararları etkilemeyecektir. Fakat çalışmanın sonuçları ilgili bilgiler isterseniz ve gerekli durumda size verilecektir.

Araştırma giderleri size veya sosyal güvenlik kurumunuza yüklenmeyecektir. Eğer bu çalışmada yer almak istemiyorsanız bunu belirtmeniz yeterlidir. Gönüllü bu çalışmaya katılmayı red etme ya da araştırma başladıktan sonra devam etmeme hakkına sahiptir. Bu çalışmaya katılmanız veya başladıktan sonra herhangi bir safhasında ayrılmanız daha sonraki tıbbi bakımınızı etkilemeyecektir. Araştırmacı da gönüllünün kendi rızasına bakmadan, olguyu araştırma dışı bırakabilir. Bu çalışmada yer aldığınız süre içerisinde kayıtlarınızın yanı sıra ilişkili sağlık kayıtlarınız kesinlikle gizli kalacaktır. Bununla birlikte kayıtlarınız kurumun yerel etik kurul komitesine ve Sağlık Bakanlığına açık olacaktır. Çalışma verileri herhangi bir yayın ve raporda kullanılırken bu yayında isminiz kullanılmayacaktır. Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarda söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Çocuğun Velisinin

Adı/Soyadı :

Tarih :

İmza :

Olur Alma İşlemine Başından Sonuna Kadar

Araştırma Yapan Araştırmacının

Tanıklık Eden Kuruluş Görevlisinin

Adı/Soyadı :

Adı/Soyadı:

Telefon Numarası :

Telefon Numarası :

Tarih :

Tarih :

İmza

İmza :

**DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK VE LABORATUVAR ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU**

Etik Kurul Üyeleri

Prof.Dr.A.Arzu SAYINER
Prof.Dr.Tunç ALKIN
Prof.Dr.Mustafa SEÇİL
Doç.Dr.M.Hakan ÖZDEMİR
Doç.Dr.Vesile ÖZTÜRK
Doç.Dr.Murat DUMAN
Doç.Dr.Güven ASLAN
Doç.Dr.Servet AKAR
Yard.Doç.Dr.Murat ÖRMEN
Öğr.Gör.Uzm.Dr.Ahmet Can BİLGİN
Yunus KARSLI

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Etik Kurulumuzun 20 Ağustos 2009 tarih ve 13/19/2009 no.lu toplantısında 241/2009 Protokol numaralı Çocuk Hastalıkları ve Sağlığı Anabilim Dalı Öğretim Üyelerinden Yrd.Doç.Dr.Mustafa Kır'ın proje yöneticisi ve Dr.Benhur Şirvan Çet sorumlusu olduğu, "**Konjenital kalp hastalıklı çocuklarda kardiyak fonksiyon ile serum kardiotrophin düzeyinin ilişkisi**" isimli projenin uygulanmasında etim açıdan sakınca yoktur.

Katılanların oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinizi ve gereğini arz ederim.



Prof. Dr.A.Arzu SAYINER
Klinik ve Laboratuvar Araştırmaları
Etik Kurul Başkanı

Etik Kurul Sekreteri
Hatice İĞCI

Tel: 0232 412 22 54