

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**SOLDAN SAĞA ŞANTLI DOĞUMSAL KALP
HASTALIKLARINA BAĞLI KALP YETERSİZLİĞİ
TEDAVİSİNDE DİGOKSİN ETKİNLİĞİNİN SERUM
NT-PRO BNP DÜZEYİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Ayşe SANDIKKAYA
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Gülendaml KOÇAK**

MALATYA-2011

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**SOLDAN SAĞA ŞANTLI DOĞUMSAL KALP HASTALIKLARINA
BAĞLI KALP YETERSİZLİĞİ TEDAVİSİNDE DİGOKSİN
ETKİNLİĞİNİN SERUM NT-PRO BNP DÜZEYİ İLE
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Ayşe SANDIKKAYA
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Gülendaml KOÇAK**

MALATYA-2011

Bu tez, İnönü Üniversitesi Rektörlüğü Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından 2010/135 proje numarası ile desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TABLolar DİZİNİ	IV
ŞEKİLLER DİZİNİ	V
KISALTMALAR	VI
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Konjenital kalp hastalıkları	3
2.1.1. Konjenital kalp hastalıklarının sınıflandırılması ve patofizyolojisi	4
2.1.2. Soldan sağa şanlı kalp hastalıkları	6
2.1.2.1- Atriyal septal defekt	6
2.1.2.2- Ventriküler septal defekt	9
2.1.2.3- Patent duktus arteriyozus	12
2.1.2.4- Atriyovertriküler septal defekt	16
2.2. Kalp yetersizliği	18
2.2.1. Kalp yetersizliğinin patofizyolojisi	19
2.2.2. Kalp yetersizliğinde kompensatuvar mekanizmalar	22
2.2.3. Kalp yetersizliğinin etiyolojisi	23
2.2.4. Klinik bulgular	26
2.2.5. Kalp yetersizliğinin tanısı	28
2.2.6. KY Evrelendirme	31
2.2.7. Kalp yetersizliği tedavisi	33
2.3. Natriüretik peptitler	40
2.3.1. Moleküler yapısı	40
2.3.2. Fizyolojik etkileri	41
2.3.3. B Tipi/Beyin natriüretik peptit	45
2.3.4. BNP'nin fizyolojik etkileri	45
2.3.5. BNP ve NT-proBNP'nin klinik kullanımı	46
2.3.6. Kalp yetersizliğinde BNP ve NT-ProBNP	47
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	49
4. BULGULAR	52

5. TARTIŞMA	62
6.SONUÇLAR	69
7. ÖZET	71
8. SUMMARY	73
9. KAYNAKLAR	75
10. EKLER	84
Ek 1: Hasta gruplarının ve kontrol grubunun sosyodemografik özellikleri	84
Ek 2: Hasta grupları ile kontrol grubunun NT-proBNP değerleri	85
Ek 3: Hasta grupları ile kontrol grubunun Hb düzeyleri	86
Ek 4: Hasta grupları ile kontrol grubunun kalp atım hızı	87
Ek 5: Hasta grupları ile kontrol grubunun PaO ₂	88
Ek 6: Hasta grupları ile kontrol grubunun ROSS puanı	89
Ek 7: Hasta grupları ile kontrol grubunun vücut ağırlık düzeyleri	90
Ek 8: Hasta grubunda tedavi sonrası kontrol tetkik alınma süresi ve KKH tipi	91
Ek 9: Hasta gruplarının değerlendirme formu	92
Ek 10: Kontrol gruplarının değerlendirme formu	93

TABLULAR DİZİNİ

Tablo	Sayfa No:
Tablo 1: Konjenital kalp defektleri ile birlikte görülen sendrom ve hastalıklar	4
Tablo 2: Konjenital kalp hastalıklarının temel fizyolojik yönden sınıflandırılması	5
Tablo 3: Yeniden yapılanma sürecindeki değişiklikler	20
Tablo 4: NYHA klasifikasyonu	30
Tablo 5: Ross kalp yetersizliği puanlaması	30
Tablo 6: Kalp yetersizliğini provoke eden durumlar	31
Tablo 7: Kalp Yetersizlikli Hastaların Tedavisinde Kullanılan İlaçlar	33
Tablo 8: BNP ve NT-proBNP'nin özellikleri	42
Tablo 9: BNP'nin fizyolojik etkileri	43
Tablo 10: NT-ProBNP'nin klinikte kullanım alanları	43
Tablo 11: BNP ve NT-ProBNP düzeylerinin yüksek olduğu durumlar	44
Tablo 12: Soldan Sağa Şanlı Konjenital Kalp Hastalığı Tipi	49
Tablo 13: Hasta ve kontrol grubunun cinsiyet dağılımı	50
Tablo 14: Hasta ve kontrol grubunun yaş dağılımı	50
Tablo 15: Hasta Gruplarının Tedavi Sonrası yaş dağılımı	51
Tablo 16: Hasta gruplarının Ross puanlaması	51
Tablo 17: Grupların Nt-ProBNP değerleri	52
Tablo 18: Hasta gruplarının NT-proBNP değerleri	52
Tablo 19: Grup 1 ve grup 3'ün NT-proBNP değerleri	53
Tablo 20: Grup 2 ile grup 3'ün NT-proBNP değerleri	53
Tablo 21: Hasta gruplarının nabız değerleri	54
Tablo 22: Grupların vücut ağırlıklarının karşılaştırılması	54
Tablo 23 : Grup 1 ve Grup 2'nin vücut ağırlık değerleri	55
Tablo 24 : Grup 1 ve grup 3'ün vücut ağırlık değerleri	55
Tablo 25 : Grup 2 ve grup 3'ün vücut ağırlık değerleri	56
Tablo 26: Grup 1 ve grup 2'nin Hb değerleri	56
Tablo 27: Grup 1 ve grup 3'ün Hb değerleri	57
Tablo 28: Grup 2 ve grup 3'ün Hb değerleri	57

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa No:
Şekil 1: Atriyal septal defekt	6
Şekil 2: Anatomik lokalizasyonuna göre VSD tipleri	9
Şekil 3: PDA'nın anatomisi ve akım yönü	14
Şekil 4: Kardiyak debiyi etkileyen faktörler	18
Şekil 5: Kalp yetersizliğinde aktive olan nöroendokrin sistemler	19
Şekil 6: Frank-Starling yasası	21
Şekil 7: KTO hesaplaması	28
Şekil 8. Natriüretik peptitlerin yapısı	39
Şekil 9. BNP'nin sentez ve sekresyonu	42

KISALTMALAR

ACE	Anjiyotensin dönüştürücü enzim
ACE-I	Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü
ADH	Antidiüretik hormon
ANP	Atriyal/ A tipi natriüretik peptit
ARA	Akut romatizmal ateş
ARB	Anjiyotensin reseptör blokörü
AS	Aort stenozu
ASD	Atriyal septal defekt
AV	Atriyoventriküler
AVSD	Atriyoventriküler septal defekt
BNP	Beyin/ B tipi natriüretik peptit
cGMP	Siklik guanozin monofosfat
CMV	Sitomegalovirüs
CNP	C tipi natriüretik peptit
DA	Duktus arteriyozus
DNP	D Tipi/Dendroaspis natriüretik peptit
EF	Ejeksiyon fraksiyonu
EKG	Elektrokardiyografi
EKO	Ekokardiyografi
Grup 1	Digoksin, enalapril ve diüretik tedavisi alan hasta grubu
Grup 2	Enalapril ve diüretik tedavisi alan hasta grubu
Grup 3	Sağlıklı kontrol grubu
Hb	Hemoglobin
Htc	Hematokrit
IL-6	İnterlökin-6
KKH	Konjenital kalp hastalıkları
KKY	Konjestif kalp yetersizliği
KTO	Kardiyotorasik oran
KY	Kalp yetersizliği
LA	Sol atriyum

LSD	En küçük önemli fark yöntemi
LV	Sol ventrikül
MVP	Mitral valv prolapsusu
MY	Mitral yetersizlik
NP	Natriüretik peptit
NT-ANP	N-terminal atriyal natriüretik peptit
NT-proBNP	N terminal pro-beyin natriüretik peptit
NYHA	New York Kalp Birliği
PA	Pulmoner arter
PDA	Patent duktus arteriyozus
P2	Pulmoner ikinci ses
PS	Pulmoner stenoz
PVR	Pulmoner vasküler rezistans
PVOH	Pulmoner vasküler obstrüktif hastalık
PG	Prostaglandin
PH	Pulmoner hipertansiyon
RAAS	Renin anjiyotensin aldosteron sistemi
RA	Sağ atriyum
RDS	Respiratuvar distres sendromu
RV	Sağ ventrikül
SD	Standart sapma
S1	Birinci kalp sesi
S2	İkinci kalp sesi
SBE	Subakut bakteriyel endokardit
SVT	Supraventriküler taşikardi
TNF	Tümör nekrozis faktör
TPVDA	Total pulmoner venöz dönüş anomalisi
TEE	Transözofageal ekokardiyografi
VSD	Ventriküler septal defekt
WPW	Wolff Parkinson White sendromu

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Soldan sağa şantlı doğumsal kalp hastalıklarında kalp yetersizliği, şant miktarına bağlı olarak erken süt çocukluğu döneminden itibaren karşılaştığımız önemli bir sorundur. Kalp yetersizliği tanısı konulan hastaların yaklaşık yarısı 5 yıl içinde, ilerlemiş kalp yetersizliği bulunan hastaların %60'ından fazlası ise 1 yıl içinde ölmektedir. Kalp yetersizliği; tedavisi masraflı, iş gücü kaybına neden olan, morbidite ve mortalitesi yüksek, hem hasta hem toplum için ağır bir yük oluşturan bir durumdur. Bu nedenle kalp yetersizliği riski yüksek hastalar, hastalık belirgin hale gelmeden önce tedavi edilmelidir (1–6).

Soldan sağa şant oluşumuna neden olan lezyonlar; atrial septal defekt, ventriküler septal defekt, AV septal defektler ve patent duktus arteriosus olarak sıralanabilir. Soldan sağa şantlı hastalıklarda akciğerlere atılan kan hacmi artar, pulmoner komplians azalır ve nefes alma işi artar. Sıvı intertisyel boşluğa ve alveollere sızarak pulmoner ödeme neden olur. Sol ventrikülde dilatasyon ve daha düşük bir derecede hipertrofi ön planda olmak üzere kalpte yeniden yapılanma gerçekteşir. Hastada, kalp yetersizliği olarak adlandırdığımız takipne, göğüste retraksiyon, burun kanadı solunumu ve hışıltı gibi belirtiler ortaya çıkar (1–6).

NT pro-BNP (beyin tipi natriüretik peptid) venrikül fonksiyonundaki değişikliklere hassas ve aynı zamanda bu değişikliklerin spesifik belirleyicisi olan ventrikül kaynaklı bir hormondur. Etkili bir kalp yetersizliği tedavisinin serum BNP düzeyini düşürdüğu bilinmektedir. Sol ventrikül yükü uygun bir tedavi ile düşürülürse, duvar gerilimi azalır ve NT pro-BNP düzeyleri de düşer. Sonuç olarak NT pro-BNP akut kalp yetersizliği tanı ve tedavisinde, tedavi başarısının değerlendirilmesinde oldukça önemli bir nörohumoral belirteçtir (7–9).

Soldan sağa şantlı doğumsal kalp hastalıklarının neden olduğu kalp yetersizliği tedavisinde digoksin, enapril, furosemid ve enapril, furosemid kombinasyonları sıklıkla kullanılmaktadır. Bu iki ayrı tedavi güncel olarak kullanılan birbirinden bağımsız protokoller olup tüm kliniklerde uygulanmaktadır (1–3).

Soldan sağa şanlı doğumsal kalp hastalıklarına bağlı kalp yetersizliği gelişen hastalarda, asıl tedavi soldan sağa şanta neden olan defektin cerrahi veya girişimsel yöntemlerle kapatılmasıdır. Bununla birlikte, erken süt çocukluğu döneminde kalp yetersizliği medikal tedavi ile kontrol altına alınabilirse, cerrahi veya girişimsel tedavi elektif şartlarda planlanabilir veya geciktirilebilir (2, 3).

Bu çalışmada soldan sağa şanlı doğumsal kalp hastalığına sekonder kalp yetersizliği tanısı almış hastalarda etkinliği bilinen iki farklı ilaç kombinasyonunun etkinliğini karşılaştırmayı amaçladık. Çalışmanın hipotezi herhangi bir müstahzarın teşvikinden ziyade bir müstahzarın (digoksin) gerekliliğini araştırmak üzere kurulmuştur. Bir müstahzarın teşviki söz konusu değildir.

Etkinliği ve gerekliliği araştırılan “digoksin” in bebeklerde kullanılan tek formu mevcuttur (Digoksin Sandoz damla)[®], diğer formlar küçük hastalarda oral yoldan kullanılamamaktadır.

Gözlemsel ilaç çalışması kamuya açık bir veritabanına kaydedilmeyecektir. Çalışmanın tez aşaması sonlandıktan sonra elde edilen verilerin yayın amaçlı kullanılması planlanmaktadır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.KONJENİTAL KALP HASTALIKLARI

Konjenital kalp hastalıkları (KKH), doğumda var olan yapısal ya da fonksiyonel kalp hastalıklarıdır. KKH insidansı tüm canlı doğumlarda 75/1000, orta ve ağır defektler için 6/1000 olarak bilinir (10–21). İnsidans ölü doğumlarda %3–4, abortuslarda %10–25, prematürelere ise %2 civarındadır. İnsidans çalışmaları mitral kapak prolapsusunu (MVP), preterm bebeklerdeki duktus açıklığını ve biküspit aortik kapağı kapsamaktadır (10).

Doğuştan kalp hastalıklarına doğru tanı koymak için gerekli tıbbi donanım ve çocuk kardiyoğlu birçok ülkede yeterli düzeyde değildir. Çoğu zaman hafif semptom gösteren hafif pulmoner darlık, küçük ventriküler septal defekt (VSD) ve atriyal septal defekt (ASD) gibi lezyonların gözden kaçma ihtimali her zaman vardır. Yine doğumdan hemen sonra oluşan tanısız yenidoğan ölümlerinin bir kısmından da KKH'nın sorumlu olabileceği göz önünde tutulur ise KKH insidansının bilinenden daha yüksek olduğu ortaya çıkacaktır (10).

KKH'nın oluşumunda genetik ve çevresel faktörlerin etkili olduğu multifaktöriyel kalıtım (%90) rol oynar. Bilinen nedenler arasında annenin hamileliğin erken dönemlerinde viral enfeksiyona maruz kalması (rubella, CMV, koksaki virüs); antiepileptik ilaç, talidomid, folik asit antagonistleri, dekstroamfetamin, lityum almış olması; iyonize radyasyona maruz kalması; annede diyabet, fenilketonüri bulunması ve annenin alkol, sigara kullanması sayılabilir (11).

KKH'nın %8'inin nedeni Trizomi 21, 13, 18 ve Turner sendromu gibi kromozomal hastalıklardır. Spesifik kromozomal anomalilerle ilişkili diğer yapısal kalp lezyonları; kalp bloğu ile ilişkili familial ASD, Alagille sendromu ve Williams sendromudur (10). Genetik geçişin oldukça önemli olduğu KKH'larında akraba evliliği

epidemiyojiiyi etkileyen çok önemli bir faktördür. Akraba evliliği, anomalili bebek doğurma riskini yaklaşık olarak iki kat arttırır (12). Konjenital kalp defektleri ile birlikte görülen sendrom ve hastalıkların bir kısmı Tablo 1’de gösterilmiştir.

Tablo 1: Konjenital kalp defektleri ile birlikte görülen sendrom ve hastalıklar

Sendrom–Hastalıklar	Konjenital kalp patolojisi
Rubella	PDA, periferik pulmoner stenoz
Turner sendromu	Aort koarktasyonu, biküspit aortik kapak
Down sendromu	Atriyoventriküler septal defekt
Trizomi 13 ve 18	VSD, PDA
Marfan sendromu	MVP, Aort anevrizması
Pompe hastalığı	Hipertrofik kardiyomiyopati
Noonan sendromu	AS, PS
Williams sendromu	Supravalvüler aort stenozu
Holt- Oram sendromu	ASD
Ellis-van Creveld sendromu	ASD
Kartegener sendromu	Dekstrokardi, situs inversus
Homosistinüri	Aort dejenerasyonu
Tuberoskleroz	Rabdomiyom, WPW sendromu

VSD (ventriküler septal defekt), ASD (atriyal septal defekt), PDA (patent duktus arteriozus, MVP (mitral valv prolapsusu), AS (aort stenozu, PS (pulmoner stenoz), WPW (Wolf Parkinson White)

2.1.1.KONJENİTAL KALP HASTALIKLARININ SINIFLANDIRILMASI ve PATOFİZYOLOJİSİ

KKH Anatomik özellikleri, patofizyolojik bulguları veya klinik bulguları esas alınarak değişik şekillerde sınıflandırılmıştır. Bu sınıflandırmalar hastalıkların temel veya değişen fizyolojik özelliklerini tam olarak açıklamada yetersizdir. Örneğin pulmoner vasküler direnç artışı, soldan sağa şantlı bir lezyonda şantın yönünü, klinik ve

patofizyolojik bulguları değiştirirken; herhangi bir kompleks kardiyak malformasyonda birçok patofizyolojik değişiklik birlikte olabilir. Bu durumları daha anlaşılabilir hale getirmek için fizyolojik değişiklikler dikkate alınarak bir sınıflama yapılması daha uygun olabilir (13).(Tablo 2)

Tablo 2: Konjenital kalp hastalıklarının patofizyolojik yönden sınıflandırılması

a) Soldan sağa şantlı lezyonlar:

-VSD

-ASD

-Atriyoventriküler septal defekt

-Patent duktus arteriyozus

b) Primer fonksiyonel bozukluğun hipoksemi olduğu durumlar

c) Sistemik perfüzyonun azaldığı durumlar (hipoplastik sol kalp sendromu ve sol ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonları)

d) Sağ ve sol kalbin obstrüktif lezyonları

e) Regürjitan lezyonlar

f) Cerrahi tedavi yapılan kompleks lezyonlardaki fizyolojik değişiklikler

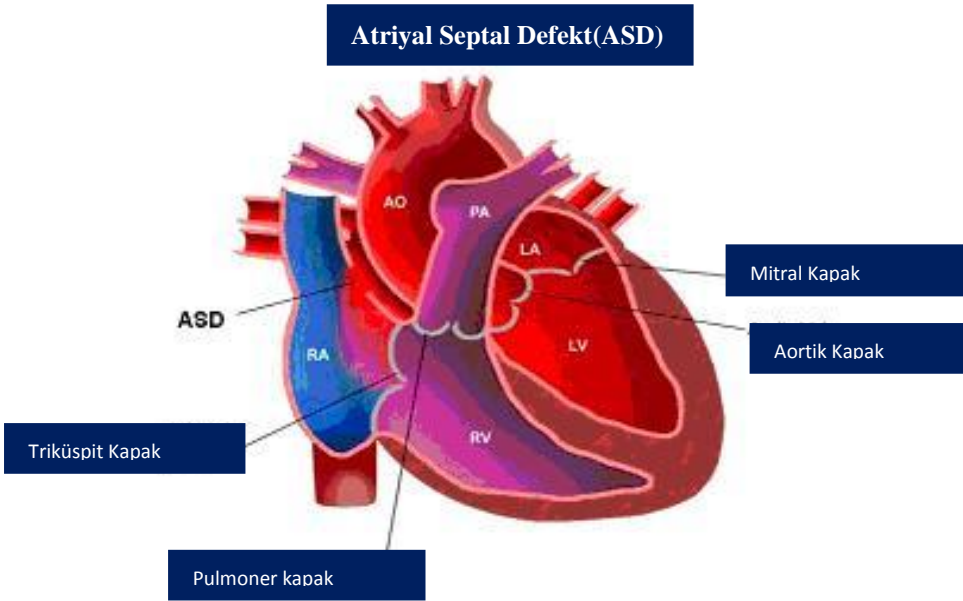
VSD (Ventriküler septal defekt, ASD (atriyal septal defekt, AVSD (Atriyoventriküler septal defekt)

2.1.2. SOLDAN SAĞA ŞANTLI KALP HASTALIKLARI

2.1.2.1- ATRİYAL SEPTAL DEFEKT

Sağ atriyum ve sol atriyum arasında geçişe neden olan atriyumlar arası septum defektlerine ASD denir. İnteratriyal septumun farklı anatomik lokalizasyonlarında yerleşen ASD'lerin görülme sıklığı sırasıyla sekundum (%60), ostium primum (%30), sinüs venozus (%10) ve koroner sinüs defektleridir. Bu defekler interatriyal septumda yer almasalar da, atriyumlar arasında geçişe neden olduklarından ASD olarak adlandırılır. Kızlarda daha sık görülür (erkek/kız oranı 1/2) ASD'in insidansı 1/1500'dir, KKH'nın % 5-10'unu oluşturur. Diğer KKH ile birlikte ya da izole görülebilirler (14–16).

Şekil 1: Atriyal septal defekt



En sık ASD formu olan sekundum ASD fossa ovaliste yer alan defektir. Atriyal septumun alt bölümünde yerleşen ostium primum defekt, mitral/triküspit kapakların üzerine uzanır. İnteratriyal düzeyde soldan sağa şant ile birlikte mitral, bazen triküspit yetersizliği kliniğe eşlik eder. Şant genellikle orta dereceli veya büyük olup, mitral yetersizliği genelde hafif ile orta düzeyde görülür iken pulmoner arteriyel basınç tipik olarak normal veya sadece hafifçe artmıştır. Sinüs venozus tipi defektler tüm ASD'lerin

%10'u olup vena kavalalar ile sağ pulmoner venleri ayıran atriyum duvarının gelişim bozukluğu sonucu meydana gelir (17)(Şekil 1).

Fizyopatoloji

Atriyal septal defektli hastalarda şantın yönü soldan sağa doğru olup şantın yönü ve miktarını, defektin büyüklüğü ve sağ-sol ventrikülün kompliansı belirler. Sağ ventrikül (RV) kompliansı, sol ventrikülden (LV) daha fazla olduğu için şant soldan sağa doğrudur. Yenidoğanda RV kalın duvarlıdır, kompliansı azdır, bu nedenle defekt geniş bile olsa ASD'den soldan sağa şant minimaldir (18–20). Defektin çapı şant miktarını belirlemede ikincil rol oynar ancak yine de defekt çapı ile akımlar oranı arasında anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Çapı 6 mm'den küçük, Qp/Qs oranı 1,5'un altında, RV yüklenmesi olmayan, interventriküler septum hareketleri normal, pulmoner arter (PA) sistolik basıncı 30 mmHg'nin altında olan izole defektlere **küçük ASD** denir. Çapı 7 mm'den büyük, Qp/Qs oranı 1,5'un üstünde, RV yüklenmesi olan izole defektler **orta–geniş ASD** olarak tanımlanır (20).

Kalpdeki büyümenin derecesi, şantın miktarını yansıtır. Sol atriyumdan (LA) sağa geçen kan RV aracılığıyla pulmoner dolaşıma iletilir. Oluşan şant RA, RV ve PA'da genişleme ve pulmoner vaskülaritenin artışıyla sonuçlanır. LA'a, pulmoner venöz dönüşle gelen kan miktarının artmasına rağmen LA genişlemez, bunun nedeni pulmoner venlerden gelen kanın sol atriumda kalmadan hemen RA'a geçmesidir (18). Bu hastalarda hemodinamik bulgular geniş bir çeşitlilik gösterir. Süt çocukları ve küçük çocuklarda orta genişlikte ASD varlığında nadiren klinik bulgular gelişir. Geniş sol-sağ şant varlığında da konjestif kalp yetersizliği (KKY) gelişir. PA'ler uzun süre KKY gelişmeden artmış kan akımını karşılayabilir, çünkü sistemik basınç doğrudan PA'ya yansımaz ve PA basıncı normal kalır. Ancak 40'lı yaşlarda KKY ve pulmoner hipertansiyon (PH) gelişir (18).

Klinik bulgular

Atriyal septal defektli süt çocuğu ve çocuklar genellikle asemptomatiktirler (16). Küçük ASD'ler özel bir tedavi gerektirmez, klinik gidiş iyidir. Orta ve büyük izole sekundum ASD, bebek ve çocukluk döneminde belirgin semptomaya yol açmaz. Soldan sağa şantı belirgin olanlarda; süt çocukluğu döneminde kilo alamama, sık akciğer enfeksiyonu, takipne ve kalp yetersizliği bulguları görülürken, çocukluk döneminde

çabuk yorulma ve 20'li yaşlarda egzersiz intoleransı gibi bulgular daha dikkat çekici hale gelir (19, 20). Pulmoner vasküler obstrüktif hastalık (PVOH) vakaların %5–10'unda bildirilmiştir (28). Çocukluk döneminde nadir görülen bu komplikasyon yaş ilerledikçe gelişebilir (19).

Fizik Muayene

Hastalar sıklıkla üfürüm duyulması ile yaşamın 6–8. haftasından itibaren fark edilirler. Ortalama tanı yaşı 1–2 yaştır. Genellikle vücut ağırlıkları 10. persantilin altındadır. Süt çocuklarında defekt büyük bile olsa tipik dinleme bulgusu yoktur. İkinci kalp sesinin (S2) sabit olarak ikileşmesi ve 2–3/6. derecelerde sistolik ejeksiyon üfürümü infant ve çocuklarda ASD'nin karakteristik bulgularıdır. Üfürüm pulmoner kapaktan geçen kan hacmindeki artışa bağlı olarak sol 2. interkostal aralıkta işitilir. Geniş sol sağ şant varlığında, göreceli triküspit kapak darlığı nedeniyle sternumun sol alt kenarında middiyastolik rulman duyulabilir. Şant yüksek ($Qp/Qs \geq 1,5$) olmadıkça ASD'nin klasik oskültasyon bulguları, elektrokardiyografi (EKG) ve telekardiyografik incelemede patolojik bulgular tespit edilemez (16, 19, 20). PH geliştiğinde ASD'nin oskültasyon bulguları değişir. S2'nin sabit ikileşmesi kaybolur, P2 sertleşir, pulmoner sistolik ejeksiyon üfürümü kısalmış, diyastolik triküspit akım üfürümü kaybolur, tabloya triküspit ve pulmoner yetersizlik üfürümü eklenebilir (16, 19, 20).

EKG

Genellikle sinüs ritmi gözlenir. Frontal plan QRS aksı $95-170^\circ$ arasındadır. P dalga aksı normaldir, PR mesafesinde uzama ve olguların yarısında sağ atriyal dilatasyona özgü P dalgasında morfolojik değişiklikler görülür. V1'de inkomplet sağ dal bloğu paterni (rsR') vardır. PH arttıkça V1'de rsR' paterni kaybolur ve yüksek monofazik R dalgaları ile derin negatif T dalgaları görülür (16, 19, 20).

Telekardiyografi

Belirgin soldan sağa şanlı ASD'lerde PA topuzunda belirginleşme ve pulmoner vaskülaritede artma görülebilir. Sağ atriyal ve ventriküler genişleme ile birlikte kardiyomegali olabilir (16, 20).

Ekokardiyografi

Atriyal septal defektlerde ekokardiyografik inceleme ile defektin yeri, büyüklüğü, patofizyolojik özellikleri ve ek kardiyak defekler değerlendirilmelidir. Büyük çocuklarda ve adolesanlarda, özellikle fazla kilolu olanlarda transtorasik ekokardiyografik inceleme yeterli görüntü vermeyebilir, bu vakalarda seçenek olarak transözofagial ekokardiyografi (TEE) kullanılmalıdır (16, 19, 20).

Kalp kateterizasyonu

İnvaziv olmayan yöntemlerle ASD gösterilmiş ve bir ek patoloji şüphesi yoksa kalp kateterizasyonuna gerek yoktur. Pulmoner vasküler hastalıktan şüphe edilen vakalarda, pulmoner direnci hesaplamak ve PA basıncını ölçmek için kalp kateterizasyonu yapılmalıdır.

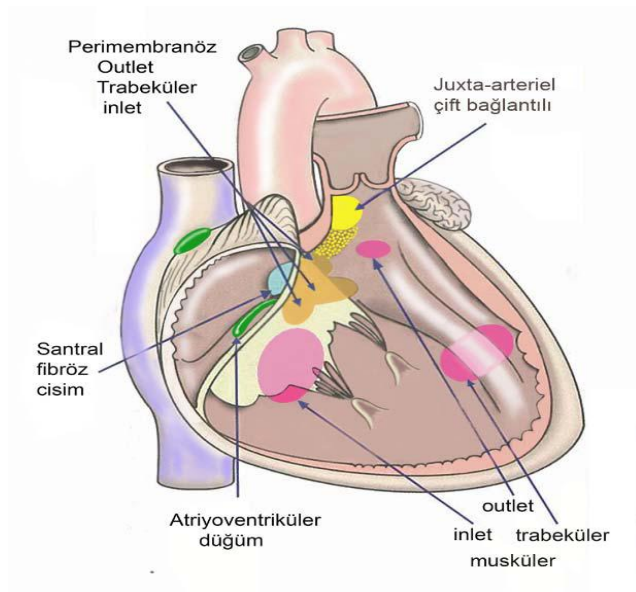
Doğal seyir ve tedavi

Atriyal septal defektlerin kendiliğinden kapanma oranı oldukça yüksektir. Üç aylıktan önce tanı konan 3 mm'den küçük ASD'li hastaların %100'ünde birbuçuk yaşına kadar defekt kendiliğinden kapanır. Büyüklüğü 3–8mm arası olanlarda bu oran %80 iken, 8 mm'den büyük olan defektlerde spontan kapanma şansı çok küçüktür (21). Hastaların çoğu aktif ve asemptomatiktir. Süt çocukluğu döneminde nadiren KKY gelişebilir. Geniş defektler kapatılmazsa, 20–30'lu yaşlarda kalp yetersizliği ve PH gelişebilir. Defekt kapatılsa bile, erişkin çağda atriyal aritmiler gelişebilir. İzole ASD'li hastalarda infektif endokardit riski çok azdır (21). Belirgin soldan sağa şantı olan sekundum ASD'ler çocukluk çağında kapatılmalıdır. Defekt cerrahi veya transkateter yolla kapatılabilir.

2.1.2.2- VENTRİKÜLER SEPTAL DEFEKT

VSD çocuklarda en sık görülen KKH'dır. Tüm KKH'nın yaklaşık %15-20'sini oluşturur. Bulgular asemptomatik bir çocuktaki üfürümden, ağır KKY'ye kadar geniş bir yelpazede olabilir. VSD tek lezyon olabileceği gibi daha kompleks kalp anomalilerinin bir parçası olarak da görülebilir (15, 17). Defektler ventriküler septumun herhangi bir bölümünde olabilir.

VSD'ler hemodinamik önemlerine göre büyük, orta ve küçük VSD olarak da sınıflandırılırlar. Perimembranöz VSD'ler izole VSD'lerin %80'ini oluşturur. Bu VSD'lerin özellikle büyükleri outlet, trabeküler ya da inlet septuma doğru uzantı gösterebilir. Bunun sonucu komşu oldukları mürsküler septum ve yerleşim yerlerine göre defektler perimembranöz inlet, perimembranöz trabeküler ve perimembranöz outlet olarak isimlendirilirler. Genelde perimembranöz defektler subaortiktir. Mürsküler VSD'ler tüm VSD'lerin %5–20'sini oluşturur. Bu defektlerin tüm kenarları kas dokusundan oluşur, sıklıkla birden fazla sayıdadır ve mürsküler septumun herhangi bir yerinde yerleşik olabilirler (Şekil 2).



Şekil 2: Anatomik lokalizasyonuna göre VSD tipleri

Fizyopatoloji

VSD'de şantın yönü soldan sağdır. Şantın miktarı, defektin yerinden çok büyüklüğü ve pulmoner vasküler rezistans (PVR) düzeyi ile ilgilidir. Defekt küçük ise, sol-sağ şantı daha çok defektin büyüklüğü, büyük ise şantın miktarını daha çok PVR düzeyi belirler. PVR azaldıkça, sol-sağ şant miktarı artar. VSD şantı asıl olarak sistol boyunca ve RV kontraksiyondayken oluştuğundan şant akımı RV'de kalmaz ve doğrudan PA'ye gider. Bu nedenle, RV'de önemli bir hacim yüklenmesi olmaz, RV göreceli olarak normal boyutta kalır ancak sol atriyum ve ventrikülde genişleme görülür (18). Küçük VSD'de soldan sağa şant miktarı az olacağından pulmoner vasküler konjesyon ve sol kalp yüklenmesi olmayacaktır. Şantın kendisi pansistolik üfürümü oluşturacaktır. Orta ve büyük VSD'de, soldan sağa önemli miktarda şant olur, bu durum

hastalarda pulmoner konjesyon ve LV hacim yükünün artmasına yol açar. Sonuçta, artmış pulmoner kan akımı zaman içinde sol kalpte volüm yüklenmesine ve LA ile LV'de dilatasyona yol açar. Bu safhada pulmoner hipertansiyon ve pulmoner vasküler yataktaki değişiklikler geri dönüşümlüdür. Ancak VSD tedavi edilmez ise uzun dönemde pulmoner arteriyollerdeki başlangıçta intimal, daha sonra medial müküler hipertrofi ile pulmoner vasküler rezistans artar ve pulmoner vasküler obstrüktif hastalığa (Eisenmenger sendromu) neden olur (18, 22).

Klinik bulgular

Sıklıkla hayatın 1–6. haftaları arasında yapılan genel muayene sırasında kalpte üfürüm tespit edilmesi nedeniyle bir çocuk uzmanına sevk edilirler. Küçük VSD'li hastalar asemptomatiktir ve büyüme, gelişmeleri normaldir. Orta ve büyük VSD'li olgularda büyüme gelişme geriliği, egzersiz intoleransı, tekrarlayan akciğer enfeksiyonları ve kalp yetersizliği bulguları daha siktir. PH gelişirse siyanoz ve aktivite düzeyinde azalma ortaya çıkar (15, 17).

Fizik muayene

Sol alt sternal kenarda sistolik üfürüm ve aynı yerde tril alınır. Küçük VSD'li infantlarda büyüme ve gelişme normaldir. Geniş VSD'li infantlarda hayatın 2–3. ayından önce büyüme, gelişme geriliği ve konjestif kalp yetersizliği bulguları ortaya çıkar. Prekordiyum hiperaktiftir. PH gelişmişse S2'nin şiddeti artar. Sternumun sol kenarında II–IV/VI derecede sistolik üfürüm duyulur. Eisenmenger sendromu gelişen hastalarda siyanoz ve çomak parmak görülebilir.

EKG

Elektrokardiyografide, hemodinamik bozukluğun derecesi ile ilişkili değişiklikler mevcuttur. Küçük VSD'li olgularda genellikle EKG normaldir, bazılarında V 1–4 arasında rsr' görülebilir. Orta büyüklükteki defektlerde genellikle LV hipertrofi bulguları vardır. Büyük defektlerde, orta göğüs derivasyonlarında ventrikül hipertrofisini gösteren voltaj kayıtları bulunur. Eğer hastada PH gelişmiş ise sadece RV hipertrofisi bulguları görülebilir (15, 17).

Telekardiyografi

Soldan sağa şantın belirgin olduğu hastalarda pulmoner vaskülaritede artış, LA dilatasyonu, LV dilatasyonu ve RV hipertrofisine bağlı kardiyomegali görülebilenken, hemodinaminin fazla etkilenmediği vakalarda değişiklik görülmeyebilir (15, 17, 22).

Ekokardiyografi

İki boyutlu ve Doppler çalışmaları ile defektin sayısı, boyutu ve kesin yerleşimi belirlenir, hemodinamik bilgiler edinilir (15, 17).

Doğal seyir ve tedavi

Membranöz ve müküler VSD'lerin %30–40'ı hayatın ilk altı ayında kendiliğinden kapanır veya küçülür. İnlet ve outlet defektler küçülmez veya kendiliğinden kapanmaz. Geniş VSD'li çocuklarda 6–12 aya kadar erken dönemde PVOH gelişmeye başlayabilir, ancak sağ-sol şanta yol açması on yaşından sonra olur. Geniş VSD'li süt çocuklarında genellikle doğumdan sonraki 6–8. haftadan sonra KKY gelişir. İnfektif endokardit nadiren görülür (17). İlk 6 ay içerisinde sık takip gerekir, defekti kapanmayan 2 yaşından büyük çocuklar komplikasyonlar yönünden EKO ile takip edilmelidir. Eğer KKY medikal tedaviye cevap vermiyorsa, PH varsa cerrahi müdahale yapılmalıdır. Atriyoventriküler kanal tipi ve subarteriyel VSD'ler spontan olarak kapanmadıklarından, bu hastalarda pulmoner direnç yükselmeden erken dönemde cerrahi müdahale yapılmalıdır (17, 22).

2.1.2.3-PATENT DUKTUS ARTERİYOZUS

Duktus arteriyozus (DA) 6. aortik ark çiftinin distal bölümünden gelişir. PA ile inen aorta arasında, sol subklaviyen arter çıkışının yaklaşık 5–10 mm distalindedir. DA'nın uzunluğu değişken olmakla birlikte miyad bir yenidoğanda 10 mm kadar olup, çapı inen aorta çapı ile eşittir. Fetal yaşamda sağ ventrikül tarafından pompalanan kanın ancak çok küçük bir bölümü pulmoner vasküler yatağa yönelebilir. DA'nın görevi kalan kanın büyük bölümünü inen aortaya aktarmaktır (23).

DA'un doğumdan sonra beklenen sürede kapanmama olasılığı gestasyonel yaş küçüldükçe artar. Duktal dokunun prostoglandin düzeyine kasılma cevabı gestasyonel yaşla yakın ilişkilidir. Doğum ağırlığı 1750 g'ın altındaki bebeklerde %45, 1200 g'ın

altındakilerde %80'e varan oranlarda açık kaldığı bildirilmektedir (24). Patent duktus arteriozusun (PDA) term bir bebekte görülme sıklığı 1/2000, tüm konjenital kalp hastalıkları içerisindeki görülme sıklığı %5–10 arasındadır. Gebeliğin ilk üç ayı içinde geçirilen rubella enfeksiyonlarında PDA görülme olasılığı yükselir (17) (Şekil 3).

Fizyopatoloji

Fetüste oksijen düzeyi düşük, prostaglandin (PG) düzeyi yüksektir. Her ikisi de duktus açıklığının devamlılığını sağlar. Doğumda plasenta ile fetal bağlantı kesilir, ayrıca akciğerler ekspansiyon olarak pulmoner dolaşım artar, beraberinde kandaki oksijen saturasyonu yükselir. Yüksek oksijen basıncı ve azalmış PG seviyeleri duktusun yapısındaki longitudinal ve sirküler düz kasların kasılmalarına yol açar. Bu durumda duktusun boyu kısalır, duvarı kalınlaşır ve lümen daralır. Duktusun fonksiyonel kapanması doğumdan sonraki ilk 12 saat içinde olmaktadır. Doğumdan sonraki 2–3. haftada, endotelin katlanması ve subintimal nekroz gelişmesi ile fibrozis başlar, skar oluşumu ile de duktusun anatomik kapanması tamamlanır (25).

Üç aydan sonra kapanmamış duktuslar anormal kabul edilir. Duktusun açık kalmasına yol açan tüm faktörler gösterilememiştir. Bu etkenler arasında prematürite, hipoksi, enfeksiyon, genetik ve çevresel faktörler sayılabilir (25).

Patent duktus arteriozusun hemodinamik özellikleri VSD'ninkine benzer. Sol-sağ şantın miktarı; duktus küçük ise duktus tarafından oluşturulan direnç (çap, uzunluk ve kıvrım, duktus geniş ise (şant bağımlı) PVR düzeyi tarafından belirlenir. PDA seviyesinde aortada genişleme olur, bunun dışındaki boşluklarda ve damarlardaki genişleme VSD'deki genişlemeler ile aynıdır, aynı zamanda artmış kan akımı miktarını da gösterir (18, 25).

Klinik bulgular

Hastaların büyük bir kısmı fizik muayene sırasında üfürüm duyulması ile teşhis edilir. Duktus küçükse hastalar genellikle asemptomatiktir. Geniş PDA, hastalarda egzersiz dispnesi, tekrarlayan alt solunum yolu hastalıkları, atelektazi, huzursuzluk, kilo artışında azalma ve KKY'ye neden olabilir (16, 25).

Fizik muayene

Klasik fizik muayene bulguları tanı koydurucudur. Prekordiyum hiperaktiftir. PDA'nın tipik bulgusu devamlı üfürümdür. Üfürüm S1'den hemen sonra başlar. S2'de en şiddetli seviyededir, diyastol boyunca giderek azalır. Genellikle 1–4/6. derecedendir ve en iyi sol klavikula altı ve sternumun sol kenarının üstünde duyulur. P2 genellikle normaldir ancak PH varsa şiddeti artar. Şantın büyük olduğu hastalarda apikal diyastolik rulman, geniş nabız basıncıyla birlikte sıçrayıcı periferik nabız ve KKY bulguları tespit edilir (16, 25). Geniş PDA tedavi edilmezse duktus düzeyinde iki yönlü şanta yol açabilecek PVOH oluşabilir (13). Pulmoner vasküler obstrüktif hastalık geliştiğinde sağ-sol şantına bağlı olarak sadece vücudun alt yarısında siyanoza neden olur (16, 18).

EKG

Küçük ve orta genişlikteki PDA'larda EKG normal veya LV hipertrofisi görülebilir. Geniş PDA'larda biventriküler hipertrofi ve bazen de sol atriyal genişleme görülür. PH geliştiğinde RV hipertrofisi de görülebilir (16, 20, 26).

Telekardiyografi

Küçük şantlı PDA'larda telekardiyografi normal olabilir. Orta ve geniş şantlı PDA'larda LA ve LV genişlemesinden dolayı değişik derecelerde kardiyomegali bulunabilir. PA segmenti ve vaskülarite artmıştır. PVOH gelişirse kalp boyutu küçülür, PA topuzu ve hiler damarlar belirginleşir (15, 16, 26).

Ekokardiyografi

Hastaların çoğunda PDA görüntülenebilir. Doppler ekokardiyografik inceleme ile fonksiyonel bilgiler sağlanır. LA ve LV boyutları ile dolaylı olarak sol-sağ şantın miktarı değerlendirilir (16, 26).

Kalp Kateterizasyonu

PDA fizik muayene, telekardiyografi ve elektrokardiyografik incelemeler ile teşhis edilir. Kesin tanı ekokardiyografik inceleme ile konulur. Kesin tanı konulamayan atipik vakalarda ve PVOH gelişenlerde kesin teşhis ve pulmoner rezistans hesaplamak için kateterizasyon planlanır (26).

Doğal seyir ve tedavi

Prematürelere aksine, genellikle miadında doğmuş yenidoğan bebeklerde ve çocuklarda PDA kendiliğinden kapanmaz. Şant geniş olduğunda KKY ve/veya tekrarlayan akciğer enfeksiyonları gelişir. PH ile birlikte geniş PDA tedavi edilmezse PVOH gelişebilir. İnfektif endokardit gelişme riski mevcuttur. Nadir olsa da erişkin dönemde PDA anevrizması gelişebilir ve rüptür olasılığı vardır (16, 26).

Tıbbi tedavi:

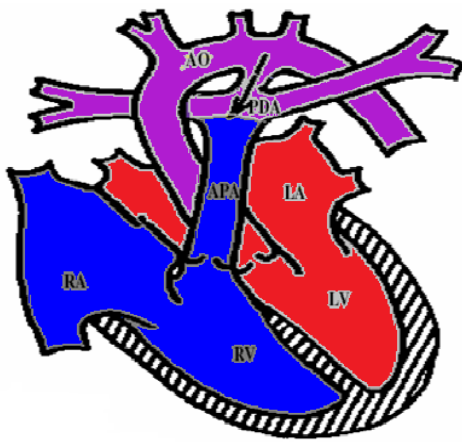
Miyadında doğan PDA'lı bebeklerde indometazin tedavisi etkili değildir. KKY geliştiğinde pozitif inotropik ve diüretiklerle standart kalp yetersizliği tedavisi uygulanır. Gerektiği durumlarda infektif endokardit (SBE) profilaksisi uygulanmalıdır (16).

Cihazla kapatma:

Çapı 4 mm'den küçük olan duktus *koil* ve daha geniş olanlar *Amplatz* PDA cihazı ile katater yoluyla kapatılabilir. Başarı oranı sırasıyla %95 ve %100'dür (16).

Cerrahi kapatma:

Hemodinamik etki yapacak kadar geniş duktuslar, yaşa bakılmaksızın cerrahi veya girişimsel tekniklerle kapatılmalıdır. Duktus cihazla kapatma tekniklerine uygun değilse, cerrahi yolla kapatılır. Cerrahiden 6 ay sonra SBE profilaksisi gerekmez (16).



Şekil 3: PDA'nın anatomisi ve akım yönü

2.1.2.4- ATRİYOVENTRİKÜLER SEPTAL DEFEKT

Atriyoventrikülerseptal defekt (AVSD), AV kanal defekti veya endokardiyal yastık defekti olarak ta bilinir. KKH içerisindeki sıklığı %3–5'dir. İnsidansı 1000 canlı doğumda 0,19'dur. Sıklıkla diğer KKH ile birlikte görülür, bunlardan sık görülenler persistan sol superior vena kava, anormal pulmoner venöz dönüş anomalileri, sekundum ASD, ikinci bir VSD, patent duktus arteriosus, aort veya pulmoner arter darlığı, arkus aorta anomalileri ve konotrunkal anomalilerdir (26, 27). Atriyoventriküler septal defektlerin gelişiminde esas patoloji endokardiyal yastıkçıklar ile diğer septum yapılarının (interatriyal, atriyoventriküler, interventriküler) birleşme kusurudur. Patolojiyi oluşturan elemanların bulunup bulunmamasına göre tiplendirilir (26, 27).

AVSD'nin komplet tipi bazı konjenital anomalilere eşlik eder. Down sendromu (% 16), aspleni (sağ izomerizm) veya polispleni (sol izomerizm) sendromu ile birliktelik gösterir. Parsiyel tipinin eşlik ettiği nadir anomaliler ise Di George ve Ellis-van Creveld sendromlarıdır (28).

A- Parsiyel veya inkomplet AVSD (Primum ASD)

B- İntermediate AVSD

C- Komplet AVSD

Klinik bulgular

AVSD'li hastalar genellikle çocukluk çağı boyunca asemptomatiktir. Genel muayene sırasında üfürüm tespit edilmesiyle tanıdan şüphelenilir. Önemli derecede mitral yetersizlik (MY) eşlik ediyorsa hayatın erken dönemlerinde öyküde dispne, çabuk yorulma, tekrarlayan akciğer enfeksiyonları ve büyüme geriliği ve KKY bulguları sıktır Sekundum ASD'den en önemli farkı gelişme geriliğine yol açmasıdır. Tüm hastalar bir yaşından önce semptomatik hale gelirler (16, 26, 27).

Fizik muayene

Atriyoventriküler septal defektli süt çocukları genellikle zayıftır, taşikardi, hepatomegali, gallop ritmi ve takipne (KKY bulguları) vardır. Sternumun sol alt kenarında sistolik tril ile birlikte hiperaktif prekordiyum sıktır. S1 şiddetlidir. S2'de dar ikileşme olur ve P2'nin şiddeti artar. Genellikle sternumun sol alt kenarı boyunca 3–4/6.

derecede holosistolik üfürüm duyulur. Mitral yetersizliği (MY) belirgin olduğunda sistolik üfürüm en iyi apekte duyulur ve sol arkaya doğru yayılabilir. Sık olmasa da siyanoz (%15) görülebilir (16, 18, 26, 27).

EKG

Hastaların çoğunda elektrokardiyografide normal sinüs ritmi hakimdir. Sıklıkla PR aralığında uzama görülür. QRS aksının sola kayması (-30 ile -150 derece) karakteristiktir. Tüm olgularda sağ dal bloğu veya RV hipertrofisi bulunur ve çoğu hastada LV hipertrofisi görülür (16,18). Hastalarda birinci derece AV blok bulguları tespit edilebilir. Ek olarak LA, RA veya herikisinin büyümesine bağlı P dalga değişiklikleri ve mitral yetmezliğe bağlı gelişen LV hipertrofi bulguları da görülebilir (16, 18, 26, 27).

Telekardiyografi

Ciddi MY varlığında oluşan LA ve LV genişlemesi dışında, kardiyotorasik oran sağ kalp büyümesine bağlı olarak artar, artmış pulmoner kan akımına bağlı pulmoner damarlarda belirginleşme tespit edilebilir (16, 18, 27).

Ekokardiyografi

Parsiyel AVSD'de iki boyutlu ve Doppler ekokardiyografik inceleme ile primum ASD tanısı kesinleştirilir. Görülen veya Doppler ile saptanan bir VSD yoktur. Atrioventriküler (AV) kapakların septal kısımları ventriküler septuma aynı seviyede bağlanır. Sıklıkla mitral kapak anterior yaprakçığında bir yarık görüntülenir. Renkli akım ve Doppler çalışmaları AV kapak darlığı veya regürjitasyonu saptamada ve RV ve PA basınçlarını değerlendirmede yararlıdır (16).

Komplet AVSD'deki defektler iki boyutlu ve Doppler ekokardiyografi ile belirlenebilir. Ameliyat için önemli olan ASD ve VSD'nin boyutu, AV kapak anatomisi, RV ve LV'nin göreceli ve mutlak boyutları, LV içinde papiller kasların yapısı gibi bulgular tespit edilebilir. Subkostal ve apikal dört boşluk pozisyonlarda defektin sınıflaması yapılabilir (Rastelli A, B, C) (16, 26).

Kalp kateterizasyonu

Ek kardiyak patoloji varlığında ve PVOH düşünüldüğünde kalp kateterizasyonu yapmak gerekebilir (27).

Doğal seyir ve tedavi

Parsiyel AVSD'de defekt kendiliğinden kapanmaz. PVOH nadiren (%15) gelişir. KKY semptomları (%20) ise daha ileri yaşlarda ve ciddi mitral yetersizliğine bağlı gelişebilir. Endokardit bir diğer nadir komplikasyondur. Hastaların %20'sinde aritmiler gelişir. Tedavisi cerrahidir. Parsiyel AV kanal veya primum ASD varlığı cerrahi onarım için bir endikasyondur. Asemptomatik olanlara 2–4 yaşlarında cerrahi düzeltme ameliyatı yapılabilir. Semptomatik olanlarda ise defekt en kısa sürede cerrahi olarak onarılmalıdır. Mitral kapaktaki kleft basit dikiş tekniği ile onarılır ve ASD yama ile kapatılır (16, 18, 27).

Komplet AVSD'li hastalar doğumdan sonraki ilk 1–2 ayda kalp yetersizliği ve tekrarlayan akciğer enfeksiyonu bulguları gösterirler. Cerrahi girişim yapılmayan hastaların çoğu 2–3 yaşlarına kadar kaybedilir (hastaların yarısı ilk altı ay, %80'i ilk yıl içinde kaybedilir). İlk yaşın ikinci yarısında cerrahi tedavi yapılmayıp sağ kalanlarda PVOH gelişmeye başlar. Ölüm nedeni kalp yetersizliği veya akciğer enfeksiyonudur. İleri yaşlarda mortalite nedenlerinin başında AV kapak yetersizliği gelmektedir. Tanı konduğunda cerrahi olarak tedavi edilmelidir çünkü bu hastaların çoğunda tıbbi tedaviye yanıt vermeyen KKY bulunur (16, 26, 27).

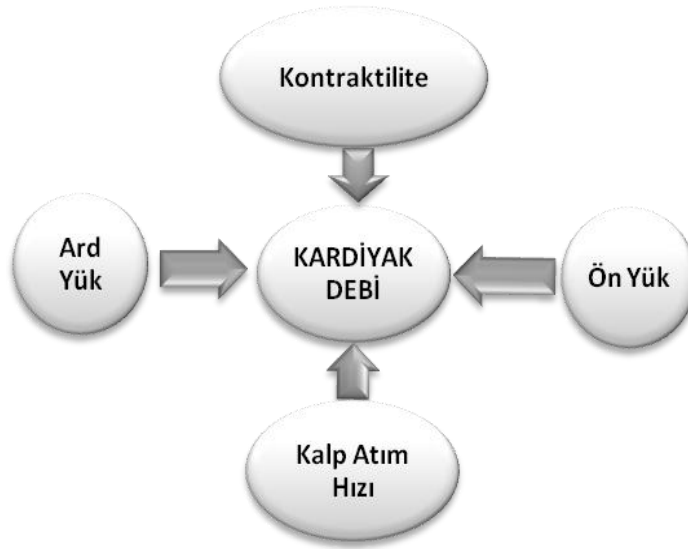
2.2. KALP YETMEZLİĞİ

Kalbin, dokuların metabolik ihtiyacını karşılayacak miktardaki kanı kardiyak rezervleri kullanmadan perifere pompalayamaması ve oksijenizasyonu sağlayamaması sonucu oluşan, birçok hastalığın seyri sırasında ortaya çıkabilen ve acil tedavi edilmesi gereken klinik bir tablodur (29). Kalbin dokuların ihtiyacı olan kanı pompalayamaması; yapısal anomaliler, venöz dönüşte yetersizlik sonucu kardiyak yetersiz dolma ve/veya kontraktıl yetersizliğe bağlı meydana gelebilir.

Kalp yetersizliğinde esas olarak etkilenen kardiyak debidir. Kardiyak debiyi oluşturan ön yük, ard yük, kalp kası kontraktilesi ve kalp atım hızı değerlerinin bir ya da birkaçının bozulması kalp yetersizliğine (KY) sebep olur (Şekil 4). Çocukluk

çağında genellikle sol ve sağ ventrikül yetersizliği birlikte görülür. Bu duruma konjestif kalp yetersizliği (KKY) denir. KY'e miyokart, perikart, endokart ya da büyük damarları ilgilendiren patolojik durumlar yol açabilir. Ancak çocukluk çağında KY'nin büyük çoğunluğu sol ventrikül fonksiyon bozukluğundan kaynaklanır. Sol ventrikül fonksiyon bozukluğu diyastolik fonksiyon bozukluğu şeklinde olabileceği gibi sistolik fonksiyon bozukluğu şeklinde de olabilir. Sistolik fonksiyondaki bozukluk ejeksiyon fraksiyonunun (EF) düşmesi (genellikle <math>< \%50</math>) ve ventrikül boşalımının bozulması şeklinde yorumlanırken, diyastolik fonksiyondaki bozulma ise ventrikül dolumunun yetersiz olması olarak tanımlanır (30).

Şekil 4: Kardiyak debiyi etkileyen faktörler



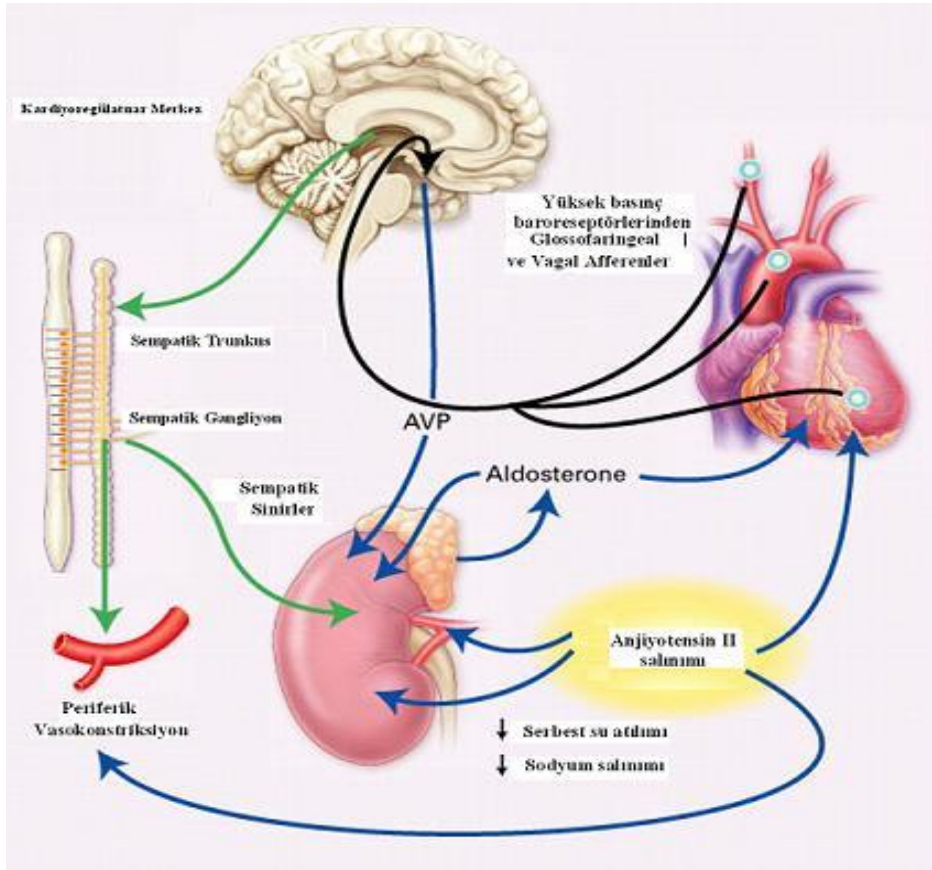
2.2.1.Kalp Yetersizliğinin Patofizyolojisi

KY patogenezinin hemodinamik değişiklikler, anatomik ve fonksiyonel bozukluklar, nörohormonal ve inflamatuvar sitokinler gibi faktörler sorumludur. Yapılan çalışmalar, KY'nin nedenleri ne olursa olsun ortak patofizyolojik cevaba ve klinik tabloya yol açarak, birbirini tetikler şekilde artarak devam eden, birden fazla nörohormonal yanıtı neden olduğunu ortaya çıkarmıştır (31) (Şekil 5).

Miyokardın kasılma gücünün azalmasıyla atım hacmi azalır. Beyin ve kalp gibi vital organlara giden kan hacmi korunmaya çalışılması sonucu deri, böbrek ve kaslara giden kan miktarında azalma olur. Glomerüller kan akımının azalması ile renin salınımı

uyarılır. Kalp debisindeki azalma glomerüler basıncı düşürür, afferent arteriyollerde vazokonstriksiyon olur. Renal vazokonstriksiyon ve glomerüler filtrasyon hızının azalması antidiüretik hormon (ADH) ve aldosteron salınımının artışına yol açarak su ve tuz tutulumu ile kardiyak debi artırılır (32). Sempatik sistemin uyarılması ve artmış adrenerjik aktivite; vazokonstriksiyon meydana getirerek kalp hızı ve kalp kasının kontraktilesini artırır. Sempatik aktivitenin artması, miyokartda hipertrofi gibi mekanizmalarla dolaşım dengesi sağlanmaya çalışılır.

Şekil 5: Kalp yetersizliğinde aktive olan nöroendokrin sistemler



Yeniden yapılanma süreci kalp kasının kontraktilite ve kompliansında azalma ile gelişen, organizmanın lehine ve aleyhine olan bir dizi fizyopatolojik olayları içeren bir süreçtir. Yeniden yapılanma sürecindeki değişiklikler nörohormonal stimülasyona miyokart dokusunun verdiği cevap ya da adaptasyon sonucu oluşan hücresel ve moleküler düzeydeki değişiklikler olarak tanımlanır (31, 33).

Yeniden yapılanma sürecinden prostaglandinler (PGE_2 ve $PGEI_2$), natriüretik peptitler, nitrik oksit, anjiyotensin II, endotelin ve aldosteron gibi biyoaktif ajanlar, tümör nekrozis faktör (TNF) ve interlökin-6 (IL-6) gibi sitokinler sorumludur. TNF ve

IL-6 gibi sitokinler proinflamatuvar etkileri ile neden oldukları miyokart dokusundaki doku hasarı ve biyoaktif ajanların etkileri sonucu sol ventrikülde yeniden yapılanma başlar (33, 34).

Yeniden yapılanma sürecinde doku düzeyinde ve dolaşımında artmış olan norepinefrin, anjiyotensin II, aldosteron, endotelin ve sitokinler miyokart hücrelerinin yapısını değiştirerek miyokardın yeniden şekillenmesine ve miyosit hipertrofisine neden olur. Fetal protein içeren hipertrofik miyositler kasılma/gevşeme kusurları göstererek, kompensasyon mekanizmalarının devam etmesine neden olur (33).

Sistolik disfonksiyon sonucunda adaptif bir mekanizma ile ventrikül kavitesi genişlemekte ve düşük kontraktıl fonksiyonla yeterli atım volümü sağlanmaya çalışılmaktadır. Sol ventriküldeki yeni yapılanma duvar gerilimi ve oksijen ihtiyacını artırır, endokart dokusunun perfüzyonu bozulur (31). Yeniden yapılanma süreci KY semptomları belirmeden aylar hatta yıllar önce başlar ve semptomlar ortaya çıktıktan sonra da devam eder (30, 33). Yeniden yapılanma sürecindeki değişiklikler tablo 3'de özetlenmiştir.

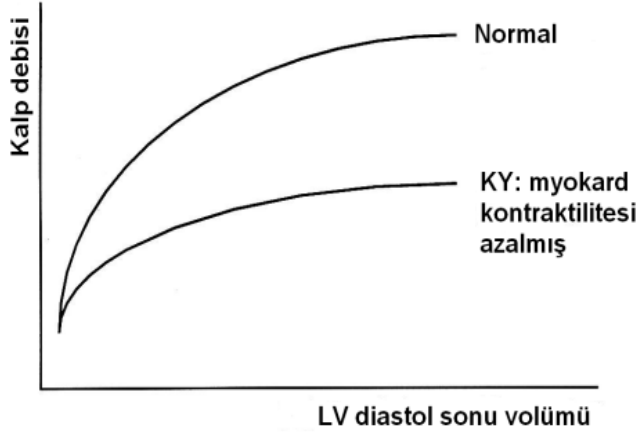
Tablo 3: Yeniden yapılanma sürecindeki değişiklikler

Miyositoliz
Miyosit nekrozu
Apopitoz
Matriks yıkımı
Fibrozis
Sol ventrikül dilatasyonu
Sol ventrikül duvarında incelme
Sol ventrikül konfigurasyonunda değişiklik (küresel yapı)
Mitral kapak yetersizliği
Beta adrenerjik desensitizasyon
Hücre iskeleti protein ve miyofibril değişikliği
Miyozin gen ekspresyonunda azalma
Kalsiyum regülasyonundan sorumlu genlerde değişme
Ekstraselüler matriks yapısında değişme
Fibroblast ve endotel hücre proliferasyonu
↓
Kontraktilite ve komplansta azalma

2.2.2.Kalp Yetersizliğinde Kompansatuvar Mekanizmalar:

Kalp debisi bozulduğunda etiyolojiden bağımsız olarak kalp debisinin normal sınırlarda tutulması için kompansatuvar mekanizmalar devreye girer (29, 35). Kompansatuvar mekanizmaların başlangıçta yararlı görünen etkileri ile kalp debisinde artış ve bunun getirdiği vital organların kan akımında artış meydana gelir. Bu olay kronikleştikçe kompansatuvar mekanizmaların; kalbin ön yükünde ve ardyükünde artmaya, miyokardiyal hipertrofiye ve dilatasyona, taşikardiye, sıvı ve tuz birikimine, miyokart enerji tüketiminde artmaya, aritmilere ve ani ölüm sıklığında artma gibi istenmeyen yan etkileri ortaya çıkar. Kalp debisi üç kompansatuvar mekanizma ile normal sınırlarda tutulmaya çalışılır (30).

1) Frank-Starling Mekanizması: Su ve tuz tutulumuna bağlı volüm artışı diyastol sonu hacimde artırarak, kalbin kasılma gücü ile atım hacminde belli bir noktaya kadar artışa katkı sağlar. Diyastol sonu volüm artışı devam ettiğinde ise aktin ve miyozin miyoflamentlerinin birbirinden uzaklaşması kasılma gücünü azaltarak KY tablosunu ağırlaştırır (Şekil 6).



Şekil 6: Frank-Starling yasası

2) Ventrikül Hipertrofisi ve Dilatasyonu: Volüm ve basınç yükünün artışına kalp ventrikülde dilatasyon ile yanıt verir. Ventrikül hipertrofisi ve dilatasyonu başlangıçta atım volümünü arttırarak yararlı olurken, sonrasında bir yandan da oksijen gereksinimini arttırarak miyokardın kontraktilitesini bozmakta ve kliniğin daha da bozulmasına neden olmaktadır.

3) Nörohormonal Mekanizmalar: Son yıllardaki deneysel ve klinik çalışmalar KY'nin nörohormonal aktivasyonda artış ile karakterize olduğunu göstermiştir. Nörohormonal aktivite artışı KY'nin semptomlarında ve progresyonunda değişiklik yaparak klinik değişikliklere katkıda bulunan patofizyolojik bir mekanizma olarak kabul edilmektedir (Şekil 6).

2.2.3. Kalp Yetersizliğinin Etiyolojisi:

Çocuklarda KY etiyolojisi ve patofizyolojisi erişkinlerden çok daha farklıdır. Erişkinlerde etyolojinin %60–70'inden iskemik kalp hastalığına bağlı sistolik disfonksiyon sorumlu iken çocuklarda kalp yetersizliğinden daha çok konjenital kardiyak defektler sorumludur. Çocuklarda sistolik disfonksiyon küçük bir grubu oluşturarak kalp yetersizliğine neden olur.

Çocuklarda KY'nin nedenleri ile ilgili olarak çeşitli sınıflandırmalar yapılmıştır:

- Semptomların başlangıcına göre akut–kronik KY,
- Kalp debisinin miktarına göre yüksek debili–düşük debili KY,
- Bozulan ventriküler fonksiyona göre sistolik–diyastolik KY,
- Tutulan ventriküle göre sol KY–sağ KY,
- Altta yatan kalp hastalığının başlangıç zamanına göre konjenital ya da edinsel KY,
- Yaş gruplarına göre sınıflandırmalar yapılmıştır (36).

KY'nin başlangıç yaşı yetersizliğin etiyolojisi hakkında fikir verebilir. Fetüste genellikle izole sağ KY görülür. Şiddetli KY fetal hidropsa neden olarak intrauterin dönemde karşımıza çıkabilir. Soldan sağa şanta neden olan ASD, VSD, AVSD, PDA, gibi konjenital kalp hastalıkları yenidoğan ve süt çocukluğu döneminde KY'ye yol açabilir. Büyük arterlerin transpozisyonu, hipoplastik sol kalp sendromu, pulmoner venöz dönüş anomalileri, trunkus arteriyozus ve aort koarktasyonu süt çocukluğu döneminde KY'ye neden olan diğer konjenital kalp hastalıklarıdır.

Respiratuvar distres sendromu (RDS) olan prematüre bebeklerde PDA soldan sağa şanta yol açarak KY'ye neden olabilir. Yenidoğanın hipoglisemi, hipokalsemi, elektrolit dengesizlikleri, sepsis ve asfiksi gibi sistemik etkilenme ile sonuçlanabilecek metabolik bozuklukları kalp debisini doğrudan etkilemekte; miyokart fonksiyonlarını bozarak KY'ye neden olmaktadır. Doğumda meydana gelen yüksek pulmoner vasküler

direnç, sağ ventrikül basıncını yükselterek triküspit kapakta yetersizliğe ve KY'ye neden olabilmektedir. Anemi, yüksek debili KY'e neden olurken; polisitemi, yüksek vasküler direnç nedeniyle kardiyak debinin düşmesi sonucu kardiyak yetersizliğe neden olmaktadır.

Kas hastalıkları içerisinde kalp tutulumu yapanlar; ventrikülde dilatasyon ve kalp kontraktilitesinde azalma ile seyreder. Bu grupta familial, viral, toksik, immün veya idiyopatik nedenli kardiyomiyopatiler, miyokarditler, koroner arterin konjenital anomalileri, uzun süreli sistemik hipertansiyon, hipertiroidi, özellikle pompe gibi depo hastalıkları, fazla ve hızlı transfüzyon, kardiyak tümörler, vaskülitler kalp yetersizliği nedenleri arasında sayılabilir. Kalp kası hastalıkları herhangi bir yaşta KY'ye neden olabilir.

Çocukluk çağı KY etiyojisinde en sık kullanılan sınıflandırma yaş grupları dikkate alınarak yapılan sınıflandırmadır.

Yaş gruplarına göre kalp yetersizliği nedenleri

Fetal dönem

- 1. Ritim bozuklukları:** Supraventriküler taşikardi (SVT), AV blok
- 2. Yapısal anomaliler:** Foramen ovalenin erken kapanması, sağ atriyal rabdomiyom, AV kanal defekti,
- 3. Miyokart hastalıkları:** Endokardiyal fibroelastozis, viral miyokardit, glikojen depo hastalığı
- 4. Yüksek debiye neden olan durumlar:** Talasemi, hemolitik hastalık, sistemik arteriyovenöz malformasyon, ikizden ikize transfüzyon,

İlk 24 saat

- 1. Kalp kası disfonksiyonu:** Perinatal asfiksi, sepsis, geçici miyokardiyal iskemi, hipokalsemi, hipoglisemi,
- 2. Hematolojik nedenler:** Rh uyumsuzluğu, hemolitik hastalıklar, hiperviskozite sendromu
- 3. Yapısal anomaliler:** Triküspit yetersizliği, pulmoner yetersizlik, sistemik arteriyovenöz fistül
- 4. Kalp hızı anormallikleri:** SVT, tam AV blok
- 5. Neonatal miyokardit**

İlk hafta

1. **Yapısal anomaliler:** Kritik aort stenozu, aort koarktasyonu, hipoplastik sol kalp, total pulmoner venöz dönüş anomalisi (TPVDA) (obstrüksiyonlu), arkus aorta kesintisi, kritik pulmoner stenoz, PDA (pretermelerde)
2. **Kalp kası disfonksiyonu ya da ritim bozuklukları**
3. **Renal nedenler:** Böbrek yetersizliği, sistemik hipertansiyon
4. **Endokrin nedenler:** Neonatal hipertiroidi, adrenal yetersizlik

İlk iki ay

1. **Yapısal anomaliler:** VSD, AVSD, PDA, trunkus arteriozus, aortopulmoner pencere, tek ventrikül, obstrüksiyonsuz TPVDA, sol koroner arterin pulmoner arterden çıkması, sol taraf obstrüktif lezyonları
2. **Pulmoner anomali/kronik hipoksi:** Santral kaynaklı hipoventilasyon, üst hava yolu obstrüksiyonu, bronkopulmoner displazi
3. **Kalp kası hastalıkları:** Kardiyomiyopati/endokardiyal fibroelastozis, miyokardit, Pompe hastalığı
4. **Renal ve endokrin nedenler**

Geç süt çocukluğu dönemi

İlk iki ayda görülen nedenlere ek olarak, Kawasaki hastalığı ve bakteriyel sepsis

Çocukluk ve adölesan dönemi

Ameliyat edilmemiş doğumsal kalp hastalıkları

1. **Sol ventrikül yetersizliği:** Aort yetersizliği, AV kapak yetersizliği, taşiaritmi
2. **Sağ ventrikül yetersizliği:** Eisenmenger sendromu, pulmoner stenoz, Ebstein anomalisi

Ameliyat edilmiş doğumsal kalp hastalıkları

1. **Sol ventrikül yetersizliği:** Geniş sistemik-pulmoner arter şanti, aort yetersizliği, yapay kapak fonksiyon bozukluğu, Fallot tetralojisinde VSD'nin tekrar açılması, geniş bronşial kollateral ya da VSD ile birlikte pulmoner atrezi
2. **Sağ ventrikül yetersizliği:** Rezidüel sağ ventrikül hipertansiyonu, Fontan ameliyatı sonrası, geç pulmoner yetersizlik

Kazanılmış kalp hastalıkları

İnfektif endokardit, romatizmal ateş, kollajen doku hastalıkları, sepsis, Kawasaki hastalığı, tiroit hastalıkları, böbrek yetersizliği, şiddetli hipertansiyon, nöromusküler hastalıklar kazanılmış kalp hastalıklarına yol açabilir.

Konjenital sendromlar: Marfan, Noonan, Hurler sendromları

Pulmoner hipertansiyon: Kronik akciğer hastalığı ile birlikte ya da primer

2.2.4. Klinik Bulgular:

Çocuklarda KY semptomları nonspesifiktir. Orta veya ileri KY’i muayene ile kolay saptanabilse de hafif, asemptomatik KY’nin tanısını koymak zordur. KY’nin ilk bulgusu efor kapasitesinin kısıtlanması olup yenidoğan ve süt çocukluğu döneminde; terleme, beslenirken yorulma, hırıltı, öksürük ve kilo alamama gibi şikayetlerle kliniğe başvurabilir.

Kalp yetersizliğinin klinik bulguları; miyokart performans bozukluğu bulguları, pulmoner konjesyon bulguları ve sistemik venöz konjesyon bulguları olarak 3 ana başlık altında incelenir.

1. Miyokart Performansında Bozulmaya Bağlı Bulgular:

a) Sinüzal Taşikardi: Taşikardi, sistemik perfüzyonun azalması halinde dokulara oksijen sağlamak, kalp debisini artırmak için artmış adrenerjik uyarı sonucu gelişen, adaptif bir mekanizmadır. Otonom sinir sisteminin uyarılması ile ortaya çıkar. KY’de istirahatte kalp hızının süt çocuklarında 160/dk’nın, daha büyük çocuklarda 100/dk’nın üzerinde olması sıklıkla rastlanılan bir bulgudur.

b) Gallop Ritmi: Kardiyak oskültasyon bulguları altta yatan hastalığın varlığına göre değişir ancak KY açısından 1. ve 2. kalp sesinden çok 3. kalp sesinin duyulması anlamlıdır. 3. Kalp sesi pasif ventrikül doluşu sırasında duyulur ve 1. ve 2. kalp sesi ile birlikte gallop ritmini oluşturur ve ventrikül fonksiyonlarının bozulduğunu gösterir.

c) Periferik Nabız ve Kan Basıncı Değişiklikleri: Sistemik vazokonstrüksiyon sonucu sistemik kan akımının azalmasına bağlı olarak periferik nabızlar zayıf alınır, ekstremiteler soğuk ve soluktur. Kan basıncında düşme olabilir. Sistemik kan dolaşımının bozulduğunu gösteren kapiller dolum zamanının uzaması ve ekstremitelerde alacalı renk oluşması KY’nin diğer bulgularıdır.

d) Pulsus Paradoksus: Derin inspiriyum sırasında artan intrapulmoner basıncın

ventrikül dolum ve atım hacmini etkilemesi sonucu nabız basıncında azalma olarak tariflenir.

e) Pulsus Alternans: Periferik arterlerin değerlendirilmesinde ventrikül performans bozukluğu sonucu oluşan, bir kuvvetli bir zayıf nabız alınmasıdır.

f) Kalbin Genişlemesi: Kalbin fonksiyonel olarak bozulduğunu gösteren önemli belirtilerden birisi ventriküllerin dilatasyonu ve/veya hipertrofidir. Telekardiyografi ile kardiyotorasik oran (KTO) belirlenerek kalbin genişlemesi değerlendirilir.

g) Büyüme Geriliği: Sistemik kan akımının azalması sonucu bozulmuş doku perfüzyonu ve artmış oksijen ihtiyacından dolayı büyüme geriliği oluşur. KY'den dolayı solunum sıkıntısı gelişen hastanın beslenme bozukluğuna bağlı kalori alımı zorlaşır. Hastalarda artmış enerji tüketimi enerji ihtiyacını artırır, bunların sonucu olarak büyüme de geri kalır.

h) Terleme: KY'li çocuklarda artmış adrenerjik aktivasyon sonucu oluşan terleme, bütün vücutta yaygın gözlenmekle birlikte başta daha fazla görülür.

2. Pulmoner Konjesyon Bulguları:

a) Takipne: KY'nin artması sonucu alveol ve bronşiollerde ödem oluşur. İntersitisyel pulmoner ödem sonucu akciğer esnekliğinin azalır ve refleks mekanizmaların uyarılmasına bağlı olarak hızlı ve yüzeysel solunum meydana gelir. Bunun sonucunda akciğerleri havalandırmak için artan negatif plevral basınç, interkostal ve subkostal retraksiyonlara yol açar.

b) Hışıltı: Bronşial venlerdeki basınç artışı bronşial mukozanın ödemlenmesine ve sekresyon artışına neden olur. Sekresyondaki artış ise hışıltılı solunum oluşturur. Astım, pnömoni ve bronşiolit ile karışabilir.

c) Efor Dispnesi: Süt çocukları ve yenidoğanlarda beslenme sırasında çabuk yorulma, emmede zayıflık, büyük çocuklarda efor kapasitesinin kısıtlanması, sol ventrikül performansının iyi olmadığını gösterir.

d) Ral: İnterstisyel sıvının alveollere sızması ile gelişir. KY'de rallerin duyulması kliniğin ciddi olduğunu gösterir.

e) Öksürük: Fiziksel aktivite ve yatar pozisyonda artan, bronşial mukoza ödemeine bağlı olarak kronik kuru bir öksürük görülebilir.

f) Siyanoz: Uzamış dolaşım zamanı nedeniyle dokularda fazla oksijen tutulması sonucu periferik siyanoz, akciğer konjesyonu sonucu oksijen akımının azalmasına bağlı santral

siyanoz meydana gelir.

3. Sistemik Venöz Konjesyon Bulguları:

a) Hepatomegali: Sistemik venöz konjesyonun en sık bulgusu hepatomegalidir. Karaciğerde konjesyon kan hacmi ve vazomotor tonustaki artma sonucunda oluşur. Süt çocuklarında uzun süren KY hepatik konjesyona neden olarak karaciğer fonksiyon bozukluğu ve sarılığa neden olabilir. Bu tabloya kardiyak siroz denilir.

b) Venöz Dolgunluk: Sistemik venöz basınçtaki artış venöz dolgunluk oluşturur. Boyunları kısa olan süt çocuklarında fark edilmesi zordur. Bu nedenle el sırtındaki venlere bakılmalıdır.

c) Periferik Ödem: Kapiller basıncın artışı ile oluşan, süt çocuklarında seyrek rastlanılan bir bulgudur.

2.2.5. Kalp Yetersizliğinin Tanısı:

Detaylı öykü, ayrıntılı fizik muayene bulguları ve laboratuvar testleri ile KY'nin tanısı konulur. Klinik bulgular hastanın yaşı, kalp hastalığının etiyojisi, kardiyak performanstaki bozukluğun gelişme hızı, yaygınlığı ve etkilenen kalp boşluğuna bağlı olarak değişir.

Süt çocukluğunda takipne, beslenme güçlüğü, kilo alamama, tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonları, huzursuzluk, aşırı terleme, zorlu solunum, öksürük gibi öykü alınırken süt çocuğu dönemi sonrası çocukluk ve adölesan dönemde yorgunluk, egzersiz intoleransı, iştahsızlık, dispne ve öksürük gibi erişkinlere benzer semptomlar görülür.

Laboratuvar Bulguları:

Laboratuvar testleri kalp yetersizliğine neden olan veya şiddetlendiren hastalıkları göstermede kullanılmaktadır. Hastaların ilk değerlendirmesi tam kan sayımı, idrar analizi, açlık kan şekeri, serum elektrolitleri, glikohemoglobin, serum lipitleri, böbrek ve karaciğer fonksiyon testlerini içermelidir (37). Tiroit fonksiyon testleri ve özellikle tiroit stimüle edici hormon ölçümü yapılmalıdır. Çünkü hipertirodi ve hipotiroidi kalp yetersizliğinin birincil veya yardımcı nedeni olabilmektedir (37).

Kan gazı incelemesinde, hafif KY'de takipne nedeniyle respiratuvar alkaloz gö-

rülürken, ağır KY’de ağır pulmoner konjesyona bağlı azalmış ventilasyon-perfüzyon oranı nedeni ile parsiyel oksijen basıncı düşer ve hafif asidemi görülebilir. Serum elektrolitleri genelde normaldir. KY’de sıvı retansiyonu nedeniyle dilüsyonel hiponatremi ve hipokloremi görülebilir. Respiratuvar asidozu kompanse etmek için böbreklerden bikarbonat üretimi artabilir. İdrar miktarı azalır ve dansitesi artar.

Natriüretik peptitlerin serum konsantrasyonunun ölçülmesi özellikle tedavi edilmemiş hastalarda kalp yetersizliği tanısında faydalı bir incelemedir (38). N-terminal atriyal natriüretik peptit (NT-ANP), “brain” veya B-tipi natriüretik peptit (BNP) ve N terminal brain natriüretik peptit (NT-proBNP) serum düzeyleri ölçülebilir (38). BNP ve NT-proBNP kalp yetersizliği prognozu hakkında fikir verdiği gibi, hastaların tanısının konulması ve klinik izleminde de kullanılabilir (38). Sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyon bozukluğu, akut koroner sendrom, kapak hastalıkları, pulmoner emboli ve konjenital kalp hastalıklarında plazma BNP düzeyleri yükselmektedir (37). Konjesif kalp yetersizliğinin tanısında, klinik seyir izleminde, tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde, mortalite ve morbidite tahmininde önemli bir yere sahiptir (39, 40).

a) Telekardiyografi:

Kalp yetersizliği tanısı için başlangıç değerlendirmesinde yapılması gereken bir incelemedir. Telekardiyografi ancak klinik bulgular ve elektrokardiyografik anormalliklerle birleştirildiğinde tanısal değer taşır (41). Kalp yetersizliğinin telekardiyografide de erken dönemde tesbit edilen en sık görülen bulgusu kardiyomegalidir (42).

Telekardiyografide kalp gölgesinin büyümesi kardiyomegali olarak değerlendirilir. Kalp gölgesi büyüklüğü KTO hesaplanarak ölçülür. KTO’ın;

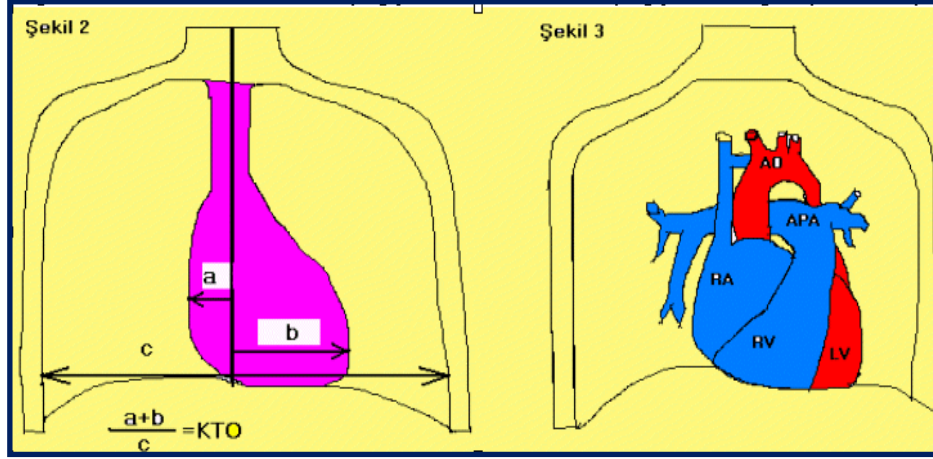
-Yenidoğan döneminde >0,60

-Süt çocukluğu döneminde >0,55

-Süt çocukluğu döneminden sonra >0,50

olması kardiyomegali olarak tanımlanır (43).

KTO hesaplaması Şekil 7’ de gösterilmiştir.



Şekil 7: KTO hesaplaması

Telekardiyografi kalp büyüklüğü yanında pulmoner konjesyon hakkında da bilgi verir. KY olan telekardiyografi görüntüsünde pulmoner venler dilate ve sınırları düzensizdir. Plevral effüzyon ile birlikte perikardiyal alanda sıvı birikmesine ait çadır kalp görünümü olabilir.

b) Elektrokardiyografi:

KY için spesifik EKG bulgusu olmadığından EKG'nin tanıdaki yeri kısıtlıdır. KY'nin nedenini saptamada EKG'den yararlanılabilir (44). Altta yatan iskemik kalp hastalığı, sol ventrikül hipertrofisi, sağ ventrikül hipertrofisi, perikardiyal efüzyon, infiltratif kalp hastalığı, intraventriküler ileti anomalileri ve taşiaritmileri belirlemede faydalıdır. Elektrolit bozukluklarında meydana gelecek EKG değişiklikleri tanı ve tedavinin takibinde faydalıdır

c) Ekokardiyografi (EKO):

Ekokardiyografik inceleme kalp yetersizliğinin teşhisinde ve takibinde yaygınlığı, kullanım kolaylığı, etkinliği ve zararsız ultrason dalgası teknolojisinden temel alması nedeniyle şüphesiz en faydalı laboratuvar incelemesidir.

EKO, kalbin anatomisi, kapak lezyonları ve miyokardın işlevsel yeteneği hakkında güvenilir bilgi veren, noninvaziv bir tekniktir. Doppler ekokardiyografik inceleme ile şantlar, kapaklardaki darlıklar ve yetersizlikler görüntülenebilmektedir. Ventrikül duvar hareket bozuklukları, biventriküler hipertrofi, konjenital kalp hastalıkları, infiltratif kalp hastalıklarının belirlenmesi, kapak hastalıklarının tespiti, sağ

ventrikül patolojilerinin belirlenmesi, perikardiyal efüzyon, diyastolik kalp yetersizliği, perikart ve miyokarddaki değişiklikler ile perikardit, kardiyak amiloidoz ve hipertrofik kardiyomiyopati teşhisi ve takibinde ekokardiyografik inceleme önemlidir.

d) Anjiyografi ve Kateterizasyon:

Ejeksiyon fraksiyonu tespiti ve kalp kateterizasyonu ile elde edilecek basınç ölçümleri ventrikül performansını ortaya koymaya yardımcı olur. İntrakardiyak şantların belirlenmesinde de ventrikülografi önemlidir. Konjenital kalp hastalıklarında elde edilen hemodinamik veriler, şant oranları ve ek patoloji varlığının tespiti de bu hasta grubunda önemlidir.

e) Radyonüklid İnceleme:

Radyoizotop maddenin (Teknisyum-99) damar içine enjeksiyonu ile EF, ventriküllerin sistol ve diyastol sonu volümleri değerlendirilir.

2.2.6. KY Evrelendirme:

KY'nin klinik bulguları şiddetine göre evrelendirilmekte ve sınıflandırılmalar yapılmaktadır. Çocuklarda kardiyak fizyoloji, fonksiyonel kapasite ve KY'ne yanıtlarındaki farklılıklar nedeniyle New York Kalp Birliği (NYHA) klasifikasyonu kullanılmadığı için alternatif sınıflandırmalar geliştirilmiştir (45).

Çocuklarda KY'yi evrelendirmek için 2001 yılında Ross ve arkadaşları (45) 'Ross puanı' olarak adlandırılan bir klasifikasyon önermişlerdir. Ross ve arkadaşları tarafından önerilen puan, Reithmann tarafından modifiye edilmiştir (45). Modifiye Ross puanlama sistemi Kanada Kardiyovasküler Derneği tarafından kabul edilmiştir (46). Adölesanlarda kullanılacak NYHA klasifikasyonu Tablo 4'te, Ross puanlaması ise Tablo 5'te verilmiştir.

Tablo 4: NYHA klasifikasyonu

1. Derece	Fiziksel aktivitede kısıtlanma yok. Rutin fiziksel aktivite yorgunluk, dispne ve çarpıntıya neden olmaz.
2. Derece	Fiziksel aktivitede minimal kısıtlanma var. Dinlenme halinde sıkıntılı değil. Rutin fiziksel aktivite yorgunluk, çarpıntı, dispneye yol açar.
3. Derece	Fiziksel aktivitede belirgin kısıtlama var. Rutin aktiviteden daha azı bile yorgunluk, dispne ve çarpıntıya yol açar.
4. Derece	Dinleme halinde bile bulgu verir.

Tablo 5: Ross kalp yetersizliği puanlaması

Puan	0	1	2
Öykü			
Terleme	Başta	Aktif iken baş ve vücutta	İstirahatte baş ve vücutta
Takipne	Nadir	Genellikle	Sık
Fizik muayene			
Solunum	Normal	Retraksiyon	Dispne
Solunum hızı/dk			
0-1 yaş	<50	50-60	>60
1-6 yaş	<35	35-45	>45
7-10 yaş	<25	25-35	>35
11-14 yaş	<18	18-28	>28
Kalp hızı/dk			
0-1 yaş	<160	160-170	>170
1-6 yaş	<105	105-63	>63
7-10 yaş	<90	90-100	>100
Karaciğer büyüklüğü	<2 cm	2-3 cm	>3 cm

2.2.7. Kalp Yetersizliği Tedavisi

Kalp yetersizliği tedavisi KY'yi oluşturan primer hastalığın tedavisi ve semptomatik tedavi olarak iki grupta incelenir (44).

Güncel tedavi semptomatik düzelme, asemptomatik kardiyak disfonksiyonun semptomatik kalp yetersizliğine ilerlemesini önlemeye, kalp yetersizliğinin progresyonunu düzenlemeye ve mortaliteyi azaltmaya odaklanmaktadır. Progresyonu yavaşlatmak için yeni önleyici tedaviler için sürekli çalışmalar devam etmektedir. Semptomatik tedaviler genellikle daha hızlı etkilidir. Bu nedenle kısa süreli ve uzun süreli amaçlar her hasta için belirlenmelidir. Önemli tedavi hedefleri kardiyak yenilenme, nöroendokrin ve sitokin aktivasyonu, sıvı retansiyonu ve renal disfonksiyonu olarak geniş sistemleri kapsar (47).

1. Primer Hastalığın Tedavisi:

KY'ye neden olan böbrek yetersizliği, hipervolemi, hipertansiyon, perikardiyal efüzyon, akut romatizmal ateş (ARA), enfeksiyon, anemi, hipertiroidi ve özellikle yenidoğanlarda hipoglisemi, hipokalsemi, hipomagnezemi gibi altta yatan hastalıkların veya kolaylaştırıcı faktörlerin tedavisi ile KY tablosunun düzelmesi hedeflenir. Tablo 6'da kalp yetersizliğini provoke eden durumlar özetlenmiştir.

Tablo 6: Kalp yetersizliğini provoke eden durumlar

1. Aritmi
2. Solunum sistemi enfeksiyonu
3. Anemi
4. Hipoglisemi
5. Hipokalsemi
6. Asit baz dengesizlikleri
7. Pulmoner emboli
8. Kortikosteroidler
9. Kalp yetersizliği tedavisinde kullanılan ilaçların kesilmesi
10. Hızlı transfüzyon yapılması

2. Semptomatik Tedavi: Amaç kalp debisinin korunarak doku perfüzyonunun sağlanmasıdır. Semptomatik tedavi farmakolojik ve ilaç dışı tedavi olarak ikiye ayrılır:

a) İlaç Dışı Tedaviler: KY olan vakalarda arteriyel oksijen saturasyonu azalmış olduğundan oksijen verilmesi semptomatik iyileşmeye katkı sağlar. Hastaların aktiviteleri kısıtlanarak oksijen tüketimleri ve oksijen ihtiyaçları azaltılması planlanır. Bu yolla kalbin yükü azaltılmaya çalışılır. Baş ve göğsün yüksekte tutulması ile ağır vakalarda pulmoner konjesyon azaltılabilir. Sistemik venöz konjesyon bulguları varsa büyük çocuklarda tuz ve su kısıtlaması yapılabilir.

KY tablosunun akut döneminde artmış solunum eforu nedeni ile beslenmeye aspirasyon riski nedeniyle ara verilmelidir. Akut dönemdeki solunum sıkıntısı düzeldikten sonra özellikle süt çocukluğu döneminde beslenmede güçlük nedeniyle günlük kalori alımı azalacağından artmış metabolik ihtiyacı karşılayacak şekilde kalori desteğinin sağlanması gerekir.

Nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar, sınıf I antiaritmikler, trisiklik antidepresanlar, ve lityum önerilmeyen ve kaçınılması gereken ilaçlardır. Hasta ve yakınlarına bu tür ilaçların kullanılması durumunda kalp yetersizliğinin kötüleşebileceği ile ilgili bilgiler verilmelidir (38).

Kilo kontrolü; hastaların düzenli aralıklarla tartılması, beklenmedik kilo alımında sıvı yüklenmesi açısından kontrole gidilmesi gereklidir, diüretik dozu gözden geçirilmelidir (47).

Sıvılar: İleri evre kalp yetersizliğinde sıvı kısıtlaması önerilir (48).

Anormal kilo kaybı: İleri evre kalp yetersizliği olan hastaların yaklaşık % 50'sinde klinik ya da subklinik malnütrisyon mevcuttur. Tedavinin amacı nonödematöz kiloya ulaşmaktır (49).

Aşı Hakkında Tavsiye: RSV, Pnömonokok ve influenza aşuları kalp yetersizliğini kötüleştirebilen solunum yolu enfeksiyonlarının insidansını azaltabilir (50).

Kalp Yetersizliğinde Farmakolojik Tedavi

Çocuklarda KY tedavisinde kullanılan ilaçların çoğu erişkinlerden elde edilen bilgilere dayanır. Çocuklarda altta yatan kalp hastalığı ve ilaçların farmakokinetiği erişkinlerden farklıdır. KY tedavisinde dijital glikozitleri, diüretikler, vazodilatör ilaçlar ve anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri yaygın olarak kullanılmaktadır. Beta reseptör blokerleri, beta bloker özellik yanında periferik dilatasyon etkisi olan ilaçlar, endotelin antagonistleri, arginin, vazopressin antagonistleri, nötral endopeptitaz

inhibitörleri ve inotropik ilaçların KY tedavisinde kullanımı ile ilgili çalışmalar devam etmektedir.

Kalp yetersizliğinde mortalite ve morbidite üzerindeki etkileri kanıtlanmış tedavi yöntemlerinin daha yaygın olarak kullanılması gerekmektedir. ACE-I'leri semptomatik ve asemptomatik hastalarda ilk seçenektir. Anjiyotensin reseptör blokerleri ACE-I'lerine üstünlüğü yoktur ancak ACE-I lerinin kullanılmadığı durumda tercih edilebilir (51). Yine intraselüler kalsiyum kullanımını arttıran levosimendan akut dekompanseasyon durumunda kullanılacak yeni kuşak ilaçlardır. Digoksin oral kullanılan tek inotropik ajandır. Beta adreno reseptör agonistleri ve fosfodiesteraz inhibitörleri düzenli kullanımda olmayan ilaçlardır (52) (Tablo 7).

Tablo 7: Kalp Yetersizlikli Hastaların Tedavisinde Kullanılan İlaçlar

Diüretikler
ACE inhibitörleri
Anjiyotensin reseptör blokerleri
Aldosteron antagonistleri
Beta adrenerjik reseptör blokerleri
Dijital glikozitleri
Direkt vazodilatatörler
İnorganik nitratlar
Hidralazin
Kalsiyum kanal blokerleri
Vazodilatatör prostaglandinler
Natriüretik peptitler
Nörohormonal inhibitörler
İntravenöz pozitif inotropik ajanlar: Dobutamin
Fosfodiesteraz inhibitörleri
Dopamin
Sitokin inhibitörleri, Endotelin antagonistleri
Nötral endopeptidaz inhibitörleri
TNF-alfa inhibitörleri
Destek tedavi Antitrombotik ajanlar
Antiaritmik ilaçlar

Diğer Nesiritid Levosimendan

ACE İnhibitörleri:

ESC'nin 2008 kılavuzu anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerini (ACE inhibitörleri) semptom olsun veya olmasın, SVEF <% 40–45 olan hastalarda yaşam süresi ile fonksiyonel kapasiteyi koruması ve hastaneye başvuruyu azaltması nedeniyle NYHA sınıf I'den IV'e kadar tüm hastalara önermektedir (38). Sıvı birikimi olmayan hastalara balangıç tedavisi olarak verilmeli, sıvı birikimi olan hastalarda ise diüretik tedavi ile beraber verilmelidir (38).

ACE inhibitörlerinin başlanması için mutlak kontrendikasyonlar bilateral renal arter darlığı ve ACE inhibitör tedavisi öncesinde anjiyoödem ve anüri saptanan hastalardır (53). Şiddetli öksürük ACE inhibitörlerinin kesilmesine neden olabilir. ACE inhibitör tedavisi sırasında öksürüğü bastırmak için sodyum kromoglikat kullanılabilir (53). ACE inhibitörlerinin kalp yetersizliğindeki etkileri hedef dozlarda gösterilmiştir ve bunlar genellikle klinik uygulamadan yüksektir.

Diüretikler

Diüretikler sıvı yüklenmesine bağlı pulmoner ve periferik konjesyonu olan hastaların semptomatik tedavisinde vazgeçilmez ilaçlardır. Hacim yükü olan hastalara diüretik kullanımı rutin olarak önerilmektedir (38, 54).

Diüretiklerin sıvı retansiyonu olduğunda ya da pulmoner konjesyon, periferik ödem geliştiğinde kullanımı gereklidir. Diüretiklerin kullanımı dispnede hızlı düzelme ve egzersiz toleransında hızlı düzelme ile sonuçlanır (55). Diüretikler mümkün olduğunca ACE inhibitörleri ile kombinasyonda kullanılmalıdır (56). Hafif kalp yetersizliği tiazid diüretiklerle tedavi edilebilir ama kalp yetersizliği arttıkça loop diüretikler genellikle gerekli olur. Eş dozlarda bütün loop diüretikleri idrar çıkışında benzer artış sağlar. Şiddetli kalp yetersizliği olan hastalar genellikle loop diüretiklerinin dozunda artış gerektirir. Bu, böbrek fonksiyonlarının kötüleşmesi ya da furosemidin gastrointestinal emiliminin azalması nedeniyle olabilir. İntravenöz ilaç uygulaması ve özellikle sürekli intravenöz infüzyon diüretik direncinin gelişmesine neden olabilir. İleri evre

kalp yetersizliğinde tiazidler loop diüretikler ile sinerjik etki gösterebilir ve kombinasyonda kullanılabilir. Bu kombinasyonun etkisi loop diüretiklerin dozunun artmasıyla oluşan etkinlik ve yan etkiler açısından değerlendirildiğinde daha üstündür (57).

Aldosteron Reseptör Blokerleri

Aldosteron reseptör blokerleri 2008 ESC kılavuzunda NYHA sınıf III–IV ve LV fonksiyon bozukluğu olan hastalarda önerilmektedir. Evre III ve IV kalp yetersizliği olan hastalarda ACE inhibitörü ve diüretiklere eklenen spironolakton tedavisinin mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (38). Spironolakton vasküler ve pulmoner fibrozisi, potasyum ve magnezyum tükenmesini, sempatik aktivasyonu, parasempatik inhibisyonu ve baroreseptör disfonksiyonunu engeller (58).

Beta Blokerler

Beta blokerler iskemik veya iskemik olmayan kardiyomiyopatisi ve LV ejeksiyon fraksiyonu azalmış tüm hasta gruplarında diğer tedavilere ek olarak, kontrendike olmadığı sürece önerilmektedir. Yararlı etkileri farklı yaş, cinsiyet, fonksiyonel sınıf olan hastalarda benzer olarak ortaya çıkmaktadır (38). LV sistolik fonksiyon bozukluğu olan hastalarda kalp yetersizliği semptomundan bağımsız olarak verilen beta blokerler ACE inhibitörleri gibi mortalitede belirgin azalma sağlamaktadır (59). Kalp yetersizliğinde önerilen beta blokerler bisoprolol, karvedilol, metoprolol süksinat ve nebivololdur (38).

Anjiyotensin II Reseptör Blokerleri

Anjiyotensin II reseptör blokerlerinin (ARB) semptomatik kalp yetersizliği olan hastalarda mortalite ve morbidite azaltıcı özelliklerinin olması nedeniyle ACE inhibitörlerini tolere edemeyen hastalarda önerilmektedir. ACE inhibitörü almasına rağmen semptomatik olan hastalarda mortaliteyi azaltmak amacıyla ACE inhibitör + ARB kullanılması önerilmektedir. Ayrıca benzer hasta grubunda kombine tedavi ile hastaneye yatış sıklığında azalma sağlanmaktadır (38).

Kardiyak Glikozitler

Kardiyak glikozitler semptomatik kalp yetersizliğinde ventriküler hızı yavaşlatmak amacıyla ve böylece fonksiyon ve semptomları düzeltmek için endikedir (60).

Sinüs ritminde, ACE inhibitör ve diüretik tedavisine rağmen sol ventriküler sistolik disfonksiyona bağlı persistan kalp yetersizliği semptomları olan hastaların klinik durumlarını iyileştirmek için digoksin önerilir (61).

Digoksin en yaygın kullanılan kardiyak glikozittir. Digoksinin eliminasyonu renaldir (61). Kalp yetersizliğinde digoksin için endikasyon ve birincil fayda semptomları azaltmak ve klinik durumu iyileştirmek ve böylece sağkalıma etki etmeden kalp yetersizliği için hastaneye yatış riskini azaltmaktır (61). Kardiyak glikozitlerin kullanımının kontrendikasyonu bradikardi, ikinci ya da üçüncü derece AV blok, hasta sinüs sendromu, Wolff Parkinson White sendromu, hipertrofik obstrüktif kardiyomiyopati, hipokalemi ve hiperkalsemidir (62).

Digoksin tedavisi sinüs ritminde olan hastalarda mortaliteyi azaltmamakla beraber maksimum kalp yetersizliği tedavisine rağmen semptomları gerilemeyen hastalarda hastaneye yatışı azaltması ve semptomları geriletmesi nedeniyle önerilmektedir (38).

Vazodilatör Tedavi

Direk vazodilatör tedavinin kalp yetersizliğinde bazı özel durumlar hariç spesifik bir rolü yoktur (38). ACE inhibitörü ve ARB kullanılmayan durumlarda hidralazin, isosorbit dinitrat kombinasyonu kullanılabilir (38). Alfa blokerlerin kalp yetersizliğinde kullanımı önerilmemektedir. Sistolik fonksiyon bozukluğuna bağlı kalp yetersizliği olan hastalarda kalsiyum kanal blokerleri kesinlikle önerilmemektedir, hatta verapamil ve diltiazem kontrendikedir.

Pozitif İnotropik Tedavi

Tekrarlayıcı veya uzun süreli oral pozitif inotropiklerle yapılan tedavi mortalite artışına neden olduğundan önerilmemektedir. Pozitif inotropik olarak sıklıkla kullanılan dobutamin tedavisinin prognoz üzerine olan etkisi net bilinmemektedir (63). Güncel olarak kalp yetersizliği tedavisinde dopaminerjik ajanları önermek için mevcut veriler yetersizdir.

İntravenöz inotropik ajanlar kötüleşen kalp yetersizliğinin şiddetli epizotlarının hemodinamik bozukluklarını düzeltmede kullanılmaktadır. Bu nedenle en sık kullanılan ajan dobutamindir. Dobutaminin kullanımı ile ilişkili problemler taşiflaksi, kalp hızında artış ve genellikle yetersiz vazodilatatör etkidir (64).

Antiaritmik Tedavi

Kalp yetersizliğinde beta bloker haricinde diğer antiaritmik ilaçların genel olarak endikasyonu yoktur. Atriyal fibrilasyon, devamlı veya devamlı olmayan ventriküler taşikardi gibi durumlarda antiaritmik tedaviye gereksinim olabilir. Sınıf I antiaritmik ilaçlar mortaliteyi artırması, hemodinamik bozukluğa ve yeni aritmilere neden olabildiğinden önerilmemektedir (38). Sınıf II antiaritmik olan beta blokerlerin, ani ölümü azaltması nedeniyle tek veya amiodaron ile kombine olarak kullanılması önerilmektedir (38). Sınıf III antiaritmik olan amiodaron, atriyal fibrilasyonda sinüs ritminin sağlanması ve ventriküler taşiaritmilerde kullanılabilir (38). Ancak kalp yetersizliğinde aritmi yoksa rutin amiodaron tedavisi önerilmemektedir (38).

Antitrombotik Ajanlar:

Antitrombotik tedavinin kalp yetersizliği olan hastalarda atriyal fibrilasyondan başka antikoagülasyonun kesin olarak endike olduğu vasküler olayları veya ölüm riskini modifiye ettiğini gösteren az kanıt vardır. Atriyal fibrilasyonu olan kalp yetersizliği hastalarında oral antikoagülanlar inme riskini azaltır. Ancak sinüs ritmi olan hastalarda daha önce vasküler olay geçirmiş ya da intrakardiyak trombüs kanıtları olsa bile antitrombotik tedavinin kullanımını destekleyen kanıtlar eksiktir.

Hidralazin-İzosorbid Dinitrat:

Vazodilatatör ajanlar kalp yetersizliğinin tedavisinde ek terapi olarak kullanılabilir. Yüksek doz hidralazin (300 mg kadar) ACE inhibisyonu olmadan yüksek doz izosorbid dinitrat ile kombinasyonun (160 mg'a kadar) mortaliteye bazı olumlu etkileri olabilir, ama kalp yetersizliği için hastaneye yatışa etkisi yoktur. Bu dozlarda egzersiz performansını enapril ile olandan daha fazla artırır. Mevcut tedaviye ek olarak tek başına nitratlar veya hidralazin kullanılmasının kanıtlanmış faydası olduğuna dair kanıt yoktur. Nitratlar eşzamanlı angina veya akut dispnenin rahatlamasında kullanılabilir. Sık dozajda (her 4–6 saatte) nitratlara karşı hemodinamik tolerans (taşiflaksi) erken gelişebilir. Aralıklar 8–12 saat olduğunda ya da ACE inhibitörleri veya hidralazin kombinasyonunda daha azdır (62).

Kalsiyum Antagonistleri

Genel olarak sistolik disfonksiyona bağlı kalp yetersizliğinde kalsiyum antogonistleri önerilmez. ACE inhibitörleri ve diüretikleri içeren başlangıç tedavisine ek olarak yeni kalsiyum antogonistlerinin (felodipin, amlodipin) kullanılması sağkalım üzerinde plasebodan daha iyi etki göstermez (64, 65).

2.3. NATRİÜRETİK PEPTİTLER

Natriüretik peptitler elektrolit dengesinin, kan basıncının ve sıvı volümünün regülasyonunda rol oynayan bir hormon ailesi olup, atriyal/A tipi natriüretik peptit (ANP), beyin/B tipi natriüretik peptit (BNP), C tipi natriüretik peptit (CNP), D tipi/dendroaspis natriüretik peptit (DNP) ve ürodilantin olmak üzere beş grup altında incelenir (51).

2.3.1. Molekül yapıları:

Natriüretik peptitlerin 17 amino asitleri ortaktır ve her biri disülfid bağı içeren ortak yüzük yapısına sahiptir (66).

a) Atriyal/A tipi natriüretik peptit (ANP): Atrial natriüretik peptit, atriyal kas hücrelerinde sentez edilerek plazmaya salınan kuvvetli natriüretik, diüretik ve vazoaaktif özellikleri olan bir peptit hormondur (67). Geni 1. kromozomda lokalizedir. Esas olarak atriyal dokuda sentezlenir ve atriyumlardaki kardiyomiyositler içindeki granüllerde depo halinde bulunur (66). ANP granülleri sola göre sağ atriyumda, subperikardiyal yüzeyde ve atriyal appendikside daha fazladır (68). Ventrikül, beyin, hipofiz anterior lobu, akciğer ve böbreklerden de az miktarda da olsa salınmaktadır. Atriyum duvar geriliminin artışı ile beraber arjinin, vazopressin, katekolaminler gibi hormonlar da ANP sentezini direkt olarak uyarabilir (51, 69, 70)

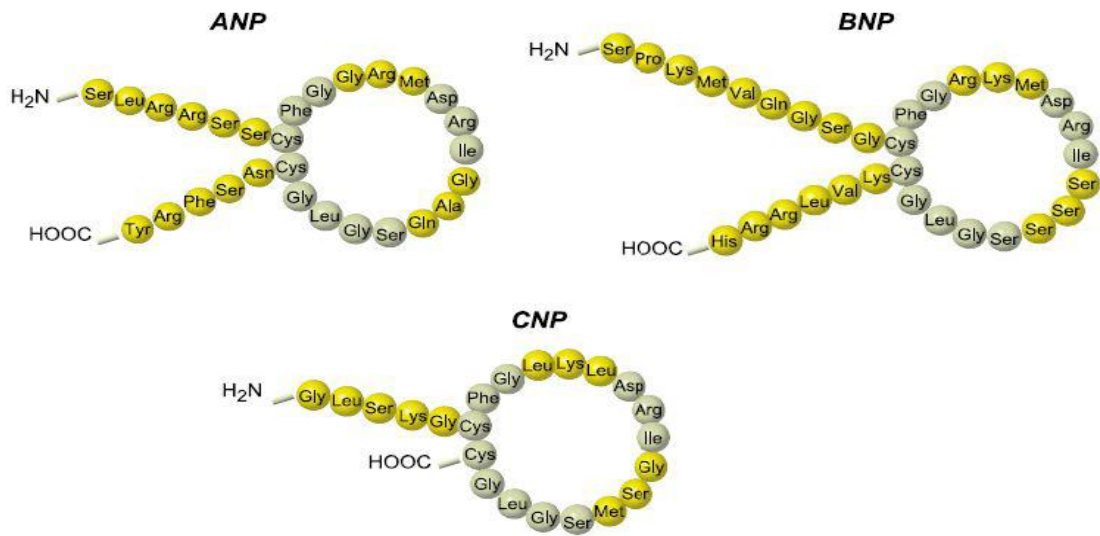
b) Beyin/B tipi natriüretik peptit (BNP): 32 amino asit içeren bir polipeptittir. BNP'yi kodlayan gen 1. kromozomun kısa kolunun distal kısmındadır (71). BNP kodlayan gen en fazla kalp dokusunda olsa da hemen hemen tüm dokularda bulunduğu gösterilmiştir. Esas salınım yeri ventrikül miyokardı olup ventrikül duvar gerilimine yanıt olarak salınmaktadır. Volüm yüklenmesi ve duvar gerilimi artışı BNP salınımı için esas uyarıcı kabul edilebilir (17, 23, 24). Uyarıcı ile gen sunumunun hızlı bir şekilde aktifleşmesi sonucunda sentezlenir ve salgılanır, hazır sentezlenmiş olarak bulunmaz (72, 73).

c) C Tipi Natriüretik Peptit (CNP): SSS, hipofiz anterior lobu, böbrekler ve vasküler endotelial hücreler başlıca salınım merkezleridir. CNP damar dokusu üzerinde antiproliferatif ve vazorelaktan etkiye sahip parakrin bir natriüretik peptittir (74). CNP'nin kardiyak fonksiyonlara etkisinin az olduğu ve farklı bir mekanizma ile etki ettiği düşünülmektedir. KY olan hastalarda yükselmediği saptanmıştır (75).

d) D Tipi/Dendroaspis Natriüretik Peptit: 38 amino asitten oluşan natriüretik peptit olup *Dendroaspis angusticeps* adlı yeşil mamba venomundan izole edilmiştir ve insan kardiyak natriüretik peptiti ile yapısal benzerlikler göstermektedir. Vazodilatör etkiye sahip olup KY vakalarında yükseldiği saptanmıştır (51).

e) Ürodilantin: Renal hücreler tarafından üretilir. İdrarda tespit edilir ama plazmada bulunmaz Vazodilatör etkiye sahiptir (51).

Natriüretik peptitlerin molekül yapıları şekil 8'de verilmiştir.



Şekil 8: Natriüretik peptitlerin yapısı

2.3.2. Fizyolojik Etkiler:

Natriüretik peptitler fizyolojik etkilerini hedef dokulardaki yüksek afiniteli reseptörler üzerinden gösterirler. Natriüretik peptit reseptör-A (NPR-A) ve natriüretik peptit reseptör-B (NPR-B), natriüretik peptit reseptör-C (NPR-C) olmak üzere üç tip

natriüretik peptit reseptörü tanımlanmıştır. Her üç tip reseptörün böbrek, kalp, düz kas, böbreküstü bezi ve santral sinir sisteminde bulunduğu gösterilmiştir. A ve B tipi reseptörler transmembranöz proteinler olup guanilat siklazı aktive ederek hedef hücrede cGMP düzeyini artırırlar. BNP ve ANP daha çok NPR-A'ya bağlanırken CNP, NPR-B'ye bağlanarak etkisini göstermektedir (71).

Natriüretik peptit reseptör-C (NPR-C)'nin natriüretik peptitlerin fizyolojik etkilerinden daha farklı olarak lizozomal degradasyon yoluyla natriüretik peptit yıkımında rol alır. Natriüretik peptitlerin plazma konsantrasyonlarının düzenlenmesi ve dolaşımdan temizlenmesinde 'natriüretik klerens reseptörü' olarak rol aldığı, böylece plazma natriüretik peptitlerin konsantrasyonunda uygunsuz büyük dalgalanmaların oluşumunu önleyen hormonal bir tampon sistemi olarak görev yaptığı düşünülmektedir (71, 75–79).

Natriüretik peptitleri yıkan başka bir mekanizma ise nötral endopeptitazlardır. Nötral endopeptitazlar akciğerler ve böbreklerde yüksek düzeylerde bulunur. Natriüretik peptitlerdeki yüzük yapısının disülfid bağına kırarak aktivitesini bozarlar (71, 75–79). Nötral endopeptitaz aracılıklı enzimatik yıkım, BNP'nin uzaklaştırılmasında esas metabolik yoldur. Bu durum BNP'nin yarı ömrünün uzun olmasını açıklar.

BNP'nin eliminasyonunda böbrekler de görev alır. Büyük bir molekül olan NT-proBNP'nin eliminasyonunda hücresele reseptörler ve nötral endopeptitazlar rol almaz, renal eliminasyon etkilidir. Bu nedenle böbrek yetersizliğinde NT-proBNP'deki artış, BNP'den fazladır. NT-proBNP ile GFR (glomerüler filtrasyon hızı) arasında güçlü bir ilişki tespit edilmiştir.

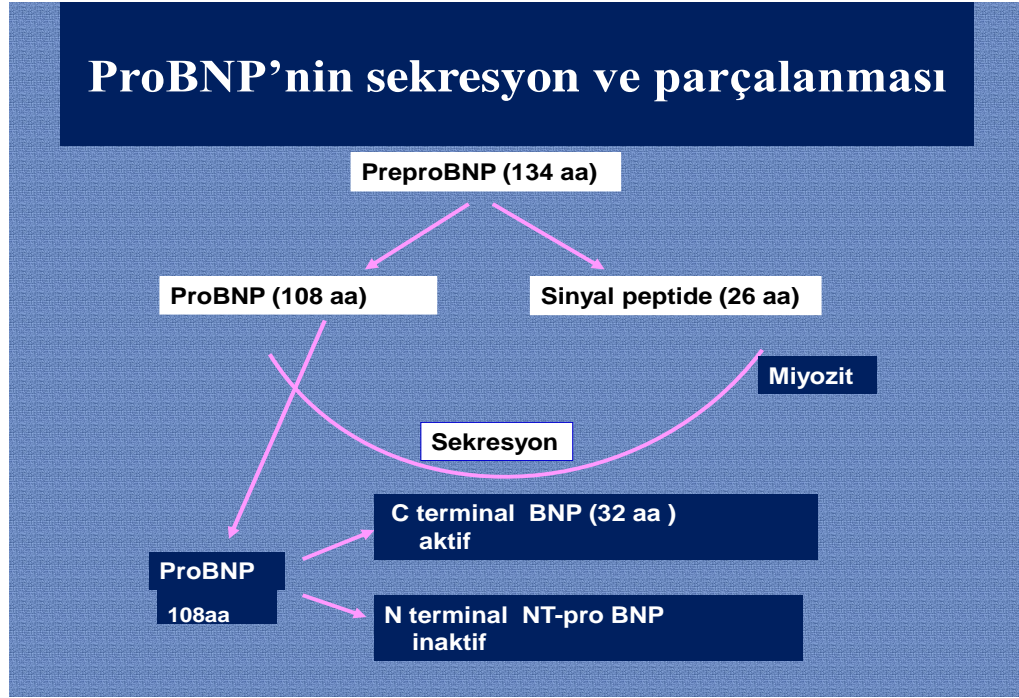
ANP 3 dk, BNP 20 dk, NT-proBNP 2 saat yarı ömre sahiptir. Natriüretik peptitlerin serum düzeylerinin ölçümü için standardize edilmiş bir ölçüm metodu bulunmadığından, sonuçlar tahlil metodu ve kontrol popülasyonun yapısına göre değişkenlik göstermekte, metodlar arası sonuçlarda belirgin farklılıklar görülmektedir (23, 71, 73, 76–79).

2.3.3. B Tipi/Beyin natriüretik peptit

İlk olarak domuz beyin dokusundan izole edildiğinden bu ismi almıştır (71). Daha sonraki araştırmalarda BNP'nin kardiyak kökenli olduğu, miyokartta yüksek konsantrasyonlarda bulunduğu gösterilmiştir (51). Esas salınım yeri ventrikül miyokardı olup; BNP KY'de artan duvar gerilimi ve strese yanıt olarak salınmaktadır. Volüm yüklenmesi ve duvar gerilimi artışı salınım için uyarıcı oluşturur (17, 23, 24, 78–81). Ancak artmış duvar gerilimi pek çok hastalığın ortak paydasıdır. Bu nedenle diğer natriüretik peptitlerden farklı olarak ventriküler hastalıkların tanısında daha duyarlı ve özgül bir göstergedir (82). Ayrıca beyin ve amniyonda da sentezlenmektedir. ANP'nin aksine salgılayıcı granüllerde hazır sentezlenmiş olarak bulunmaz. BNP, kalpte öncü pro-BNP olarak ani salınımlar şeklinde üretilir. BNP regülasyonu gen ekspresyonu düzeyinde düzenlenir. Uygun uyarıcı ile gen sunumunun hızlı bir şekilde aktifleşmesi sonucunda sentezlenir ve parakrin etki ile miyositlerden ardışık olarak salgılanır (78, 79).

BNP'nin majör kaynağı kardiyak miyositler olmakla birlikte kardiyak fibroblastların da BNP üretebildikleri gösterilmiştir. Atriyum miyositindeki BNP düzeyi ventrikül miyositinden daha fazladır ancak ventrikül kitlesi daha fazla olduğu için ventriküllerden salgılanan miktarın toplamda daha fazla olduğu gösterilmiştir (71, 78, 83–84). Prekürsör polipeptit olan, 134 amino asitten oluşan preproBNP miyositler içinde sentezlenir. Ventrikül duvar geriliminin artması ile preproBNP'nin N-terminal kısmından 26 amino asit ayrılarak proBNP oluşur. ProANP'nin aksine ProBNP sekreteruar granüller içinde paketlenmez ve az miktarda depolanır. Bu nedenle akut olarak BNP'nin sentezinin ve salgılanmasının düzenlenmesi, gen ekspresyonu seviyesinde meydana gelir. Salgılanan proBNP membran bağımlı serin proteaz etkisiyle aktif hormon olan BNP (32 amino asit) ve inaktif bir metabolit olan NT-proBNP'ye (76 amino asit) parçalanır (71, 81).

Şekil 9. BNP'nin sentez ve sekresyonu



BNP yaklaşık olarak 22 dakikalık yarılanma ömrü ile pulmoner kapiller basıncındaki değişiklikleri her iki saatte bir doğrulukla yansıtır. BNP'nin sirkadiyen ritminin minimal olduğu bildirilmiştir, dolaşımdaki düzeyi hızlı dalgalanmalar göstermez (78, 85–87). İnaktif form olan NT-proBNP'nin kararlı bir serum düzeyine sahip olması, yarı ömrünün daha uzun olması, gece ve gündüz varyasyon göstermemesi, serum alındığı andaki şartlardan (pozisyon, egzersiz gibi) daha az etkilenmesi NT-proBNP düzeyinin ölçümünü BNP'nin ölçümünden üstün kılmaktadır (81, 87, 88).

Kalp yetersizliği tanı ve takibinde ölçülebilirliğindeki kolaylıklar nedeniyle inaktif form olmasına rağmen NT-proBNP düzeyleri kullanılmaktadır (86). Ancak NT-proBNP daha çok renal yolla atıldığından böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda BNP'ye göre daha az kullanışlı olmaktadır. BNP ve NT-proBNP'yi ayıran özellikler Tablo 8'de verilmiştir (89).

Tablo 8: BNP ve NT-proBNP'nin özellikleri

Özellik	BNP	NT-proBNP
Moleküler ağırlık	3,5 kilodalton	8,5 kilodalton
Hacim	32 aa	76 aa
Aktivite	Biyoaktif	İnaktif
Plazma düzeyi (ort)	7,4 pg/ml	36,6 pg/ml
Normal plazma aralığı	5–50,3 pg/ml	7–163 pg/ml
Plazma yarı ömrü	22 dakika	120 dakika
Akut değişikliklere yanıt	<ANP	<BNP
Hemodinamik değişiklikleri yansıtma zamanı	Yaklaşık 2 sa	Yaklaşık 12 sa
Yaşla artış	+	++++

2.3.4. BNP'nin Fizyolojik Etkileri:

Fizyolojik etkilerini 17 amino asit içeren yüzük yapısı ile gösterir. Natriüretik peptitler damar duvarındaki düz kasları gevşeterek arter ve venlerde dilatasyon yaparlar. Kan basıncını ve ventrikül ön yükünü azaltırlar. Ayrıca *renin anjiyotensin aldosteron sistemini* (RAAS) inhibe ettikleri, merkezi ve periferik sempatoinhibitör etkileri olduğu ve kardiyak sempatik aktivite blokajı ile kardiyak dolum basıncını azalttıkları da gösterilmiştir (71). Özellikle BNP primer olarak glomerüllerde afferent arteriyol dilatasyonu ve efferent arteriyol konstrüksiyonu yaparak glomerüler filtrasyon hızını arttırlar. Toplayıcı kanalda ise sodyumun reabsorbsiyonunu azaltarak, atılımını arttırlar. Aynı zamanda renin, anjiyotensin II ve aldosteron düzeylerini baskırlar. Potent diüretik, natriüretik, vazorelaksan peptit olan BNP hipotansiyon yapar. BNP'nin kardiyak ve vasküler dokularda antiproliferatif ve antifibrotik etkileri olduğu da gösterilmiştir (77, 90–92). BNP'nin kardiyak ve vasküler dokularda antiproliferatif ve antifibrotik etkileri olduğu da gösterilmiştir (66). Tablo 9'da BNP'nin fizyolojik etkileri özetlenmiştir.

Tablo 9: BNP'nin fizyolojik etkileri

Glomerüler filtrasyon hızını artırır
Natriüretik diürez (diüretiklerden farklı olarak GFR'yi azaltmaz ve hiponatremiye neden olmaz)
Hipotansiyon
Düz kas relaksasyonu
Renin anjiyotensin aldosteron sistemi inhibisyonu (medüller toplayıcı tübül üzerinden)
Otonomik sinir sistemi regülasyonu
Düz kas proliferasyonunu ve miyokartda fibrozisi engeller
Plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) ekspresyonunu engeller, trombozu azaltır
'Cor pulmonale' vakalarında pulmoner vazodilatasyon sağlar

Sağlıklı çocuklarda BNP düzeyleri; doğumdan sonraki ilk birkaç gün yüksek bulunmakta daha sonra düzeyleri giderek azalmakta ve çocukluk çağı boyunca sabit kalmaktadır (93).

2.3.5. BNP ve NT-proBNP'nin klinik kullanımı:

BNP ve NT-proBNP'nin kalp yetersizliği ve farklı durumlarda serum düzeylerinin yükseldiği gösterilmiştir. Özellikle NT-proBNP düzeyi, konjestif kalp yetersizliği yanında çeşitli hastalık durumlarında tanı ve tedavi amaçlı olarak kullanılmaktadır (94). Tablo 10'da NT-ProBNP'nin klinikte kullanım alanları, Tablo 11'de ise BNP ve NT-ProBNP düzeylerinin yüksek olduğu durumlar verilmiştir (18).

Tablo 10: NT-ProBNP'nin klinikte kullanım alanları

- KY tanısının konulması, izlemi ve prognozun belirlenmesi
- Semptomatik ve asemptomatik ventrikül disfonksiyonlarının tanısının konulması
- Miyokart enfarktüsü sonrası sol ventrikül disfonksiyonunun tespiti ve prognozun belirlenmesi
- Pulmoner hipertansiyon izlemi
- Klasik tedavilere cevap vermeyen KY'nin tedavisi

Tablo 11: BNP ve NT-ProBNP düzeylerinin yüksek olduğu durumlar

<p>-Sıvı volümünün artması: Renal yetersizlik</p> <p>Asitli hepatik siroz</p> <p>Primer aldosteronizm</p> <p>-Peptitlerin azalmış renal klerensi: Renal yetersizlik</p> <p>-Peptit üretimini arttıran durumlar: Tümörden ektopik üretim</p> <p>Tiroit hastalıkları</p> <p>Hipoksi</p> <p>Glukokortikoit fazlalığı</p>

2.3.6. Kalp Yetersizliğinde BNP ve NT-ProBNP

Ana kaynağı ventriküller olan BNP, ventrikül bozukluklarının belirleyicisi olarak diğer natriüretik peptitlere göre daha duyarlı ve özgül kabul edilir. Asemptomatik evrede ve KY gelişiminin başlangıç evrelerinde BNP düzeyinin yükselmeye başlaması bu peptitin erken tanıda önemini ortaya koymaktadır. Sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu olup asemptomatik seyreden hastalarda yapılan bir çalışmada RAAS aktivasyonu olmaksızın natriüretik peptit düzeylerinin yükselmiş olduğu gösterilmiştir.

Normal kişilerde NT-proBNP ve BNP'nin plazma düzeyleri paraleldir. Ancak kalp yetersizliğinde NT-proBNP'nin BNP'ye göre daha hızlı ve daha yüksek miktarda arttığı, BNP'ye göre daha iyi spesivite ve pozitif prediktif değere sahip olduğu gösterilmiştir (17, 24, 95, 96). Klinik olarak KY tanısı almış ve/veya ekokardiyografi ile sol ventrikül disfonksiyonu gösterilmiş olan çocuk hastalarda Seino ve arkadaşlarının (17) yaptığı çalışmalarında; serum NT-proBNP düzeylerinin kontrol gruplarından daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Çocuklarda yapılmış başka bir çalışmada Ross klasifikasyonu ile NT-proBNP düzeyi arasında pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir (15). Nasser ve arkadaşları (97) miyokardit veya kardiyomiyopatili çocuklarda persistan sol ventrikül disfonksiyonu tanısında NT-proBNP'nin güvenilir bir belirteç olduğunu, NT-proBNP düzeyinin EKO ve klinik puan ile uyumlu olduğunu rapor etmişlerdir (97).

Kalp hastalığına bağlı solunum sıkıntısı gelişmiş olan çocuk hastalarda serum BNP ve NT-proBNP düzeylerinin akciğer hastalığına bağlı solunum sıkıntısı gelişmiş hastalardan daha yüksek olduğu gösterilmiştir (97).

Soldan sağa şanti olan hastalarda NT-proBNP düzeylerinin yükselmiş olduğunu, VSD, PDA gibi yüksek basınçlı şanti olan hastaların, ASD gibi düşük basınçlı şanti olan hastalardan daha yüksek NT-proBNP düzeylerine sahip olduğunu Mir ve arkadaşları göstermişlerdir (98). Kunii ve arkadaşları (99) da VSD'lilerde ASD'lilerden daha yüksek BNP düzeyleri saptamışlardır. Kunii ve arkadaşları (42) ile Suda ve arkadaşları (43) BNP düzeyinin kapak hastalığı olanlarda kapak hastalığı olmayanlardan daha yüksek olduğu bildirilmiştir (100).

Muta ve arkadaşları (101) ASD'li hastalarda yüksek buldukları ANP ve BNP düzeylerinin defektin transkateter kapatılmasından 3 ay sonra yavaş yavaş kontrol grubundaki çocukların değerlerine indiğini göstermişlerdir. Puddy ve arkadaşları (92) prematür bebeklerde BNP düzeylerini çalışarak BNP'nin PDA olanlar ile olmayanların ayırt edilmesinde kullanılabileceğini öne sürmüşlerdir.

Dispne, takipne, nazal akıntı, retraksiyon gibi respiratuvar hastalık bulguları ile başvuran, pnömoni, bronşiolit, astım gibi tanılar alan 51 infant ve çocukta Koulouri ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarında serum BNP düzeylerinin kalp yetersizliğine bağlı solunum sıkıntısı gelişmiş olanlara göre daha düşük olduğunu saptamışlardır. Bulguları benzer tedavileri farklı olan bu iki klinik tablonun hızlı ve noninvaziv bir yöntem olan serumda BNP ve NT-proBNP düzeylerinin ölçümü ile ayırt edilebileceği öngörülmüştür (102).

Sonuç olarak, KY'nin erken tanısında, tedavisinde ve tedavi başarısının değerlendirilmesinde oldukça önemli bir belirteç olarak BNP ve NT-proBNP, nöro-hormonal markıdır (103–110). KY'nin erken evrelerde tanı ve tedavisinin, klinik KY'nin ortaya çıkmasını durdurabileceği ya da geciktirebileceği anlaşıldıkça, BNP ve NT-proBNP'nin tanısal açıdan kullanımı gittikçe önem kazanacaktır.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamız, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda 2010–2011 tarihleri arasında gerçekleştirildi. Çalışma öncesinde Helsinki Deklarasyonu'na uygun olarak İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Etik Kurul onayı alındı. Çalışma İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından 2010/135 proje kodu ile desteklendi. Çalışmaya alınan tüm hastaların ve sağlıklı çocukların ailelerinden yazılı onam formu alındı.

1. Vaka seçimi:

Çalışmaya İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Pediatri polikliniğine başvuran, yapılan muayene ve tetkikler sonucunda sol-sağ şanlı doğumsal kalp hastalığına sekonder konjestif kalp yetersizliği tanısı alan, yaşları 10 gün ile 24 ay arasında değişen 48 çocuk hasta alındı (grup-1 ve grup-2). Grup-1 hastalarına kalp yetersizliği tedavisi için digoksin, enalapril ve furosemid; Grup-2 hastalarına enalapril ve furosemid tedavisi başlandı. Sistemik bir hastalığı bulunmayan 20 sağlıklı çocuk (grup-3) kontrol grubu olarak değerlendirildi. Çalışmaya alınan hasta ve kontrol gruplarının hasta numaraları ve sosyodemografik özelliklerini içeren veriler Ek 1'de verilmiştir.

Son 1 ay içinde veya muayene sırasında enfeksiyon geçiren, sistemik hastalığı tespit edilen, kalp dışı kronik hastalık öyküsü olan, yakın zamanda ya da çalışmanın yapıldığı sırada digoksin, enalapril ve furosemid tedavisi alan ve çalışmaya katılmak istemeyen hastalar çalışma dışı bırakıldı. Yenidoğan döneminde yaşı 10 günden küçük olan yenidoğan ve prematüre doğan bebekler çalışmaya dahil edilmedi.

Sol-sağ şanlı doğumsal kalp hastalığına sekonder konjestif kalp yetersizliği tanısı; klinik değerlendirme, ROSS puanlaması ve ekokardiyografik inceleme ile konuldu.

Çalışmaya alınan iki hastada pnömoni, akut böbrek yetersizliği, sepsis tesbit edildiği için bu hastalar çalışma dışı bırakıldı. Bir hasta metabolik hastalık şüphesi olduğundan, bir hasta da tekrarlayan, dirençli akciğer enfeksiyonu nedeni ile çalışmadan çıkarıldı. Tedaviye ailenin uyumsuz olduğu ve kontrollerine gelmeyerek ex olduğu öğrenilen bir hasta çalışmaya alınmadı. Sekiz yaşındaki bir hasta yaşı çalışma grubuna uymadığından, iki hasta da çalışmaya devam etmek istemediğinden çalışmaya katılmadı. Medikal tedavi sırasındaki takiplerinde klinik düzelme olmayan üç hasta

operasyona yönlendirilerek çalışmadan çıkarıldı. 48 hastanın 11'i anlatılan nedenlerle çalışma dışı bırakıldığı için 37 hasta ile çalışma tamamlandı.

2. Klinik değerlendirme:

Çalışmaya alınan tüm olguların detaylı anamnezleri alınıp sistemik ve kardiyak muayeneleri yapıldı. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası yaş, ağırlık, nabız, tansiyon, satürasyon, tam kan değerleri, NT-proBNP değerleri kaydedildi. Veriler her bir grup için hazırlanan değerlendirme formlarına eklendi (Ek 2 ve Ek 9). Çocukların nabız, satürasyon, vücut ağırlığı ölçümleri pediatri poliklinik hemşiresi tarafından yapıldı. Ölçümler Ek 4, Ek 5 ve Ek 7'de verilmiştir.

Digoksin, enalapril, furosemid tedavisi alan grup 1 hastalar 6 kız ve 13 erkek; enalapril, furosemid tedavisi alan grup 2 hastalar 10 kız ve 8 erkekten oluşuyordu. Kontrol grubu yaş ve cinsiyetleri benzer özellik gösteren, kronik hastalığı bulunmayan, fizik muayenesi normal olan 9 kız ve 11 erkek sağlıklı çocuktan oluşuyordu (Ek 1).

Hastalar tedavi öncesi ve tedavi sonrası Ross klasifikasyonu ile değerlendirildi. Hastaların terleme, takipne, solunum sayısı, kalp hızı, solunum şekli ve hepatomegali varlığı değerlendirilerek her bir parametre için hastalara 0, 1, 2 puan verildi. Her bir parametre için aldığı puan toplanarak Ross puanı elde edildi. Hastaların Ross puanları Ek 6'da verilmiştir. Hastaların Ross klasifikasyonu yapılırken ekokardiyografik verileri, NT-proBNP düzeyleri ve hangi gruba dahil edileceği bilinmiyordu.

Aileler sol-sağ şanlı doğumsal kalp hastalığına sekonder konjestif kalp yetersizliği hakkında bilgilendirildi. Hastalara iki farklı medikal tedavi kombinasyonu randomize olarak ve sıra ile başlandı.

1. Grup hastalara

0,035 mg/kg/gün yükleme dozunda, idamesi iki dozda olacak şekilde oral digoksin,

0,2 mg/kg/gün iki dozda olacak şekilde oral enalapril,

1 mg/kg/gün iki dozda olacak şekilde oral furosemid başlandı.

2. Grup hastalara

0,2 mg/kg/gün iki dozda olacak şekilde oral enalapril,

1 mg/kg/gün iki dozda olacak şekilde oral furosemid başlandı.

Tedavi başlanan hastalar bir ay sonra yeniden değerlendirildi. Ekokardiyografik değerlendirmeleri yapılarak, NT-proBNP ve tam kan sayımı için kan örneği alındı. Takipleri sırasında klinik düzelme olmayan hastalar, operasyon açısından

değerlendirilmek üzere çalışmadan çıkarıldı. Hastaların kontrolleri en erken üç hafta, en fazla ise altı hafta sonra yapıldı (Ek 8).

Laboratuvar İnceleme:

Analiz Metodları:

NT-proBNP: Hastalardan tedavi öncesi ve sonrası, kontrol grubundan bir kez NT-proBNP için heparinli tüpe 3 cc periferik kan örneği alındı. Kan alındıktan sonra 3500 devir/dk santrifüj edilip serum kısmı alınarak ependorf tüpler içerisinde -70 C derecede muhafaza edilecek şekilde saklandı. Serum örnekleri hastanemiz biyokimya laboratuvarında Siemens marka immulite 2000 model cihazla, *chemiluminescent* yöntemi ile çalışıldı.

Tam kan sayımı: Hastalardan tedavi öncesi ve sonrası, kontrol grubundan bir kez sabah 8 ile 10 arasında tam kan sayımı için 2 cc kan alındı. Kan örneği EDTA'lı tüpe konularak aynı gün hastanemiz hematoloji laboratuvarında Beckman Coulter marka LH 780 model cihaz ile çalışıldı.

Ekokardiyografik değerlendirme: Hastalara tedavi öncesi ve sonrası, kontrol grubuna bir kez aynı pediatrik kardiyoloji uzmanı tarafından ekokardiyografik inceleme yapıldı. Vivid 7 Pro marka ekokardiyografi cihazı ile tüm hasta ve kontrol hastalarının standart 2 boyutlu, M-Mode, renkli ve Doppler ekokardiyografik değerlendirmeleri yapıldı.

İstatistiksel Analiz: İstatistiksel değerlendirmede SPSS for Windows versiyon 13.0 yazılım programı kullanıldı. Nicel veriler ortalama±SD (standart sapma), ortanca ve min-max değerleri ile verildi. Nitel veriler ise sayı ve yüzde ile tanımlandı. Nicel verilerin normal dağılım gösterdiği shapiro wilk normallik testi ile saptandı (p>0,05). Çalışma gruplarımızın değişimlerinin incelenmesinde paired t testi, gruplarımızın karşılaştırılmasında bağımsız gruplarda tek yönlü varyans analizi ve en küçük önemli fark yöntemi (LSD) kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişki pearson korelasyon analizi ile test edildi. P<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

Çalışmaya 2010–2011 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Pediatri Polikliniğinde sol–sağ şanlı doğumsal kalp hastalığına sekonder konjestif kalp yetersizliği tanısı alan, yaşları yenidoğan ile 24 ay arasında değişen 48 hasta (grup 1 ve 2) alındı. 48 hastadan çalışma kriterlerini karşılamayan; operasyon yapılan, ex olan veya tedavi süresinde kronik hastalık tespit edilen 11 hasta çalışma dışı bırakıldı. Sonuç olarak hasta grubu 37 (grup 1:19; grup 2:18) kontrol grubu ise (grup 3) 20 hastadan oluşuyordu.

Grup 1, bir ASD, bir PDA, bir AVSD, yedi VSD ve dokuz kompleks defekti olan hastadan oluşuyordu. Grup 2 ise bir ASD, bir AVSD, üç PDA, sekiz VSD ve beş kompleks defekti olan hastadan oluşuyordu. Soldan sağa şanlı konjenital kalp hastalığı tipleri ve yüzdeleri Tablo 12’de verildi. Kompleks kalp hastalıkları tipleri Ek 8’de gösterilmiştir.

Tablo 12: Hastaların kardiyak defektleri

Hasta	Kardiyak Defekt					Total
	ASD	VSD	PDA	AVSD	Kompleks	
Grup 1	1	7	1	1	9	19
	5,2 %	36,8%	5,2%	5,2%	47,3%	100,0%
Grup 2	1	8	3	1	5	18
	5,5%	44,4%	16,6%	5,5%	27,7%	100,0%
Toplam	2	15	4	2	14	37
	5,4%	40,5%	10,8%	5,4%	37,8%	100,0%

ASD (atriyal septal defekt), VSD (ventriküler septal defekt), PDA (patent duktus arteriozus), AVSD (atriyoventriküler septal defekt)

Hasta ve Kontrol Grubunun Cinsiyet Dağılımı

Grup 1, 6 (%31,6) kız, 13 (%68,4) erkek; Grup 2, 10 (%55,6) kız, 8 (%44,4) erkek hastadan oluşuyordu. Grup 3 ise 9 (%45,0) kız, 11 (%55,0) erkek sağlıklı

çocuktan oluşuyordu. Çalışmaya alınan hasta gruplarının ve kontrol grubunun cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p=0,337$) (Tablo 13).

Tablo13: Hasta ve kontrol grubunun cinsiyet dağılımı

Gruplar	CINSİYET		Total
	Kız	Erkek	
Grup 1	6 (31,6%)	13 (68,4%)	19 (100,0%)
Grup 2	10 (55,6%)	8 (44,4%)	18 (100,0%)
Grup 3	9 (45,0%)	11 (55,0%)	20 (100,0%)
Total	25 (43,9%)	32 (56,1%)	57 (100,0%)

Hasta Grupları ve Kontrol Grubunun Yaş Dağılımı

Grup 1'in yaş ortalaması $3,7 \pm 4,4$ ay, grup 2'nin yaş ortalaması $3,4 \pm 3,5$ ay, kontrol grubunun yaş ortalaması $5 \pm 3,7$ ay olarak bulundu. Yaş yönünden gruplar ayrı ayrı karşılaştırıldığında grup 1 ile 2, grup 1 ile grup 3, grup 2 ile 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (Sırasıyla $p=0,475$; $p=0,434$; $p=0,459$) (Tablo 14) (Ek 1).

Tablo 14: Hasta ve kontrol grubunun yaş dağılımı

	Hasta sayısı	Yaş (ay) (Ortalama \pm SD)	Minimum (ay)	Maximum (ay)
Grup 1	19	$3,7 \pm 4,4$	0,33	15
Grup 2	18	$3,4 \pm 3,5$	0,33	14,4
Grup 3	20	$5 \pm 3,7$	0,4	12,2

Hasta gruplarının tedavi sonrası yaş dağılımı tekrar değerlendirildi ve kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Grup 1'in yaş ortalaması $5,4 \pm 5$ ay, Grup 2'nin yaş ortalaması $4,5 \pm 3,5$ ay bulundu. Kontrol grubunun yaş ortalaması $5 \pm 3,7$ ay olarak belirlenmişti.

Tedavi sonrası yaş yönünden gruplar tekrar karşılaştırıldığında grup 1 ile 2, grup 1 ile grup 3, grup 2 ile 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (sırasıyla $p=0,503$ $p=0,781$ $p=0,685$) (Tablo 15) (Ek 1).

Tablo 15: Yaş dağılımı: Tedavi Sonrası hasta grupları ve kontrol grubu

	Hasta sayısı	Yaş (ay) (Ortalama \pm SD)	Minimum (ay)	Maximum (ay)
Grup 1	19	5,4 \pm 5 ay	2	17
Grup 2	18	4,5 \pm 3,5 ay	2	16
Grup 3	20	5 \pm 3,7 ay	1	12

Hasta Gruplarının Ross Puanlaması

Grup 1 ve 2'nin tedavi öncesi Ross puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (Grup 1: 8,4 \pm 1,4; Grup 2: 8,1 \pm 1,1; $p=0,377$). Grup 1 ve 2'nin tedavi sonrası Ross puanları arasında yine istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (Grup 1: 2,8 \pm 0,8; Grup 2: 3 \pm 0,7; $p=0,616$). Her bir hasta grubunun tedavi öncesi ve tedavi sonrası Ross puanları karşılaştırıldığında arada istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu tespit edildi (Her iki grup için $p=0,0001$) (Tablo 16) (Ek 6).

Tablo 16: Hasta gruplarının Ross puanları

Grup	Hasta sayısı	Tedavi Öncesi Ross Puanı (Ort \pm SD)	Tedavi Sonrası Ross Puanı (Ort \pm SD)	P
Grup 1	19	8,4 \pm 1,4	2,8 \pm 0,8	0,0001
Grup 2	18	8,1 \pm 1,1	3 \pm 0,7	0,0001
P		0,377	0,616	

Hasta ve Kontrol Gruplarının NT-ProBNP Değerleri

Kontrol (sağlıklı çocuklar) grubunda NT-proBNP düzeyi cinsiyet açısından değerlendirildi. Kontrol grubunda erkek ve kız çocukları arasında NT-proBNP düzeyleri

arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p=0,467$). Hasta ve kontrol gruplarının tedavi öncesi ve sonrası NT-ProBNP değerleri tablo 17’de verildi (Ek 2).

Tablo 17: Grupların NT-ProBNP değerleri

Grup	N	Tedavi Öncesi NT-ProBNP Ort±SD (pg/ml) (Min-Max)	Tedavi Sonrası NT-ProBNP Ort±SD (pg/ml) (Min-Max)
Grup 1	19	13962±12025 (1010–40571)	3850±8550 (228–37290)
Grup 2	18	9323±9166 (924–31446)	2290±3263 (247–13097)
Grup 3	20	386±234 (108–835)	386±234 (108–835)

Grup 1 ve grup 2’nin tedavi öncesi NT-proBNP değerleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0,094$) (Tablo 17). Grup 1 ve grup 2’nin tedavi sonrası NT-proBNP değerleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0,372$). Grup 1’in tedavi öncesi ve sonrası NT-proBNP değerleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p=0,0001$). Grup 2’nin tedavi öncesi ve sonrası NT-proBNP değerleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p=0,0001$) (Tablo 18).

Tablo 18: NT-proBNP değerlerinin karşılaştırılması

Grup	Hasta Sayısı	Tedavi Öncesi NT-proBNP (pg/ml) Ort±SD	Tedavi Sonrası NT-proBNP (pg/ml) Ort±SD	p
Grup 1	19	13962±12025	3850±8550	0,0001
Grup 2	18	9323±9166	2290±3263	0,0001
P		0,094	0,372	

Grup 1'in tedavi öncesi ve kontrol grubunun NT-proBNP değerleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p=0,0001$). Grup 1'in tedavi sonrası NT-proBNP değerleri ile kontrol grubu arasındaki fark azalmış olmakla birlikte devam ediyordu ($p=0,045$) (Tablo 19).

Tablo 19: Grup 1 ve 3'ün NT-proBNP değerleri

		Tedavi Öncesi NT-proBNP (pg/ml)	Tedavi Sonrası NT-proBNP (pg/ml)
Grup	Hasta sayısı	(Ort±SD)	(Ort±SD)
Grup 1	19	13962±12025	3850±8550
Grup 3	20	386±234	386±234
P		0,0001	0,045

Grup 2'nin tedavi öncesi ve grup 3'ün NT-proBNP değerleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p=0,003$). Grup 2'nin tedavi sonrası NT-proBNP değerleri ile grup 3 arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p=0,271$) (Tablo 20).

Tablo 20: Grup 2 ile 3'ün NT-proBNP değerleri

Grup	Hasta sayısı	Tedavi Öncesi NT-proBNP (pg/ml) Ortalama±SD	Tedavi Sonrası NT-proBNP (pg/ml) Ortalama±SD	p
Grup 2	18	9323±9166	2290±3263	0,0001
Grup 3	20	386±234	386±234	
P		0,003	0,271	

Hasta Gruplarının Nabız Değerleri

Tedavi öncesi nabız değerleri grup 1’de $160,1 \pm 9,1$ /dk; grup 2’de $160,2 \pm 10,6$ /dk olarak bulundu. Tedavi sonrası ise sırası ile $141,5 \pm 11,7$ /dk ve $140,6 \pm 12,3$ /dk bulundu. Hasta gruplarının tedavi öncesi ve tedavi sonrası nabız sayıları ile kontrol grubu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p=0,0001$) (Tablo 20). Tedavi öncesi grup 1 ve grup 2’nin nabız değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p=0,964$). Tedavi sonrası grup 1 ve grup 2’nin nabız değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yine yoktu ($p=0,828$). Tedavi sonrası nabız değerleri ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak farkın devam ettiği görüldü (her ikisi için $p=0,0001$) (Tablo 21) (Ek 4).

Tablo 21: Grupların nabız değerleri

		Tedavi Öncesi Nabız Sayısı/Dk	Tedavi Sonrası Nabız Sayısı/Dk	
Grup	N	Ort±SD (Min-Max)	Ort±SD (Min-Max)	P
Grup 1	19	$160,1 \pm 9,1$ (138–169)	$141,5 \pm 11,7$ (120–165)	0,0001
Grup 2	18	$160,2 \pm 10,6$ (136–178)	$140,6 \pm 12,3$ (122–167)	0,0001
Grup 3	20	124 (107–146)	124 (107–146)	
P		0,0001	0,0001	

Hasta ve Kontrol Grubunun Vücut Ağırlıkları

Vücut ağırlıkları tedavi öncesi grup 1’de $4,29 \pm 1,94$ kg; grup 2’de $4,47 \pm 1,24$ kg bulundu. Tedavi sonrası vücut ağırlıkları sırası ile $4,82 \pm 2,20$ kg ve $5,01 \pm 1,27$ kg bulundu (Tablo 22) (Ek 7).

Tablo 22: Grupların vücut ağırlıkları

Grup	n	Tedavi öncesi vücut ağırlığı (kg)	Tedavi sonrası vücut ağırlığı (kg)
		Ort±SD (Min-Max)	Ort±SD (Min-Max)
Grup 1	19	4,29±1,94 (2,3–9,5)	4,82±2,20 (2,7–11,6)
Grup 2	18	4,47±1,24 (1,9–6,38)	5,01±1,27 (2,4–7,7)
Grup 3	20	6,68±2,01 (3,1–9,6)	6,68±2,01 (3,1–9,6)

Grup 1 ile Grup 2'nin tedavi öncesi ve tedavi sonrası vücut ağırlıkları arasında istatistiksel olarak fark izlenmedi (sırasıyla $p=0,576$, $p=0,579$). Grup 1'in tedavi öncesi ve sonrası vücut ağırlıkları arasında anlamlı fark vardı ($p=0,0001$). Grup 2'nin de tedavi öncesi ve sonrası vücut ağırlıkları istatistiksel olarak farklıydı ($p=0,0001$) (Tablo 23).

Tablo 23: Grup 1 ve Grup 2'nin vücut ağırlıklarının karşılaştırılması

Grup	n	Tedavi öncesi vücut ağırlığı (kg)	Tedavi sonrası vücut ağırlığı (kg)	P
Grup 1	19	4,29±1,94 (2,3–9,5)	4,82±2,20 (2,7–11,6)	0,0001
Grup 2	18	4,47±1,24 (1,9–6,38)	5,01±1,27 (2,4–7,7)	0,0001
P		0,576	0,579	

Hasta gruplarının tedavi öncesi ve tedavi sonrası vücut ağırlıkları kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Grup 1'in tedavi öncesi ve sonrası vücut ağırlıkları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında arada istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu tespit edildi (sırasıyla $p=0,0001$; $p=0,003$) (Tablo 24). Grup 2'nin tedavi öncesi ve sonrası vücut ağırlıkları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında arada istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu tespit edildi (sırasıyla $p=0,0001$; $p=0,009$) (Tablo 25).

Tablo 24: Grup 1 ve 3'ün vücut ağırlık değerlerinin karşılaştırılması

Grup	n	Tedavi öncesi vücut ağırlığı (kg)	Tedavi sonrası vücut ağırlığı (kg)
Grup 1	19	4,29±1,94 (2,3–9,5)	4,82±2,20 (2,7–11,6)
Grup 3	20	6,68±2,01 (3,1–9,6)	6,68±2,01 (3,1–9,6)
P		0,0001	0,003

Tablo 25: Grup 2 ve 3'ün vücut ağırlıklarının karşılaştırılması

Grup	n	Tedavi öncesi vücut ağırlığı (kg)	Tedavi sonrası vücut ağırlığı (kg)
Grup 2	18	4,47±1,24 (1,9–6,38)	5,01±1,27 (2,4–7,7)
Grup 3	20	6,68±2,01 (3,1–9,6)	6,68±2,01 (3,1–9,6)
p		0,0001	0,009

Hasta ve Kontrol Gruplarının Hemoglobin Değerleri

Grup 1 ve 2'nin tedavi öncesi hemoglobin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0,229$). Grup 1 ve 2'nin tedavi sonrası hemoglobin değerleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0,309$). Grup 1'in tedavi öncesi ve sonrası hemoglobin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlendi ($p=0,0001$). Grup 2'nin tedavi öncesi ve tedavi sonrası hemoglobin değerleri karşılaştırıldığında arada istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu tespit edildi ($p=0,001$) (Tablo 26) (Ek 3).

Tablo 26: Hasta gruplarının hemoglobin değerleri

		Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	
Grup	Hasta sayısı	Hb (gr/dl) (Ort±SD)	Hb (gr/dl) (Ort±SD)	p
Grup 1	19	12,7±2,1	11,6±1,4	0,0001
Grup 2	18	11,8±1,8	11±1,4	0,001
P		0,229	0,309	

Tedavi öncesi grup 1'in Hb değerleri ve kontrol grubu arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmadı (p=0.701). Tedavi sonrası ise iki grup arasında anlamlı fark saptandı (p=0,033) (Tablo 27).

Tablo 27: Grup 1 ve grup 3'ün hemoglobin değerleri

		Tedavi öncesi Hb (gr/dl)	Tedavi sonrası Hb (gr/dl)	
Grup	n	Ortalama±SD	Ortalama±SD	P
Grup 1	19	12,7±2,16	11,6±1,4	0,0001
Grup 3	20	13±2,58	13±2,58	-
p		0,701	0,033	

Tedavi öncesi grup 2'nin Hb değerleri ve kontrol grubu arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmadı (p=0.112) (Tablo 27). Tedavi sonrası ise iki grup arasındaki fark tespit edildi (p=0.002) (Tablo 28).

Tablo 28: Grup 2 ve grup 3'ün hemoglobin değerleri

Grup	n	Tedavi öncesi Hb (gr/dl) Ortalama±SD	Tedavi sonrası Hb (gr/dl) Ortalama±SD	P
Grup 2	18	11,8±1,86	11,05±1,4	0,001
Grup 3	20	13±2,58	13±2,58	-
p		0,112	0,002	

5.TARTIŞMA

Soldan sağa şantlı doğumsal kalp hastalıklarında kalp yetersizliği, şant miktarına bağlı olarak erken süt çocukluğu döneminden itibaren karşılaştığımız önemli bir sorundur. Defektin küçülme veya kapanma olasılığı nedeniyle kalp yetersizliği gelişen bebeklere bir süre medikal tedavi verilebilir. Bu tedavi ile semptomlar kontrol altına alınır ve bebeğin büyümesi sağlanabilir. Bazı durumlarda defekt bu sürede küçülerek operasyon geciktirilir veya tamamen endikasyon ortadan kalkabilir. Bazı durumlarda ise hasta medikal tedaviye yanıt vermez ve tedavi sonlandırılarak hasta operasyona verilir. Bazı doğumsal kalp hastalıklarında defektin kendiliğinden düzelme şansı yoktur ve cerrahi tedavi zorunludur. Bu tip hastalarda ise ideal cerrahi şartların oluşması amacıyla bir süre medikal kalp yetersizliği tedavisi verilerek zaman kazanılır.

Çocuklarda kalp yetersizliğinin klinik olarak değerlendirilmesinde değişik puanlamalar kullanılmakla birlikte çocuklar için uygulanabilirliği kısıtlı olması nedeni ile bugün için çocuklarda en çok tercih edilen Ross puanlamasıdır. Yaygın olarak kabul görmüş bir puanlama sistemi olarak Ross sınıflaması süt çocuklarında ve erken çocukluk döneminde hastaların klinik bulguları esas alınarak kalp yetersizliğini derecelendirmek için geliştirilmiştir. Bu yöntem *Kanada Kardiyovasküler Derneği* tarafından çocuklardaki kalp yetersizliğini derecelendirmede ana yöntem olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte değerlendirme sonuçlarının uygulayan kişiye göre değişebilmesi testleri objektif veri olmaktan uzaklaştırmaktadır.

Klinik değerlendirmeler dışında natriüretik peptit düzeyinin de değişik nedenlerle ortaya çıkan kalp yetersizliğinin ağırlığı hakkında sağlıklı niceliksel bilgiler verdiği bilinmektedir. B tipi natriüretik peptit, konjestif kalp yetersizliği sonucu ventrikül duvar geriliminin artması durumunda, ventriküler hacim ve/veya basınç fazlalığında ventriküllerden salınan bir polipeptittir. Klinik tablonun şiddeti ile natriüretik peptit düzeyinin orantılı olduğu bilinmektedir. Bu nedenle tedaviye yanıtın izlemi ve prognoz tahmini için hızlı, ucuz ve kolay ulaşılabilir bir test olarak kullanılmaktadır.

Soldan sağa şantlı doğumsal kalp hastalıklarının neden olduğu kalp yetersizliği tedavisinde günümüzde digoksin, enalapril, furosemid ve enalapril, furosemid kombinasyonları sıklıkla kullanılmaktadır (1–3). 2008 Yılında düzenlenen Konjenital Kalp Hastalıkları Yönetimi Toplantısında çocuklarda kalp yetersizliği tedavisinde hem digok-

sin-enalapril-furosemid kombinasyonunun, hem de enalapril-furosemid kombinasyonunun halen kullanılmakta olduğu ve etkin oldukları açıklanmıştır (1). Barnes ve ark. (2) güncellenmiş pediatrik kardiyoloji farmakolojisinin bir versiyonu olarak çocuklarda kalp hastalığı alanında kullanılan çeşitli ilaçları özetleyen bir makale yayınlamıştır. Bu makalede her iki tedavi kombinasyonunun hastalar üzerinde etkin olduğunu belirtmişlerdir. Shaddy (6)'nin makalesindeki öneriler büyük, randomize, çok merkezli çalışmalarda elde edilen sonuçlara dayanmaktadır. Edinilen bilgiler kalp yetersizliği olan çocukların tedavisinde uygun kılavuzlar geliştirilebilmesi için kritik bilgiler sağlamaktadır. Bu makalede mevcut iki tedavi şekli de desteklenmektedir.

Kimball ve ark. (5) yaptıkları bir çalışmada VSD'li 18 hastaya digoksin ve diüretik tedavisi uygulamışlardır. Büyük sol sağ şanti olan ve kardiyak yetersizlik nedeni ile digoksin ve diüretik tedavisi başlanan bu hastalarda kontraktilite indeksi bakılmıştır. Hasta grubu ile ilaç kullanmayan sağlıklı kontrol grubu karşılaştırıldığında hasta grubunda kontraktilite indeksinin anlamlı ölçüde daha fazla olduğu sonucuna varılmıştır. Ancak, ne diüretikler ne de digoksinin önemli ölçüde tek başına klinik yanıt oluşturmadığı gösterilmiştir (5). Bu çalışma sonucunda hastaların tedaviden fayda gördüğünü, hastalarda ölçülebilir inotropik yanıt gözlendiğini göstermişlerdir. Boucek ve ark. (4) ise digoksin tedavisi ile, tedavi öncesine göre bir fark oluşturulmadığı gösterilmiştir. Literatürde çocuklarda kalp yetersizliği tedavisinde digoksin-enalapril-furosemid ve enalapril-furosemid tedavilerinin birbiri ile karşılaştırılması ile ilgili bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Yaş ve NT-proBNP:

Pediyatrik olgularda BNP ve NT-proBNP değerlerinin normal aralıklarını gösteren çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Çalışmalar, doğumdan sonra NT-proBNP değerlerinin yüksek olduğunu ve bu yüksekliğin hayatın üç ve dördüncü gününe kadar plato yaparak devam ettiğini, daha sonra düştüğünü ve doğum sonrası beşinci günde sabit değerlere ulaştığını göstermektedir (74, 108, 111). Prematüre bebeklerde postnatal yüksek NT-proBNP değerlerinin ilk iki ay devam ettiği, iki aydan sonra giderek azaldığı ve sağlıklı çocuklarda belirtilen düzeye indiği saptanmıştır (74, 108, 111). NT-proBNP düzeyindeki bu seyire postnatal böbreklerin matürasyonu, sistemik vasküler direnç artışı, pulmoner basınçta azalma yol açmaktadır. Doğumdan sonra düşük plasental direncin ortadan kalkmasıyla sistemik vasküler direnç yükselir ve ventrikül duvar gerilimini art-

tırır. Akciğer kanlanması artmasına rağmen pulmoner vasküler direncin hayatın ilk günlerinde yüksek oluşu ventrikül duvar geriliminin yüksek seyretmesine yol açmaktadır. Pulmoner kan akımının postnatal artması ventriküllerin volüm yükünü de arttırmaktadır. Ventrikül duvar gerilimindeki artış ve artmış volüm yükü BNP sentezini uyarmaktadır (74, 85, 108–111).

Schwachtgen ve ark. (36), 62 sağlıklı term yenidoğan bebeğin kord kanında ve doğum sonrasındaki günlerde serumlarında NT-proBNP değerlerini ölçerek kord kanı örneklerinde NT-proBNP düzeylerini 281–2595 pg/ml (ortalama 818 pg/ml) olarak saptamışlardır. Hayatın ilk birkaç günü bu düzeylerde artış olduğunu, sonrasında zamanla azaldığını göstermişlerdir (36).

Koch ve Singer (91), 195 sağlıklı çocukta (doğum–17,6 yaş) yaptıkları çalışmada BNP değerlerinin normal çocuklarda erişkinlerden düşük olduğunu saptamışlardır. Mir ve arkadaşları yaşları 11 gün ile 17 yaş arasında değişen sağlıklı çocuklarda yaptıkları bir çalışmada yaşa bağlı olarak serum NT-proBNP düzeylerinde anlamlı değişiklik olmadığını göstermişlerdir (109).

Mir ve arkadaşları (46), 2009 yılında sağlıklı süt çocuğu ve çocuklardaki NT-proBNP düzeyini aynı yöntemle ölçen önemli dört çalışmayı bir araya getirmiş ve en geniş seriyi oluşturmuşlardır. Bu raporda nonkompetitif ECLIA yöntemini kullanan dört çalışmadaki veriler toplanmış ve doğumdan, 18 yaşına kadar dağılım gösteren 690 olgu incelenmiştir. Sonuçlara göre doğumdan sonra NT-proBNP düzeyleri çok yüksek olup ilk birkaç günde belirgin şekilde azalmakta, bir ay ile 18 yaş arasında ise aşamalı olarak hafif bir düşüş gösterdiği belirtilmektedir.

Çalışmamızda grup 1'in yaş ortalaması $3,7 \pm 4,4$ ay, grup 2'nin yaş ortalaması $3,4 \pm 3,5$ ay, kontrol grubunun yaş ortalaması $5 \pm 3,7$ ay bulundu. Yaş yönünden gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0,257$). Tedavi sonrası ise grup 1'in yaş ortalaması $5,4 \pm 5$ ay, grup 2'nin yaş ortalaması $4,5 \pm 3,5$ ay, kontrol grubunun yaş ortalaması $5 \pm 3,7$ ay olarak bulundu. Yaş yönünden gruplar yeniden karşılaştırıldığında grup 1 ile 2, grup 1 ile 3, grup 2 ile 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (Sırasıyla $p=0,503$ $p=0,781$ $p=0,685$). Çalışmamıza prematüre doğan bebekler ve ilk 10 günlük yenidoğanlar dâhil edilmedi. Literatürle uyumlu olarak kontrol grubunda yaş ile NT-proBNP düzeyleri arasında anlamlı

istatistiksel ilişki bulunamadı ($p=0,256$). Kontrol grubunun BNP değerlerinin literatürle uyumlu olarak normal sınırlarda olduğu gözlemlendi (74, 108, 111) (Ek 2).

Cinsiyet ve NT-proBNP:

Mir ve arkadaşları (112), yaşları 0 ile 19 yıl arasında değişen 332 sağlıklı olguda, plazma NT-proBNP düzeyleri açısından cinsiyetler arası fark bulamamışlardır. Yaşları 4 ay ile 15 yaş arasında olan 78 sağlıklı çocuk ve 55 kardiyak problemlili çocuk üzerinde yapılan çalışmada cinsiyet ve NT-proBNP arasında anlamlı bir ilişki olmadığı saptanmıştır (73).

Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak kontrol grubunda erkek ve kız çocukları arasında NT-proBNP düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p=0,467$).

Nabız değerleri:

Hasta gruplarının tedavi öncesi nabız sayısı incelendiğinde iki grup arasında fark olmadığı görüldü. Tedavi sonrası ise her iki grupta kalp hızında benzer düzeyde azalma gözlemlendi. Her bir hasta grubunun tedavi öncesi ve tedavi sonrası nabız sayıları ile kontrol grubu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi. Grup 1 ile Grup 2 kendi arasında karşılaştırıldığında ise tedavi öncesi ve sonrası istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlenmedi. Elde edilen veriler göz önünde bulundurulduğunda her iki ilaç kombinasyonunun kalp hızı üzerinde benzer etkinlik gösterdiği görülmektedir. Yani grup 1 hastalarda uygulanan tedavinin Grup 2'ye uygulanan tedavi ile karşılaştırıldığında nabız azalması yönünden ekstra üstünlük sağlamadığı görüldü.

Ross puanı ve NT-proBNP:

Mir ve arkadaşlarının (91) çocuklarda yaptığı bir çalışmada yaşları 1 ay ile 14 yıl arasında değişen 31 konjestif kalp yetersizliği tanısı almış hasta Ross puanı ile evrelendirilmiş ve evre yükseldikçe NT-proBNP düzeyinin arttığı bildirilmiştir.

Cohen ve arkadaşları yaşları 1–36 ay arasında değişen 17 KKY tanılı hastadan tedavi öncesi ve sonrası NT-proBNP çalışmışlar ve hastaların NT-proBNP değerlerinde belirgin düşüş olduğunu göstermişlerdir. Kalp yetersizliği olan hastalarda tedavinin etkilerini izlemek için NT-proBNP'nin kullanılabilirliğini göstermişlerdir (113).

($p=0.005$). Bir başka çalışmada hastaların klinik durumunun düzelmesinin göstergesi olan NYHA sınıfında azalmanın BNP düzeylerindeki azalmayla birlikte olduğu gösterilmiştir (59).

Çalışmamızda, Grup 1 ve Grup 2'deki hastalar tedavi öncesi ve sonrası Ross klasifikasyonu ile değerlendirildiğinde tedavi ile hastaların klinik bulgularının gerilediği, Ross puanlarının düştüğü görüldü. Ross puanlaması uygularken klinikte bazı sıkıntılarla karşılaşıldığı gözlemlendi. Örneğin ailelerin terleme ve takipne ile ilgili soruları bilinçli bir şekilde cevaplayamadığı dikkat çekti. Bu gibi nedenler Ross puanlamasının objektivitesini azaltabilmektedir.

Kunii ve ark (87), kalbin volüm yükünü artıran konjenital kalp hastalıklarında (ASD, VSD, PDA) plazma BNP düzeyine bakarak, BNP düzeyinin hastalığın şiddeti ile korele olduğunu göstermişlerdir. Özellikle VSD'li hastalarda BNP düzeyinin cerrahi endikasyonun belirlenmesinde kullanılabileceğini vurgulamışlardır (87).

Lercher ve ark.'nın (87) ASD ve VSD'li hastaları da içeren çalışmasında, kalp hastalığı olan, yaşları 1 ay ile 3 yaş arasında değişen 142 çocukta NT-proBNP düzeyinin kalp hastalığı olmayan çocuklara göre daha yüksek olduğu bulunmuştur. Mir ve ark.'nın (88) çalışmasında, VSD'li hastaların da olduğu konjenital kalp hastalığı olan 31 çocuk hastada konjestif kalp yetersizliği semptomları ile NTproBNP düzeyi arasında pozitif bir korelasyon tespit edilmiştir.

Koch ve ark (89), kalp yetersizliği semptomu bulunmayan konjenital kalp hastalıklı çocuklarda BNP düzeylerini araştırmışlar, çalışma sonucunda sol-sağ şanlı lezyonu olanlarda BNP düzeyini daha yüksek bulmuşlardır. BNP konsantrasyonu ile şant volümü arasında pozitif korelasyon olduğunu tespit etmişlerdir. Yine aynı çalışmada sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun azaldığı hastalarda BNP düzeyinin arttığı bulunmuştur. Bu bulgu BNP'nin ventriküler miyositlerden volüm ve basınç yüküne cevap olarak salındığını göstermesi açısından önemlidir. Nir ve ark (114) sol-sağ şantın fazla olduğu kardiyak defektli çocuklarda NT-proBNP düzeyinin daha fazla arttığını göstermişlerdir.

Eerola ve ark.'nın (92) çalışmasında, volüm ve basınç yüklenmesi olan ASD, PDA ve aort koarktasyonlu hastalar değerlendirilmiştir. ASD (n:41), PDA (n:35), aort koarktasyonu (n:27) olan hasta grubu ile 64 sağlıklı çocuk grubu karşılaştırılmıştır. ASD ve PDA'da NT-proANP ve NT-proBNP düzeylerinin kontrol grubundan yüksek

olduğu tespit edilmiştir. Aort koarktasyonu olan hastalarda ise sadece NT-proANP düzeylerinde yükseklik saptanmıştır. ASD çapı ile NT-proBNP düzeyi korele bulunmuş, natriüretik peptit düzeylerinin semptomatik hastalarda asemptomatik olan hastalara göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir.

Geiger ve ark (93) sol-sağ şanlı lezyonu bulunan hastalar (ASD, VSD, PDA), sağ kalp lezyonu (pulmoner stenoz, triküspit kapak yetersizliği, PH) olan hastalar ile kalp hastalığı olmayan, ancak gastrointestinal, solunum veya santral sinir sistemi enfeksiyonu olan hastalar arasında NT-proBNP düzeyini karşılaştırmışlardır. Çalışmada esas olarak kardiyak hastalığı olanlar ile olmayanlar karşılaştırılmıştır. Kardiyak hastalığı olanlar arasında anlamlı fark belirtilmemiş iken, kardiyak hastalığı olmayanlara göre belirgin fark olduğu gösterilmiştir. NT-ProBNP düzeyinin konjenital kalp hastalığı olanlarda kalp hastalığı olmayan gruptan daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. Çalışma sonucunda NT-proBNP düzeyinin kalp hastalığı tanısında yardımcı bir marker olarak kullanılabileceğini belirtmişlerdir.

Wu ve ark.'nın (98) yaptığı bir çalışmada, 2 ay ile 2 yaş arasında VSD'si olan 51 hasta çocuk klinik olarak değerlendirilmiştir. Kalp yetersizliği olmayan, orta şiddette kalp yetersizliği olan ve ağır şiddette kalp yetersizliği olan hasta gruplarına ayrılarak NT-proBNP düzeylerine bakılmıştır. Kalp yetersizliği şiddetine göre NT-proBNP düzeylerinin arttığı bulunmuştur. VSD'li hastalarda kardiyak fonksiyonların NT-proBNP düzeyi ile değerlendirilebileceği sonucuna varılmıştır.

Zhang ve ark (99), konjenital kalp hastalığı olan 71 çocuğu konjestif kalp yetersizliği olan ve olmayan şeklinde gruplandırmışlar, BNP ve NT-proBNP düzeylerini ölçmüşlerdir. Her iki grupta ölçülen BNP ve NT-proBNP düzeyleri kontrol grubundan yüksek bulunmuş, konjestif kalp yetersizliği olan grupta ise daha yüksek saptanmıştır.

Çalışmamızda hastaların vücut ağırlıkları da değerlendirildi. Soldan sağa şanlı konjenital kalp hastalığı olan hastalarda bir aylık süre sonunda vücut ağırlığındaki artış açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi. Her iki grupta da bir ay sonunda vücut ağırlığında artış açısından pozitif yönde artış mevcuttu. Bu da çocukların normal seyrindeki büyüme olarak düşünüldü, ancak kontrol grubunun 1 ay sonraki takibinin olmaması nedeni ile sağlıklı çocuklar arasındaki farklılık açısından değerlendirme yapılamadı.

Hemoglobin değerleri açısından yapılan değerlendirmede ise soldan sağa şanlı konjenital kalp hastalığı olan hastalar arasında bir aylık süre sonunda fark yok iken bu hastalar kendi içinde değerlendirildiğinde Hb değerlerinde düşme olduğu gözlendi. Bu düşüş hemodinami, asemptomatik hemoliz ya da geçirilmiş enfeksiyon ile ilişkili olabileceği gibi, hastaların artan vücut kitlesi ile de alakalı olabilir. Yine kontrol grubunun bir ay sonraki Hb değerlerinin olmaması nedeni ile sağlıklı çocuklar arasındaki farklılık açısından değerlendirme yapılamadı.

Çalışmamız sonucunda, soldan sağa şanlı konjenital kalp hastalığına sekonder kalp yetersizliği gelişen ocuklarda NT-proBNP düzeyinin kontrollere göre daha yüksek olduğu, tedavi sonrasında klinik düzelme ile beraber NT-proBNP düzeyinin azaldığı görüldü. Doğuştan kardiyak problemleri olan gruplarda baslangıtaki çok yüksek NT-proBNP düzeylerinin tedavinin sonunda belirgin düşüş gösterdiği ancak kontrol gruplarına göre hala yüksek kalmaya devam ettiği saptandı. Bu durum hastalarda kalp yetersizliğine yol açan temel patolojinin kalp kökenli olmasına bağlandı.

Ross klasifikasyonuna göre klinik düzelme açısından da bakıldığında her iki tedavi arasında etkinlik açısından anlamlı fark olmadığı gözlendi ($p=0,616$). Ancak kontrol grubu ile karşılaştırıldığında tedavi sonrası Ross puanının kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu görüldü ($p=0,0001$). Sadece medikal tedavinin; konjenital kalp hastalığı olan grupta sağlıklı grup ile eşdeğer düzelme sağlamayacağı beklenen bir sonuçtu.

Soldan sağa şanlı konjenital kalp hastalığına sekonder kalp yetersizliği gelişen çocukların tedavilerinde halen uygulanmakta olan iki tedavinin de etkin olduğu ve aralarında anlamlı bir fark olmadığı saptandı. Digoksin-enalapril-furosemid ile enalapril-furosemid tedavisi alan gruplar arasında NT-proBNP düzeylerindeki düşüş açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0,372$), her iki tedavinin de etkin olduğu gözlendi. Bu durumda soldan sağa şanlı doğuştan kalp hastalıklarına sekonder gelişen kalp yetersizliğinin tedavisinde digoksinin ek katkı sağlamadığı sonucu ortaya çıkmaktadır. Bir görüşe göre kalpte sistolik fonksiyon bozukluğu olmadığı için sol-sağ şanlı hastalıklarda kalp yetersizliğinin tedavisinde digoksin ekstra yarar sağlamayacaktır. Çalışmamız bu hipotezi destekleyecek sağlam veriler sunmaktadır.

6. SONUÇLAR

1. Hasta ve kontrol grubunun cinsiyet dağılımı arasında fark bulunmadı.
2. Kontrol grubunda erkek ve kız çocukları arasında NT-proBNP düzeyleri arasında fark görülmedi.
3. Hasta gruplarının tedavi öncesi ve tedavi sonrası Ross puanları karşılaştırıldığında fark olduğu gözlemlendi.
4. Ross puanlamasına göre klinik düzelme açısından da bakıldığında her iki tedavi arasında etkinlik açısından anlamlı fark olmadığı gözlemlendi.
5. Hasta gruplarının kontrol grubu ile karşılaştırıldığında tedavi sonrası Ross puanının daha yüksek olduğu görüldü.
6. Hasta gruplarının tedavi öncesi NT-proBNP değerleri kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu.
7. Hasta gruplarının tedavi sonrası NT-proBNP değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş olduğu görüldü.
8. Hasta gruplarında 3–6 haftalık tedavi sonrasında NT-proBNP'nin düşüş sergilediği görüldü.
9. İki tedavi grubu arasında NT-proBNP düzeylerinde düşüş açısından fark gözlemlenmedi. Soldan sağa şantlı konjenital kalp hastalığına sekonder kalp yetersizliği gelişen çocukların tedavilerinde halen uygulanmakta olan iki tedavinin de etkin olduğu ve aralarında anlamlı bir fark olmadığı saptandı.
10. Soldan sağa şantlı doğuştan kalp hastalıklarına sekonder gelişen kalp yetersizliğinin tedavisinde digoksinin ek katkı sağlamadığı sonucuna ulaşıldı.
11. Hasta grupları tedavi sonrası NT-proBNP değerleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında aralarında farklılık gözlemlendi.
12. Tek başına medikal tedavinin konjenital kalp hastalığı olan grupta tamamen sağlıklı grup ile eşdeğer düzelme sağlamadığı gözlemlendi.
13. Hasta gruplarının tedavi öncesi ve tedavi sonrası nabız sayıları ile kontrol grubu karşılaştırıldığında farklı olduğu gözlemlendi.
14. Tedavi sonrası nabız değerleri ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak farkın devam ettiği görüldü.
15. Hasta gruplarının tedavi öncesi ve sonrası vücut ağırlıkları arasında anlamlı fark vardı. Ancak tedavi sonrası süre sonunda kontrol grubunun vücut ağırlığı

bakılmadığı için karşılaştırma yapılamadı.

16.Hasta gruplarının tedavi öncesi ve sonrası hemoglobin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlendi

17.Tedavi öncesi hasta gruplarının Hb değerleri ve kontrol grubu arasında fark yoktu. Ancak tedavi sonrası süre sonunda kontrol grubunun kan sayımına bakılmadığı için karşılaştırma yapılamadı.

7.ÖZET

GİRİŞ

Soldan sağa şanlı doğumsal kalp hastalığına sekonder kalp yetersizliği tanısı almış ve tedavide digoksin, enalapril ve furosemid ya da enalapril ve furosemid şeklinde iki farklı ilaç kombinasyonu verilen hastalarda tedavinin etkinliğini klinik olarak Ross puanı ile ve NT-pro BNP düzeyi ile değerlendirmek.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamız, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında 2010–2011 tarihleri arasında gerçekleştirildi. PEDIYATRI POLIKLINİĞİNE başvuran ve yapılan muayene ve tetkikler sonucunda soldan sağa şanlı doğumsal kalp hastalığına sekonder kalp yetersizliği tanısı alan, yaşları 10 gün ile 24 ay arasında değişen 37 hasta (grup-1 ve grup-2) ve 20 sağlıklı çocuk (grup-3) kontrol grubu olarak belirlenerek prospektif olarak değerlendirildi. Fizik muayene ve ekokardiyografi bulgularına göre KY bulguları olan 19 hastaya (grup 1) digoksin, enalapril ve furosemid; 18 hastaya (grup 2) enalapril ve furosemid tedavisi verildi. Hastalar yaklaşık bir ay sonra tekrar değerlendirildi. Hastalardan tedavi öncesi ve sonrası NT-proBNP çalışıldı. Yine tedavi öncesi ve sonrası ekokardiyografik verileri ve Ross klasifikasyonuna göre evreleri kaydedildi.

BULGULAR

Grup 1, 6 (%31,6) kız, 13 (%68,4) erkek; Grup 2, 10 (%55,6) kız, 8 (%44) erkek hastadan oluşuyordu. Grup 3 ise 9 (%45,0) kız, 11 (%55,0) erkek sağlıklı çocuktan oluşuyordu. Grup I'de bulunan hastaların yaş ortalaması $3,7 \pm 4,4$ ay, grup II'de bulunan hastaların yaş ortalaması $3,4 \pm 3,5$ ay, grup III'de bulunan hastaların yaş ortalaması ise $5 \pm 3,7$ ay bulundu

Kontrol grubunda yaşa ve cinsiyete göre NT-proBNP değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi. Hasta grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası ölçülen NT-proBNP düzeyleri karşılaştırıldığında NT-proBNP'nin düşüş sergilediği görüldü. Her iki gruptaki NT-proBNP düşüşü arasında fark saptanmadı ($p=0,372$). Grup 1 ve grup 2'nin tedavi sonrası NT-proBNP düzeylerinin kontrol grubu ile karşılaştırıldığında grup 1 ile istatistiksel olarak anlamlı fark ($p=0.045$) saptanırken

kontrol grubunun grup 2 ile istatistiksel olarak anlamlı farkı ($p=0,003$) olmadığı tespit edildi

SONUÇ

Çalışmamızdaki bulgulara göre soldan sağa şanlı doğumsal kalp hastalığına sekonder kalp yetersizliği tanısı alan, digoksin, enalapril ve furosemid ya da enalapril ve furosemid tedavisi verilmiş çocukların tedavi sonrası değerlendirilmelerinde NT-proBNP düzeyi açısından iki grup arasında farklılık saptanmadı. Her iki tedavi de etkin bulunmuş olup, digoksinin bu hastalarda kullanılmasının ek bir yarar getirmediği görüldü.

Anahtar Kelimeler: Soldan sağa şanlı doğumsal kalp hastalığı, kalp yetersizliği, NT-proBNP, çocuk, tedavi

8. SUMMARY

INTRODUCTION

We aimed to evaluate the effectiveness of two different drug combinations (digoxin-furosemide-enalapril and furosemide-enalapril) on the treatment of heart failure in the children with congenital heart defect with left to right shunt.

MATERIALS AND METHODS

The study took place in Inonu University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Cardiology, between 2010 and 2011. Children with heart failure secondary to left to right shunt congenital heart diseases were selected. Group 1 patients were treated with digoxin, enalapril, and furosemide; group 2 patients were treated with enalapril and furosemide. The ages ranged between 10 days and 24 months in 37 patients (group-1 and group-2) and 20 healthy children (group-3, control group). After physical examination all children were evaluated with Ross classification. All children were examined with echocardiography. Plasma NT-proBNP level and complete blood count were evaluated in all children. The heart failure decisions were made according to findings of physical examination and echocardiography. 19 Patients were in group 1, 18 patients were in group 2. At the end of the four weeks of treatment all patients were evaluated again.

RESULTS

Group 1 consisted of 6 (31.6%) female and 13 (68.4%) male; Group 2, 10 (55.6%) female and 8 (44%) male, and group 3 9 (45.0%) female and 11 (55.0%) mail patients. The age of patients was 3.7 ± 4.4 months in Group 1, 3.4 ± 3.5 months in group 2, and 5 ± 3.7 months in group 3. There was no difference between group 1, group 2 and control group for age and sex. Sex and age had no effect on NT-proBNP levels in control group. Pretreatment levels of NT-proBNP were high in patient groups and there was no statistically significant difference between them. The posttreatment levels of NT-

proBNP were decreased and there was also no difference between two levels. Decline in NT-proBNP levels was not different between the groups ($p = 0.372$).

CONCLUSION

The effectiveness of two different drug combinations (digoxin, furosemide, enalapril and enalapril, furosemide) was not different in the treatment of heart failure secondary to left to right shunt heart diseases. Both treatments were found effective, and the use of digoxin supplied no additional benefit.

Keywords: Left-to-right shunt, congenital heart disease, heart failure, NT-proBNP,

children, treatment

9.KAYNAKLAR

1. Saxena A, Professor of Cardiology, All India Institute of Medical Sciences: Drug Therapy of Cardiac Diseases in Children, Working Group On Congenital Heart Diseases in India, New Delhi 110029, India. Volume 46- April 17,2009, 310–338.
2. Barnes S, Shields B, Bonney W, Hardin J, Abdulla R: The Pediatric Cardiology Pharmacopoeia: 2004 Update, *Pediatric Cardiology* 25: 623-646, 2004.
3. Abdulla R, M.D: Drug Therapy in Pediatric Cardiology and the Role of Digoxin in Pediatric Congestive Heart Failure, *Pediatric Cardiology* 25:621 2004.
4. Boucek MM, Chang R, Synhorst DP: Hemodynamic consequences of inotropic support with digoxin or amrinone in lambs with ventricular septal defect. *Pediatr Res.* 1985 Sep; 19 (9):887–891.
5. Kimball TR, Daniels SR, Meyer RA, Hannon DW, Tian J, Shukla R, Schwartz DC: Effect of digoxin on contractility and symptoms in infants with a large ventricular septal defect. *Am J Cardiol.* 1991 Nov 15;68(13):1377–1382.
6. Robert E.Shaddy, MD: Optimizing treatment for chronic congestive heart failure in children. *Crit Care Med* 2001 Vol, 29. No:10 S237–240.
7. Gershwin K. Davis, Fiona Bamforth, Amrita Sarpal, Frank Dicke, Yacov Rabi, Martha E. Lyon: B- type natriuretic peptide in pediatrics, *Clinical Biochemistry* 39 (2006) 600–605.
8. Amıram Nır, MD, and Nadera Nasser, MD: Clinical Value of NT-ProBNP and BNP in Pediatric Cardiology. *Journal of Cardiac Failure* Vol. 11 No. 5 Suppl. 2005.
9. Hoffman JIE, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:(12)1890–1900.
10. Bernstein D. Konjenital kalp hastalığı. Nelson Pediatri Ed. Berhman RE, Kliegman RM, Jenson HB (çeviri editörü: Akçay T.)’de 17. baskı (Türkçe), Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul, 2008;(2)1499–1523.
11. Erçal D. Doğumsal kalp hastalıklarında genetik danışma. *T Klin J Cardiol- Special Topics* 2008; 1(6):133–138.
12. Tekbaş ÖF, Oğur R, Uçar M. Genç erişkin erkekler arasında akraba evliliği sıklığının ve nedenlerinin araştırılması. TSK Koruyucu hekimlik bülteni, 2005;4(3):120–128.

13. Özkutlu S, Günal N. Doğumsal kalp hastalıklarının sınıflandırılması ve patofizyolojisi. *T Klin J Cardiol* 2003;16:123–134.
14. Bernstein D. Pulmoner hipertansiyon. Nelson textbook of pediatrics, 17th ed, 2008:1548–51.
15. Graham TP, Gutgesell HP. Ventricular septal defects. Moss and Adams' Heart disease in infants, children and adolescents, 5th ed. Williams & Wilkins, 1995:724–746.
16. Park MK. Sol- sağ şantlı lezyonlar. Pediatric cardiology for practitioners 5th ed. Adana Nobel kitabevi, 2009:161–191.
17. Park MK. Left- to- right shunt lesions. Pediatric cardiology for practitioners (Ed. Park MK, Troxler RG)'da 4.baskı, Mosby, 2002 USA:129–155.
18. Park MK. Sol- sağ şantlı lezyonların patofizyolojisi. Pediatric cardiology for practitioners 5th ed. Adana Nobel kitabevi, 2009:125–132.
19. Porter CJ, Feldt RH, Edwards WD, Seward JB, Schaff HV. Atrial septal defects. Moss and Adams'. Heart disease in infants, children and adolescents, 5th ed. Williams & Wilkins; 1995:687–703.
20. Salyam GS. Atriyal septal defekt. *Turkiye Klinikleri J Cardiol* 2003;16:220–236.
21. Guyton AC, Hall JE. Fetal ve neonatal fizyoloji. Tıbbi fizyoloji. Ed. Guyton AC, Hall JE (Çeviri Ed. Çavuşoğlu H) 9.baskı (Türkçe), Nobel Kitapevi, İstanbul, 1996: 1047–1056.
22. Karahan Z, Toprak N. Pulmoner hipertansiyonda patofizyolojik değerlendirme. *Turkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007;3(S):68–72.
23. Çil E. Doğumsal kalp hastalıkları. *T Clin J Int Med Sci* 2006, 2(15):51–59.
24. Emmanouilides GC, Allen HD, Riemenschneider TA, Gutgesell HP. Patent ductus arteriosus. Clinical synopsis of moss and adams' heart disease in Infants, children, and adolescents, including the fetus and young adult. Lippincott Williams & Wilkins,1998:286–305.
25. Brook MM, Heyman MA. Patent ductus arteriosus. Moss and Adams' Heart disease in infants, children and adolescents, 5th ed. Williams & Wilkins, 1995:746–763.
26. Feldt RH, Porter CJ, Edwards WD, Puga FJ, Seward JB. Atrioventricular septal defects. Moss and Adams'. Heart disease in infants, children and adolescents, 5th ed. Williams & Wilkins, 1995:704–724.
27. Kırallı K. Atriyoventriküler septal defekt. *Turkiye Klinikleri J Cardiol* 2003;16:248–256.

28. Kırallı K. Atriyoventriküler Septal Defekt. *Doğumsal kalp hastalıkları özel sayısı. Türkiye Klinikleri Kardiyoloji* 2003;16(3): 248–256.
29. Dreyer W, Fisher D. Clinical recognition and management of chronic congestive cardiac failure. In: Garson A, Bricker G, Neish F, Fisher D (eds). *The science and practice of pediatric cardiology*. 2nd ed., Baltimore: Williams and Wilkins. 1997; 2309–2325.
30. Büyüköztürk K, Kalyon N. Kalp yetersizliği. Birinci baskı. İstanbul: Üniform: 2003.
31. Vasan RS, Benjamin EJ, Levy D. Congestive heart failure with normal left ventricular systolic function. *Arch Intern Med* 1996; 156–157.
32. Baig K, Mahon N, McKenna W. The Pathophysiology Advanced Heart Failure. *Am Heart J* 1998; 135:216–230.
33. E. Braunwald. Congestive Heart Failure: A Half Century Perspective *European Heart J* 2001; 22: 825–836.
34. Katz AM. The cardiomyopathy of overload; a major determinant of prognosis in congestive heart failure. *N Eng J Med* 1990; 332:100–110.
35. Mulieri LA, Hasenfuss G, Leavitt BJ, Allen PD, Alpert NR. Altered myocardial force frequency relation in human heart failure. *Circulation* 1992; 95:1743–1750.
36. Schwachten L, Herrmann M, Georg T, Schwarz P, Marx N, Lindinger A. Reference values of NT- proBNP serum concentrations in the umbilical cord blood and in healthy neonates and children. *Z Kardiol* 2005;94: 399–404.
37. Hunt SA; American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *J Am Coll Cardiol*. 2005; 46:1–82.
38. Esc Guidelines: Authors/Task Force Members, Karl Swedberg *Writing Committee*., John Cleland, Henry Dargie, Helmut Drexler, Ferenc Follath, Michel Komajda, Luigi Tavazzi, Otto A. Smiseth *Other Contributors*, Antonello Gavazzi, Axel Haverich, Arno Hoes, Tiny Jaarsma, Jerzy Korewicki, Samuel Lévy, Cecilia Linde, José- Luis Lopez- Sendon, Markku S. Nieminen, Luc Piérard, and Willem J. Remme Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal* 2005; 26: 1115–1140.

39. Criteria Committee, New York Heart Association Inc Diseases of the heart and blood vessels. Nomenclature and criteria for diagnosis 6th Edition Boston; Little, Brown; 1964.
40. Vasan RS, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, clinical features and prognosis of diastolic heart failure: An epidemiologic perspective. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26(7):1565-1574.
41. Lee GR, Foerster J, Lukens J. Iron deficiency and iron deficiency anemia in Wintrobe's Clinics Hematology 10th edition. Mess Publications Pennsylvania, 1999; 979–1011.
42. Finch C.A, Huebers A.H. Iron metabolism. *Clin Physio Biochem* 1986; 4: 5– 10.
43. Pieske B, Krestchman B, Meyer M, et al. Alterations in intracellular calcium handling associated with inverse force frequency relation in human dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1995; 92: 1169-1178.
44. Bristow MR, Minobe WA, Reynolds MV, et al. Reduced beta 1 receptor messenger RNA abundance in failing human heart. *J Clin Invest* 1993; 92: 2737- 2745.
45. Francis GS. Changing the remodelling process in heart failure; basic mechanism and laboratory results. *Curr Opin Cardiol* 1998; 13: 156–161.
46. Nir A, Lindinger A, Rauh M, Bar- Oz B, Laer S, Schwachtgen L et al. NT- Pro- B- type natriuretic peptide in infants and children: Reference values based on combined data from four studies. *Pediatr Cardiol* 2009;30:3–8.
47. Good CB, McDermott L, McCloskey B. Diet and serum potassium in patients on ACE inhibitors. *JAMA* 1995; 274: 538.
48. Cooper HA, Exner DV, Domanski MJ. Light- to moderate alcohol consumption and prognosis in patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1753–9.
49. DeBusk R, Drory Y, Goldstein I, et al. Management of sexual dysfunction in patients with cardiovascular disease: recommendations of The Princeton Consensus Panel. *Am J Cardiol* 2000; 86: 175–181.
50. Feenstra J, Grobbee DE, Remme WJ, Strieker BH. Drug induced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1152–1162.
51. Camitta BM: Iron Deficiency Anemia. In: Textbook of Pediatrics, 15th Edition, (Eds) Nelson WE, Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM. Philadelphia, WB Saunders Co. 1996, 1387–1389.
52. Cardiology Michael H. Crawford, Jhon P. DiMarco Mosby 2001 Section V Heart Failure and Cardiomyopathy Page 1.1- 18.10. adult ventricular myocytes in vitro. *J Moll Cell Cardiol* 1997; 25: 859–870.

53. Ljungman S, Kjekshus J, Swedberg K. Renal function in severe congestive heart failure during treatment with enalapril (The Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study –CONSENSUS- Trial. *Am J Cardiol* 1992; 70: 479–487.
54. Bayes- Genis A, Santalo- Bel M, Zapico- Muniz E, Lopez L, Cotes C, Bellido J, Leta R, Casan P, Ordonez- Llanos J. N- terminal probrain natriuretic peptide in the emergency diagnosis and in- hospital monitoring of patients with dysnoea and ventricular dysfunction. *Eur J Heart Fail* 2004;6:301–308.
55. Kaddoura S, Patel D, Parameshwar J *et al.* Objective assessment of the response to treatment of severe heart failure using a 9- minute walk test on a patient- powered treadmill. *J Card Fail* 1996; 2: 133–139.
56. Vargo DL, Kramer WG, Black PK, Smith WB, Serpas T, Brater DC. Bioavailability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of torasemide and furosemide in patients with congestive heart failure. *Gin Pharmacol Ther* 1995; 57: 601–609.
57. Channer K.S, McLean KA, Lawson- Matthew P, Richardson M. Combination diuretic treatment in severe heart failure: a randomised controlled trial. *Br Heart J* 1994; 71: 146–150.
58. MacFadyen RJ, Barr CS, Struthers AD. Aldosterone blockade reduces vascular collagen turnover, improves heart rate variability and reduces early morning rise in heart rate in heart failure patients. *Cardiovasc Res* 1997; 35: 30–34.
59. Bettencourt P. NT- proBNP ve BNP: biomarkers for heart failure management. *Eur J Heart Fail.* 2004;6: 359–363.
60. Khand AU, Rankin AC, Kaye GC, Cleland JG. Systematic review of the management of atrial fibrillation in patients with heart failure. *Eur Heart J* 2000; 2: 614-622.
61. The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997; 336: 525-533.
62. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S *et al.* A comparison of enalapril with hydralazine- isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 303–310.
63. Cohen S, Springer C, Avital A. Amino- Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide: Heart or lung disease in pediatric respiratory distress. *Pediatrics* 2005;115:1347–1350.
64. Thackray S, Witte K, Clark AL, Cleland JG. Clinical trials update: OPTIME- CHF, PRAISE- 2, ALL- HAT. *Eur J Heart Fail* 2000; 2: 209–212.

65. Cohn JN, Ziesche S, Smith R *et al.* Effect of the calcium antagonist felodipine as supplementary vasodilator therapy in patients with chronic heart failure treated with enalapril: V- HeFT III. Vasodilator- Heart Failure Trial (V- HeFT) Study Group. *Circulation* 1997; 96: 856–863.
66. Mika M, Takeshi T, Yoshiro N, Masaaki LK *et al.* Anemia as a factor that elevates plasma brain natriuretic peptide concentration in apparently healthy subjects. *Int Heart J* 2008; 49: 577–586.
67. Cowley CG, Bradley JD, Shaddy RE. B- Type natriuretic peptide levels in congenital heart disease. *Pediatr Cardiol* 2004; 25: 336–340.
68. Hammerer- Lercher A, Neubauer E, Müller S, *et al.* Head- to- head comparison of N- terminal pro- brain natriuretic peptide, brain natriuretic peptide and N- terminal pro- atrial natriuretic peptide in diagnosis left ventricular dysfunction. *Clin Chim Acta* 2001; 310: 193-197.
69. Sherwood RA, Pippard MJ, Peters TJ. Iron homeostasis and the assesment of the iron status. *Am Clin Biochem* 1998; 35: 693–708.
70. Zlotkin S. The role of nurition in the prevention of iron deficiency anemia in infants, children and adolescent. *CMAJ* 2003; 168(1):59– 63.
71. Oski FA, Brugnara C, Nathan DG. A diagnostic approach to the anemic patient. In: Nathan G, Orkin SH, eds. *Hematology of Infancy and Childhood*, 5th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1998: 375–384.
72. Koulouri S, Acherman RJ, Wong PC, Chan LS, Lewis AB. Utility of B- type natriuretic peptide in differentiating congestive heart failure from lung disease in pediatric patients with respiratory distress. *Pediatr Cardiol* 2004; 25: 341-346.
73. Nir A, Bar- Oz B, Perles Z, Brooks R, Korach A, Rein AJ. N- terminal pro- B- type natriuretic peptide: reference plasma levels from birth to adolescence. Elevated levels at birth and in infants and children with heart diseases. *Acta pediatr* 2004; 93: 603–607.
74. Schulz H, Langvik TA, Sagen EL, Smith J *et al.* Radyoimmunoassay for N- terminal pro brain natriuretic peptide in human plasma. *Scand J Clin Invest* 2001; 61: 33–42.
75. Ourtom HA, al Saleh QA Lubani MM, *et al.* The value of red cell distribution width in the diagnosis of anemia in children. *Eur j pediatr* 1989; 148: 745–748.
76. Kunii Y, Kamada M, Ohtsuki S *et al.* Plasma brain natriuretic peptide and the evaluation of volume overload in infants and children with congenital heart disease. *Acta Med Okayama* 2003; 57: 191–197.
77. Puddy VF, Amirmansour C, Willams AF, Singer DR. Plasma brain natriuretic peptide as a predictor of hemodynamically significant patent ductus arteriosus in preterm infants. *Clin Sci (Lond)* 2002; 103: 79–80.

78. Ruskoaha H. Cardiac hormones as diagnostic tools in heart failure. *Endocr Rev* 2003; 24: 341- 56.
79. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *N Engl J Med* 1998; 339: 321–328.
80. Kerut EK, Norfleet WT, Plotnick GD, Giles TD. Patent foramen ovale: A review of associated conditions and the impact of physiological size. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:613–623.
81. Doust JA, Glasziou PP, Pietrzak E, Dobson AJ. A systematic review of the diagnostic accuracy of natriuretic peptides for heart failure. *Arch Intern Med* 2004; 164:1978-1984.
82. Yasue H, Yoshimura M, Sumida H, Kikuta K et al. Localization and mechanism of secretion of B- type natriuretic peptide in comparison with those of A- type natriuretic peptide in normal subjects and patients with heart failure. *Circulation* 1994; 90: 195–203.
83. Baxter GF. The natriuretic peptides. *Basic Res Cardiol* 2004; 99: 71- 5.
84. Melzi d'Eril G, Tagnochetti T, Nauti A, et al. Biological variation of Nterminal pro- brain natriuretic peptide in healthy individuals. *Clin Chem* 2003; 49,1554– 1555.
85. Mir TS, Laux R, Hellwege HH, et al. Plasma concentrations of aminoterminal pro atrial natriuretic peptide and aminoterminal pro brain natriuretic peptide in healthy neonates: marked and rapid increase after birth. *Pediatrics*. 2003;112:896-899.
86. Rademaker MT, Richards AM. Cardiac natriuretic peptides for cardiac health. *Clin Sci* 2005;108:23–36.
87. Lercher AH, Geiger R, Mair J, Url C, Tulzer G, Lechner E, et al. Utility of Nterminal pro- B- type natriuretic peptide to differentiate cardiac diseases from noncardiac diseases in young pediatric patients. *Clin Chem* 2006; 52: 1415– 1419.
88. Mir TS, Marohn S, Laer S, Eiselt M, Grollmus O, Weil J. Plasma concentrations of N- terminal pro- brain natriuretic peptide in control children from the neonatal to adolescent period and in children with congestive heart failure. *Pediatrics* 2002; 110: 76–77.
89. Koch A, Zink S, Singer H. B- type natriuretic peptide in paediatric patients with congenital heart disease. *Eur Heart J* 2006; 27: 861–866.
90. Nir A, Nasser N. Clinical value of NT- proBNP and BNP in pediatric cardiology. *J Card Fail* 2005; 11: 76–80.
91. Mir TS, Marohn S, Eiselt M, Grollmus O et al. Plasma concentrations of N- terminal pro- brain natriuretic peptide in control children from the neonatal to adolescent period and in children with congestive heart failure. *Pediatrics* 2002; 110: 76.

92. Eerola A, Jokinen E, Pihkala JI. Serum levels of natriuretic peptides in children with various types of loading conditions. *Scand Cardiovasc J* 2008; 1: 1–7.
93. Geiger R, Lercher AH, Url C, Schweigmann U, Puschendorf B, Sommer R, et al. NT- proBNP concentrations indicate cardiac disease in pediatric patients. *Int J Cardiol* 2007; 123: 63– 65.
94. Mukoyama M, Nakao K, Obata K, et al. Augmented secretion of brain natriuretic peptide in acute myocardial infarction. *Biochem Biophys Res Commun* 1991;180:431- 6.
95. Fisher C, Berry C, Blue L, Morton JJ, McMurray J. N- terminal pro B type natriuretic peptide, but not the new putative cardiac hormone relaxin, predicts prognosis in patients with chronic heart failure. *Heart* 2003; 89: 879–881.
96. Lainchbury JG, Campbell E, Frampton CM, Yandle TG et al. Brain natriuretic peptide and N- terminal brain natriuretic peptide in the diagnosis of heart failure in patients with acute shortness of breath. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 728– 735.
97. Nasser N, Perles Z, Rein Aj, Nir A. NT- proBNP as marker for persistent cardiac disease in children with history of dilated cardiomyopathy and myocarditis. *Pediatr Cardiol* 2006; 27: 87–90.
98. Wu YR, Chen SB, Huang MR, Zhang YQ, Sun K, Chen S. Diagnostic value of plasma concentration of pro- brain natriuretic peptide in congestive heart failure in pediatric patients with ventricular septal defects. *Zhonghua Er Ke Za Zhi* 2005; 43: 161–164.
99. Zhang SR, Zhang YH, Xu Q, Qiu HX, Chen Q. Values of brain natriuretic peptide and N- terminal pro- brain natriuretic peptide in evaluation of cardiac function in children with congenital heart disease. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi* 2009; 11: 429–432.
100. Leowattana W, Sirithunyanot C, Sukumalchantra Y, Chaisupamonkollarp S, Watanaawaroon S, Chivatanaporn B, et al. Serum N- terminal pro- brain natriuretic peptide in normal Thai subjects. *J Med Assoc Thai* 2003; 86 (Suppl 1): 46–51.
101. Muta H, Ishii M, Maeno Y, Akagi T, Kato H. Quantitative evaluation of the changes in plasma concentrations of cardiac natriuretic peptide before and after transcatheter closure of atrial septal defect. *Acta pediatr* 2002; 91: 649–652.
102. Koulouri S, Acherman RJ, Wong PC, Chan LS, Lewis AB. Utility of B- type natriuretic peptide in differentiating congestive heart failure from lung disease in pediatric patients with respiratory distress. *Pediatr Cardiol* 2004; 25:341–346.
103. Özkutlu S, Saraçlar M. Konjestif kalp yetersizliği. *Katkı dergisi* 1996; 17: 722–743.

104. Davis GK, Bamforth F, Sarpal A, et al. B- type natriuretic peptide in pediatrics. *Clin Biochem* 2006; 39: 600–605.
105. Mair J, Friedl W, Thomas S, Puschendorf B. Natriuretic peptides in assesment of left- ventricular dysfunction. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 1999; 230: 132–142.
106. Cowie M, Mendrez GF. BNP and congestive heart failure. *Prog Cardiovasc Dis* 2002; 44: 293–321.
107. Haşçelik Ş. Çocukluk Çağı Kalp Yetersizliği Olgularında NT- proBNP Ölçümü. Uzmanlık Tezi, Ankara: Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, 2004.
108. Senio Y, Ogawa A, Yamashita T, et al. Application of NT- proBNP and BNP measurements in cardiac care: a more discerning marker fort he detection and evaluation of heart failure. *Eur J Heart Fail* 2004; 6: 295–300.
109. Koch A, Singer H. Normal values of B type natriuretic peptide in infants, children, and adolescents. *Heart* 2003; 89: 875- 8.
110. Cowley CG, Bradley JD, Shaddy RE. B-Type natriuretic peptide levels in congenital heart disease. *Pediatr Cardiol* 2004; 25: 336–340.
111. Nir A, Lindinger A, Rauh M, Bar-Oz B, Laer S, Schwachtgen L, Koch A, Falkenberg J, Mir TS. NT-pro-B-type natriuretic peptide in infants and children: reference values based on combined data from four studies. *Pediatr Cardiol*. 2009 Jan;30(1):3–8. Epub 2008 Jul 4.
112. Nir A, Lindinger A, Rauh M, Bar-Oz B, Laer S, Schwachtgen L et al. NT-Pro-B-type natriuretic peptide in infants and children: Reference values based on combined data from four studies. *Pediatr Cardiol* 2009;30:3–8.
113. Cohen S, Springer C, Avital A. Amino-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide: Heart or lung disease in pediatric respiratory distress. *Pediatrics* 2005;115:1347–1350.
114. Nir A, Nasser N. Clinical value of NT-ProBNP and BNP in pediatric cardiology. *J Card Fail*. 2005 Jun;11(5 Suppl):S76–80.

10.EKLER

Ek 1: Hasta gruplarının ve kontrol grubunun sosyodemografik özellikleri

Grup 1				Grup 2				Grup 3		
Hasta No	Yaş (ay) Tedavi öncesi	Yaş (ay) Tedavi sonrası	Cinsiyet	Hasta No	Yaş (ay) Tedavi öncesi	Yaş (ay) Tedavi sonrası	Cinsiyet	Hasta No	Yaş (ay)	Cinsiyet
1	1	2	E	20	2	3	E	38	7	E
2	2	3	K	21	3	4	K	39	3	K
3	1	2	E	22	2	3	E	40	1	K
4	5	6	K	23	2	2	K	41	1	E
5	3	4	E	24	1	2	E	42	9	E
6	2	3	E	25	1	2	K	43	1	E
7	2	3	E	26	1	2	K	44	1	E
8	1	2	E	27	6	7	K	45	12	E
9	13	14	E	28	4	5	K	46	6	K
10	1	2	E	29	3	4	K	47	4	E
11	1	2	K	30	1	3	K	48	6	E
12	1	2	K	31	9	10	E	49	12	E
13	1	2	E	32	3	4	K	50	2	K
14	1	2	K	33	2	3	E	51	3	E
15	8	9	E	34	4	5	E	52	3	K
16	15	16	E	35	1	2	E	53	6	E
17	16	17	K	36	15	16	K	54	9	K
18	7	8	E	37	3	4	E	55	10	K
19	3	4	E					56	4	K
								57	1	K

Ek 2: Hasta grupları ile kontrol grubunun NT-proBNP değerleri

Grup 1			Grup 2			Grup 3	
Hasta No	Tedavi öncesi NT-proBNP (pg/ml)	Tedavi sonrası NT-proBNP (pg/ml)	Hasta No	Tedavi öncesi NT-proBNP (pg/ml)	Tedavi sonrası NT-proBNP (pg/ml)	Hasta No	NT-proBNP (pg/ml)
1	11638	2216	20	3956	406	38	649
2	25508	2470	21	4841	862	39	336
3	8128	1198	22	22901	6573	40	835
4	6612	1652	23	3405	1172	41	758
5	1177	449	24	1964	1483	42	161
6	28306	5674	25	16267	357	43	114
7	26306	1599	26	6370	815	44	383
8	7527	2196	27	8651	4583	45	108
9	1355	457	28	977	247	46	241
10	5961	318	29	5542	361	47	292
11	40571	37290	30	16853	313	48	193
12	24563	11860	31	4789	1437	49	199
13	32696	405	32	3681	547	50	183
14	10695	228	33	924	497	51	537
15	13090	228	34	1500	1318	52	674
16	1254	744	35	24266	5036	53	134
17	1010	530	36	31446	13097	54	491
18	5121	3142	37	5898	2133	55	714
19	13762	497				56	336
						57	383

Ek 3: Hasta grupları ile kontrol grubunun Hb düzeyleri

Grup 1			Grup 2			Grup 3	
Hasta No	Tedavi öncesi Hb(gr/dl)	Tedavi sonrası Hb(gr/dl)	Hasta No	Tedavi öncesi Hb(gr/dl)	Tedavi sonrası Hb(gr/dl)	Hasta No	Hb(gr/dl)
1	13,00	11,00	20	12,40	10,60	38	11,80
2	16,00	14,60	21	10,30	9,60	39	10,00
3	11,30	9,80	22	11,90	9,60	40	15,60
4	12,50	11,80	23	11,30	10,40	41	12,60
5	10,20	11,10	24	11,80	11,10	42	11,30
6	10,00	10,20	25	10,60	9,00	43	19,10
7	10,10	10,20	26	17,20	15,30	44	16,20
8	14,30	10,90	27	10,10	10,30	45	11,60
9	13,30	11,40	28	11,20	10,60	46	12,80
10	9,20	11,10	29	10,60	10,60	47	14,20
11	14,70	13,80	30	14,80	12,40	48	13,10
12	15,60	14,00	31	11,60	10,60	49	12,50
13	14,90	12,60	32	11,00	12,10	50	12,50
14	14,10	12,50	33	9,80	10,50	51	11,60
15	10,30	9,90	34	11,60	12	52	10,00
16	13,50	11,20	35	14,30	10,70	53	11,00
17	11,60	12,00	36	11,1	12,10	54	11,00
18	12,00	11,00	37	10,90	11,40	55	19,00
19	15,70	13,10				56	12,30
						57	12,40

Ek 4: Hasta grupları ile kontrol grubunun kalp atım hızı

Grup 1			Grup 2			Grup 3	
Hasta No	Tedavi öncesi Kalp atım hızı/dak	Tedavi sonrası Kalp atım hızı/dak	Hasta No	Tedavi öncesi Kalp atım hızı/dak	Tedavi sonrası Kalp atım hızı/dak	Hasta No	Kalp atım hızı/dak
1	166	138	20	164	144	38	135
2	162	132	21	162	147	39	146
3	147	120	22	166	144	40	145
4	168	124	23	167	151	41	120
5	148	144	24	178	167	42	143
6	165	146	25	163	139	43	137
7	162	148	26	162	122	44	119
8	138	142	27	167	126	45	115
9	167	165	28	160	142	46	117
10	169	148	29	163	144	47	118
11	164	150	30	146	147	48	107
12	169	145	31	146	145	49	139
13	168	147	32	165	149	50	116
14	161	123	33	142	124	51	126
15	149	147	34	163	148	52	116
16	149	148	35	166	122	53	113
17	161	124	36	136	147	54	144
18	166	152	37	169	123	55	107
19	165	154				56	111
						57	107

Ek 5: Hasta grupları ile kontrol grubunun PaO₂

Grup 1		Grup 2		Grup 3			
Hasta No	Tedavi öncesi PaO ₂	Tedavi sonrası PaO ₂	Hasta No	Tedavi öncesi PaO ₂	Tedavi sonrası PaO ₂	Hasta No	PaO ₂
1	95	96	20	99	96	38	98
2	94	96	21	94	98	39	99
3	98	99	22	96	97	40	99
4	95	99	23	95	99	41	100
5	93	97	24	93	94	42	98
6	96	96	25	92	96	43	96
7	97	99	26	95	98	44	96
8	95	98	27	95	96	45	99
9	94	97	28	94	97	46	97
10	92	99	29	99	99	47	100
11	97	95	30	92	95	48	98
12	93	97	31	97	97	49	99
13	99	100	32	95	98	50	98
14	97	96	33	97	98	51	97
15	94	95	34	95	96	52	99
16	92	98	35	96	98	53	98
17	96	99	36	94	99	54	99
18	97	96	37	96	96	55	95
19	94	96				56	98
						57	95

Ek 6: Hasta grupları ile kontrol grubunun ROSS puanı

Grup 1		Grup 2		Grup 3			
Hasta No	Tedavi öncesi ROSS puanı	Tedavi sonrası ROSS puanı	Hasta No	Tedavi öncesi ROSS puanı	Tedavi sonrası ROSS puanı	Hasta No	ROSS puanı
1	9	3	20	9	3	38	1
2	9	3	21	9	3	39	0
3	5	1	22	9	3	40	1
4	9	4	23	9	4	41	0
5	7	3	24	6	2	42	0
6	9	3	25	7	2	43	0
7	9	3	26	8	3	44	0
8	7	2	27	9	3	45	0
9	8	2	28	8	3	46	0
10	10	3	29	8	2	47	0
11	9	3	30	8	3	48	0
12	10	4	31	6	2	49	0
13	10	4	32	8	3	50	0
14	10	3	33	7	3	51	0
15	6	2	34	9	3	52	1
16	7	3	35	9	4	53	0
17	8	2	36	7	3	54	0
18	8	3	37	10	5	55	0
19	10	4				56	0
						57	0

Ek 7: Hasta grupları ile kontrol grubunun vücut ağırlık düzeyleri

Grup 1		Grup 2		Grup 3			
Hasta No	Tedavi öncesi Vücut ağırlığı	Tedavi sonrası Vücut ağırlığı	Hasta No	Tedavi öncesi Vücut ağırlığı	Tedavi sonrası Vücut ağırlığı	Hasta No	Vücut ağırlığı
1	3,87	4,40	20	3,76	4,08	38	7,90
2	3,35	3,39	21	5,68	5,89	39	6,30
3	4,70	5,08	22	3,60	3,90	40	3,10
4	4,23	4,65	23	1,91	2,44	41	3,45
5	3,10	3,94	24	4,67	5,17	42	6,90
6	3,30	3,55	25	3,48	3,78	43	3,40
7	3,10	3,80	26	3,85	4,25	44	4,15
8	2,93	3,75	27	5,75	6,20	45	9,60
9	7,18	7	28	5,60	6,10	46	5,80
10	2,48	2,84	29	4,80	5,20	47	6,37
11	2,30	2,70	30	2,90	3,33	48	7,80
12	3,47	3,52	31	6,38	7,07	49	7,70
13	3,09	3,98	32	5,20	5,65	50	5,15
14	2,92	3,20	33	4,04	4,90	51	6,80
15	7,70	8,68	34	6	6,45	52	6,80
16	5,78	6,02	35	3,20	3,75	53	9,20
17	9,50	11,60	36	5,80	6,30	54	8,10
18	3,87	4,40	37	4	5,80	55	9,30
19	3,35	3,39				56	6,80
						57	9,06

Ek 8: Hasta grubunda tedavi sonrası kontrol tetkik alınma süresi ve KKH tipi

Grup 1			Grup 2		
Hasta No	Tedavi öncesi ile tedavi sonrası tetkik alınma süresi (hafta)	Konjenital kalp hastalığı tipi	Hasta No	Tedavi öncesi ile tedavi sonrası tetkik alınma süresi (hafta)	Konjenital kalp hastalığı tipi
1	4	Kompleks (ASD, VSD)	20	4	VSD
2	5	AVSD	21	4	ASD
3	4	Kompleks (ASD, VSD, PS)	22	5	VSD
4	4	VSD	23	3	PDA
5	4	ASD	24	3	PDA
6	4	VSD	25	5	VSD
7	5	VSD	26	4	Kompleks (VSD, TGA)
8	4	Kompleks (ASD, VSD)	27	4	VSD
9	4	Kompleks (ASD, VSD)	28	4	Kompleks (ASD, VSD)
10	4	Kompleks (ASD, VSD)	29	5	Kompleks (VSD, PS, PFO)
11	3	Kompleks (VSD, PDA)	30	6	Kompleks (ASD, VSD, PDA)
12	5	Kompleks (ASD, VSD)	31	5	PDA
13	6	VSD	32	4	AVSD
14	6	Kompleks (ASD, VSD, PS)	33	4	VSD
15	5	VSD	34	3	VSD
16	3	VSD	35	6	Kompleks (ASD, VSD)
17	3	PDA	36	5	VSD
18	4	Kompleks (ASD, VSD)	37	4	VSD
19	5	VSD			

Ek 9: Hasta gruplarının değerlendirme formu

Digoksin, Enalapril, Furosemid ya da Enapril, Furosemid Tedavisi Alan Kalp Yetmezliği Hastaları		
Adı soyadı:	Doğum tarihi:	
Başvuru Tarihi:	Dosya no:	
Adres:	Tel:	
Şikayeti:		
Hikayesi:		
Çabuk yorulma:	Beslenme:	
Morarma:	Çarpıntı:	
Terleme:	Takipne:	
Fizik Muayene:		
İlk geliş		2. Geliş (1 Ay sonra)
Boy:		
Vücut ağırlığı:		
NB:		
İlk geliş		2. Geliş (1 Ay sonra)
Genel durum:		
Solunum sistemi:		
KVS:		
GİS:		
	İlk Geliş	2. Geliş (1 ay sonra)
NT-PRO BNP		
EKO:		
Başlanılan ilaç tedavisi:		

Ek 10: Kontrol guplarının değerlendirme formu

Kontrol grubu değerlendirme formu		
Adı soyadı:	Doğum tarihi:	
Başvuru Tarihi:	Dosya no:	
Adres:	Tel:	
Şikayeti:		
Hikâyesi:		
Çabuk yorulma:	Beslenme:	
Morarma:	Çarpıntı:	
Terleme:	Takipne:	
Fizik Muayene:		
İlk geliş		
Boy:		Genel durum:
Vücut ağırlığı:		Solunum sistemi:
NB:		KVS:
SPO ₂ :		GIS:
NT-PRO BNP		Diğer