



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

**SOLDAN SAĞA ŞANTLI DOĞUMSAL KALP
HASTALIKLARINA BAĞLI KALP
YETERSİZLİĞİNİN TANI VE TEDAVİ TAKİBİNDE
NT-ProBNP İLE GALEKTİN-3 DÜZEYLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. K. Betül AKKOYUNLU
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Özlem ELKIRAN

MALATYA-2017

T.C
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

SOLDAN SAĞA ŞANTLI DOĞUMSAL KALP
HASTALIKLARINA BAĞLI KALP
YETERSİZLİĞİNİN TANI VE TEDAVİ TAKİBİNDE
NT-ProBNP İLE GALEKTİN-3 DÜZEYLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. K. Betül AKKOYUNLU

Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilimdalı

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Özlem ELKIRAN

MALATYA-2017

Bu tez, İnönü Üniversitesi Rektörlüğü Bilimsel araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından 2015/91 proje numarası ile desteklenmiştir

TEZ ONAYI

T.C. Sağlık Bakanlığına

Bu çalışma jürimiz tarafından uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Rehber Eğitim Görevlisi:

Doç. Dr. Özlem ELKIRAN

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Çocuk Kardiyoloji BD.

Üye:

Prof. Dr. M. Ayşe SELİMOĞLU

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Çocuk Gastroenteroloji BD.

Üye:

Prof. Dr. Osman BAŞPINAR

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Çocuk Kardiyoloji BD.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca ve tezimin hazırlanması sürecinde bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, tez çalışmalarımın devam ettiği bir yılı aşkın süre zarfında bana ve takip ettiğimiz hastalarımıza zaman ayıran değerli hocam, Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı hocamız ve tez danışmanım Doç. Dr. Özlem Elkıran'a, her konuda bilgi ve desteğini bizlerden esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Mukadder Ayşe Selimoğlu ve diğer tüm hocalarıma sonsuz saygı ve őükranlarımı sunarım.

Asistanlığım süresince birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum değerli uzman ve araştırma görevlisi arkadaşlarıma, klinik hemőire ve personellerine teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca uzmanlık eğitimim boyunca desteklerini ve anlayışlarını hiç esirgemeyen tüm aile bireylerime teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	iii
TEŞEKKÜR	iv
İÇİNDEKİLER	v
TABLolar DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
KISALTMALAR DİZİNİ	ix
1.GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1.Kalp Yetersizliği	5
2.1.1. Kalp yetersizliğinin Tanımı	5
2.1.2.Kalp Yetersizliği etiyo lojisi	5
2.1.3.Kalp Yetersizliği patofizyolojisi	8
2.1.4 Kalp yetersizliğinde kompensatuar mekanizmalar	10
2.1.5.Kalp yetersizliğinde klinik Bulgular	11
2.1.6.Kalp Yetersizliğinin Tanısı	12
2.1.7.Kalp yetersizliğinde Labaratuvar ve Radyolojik Bulguları	13
2.1.8.Kalp yetersizliğinde Evrelendirme	14
2.1.9.Kalp yetersizliğinin tedavisi	16
2.2.Kalp Yetersizliğine Yol Açan Soldan Sağa Şanlı Doğumsal Kalp Hastalıkları	18
2.2.1.Atriyal septal defekt	18
2.2.2.Ventriküler septal defekt	21
2.2.3.Atriyovenriküler septal defekt	24
2.2.4.Patent duktus arteriyozus	27
2.3.Natriüretik Peptitler	30
2.3.1.Natriüretik Peptitlerin Tipleri	30

2.3.2.Natriüretik Peptitlerin Fizyolojik Özellikleri	32
2.3.3.Natriüretik Peptitlerin Reseptörleri ve Eliminasyonu	32
2.3.4.BNP ve NT proBNP	33
2.4.Galektin-3	34
2.4.1.Galektin yapısı	34
2.4.2.Galektin-3	35
2.4.3.Galektin-3 fonksiyonları ve fizyolojik etkileri	35
2.4.4.Kalp Yetersizliğinde Galektin-3	37
3. GEREÇLER ve YÖNTEM	39
3.1.Çalışma grupları	39
3.2.Klinik değerlendirme	39
3.3.Labaratuvar inceleme	40
3.4.Ekokardiyografik değerlendirme	40
3.5.İstatistiksel inceleme	40
4. BULGULAR	42
5.TARTIŞMA	54
6.ÖZET	64
7.ABSTRACT	66
8.KAYNAKLAR	68

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: NYHA Klasifikasyonu	14
Tablo 2: Kalp yetersizliği ROSS Puanlaması	15
Tablo 3: Grupların tanımlayıcı özelliklerinin dağılımı	42
Tablo 4: Gruplara göre yaşların değerlendirilmesi	43
Tablo 5: Gruplara göre tanımlayıcı özelliklerin değerlendirilmesi	44
Tablo 6: Gruplara göre hemoglobın ölçümlerinin değerlendirilmesi	45
Tablo 7: Gruplara göre kilo ölçümlerinin değerlendirilmesi	46
Tablo 8: Gruplara göre nabız ölçümlerinin değerlendirilmesi	47
Tablo 9: Gruplara göre ROSS skoru ölçümlerinin değerlendirilmesi	48
Tablo 10: Gruplara göre NT-proBNP ölçümlerinin değerlendirilmesi	49
Tablo 11: Gruplara göre galektin-3 ölçümlerinin değerlendirilmesi	49
Tablo 12: Gruplara göre ROSS skoru, NT-proBNP ve galektin-3 ölçümlerinin değerlendirilmesi	51

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Atriyal septal defekt	18
Şekil 2: Ventriküler septal defekt	22
Şekil 3: Atriyoventriküler septal defekt	26
Şekil 4: Patent duktus arteriyozus	28
Şekil 5: Galektin-3 etkileri	36
Şekil 6: Hasta grubu kardiyak defekt tanılarının dağılımı	43
Şekil 7: Gruplara göre yaş dağılımı	43
Şekil 8: Gruplara göre cinsiyet dağılımı	44
Şekil 9: Gruplara göre hemoglobin ölçümlerinin dağılımı	45
Şekil 10: Gruplara göre kilo dağılımı	47
Şekil 11: Gruplara göre nabız dağılımı	48
Şekil 12: Gruplara göre Ross skoru ölçümlerinin dağılımı	49
Şekil 13: Gruplara göre NT-proBNP ölçümlerinin dağılımı	50
Şekil 14: Gruplara göre galektin-3 ölçümlerinin dağılımı	51
Şekil 15: Tedavi öncesi ve sonrasında Ross skoru ile NT-proBNP ölçümü ilişkisi	52
Şekil 16: Tedavi öncesi ve sonrasında Ross skoru ile galektin-3 ölçümü ilişkisi	53
Şekil 17: Tedavi öncesi ve sonrasında galektin-3 ile NT-proBNP ölçümü ilişkisi	53

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

ACE	Anjiyotensin dönüştürücü enzim
ACE inhibitörleri	Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri
ADH	Antidiüretik hormon
ANP	Atriyal natriüretik peptit
ASD	Atriyal septal defekt
AT1 reseptör	Anjiotensin 1 reseptörü
AT2 reseptör	Anjiotensin 2 reseptörü
AV	Atriyoventriküler
AVSD	Atriyoventriküler septal defekt
BNP	Brain natriüretik peptit
CNP	C tipi natriüretik peptit
DNP	Dendroaspis natriüretik peptit
EKG	Elektrokardiyografi
EKO	Ekokardiyografi
GFR	Glomerüler filtrasyon hızı
Grup-1	Sol sağ şanlı doğumsal kalp hastalığına bağlı konjestif kalp yetersizliği tanısı alan yaşları 10 gün ile 24 ay arasında değişen 30 hasta
Grup-2	Sistemik bir hastalığı bulunmayan 23 sağlıklı çocuk
KKH	Konjenital kalp hastalıkları
KKY	Konjestif kalp yetersizliği
KTO	Kardiyotorasik oran
KY	Kalp yetersizliği
LA	Sol atriyum

LV	Sol ventrikül
MY	Mitral yetersizlik
NCSS	Number Cruncer Statistical System
NE	Norepinefrin
NEP	Nötral endopeptidazlar
NPR-A	Natriüretik peptit reseptör A
NPR-B	Natriüretik peptit reseptör B
NPR-C	Natriüretik peptit reseptör C
NT-proBNP	N terminal pro-beyin natriüretik peptit
NYHA	New York Kalp Birliği
PA	Pulmoner arter
PDA	Patent duktus arteriosus
PH	Pulmoner hipertansiyon
PVOH	Pulmoner venöz obstrüktif hastalık
PVR	Pulmoner vasküler rezistans
RAAS	Renin anjiyotensin aldosteron sistemi
RA	Sağ atriyum
RV	Sağ ventrikül
S3	Üçüncü kalp sesi
SSS	Santral sinir sistemi
SVT	Supraventriküler taşikardi
TEE	Transözofageal ekokardiyografi
TGF-beta	Transforming büyüme faktörü-beta
TPVDA	Total pulmoner venöz dönüş anomalisi
VSD	Ventriküler septal defekt

GİRİŞ ve AMAÇ

Soldan sağı şantlı konjenital kalp hastalıklarına bağı kalp yetersizliğı (KY), şant miktarına bağı olarak süt çocukluğı döneminden itibaren karşımıza çıkan önemli bir sorundur. KY tanısı konulan hastaların yaklaşık yarısı 5 yıl içinde, ilerlemiş KY tanısı konulan hastaların yarısından fazlası ise 1 yıl içinde ölmektedir. KY, yüksek tedavi maliyeti, iş gücü kaybı, yüksek morbidite ve mortalitesi nedeniyle hem hasta hem toplum için ağır yük oluşturan bir durumdur. Bu nedenle KY gelişme riski yüksek hastalar, hastalık belirgin hale gelmeden önce saptanmalı ve tedavi edilmelidir (1-5).

Erişkinlerde KY etyolojisinden % 60-70 oranında iskemik kalp hastalığına bağı sistolik disfonksiyon sorumlu iken çocuklarda KY'den daha çok konjenital kardiyak defektler sorumludur. Konjenital kalp hastalıkları (KKH) doğumda var olan yapısal veya fonksiyonel kalp hastalıklarıdır. Çoğı zaman hafif semptom gösteren küçük ventriküler septal defekt (VSD) ve atriyal septal defekt (ASD) gibi lezyonların gözden kaçma ihtimali vardır. Soldan sağı şant oluşumuna neden olan lezyonlar; ASD, VSD, patent duktus arteriozus (PDA) ve atriyoventriküler septal defektler (AVSD) şeklinde sıralanabilir (1-5).

Soldan sağı şantlı konjenital kalp hastalıklarına (KKH) bağı KY gelişen hastalarda, asıl tedavi soldan sağı şanta neden olan defektin cerrahi veya girişimsel yöntemlerle onarılmasıdır. Erken süt çocukluğı döneminde cerrahi yada girişimsel tedavilerin elektif şartlarda planlanması veya geciktirilebilmesi için medikal tedaviler kullanılabilir. Bu nedenlerle çocuklarda KY tanı ve tedavi takibinde bazı belirteçler

kullanılmalıdır. Çocuklarda KY'nin klinik olarak değerlendirilmesinde değişik puanlamalar kullanılmakla birlikte bugün yaygın olarak kabul görmüş bir puanlama sistemi olarak Ross sınıflaması süt çocuklarında ve erken çocukluk döneminde hastaların klinik bulguları esas alınarak KY'ni derecelendirmek için geliştirilmiştir. Bununla birlikte değerlendirmenin uygulayan kişiye göre değişebilmesi testleri objektif veri olmaktan uzaklaştırmaktadır. Klinik değerlendirmeler dışında nörohormonal bir belirteç olan natriüretik peptit düzeyinin de KY'nin ağırlığı hakkında sağlıklı niceliksel bilgiler verdiği bilinmektedir (1, 2).

Brain natriüretik peptit (BNP) 32 amino asit içeren bir polipeptittir. BNP'yi kodlayan gen 1. kromozomun kısa kolunun distal kısmındadır. BNP'yi 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. Uyarı ile genin hızlı bir şekilde aktifleşmesi sonucunda sentezlenir ve salgılanır. Hazır sentezlenmiş olarak bulunmaz. Kalpte öncü pro-BNP olarak ani salınımlar şeklinde üretilir. Salgılanan pro-BNP membran bağımlı serin proteaz etkisiyle aktif hormon olan BNP (32 aminoasit) ve inaktif bir metabolit olan N-terminal pro-brain natriüretik peptite (NT-proBNP) (76 aminoasit) parçalanır. NT-proBNP'nin kararlı bir serum düzeyine sahip olması, gece ve gündüz varyasyon göstermemesi, yarı ömrünün daha uzun olması, serum alındığı andaki şartlardan (pozisyon, egzersiz gibi) daha az etkilenmesi NT-proBNP'yi, BNP düzeyi ölçümünden üstün kılmaktadır. Ancak NT-proBNP daha çok renal yolla atıldığından böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda kullanımı kısıtlıdır (6-8). Natriüretik peptidlerin, kalp yetersizliği tanı, prognoz ve risk değerlendirilmesinde önemli bilgiler sağladığı, aynı zamanda KY tedavisinin kılavuzluğunda bir rolünün

olabileceği gösterilmiştir. Ancak, natriüretik peptidlerin kullanımında, böbrek disfonksiyonu, obezite, yaş, düşük özgülük gibi birtakım sınırlılıkların bulunduğu da bilinmektedir. Bu nedenle KY tanı ve prognozunu belirlemede yeni biyobelirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır (96).

Galektin-3, 30-35 kDa molekül ağırlığında orta boyutlu, prolin ve glisinden zengin özel bir amino terminal bölgesi içeren lektindir (55). Galektin-3 b-galaktozidaz bağlayıcı lektin ailesinin bir üyesidir. N-terminal bölgesindeki kısa aminoasit segmentlerinden oluşan ardışık tekrar bölgeleri sayesinde C-terminal karbonhidrat tanıma bölgesi ile bağlantı kurabilen tek galektindir (56).

Galektin-3'ün en önemli etkisi fibrozisteki rolüdür. Makrofaj türevi galectin-3 kardiyak fibroblast proliferasyonuna ve kollagen birikimine neden olarak interstisyel fibrozise ve transforming büyüme faktörü-beta (TGF-beta) aktivasyonu ile sol ventrikül disfonksiyonuna neden olur (64). Bu durum KY hastalarında serum galektin-3 seviyesinin, kardiyak hücre dışı matriks döngüsünün serum belirteçleri ile yüksek derecede ilişkili olduğunu göstermektedir. Kanda yükselmiş galektin-3 düzeylerinin akut dekompanse KY tanısı konmuş hastalarda yüksek ölüm riski ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Galektin-3 kronik KY olan hastalarda prognoz ile ilişkilidir. Yapılan çalışmalarda yüksek galektin-3 seviyeleri, yüksek dolum basınçları ve diyastolik anormalliklerle de ilişkili bulunmuştur (75).

Erişkin yaş grubunda kronik KY'yi olan hastalarda yapılan çalışmalarda galektin-3 düzeyi ile KY arasında pozitif korelasyon bulunmuştur (9). Çocuklarda ise bu konudaki veriler son derece kısıtlıdır.

Biz çalışmamızda soldan sağa şanlı KKH'na bağlı KY tanısı; klinik değerlendirme, Ross puanlaması ve ekokardiyografik inceleme ile konulmuş, 1 ay-24

ay arası çocuk hastalarda ilk geliş ve 1 aylık medikal veya cerrahi tedavinin ardından Ross skoru, NT-proBNP ve galektin-3 düzeylerini belirleyerek, galektin-3'ün, KY tanı ve tedavi takibinde bir belirteç olarak olarak kullanılabilirliğini araştırmayı amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. KALP YETERSİZLİĞİ

2.1.1 Kalp Yetersizliği Tanımı

Kalbin, dokuların metabolik gereksinimlerini karşılayacak miktarda kanı kardiyak rezervleri kullanmadan periferik pompalayamaması ve oksijenizasyonu sağlayamaması ile karakterize klinik bir durumdur. Acil tedavi edilmesi gereken ve birçok hastalığın seyri sırasında da ortaya çıkabilen bir tablodur. KY, sadece ventriküllerin mekanik disfonksiyonu ile değil aynı zamanda nöroendokrin değişiklikler, kompleks moleküller ve inflamatuvar değişiklikler sonucu oluşan klinik bir sendromdur (10-11).

2.1.2 Kalp Yetersizliğinin Etiyolojisi

Erişkinlerde KY ana nedeni koroner kalp hastalıkları iken çocukluk yaş grubunda kalp yetersizliğinden daha çok konjenital kardiyak defektler sorumludur (12). Gelişmiş ülkelerde akut romatizmal ateş görülme sıklığındaki azalmaya bağlı olarak kalp yetersizliğinin en sık nedenini konjenital kardiyak anormallikler oluşturmaya başlamıştır. Webster G. ve ark'nın yaptıkları çalışmada kalp yetersizliğinin etiyolojisinde, doğumsal kalp hastalıkları infantlarda % 82, 19 yaş altında % 61, erişkinlerde ise % 1'in altında görülmüştür (13).

KY'nin başlangıç yaşı da etiyoloji hakkında fikir verebilir.

Yaş gruplarına göre kalp yetersizliği nedenleri

Fetal dönem

- 1.Disritmiler: Taşiaritmiler (supraventriküler taşikardi (SVT), atrial flutter, atrial fibrilasyon, bradiaritmiler (atriyoventriküler blok))
- 2.Yapısal anomaliler: Foramen ovalenin erken kapanması, rabdomiyom
- 3.Miyokard hastalıkları: Miyokarditler, glikojen depo hastalığı
- 4.Volüm yüklenmeleri: Sistemik arteriyovenöz malformasyonlar, ikizden ikize transfüzyon, hemolitik hastalıklar

İlk 24 saat

- 1.Miyokardiyal disfonksiyon: Perinatal asfiksi, neonatal sepsis, hipoglisemi, hipokalsemi, geçici miyokardiyal iskemi
- 2.Hematolojik nedenler: Rh uyuşmazlığı, hemolitik anemiler, hiperviskozite sendromu, kanamalara bağlı
- 3.Yapısal anomaliler: Triküspit yetersizliği, pulmoner yetersizlik, sistemik arteriyovenriküler (A-V) fistüller
- 4.Disritmiler: Taşiaritmiler, bradiaritmiler
5. Neonatal miyokardit

İlk hafta

- 1.Yapısal anomaliler: Hipoplastik sol kalp sendromu, kritik aort koarktasyonu, obstrüksiyonlu total pulmoner venöz dönüş anomalisi (TPVDA), kritik pulmoner stenoz, kritik aort stenozu, PDA
2. Disritmiler

3.Renal ve Endokrin nedenler: Böbrek yetersizliği, neonatal hipertroidi, adrenal yetersizlik

İlk iki ay

1.Yapısal anomaliler: Soldan sağa şanlı doğumsal kalp hastalıkları (ventriküler septal defekt (VSD), PDA, trunkus arteriyozus, aortopulmoner pencere, tek ventrikül, AVSD)

2.Pulmoner kaynaklı: Santral kaynaklı hipoventilasyon, üst hava yolu obstrüksiyonu, bronkopulmoner displazi

3.Kalp kası hastalıkları: Kardiyomyopati, miyokardit, depo hastalıkları

4.Renal ve endokrin nedenler

Süt çocukluğu dönemi

1.Volüm yüklenmeleri: Büyük damar seviyesindeki şantlar (PDA; trunkus arteriosus, aortopulmoner pencere), Ventriküler seviyedeki şantlar (VSD, AVSD, tek ventrikül), Atrial seviyedeki şantlar (TPVDA, geniş ASD, tek atrium)

2.Kalp kası hastalıkları

3.Yenidoğandaki nedenler

4.Kalp dışı nedenler: Renal hastalıklar, hipertansiyon, pulmoner nedenler, sepsis

Çocukluk ve adölesan dönemi

1.Opere edilmemiş doğumsal kalp hastalıkları: Eisenmenger sendromu, Ebstein anomalisi vb.

2.Opere edilmiş doğumsal kalp hastalıkları: Geniş sistemik-pulmoner arter şantı, yapay kapak fonksiyon bozukluğu, Fontan ameliyatı sonrası

2.1.3 Kalp Yetersizliğinin Patofizyolojisi

KY' nin daha önceleri sistolik fonksiyon bozukluğu, diyastolik fonksiyon bozukluğu veya hem sistolik hem diyastolik fonksiyon bozukluğu sonucu ortaya çıktığı kabul edilmekteydi. Bu mekanizma iskemik kalp hastalıkları ve primer miyokardiyal hastalıklar için geçerlidir. Ancak kalp ve büyük damarların doğumsal veya akkiz yapısal defektlerinde kalbin kasılma gücü etkilenmemesine rağmen kalp yetersizliği olabilmektedir (10,14).

KY' nin nedenleri ne olursa olsun kalbin sistolik ve diyastolik fonksiyonunun bozulmasının yanı sıra, ortak patofizyolojik cevaba ve klinik tabloya yolaçacak şekilde ardarda gelen ve artan birçok nöroendokrin kaskatın neden olduğu tesbit edilmiştir (15). Başlangıçta hayati organların kanlanması korumaya yönelik olan bu mekanizmalar ilerleyen dönemlerde kısır bir döngüyle KY tablosunu ortaya çıkarmaktadır.

Bunlar:

- 1.Sempatik sinir sistemi
- 2.Renin-anjiotensin-aldosteron sistemi (RAAS)
- 3.Arjinin-vazopressin sistemi

1.Sempatik sinir sistemi

Kalp debisinin yetersiz olduğu durumlarda, beyin ve kalp gibi vital organlara giden kan hacminin korunmaya çalışılması sonucu refleks mekanizmalar ile sempatik sinir sistemi aktivitesi artar. İlk olarak norepinefrin (NE) artışı olur (16). Sempatik aktivite kalbi etkileyerek kalp kontraktilesi ve hızını artırırken, bu arada periferik damarları da etkileyerek sistemik doluşun ve venöz dönüşün artmasına neden olur. Sonuçta

kalp debisi artar. Başlangıçta kompensasyon amaçlı olan bu mekanizma sempatik tonus artışının devamı ile renin salgılanmasını da artırarak RAAS'ı uyaracak, sodyum ve su tutulumunu çoğaltacaktır. Tüm bunların etkisiyle sistemik vasküler dirençte ve kalbin yükünde artış ve buna bağlı olarak kalp debisinde düşme, böbrek perfüzyonunda daha da bozulma, daha fazla su ve sodyum tutulumu, daha çok konjesyon gelişecektir. Böylece giderek kötüleşen bir kısır döngü oluşacaktır. Ayrıca NE, direkt olarak ve RAAS üzerinden indirekt etki ile miyokartta apoptozisi artırmakta ve miyokardiyal hipertrofi ve fibroze neden olmaktadır (15,17).

2.Renin-anjiotensin-aldosteron sistemi

Kalp debisinin düşmesi, renal kan akımının azalmasına ve sempatik uyarı ile jukstaglomerüler aparatustan renin salınımına neden olur. Renin, anjiotensinojeni anjiotensin I'e dönüştürür. Anjiotensin I' de anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) tarafından anjiotensin II'ye çevrilir. Anjiotensin II, iki tip reseptör üzerinden etki eder (14).

Anjiyotensin 1 reseptör (AT1 reseptör): Anjiotensin reseptör sayısını artırır. Arteriyal vazokonstriksiyon yapar. Aldosteron sentezini, antidiüretik hormon salınımını, adrenokortikotropik hormon salınımını, NE salınımını, susuzluğu ve iştahı artırır. Kalpte pozitif inotropik ve kronotropik etki, miyositlerde apoptozis yapar (17).

Anjiyotensin 2 reseptör (AT2 reseptör): Vazodilatasyon yapar ve yeniden yapılanmayı baskılar.

Sonuç olarak RAAS vasküler rezistansda aşırı bir artmaya neden olur. Sempatik sinir sistemini uyararak artmış olan katekolamin düzeylerini daha da artırır. Sodyum ve su tutulumunu artırarak hipervolemiye neden olur. Bu da kalbin iş yükünü daha fazla artırır. Bu nedenle ACE inhibitörleri, AT1 reseptör blokörleri ve aldosteron antagonistleri kalp yetersizliğinin tedavisinde kullanılır (17,18).

3.Arjinin-vazopressin sistemi

Kalp debisinde azalmaya bağlı olarak aktive olan baroreseptörler, hipofiz arka lobundan antidiüretik hormon (ADH) salınımını uyarır. ADH, iki reseptör üzerinden etki eder (17)

V1 reseptörler: Vazokonstriksiyon yapar.

V2 reseptörler: Su emilimini artırır.

2.1.4 Kalp Yetersizliğinde Kompansatuar Mekanizmalar

Kompansatuar mekanizmalar akut kalp yetersizliğinde, kalbin pompa performansını sürdürmede yararlı olabilmelerine rağmen, uzun dönemde kalbin ön yükünde ve ard yükünde artma, taşikardi, miyokardiyal hipertrofi ve dilatasyon, su ve tuz birikimi, miyokard enerji tüketiminde artma, aritmiler ve ani ölümlere neden olabilmektedir (19). Bu mekanizmalar:

1.Frank-Starling mekanizması: KY'ne yanıt olarak gelişen volüm artışı, diyastol sonu hacmi de artırarak kalbin kasılma gücü ve atım hacminde artışa katkı sağlar. Diyastol sonu volüm artışı devam ederse sarkomer uzama miktarı artar. Buna bağlı olarak miyoflamentler birbirinden uzaklaşır. Sonuç olarak kasılma gücü azalır ve KY tablosu ağırlaşır.

2.Ventriküler dilatasyon ve miyokard hipertrofisi: Kalpte volüm artışına bağlı olarak ventrikülde dilatasyon olur. Başlangıçta ventrikül dilatasyonu ve miyokard hipertrofisi atım volümünü artırarak yararlı olurken, ilerleyen dönemlerde oksijen ihtiyacını da artırarak miyokardın kontraktilesini bozmakta ve KY'ni ağırlaştırmaktadır.

3.Nörohormonal mekanizmalar: Kalp hızı ve kontraktilesinde artışa neden olarak KY'nin progresyonunu değiştirirler.

2.1.5 Kalp Yetersizliğinde Klinik Bulgular

Çocuklarda muayene ile KY'nin tanısını koymak zordur. Orta ve ileri KY olan yenidoğan ve süt çocuklarında terleme, öksürük, hırıltı, beslenirken yorulma, büyüme geriliği sık görülen başvuru nedenleridir. KY bulgularını; miyokard performans bozukluğu, pulmoner konjesyon bulguları, sistemik venöz konjesyon bulguları olmak üzere üç kategoride inceleyebiliriz (20).

1.Miyokard performans bozukluğuna bağlı bulgular:

Kardiyomegali: Ventriküllerin dilatasyonu ve/veya hipertrofisine bağlı oluşur. Telografide kardiyotorasik oran (KTO) ile tesbit edilebilir.

Hipotansiyon: Kardiyak debi düşüklüğü nedeniyle hipotansiyon oluşur.

Üçüncü kalp sesi (S3) ve gallop ritmi: Ventriküler kompliyansın azalması ile S3 ve gallop ritmi duyulur.

Sempatik sistemin uyarılması ile terlemede artış, soğuk ve nemli cilt, taşikardi, solukluk, periferik nabızların zayıf alınması, idrar çıkışında azalma, pulsus paradoksus, pulsus alternans ve büyüme geriliği olur.

2.Pulmoner konjesyon bulguları

Takipne: Alveol ve bronşiollerdeki ödem, refleks mekanizmaların uyarılmasıyla takipneye neden olur.

Hışıltılı solunum, raller

Öksürük: Efor ile ve yatar pozisyonda artan kuru öksürük görülebilir

Efor dispnesi: Yenidoğanlarda emmede zayıflık, çabuk yorulma, daha büyük çocuklarda ise efor kapasitesinde azalma

Paroksizmal nokturnal dispne

Siyanoz

3.Sistemik venöz konjesyon bulguları

Hepatomegali: Karaciğerde konjesyonda artma sonucu oluşur. Küçük çocuklarda sistemik venöz konjesyonun en sık bulgusudur. Daha büyük çocuklarda ise jugüleri venöz dolgunluk ve ödem görülebilir

Boyun venlerinde distansiyon: Süt çocuklarının boyunları kısa olduğundan farkedilmesi zordur.

Periferik ödem: Kapiller basıncın artışı ile oluşur.

2.1.6 Kalp Yetersizliğinin Tanısı

Dikkatli bir öykü ve detaylı fizik muayene çoğu zaman KY tanısını koymada yeterlidir. Bununla birlikte laboratuvar testleri ve radyolojik bulgular da KY'nin derecesi hakkında bilgi verir. Hastanın yaşı, kalp hastalığının etyolojisi, etkilenen kalp boşluğu, kardiyak performanstaki bozukluğun gelişme hızına bağlı olarak klinik bulgular değişir. Örneğin erken çocukluk döneminde beslenme güçlüğü, kilo alamama, aşırı terleme, öksürük, sık tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonları, huzursuzluk gibi yakınmalar olurken, süt çocukluğu sonrası ve adolosan dönemde egzersiz intoleransı, kronik yorgunluk, iştahsızlık ve dispne gibi erişkinlere benzer bulgular görülebilir.

2.1.7 Kalp Yetersizliğinin Labaratuar ve Radyolojik bulguları

Labaratuvar testleri: Hastalar değerlendirilirken ilk olarak tam kan sayımı, idrar analizi, serum elektrolitleri ve lipitleri, böbrek, karaciğer ve tiroid fonksiyon testlerine bakılmalıdır. KY'nin başlangıç dönemlerinde kan gazı analizinde respiratuvar alkoloz görülürken, ilerleyen dönemlerde pulmoner komplikasyona bağlı hafif asidoz görülebilir. Konjesyona bağlı dilüsyonel hiponatremi, hipokloremi, azalmış glomerüler filtrasyon hızı (GFR) ve metabolik asidoza bağlı hiperkalemi görülebilse de serum elektrolitleri genellikle normal sınırlardadır (21).

KY'nde erken tanı koyabilecek, tedaviye yanıtı değerlendirebilecek, komplikasyonları önceden tesbit edebilecek belirteçlere ihtiyaç vardır. Bu amaçla natriüretik peptitler kullanılmaktadır. Ancak yeterli değildir ve alternatif belirteçler araştırılmaktadır.

Radyolojik bulgular:

- 1.Telekardiyografi: Telekardiyografide kalp yetersizliğinin en sık bulgusu kardiyomegalidir. Diyastolik kalp yetersizliğinde, restriktif kardiyomiyopatide ve konstriktif perikarditte kalp gölgesi normal olabilir. Kardiyomegali, KTO hesaplanarak ölçülür.
- 2.Elektrokardiyografi(EKG): KY için spesifik bir EKG bulgusu olmamakla birlikte etyolojide rol oynayan bozukluklarla ilgili önemli bilgiler verebilir.
- 3.Ekokardiyografi(EKO): Kalbin anatomisinin, kapak lezyonlarının ve fonksiyonlarının noninvaziv olarak değerlendirilmesini sağlar.

2.1.8 Kalp Yetersizliğinde Evrelendirme

Kalp yetersizliğini evrelendirmede erişkinlerde sık kullanılan, New York Kalp Birliği'nin (NYHA) klasifikasyonu çocuklarda uygun olmadığından kullanılmamaktadır. Bu boşluğu doldurmak için 1992 yılında Ross ve ark. 'Ross puanı' olarak adlandırılan bir evrelendirme geliştirmişlerdir. Ross Puanı 2001 yılında modifiye edilmiştir (23-25).

Tablo 1: 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 2: Kalp yetersizliği ROSS 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

2.1.9.Kalp Yetersizliğinin Tedavisi

KY tedavisi primer bozukluğun ortadan kaldırılması ve semptomatik tedavi olarak iki grupta incelenir. Primer hastalığın tedavisinde doğumsal kalp hastalığı, böbrek yetmezliği, derin anemi, hipertiroidi, yenidoğanlarda hipoglisemi, hipokalsemi gibi altta yatan hastalıkların tedavisi ile KY tablosunun düzelmesi hedeflenir (18).

Semptomatik tedavi ise ilaç tedavileri ve ilaç dışı tedavi olarak ikiye ayrılır.

İlaç dışı tedaviler: Oksijen verilmesi, baş ve göğsün yüksekte tutulması, tuz ve su kısıtlanması, yeterli kalori desteği sayılabilir.

İlaç tedavileri:

Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACE inhibitörleri): ACE inhibitörü ilaçlar (kaptopril, enalapril, lisinopril vb.) çocukluk yaş grubunda en sık kullanılan vazodilatatör ilaçlardır. Arteryel ve venöz vazodilatatör etki, aldesteron salınımının azaltılması ve antiproliferatif etkileri vardır. Bilateral renal arter darlığında kontraendikedir. Öksürük yapabilir (26).

Diüretikler: Diüretikler, pulmoner ve sistemik konjesyonu azaltarak etki ederler. Diğer diüretiklere göre daha potent ve hızlı etkilerinden dolayı genellikle loop diüretikleri tercih edilir. Diüretik kullanımı ile birlikte RAAS aktifleşeceğinden aldesteron antagonistleri veya ACE inhibitörleri ile birlikte kullanılmalıdır (27).

Beta Blokerler: Miyokardın oksijen tüketimini azaltırlar ve antiaritmik etki ile sistolik ve diyastolik fonksiyonları düzeltirler. Mortalitede belirgin azalma sağlamaktadırlar. En sık kullanılan beta bloker ilaçlar metoprolol, karvedilol, bisoprolol ve nebivololdur (21,27).

Aldosteron Reseptör Blokerleri: NYHA evrelendirmeye göre sınıf III-IV KY olan hastalarda ACE inhibitörü ve diüretiklerle beraber kullanıldığında mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir. Fibrozisi, sempatik aktivasyonu, parasempatik inhibisyonu ve baroreseptör disfonksiyonunu engellerler (28).

Anjiyotensin II Reseptör Blokerleri: Mortaliteyi ve morbiditeyi azaltıcı etkisi bulunmaktadır. ACE inhibitörlerini tolere edemeyen hastalarda veya semptomatik hastalarda ACE inhibitörleri ile kombine kullanılmaktadır (27).

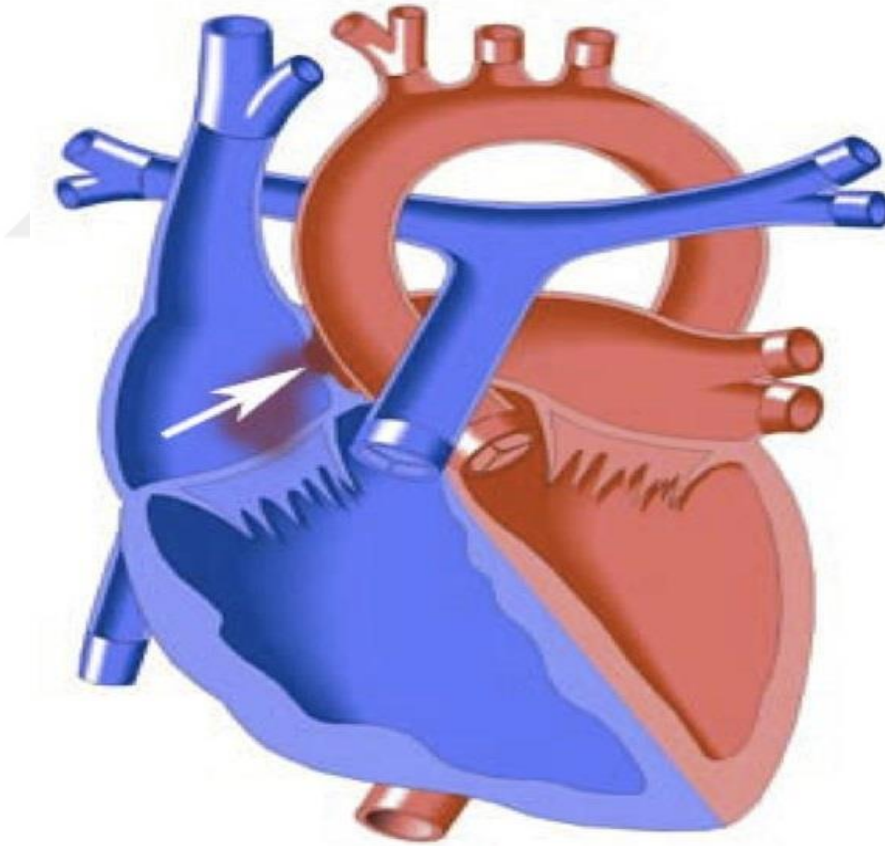
Kardiyak Glikozitler: En sık kullanılan kardiyak glikozit digoksidir. Ventriküler hızı yavaşlatırlar ve mortaliteyi azaltırlar. Bradikardi, ikinci veya üçüncü derece atriyoventriküler (AV) blok, Wolff Parkinson White sendromu, hipertrofik obstrüktif kardiyomiyopati, hipokalemi, hiperkalsemi gibi durumlarda kontraendikedir (29).

Diğer ilaçlar: Arteriyel vazodilatatörler (hidralazin), venodilatatörler (izozosorbit dinitrat), ön yükü azaltır ve ventrikül doluş basıncını düşürürler. Antiaritmik tedavi (amiodaron, vb.) kalp yetersizliğinde aritmi yoksa rutinde önerilmemektedir. Kalsiyum antagonistleri (amlodipin, vb.) sistolik kalp yetersizliğinde kullanılmaz. Mortalite üzerine etkinliği kanıtlanmamıştır. Pozitif inotropik tedavi (dobutamin) uzun süreli kullanımda mortalite artışına neden olduğundan önerilmemektedir. Acil durumlarda kullanılabilir. (21,27).

2.2.KONJESTİF KALP YETERSİZLİĞİNE YOL AÇAN SOLDAN SAĞA ŞANTLI DOĞUMSAL KALP HASTALIKLARI

2.2.1.Atriyal Septal Defekt

Sağ atriyum ile sol atriyum arasında geçişe neden olan septum defektlerine ASD ismi verilir. İnteratriyal septumdaki defektin yerine göre ostium sekundum (sıklığı % 60, fossa ovalis bölgesinde), ostium primum (% 30), sinüs venozus (% 10, septumun üst bölümünde süperiyor vena kavaya komşu), tipleri mevcuttur. Doğumsal kalp hastalıklarının % 5-10'unu oluşturur. Kızlarda daha sık görülür (erkek/kız oranı 1/2). İnsidansı 1/1500 dir (30-32).



Şekil 1: Atriyal septal defekt (ASD)

Fizyopatoloji ve klinik bulgular

ASD'li hastalarda şantın yönü soldan sağa doğru olup şantın yönü ve miktarı, defektin büyüklüğü ve sağ-sol ventrikülün göreceli kompliyansı tarafından belirlenir. Çapı 6 mm'den küçük, Qp/Qs oranı 1.5'un altında, sağ ventrikül yüklenmesi olmayan, interventriküler septum hareketleri normal, pulmoner arter (PA) basıncı 30 mmHg'nın altında olan izole defektler küçük ASD olarak; çapı 7 mm'den büyük, Qp/Qs oranı 1.5'un üstünde, sağ ventrikül yüklenmesi olan izole defektler ise orta-geniş ASD olarak adlandırılırlar. ASD'de sol atriyum (LA) genişlemez, bunun nedeni pulmoner venlerden gelen kanın sol atriyumda kalmadan hemen sağ atriyuma (RA) geçmesidir (33).

ASD'li çocuklar genellikle asemptomatiktirler. Geniş ASD'lilerde kilo alamama, sık akciğer enfeksiyonu, takipne, çabuk yorulma gibi bulgular görülebilir. Pulmoner vasküler hastalık gelişebilse de çocukluk ve adolosan dönemde bu komplikasyonlar nadirdir ancak yaş ilerledikçe gelişir. Sekundum tip ASD'li hastalarda bakteriyel endokardit görülmesi çok nadirdir bu nedenle profilaksi önerilmez (30,31).

Fizik muayene

Hastalar sıklıkla yaşamın 6-8. haftasından itibaren üfürüm duyulması ile fark edilirler. İkinci kalp sesinin sabit olarak ikileşmesi ve pulmoner odakta 2-3/6. derecelerde sistolik ejeksiyon üfürümü çocuklarda ASD'nin karakteristik bulgularıdır. Geniş soldan sağa şant varlığında, göreceli triküspit kapak darlığı nedeniyle sternum sol alt kenarında middiyastolik rulman duyulabilir (33).

Elektrokardiyografik bulgular

Genellikle sinüs ritmi hakimdir. Frontal planda QRS aksı +95 ile +170 derece arasındadır. P dalgası genellikle normaldir, PR mesafesinde uzama ve olguların yarısında sağ atriyal dilatasyona özgü P dalgasında morfolojik değişiklikler görülebilir. PH arttıkça V1'de rsR' paterni kaybolur ve yüksek monofazik R dalgaları ile derin negatif T dalgaları görülür (30,31,33).

Telekardiyografik bulgular

Sol-sağ şanti belirgin olan ASD'lilerde, PA topuzunda belirginleşme ve pulmoner vaskülaritede artma görülebilir. Sağ atriyal ve ventriküler genişleme ile birlikte kardiyomegali olabilir (32).

Ekokardiyografik bulgular

Atriyal septal defektlerde ekokardiyografik inceleme ile defektin yeri, büyüklüğü, fizyopatolojik özellikleri, atriyal situs, AV ve ventriküloarteriyal bağlantılar, sistemik ve pulmoner venöz dönüş, AV kapaklar ve ek kardiyak defektler ayrıntılı olarak değerlendirilmelidir. Büyük çocuklarda, adolosanlarda ve fazla kilolu olanlarda atriyal septum yeterli görüntülenemeyebilir. Bu vakalarda transözefagial ekokardiyografi (TEE) kullanılmalıdır (32,33).

Kalp kateterizasyonu

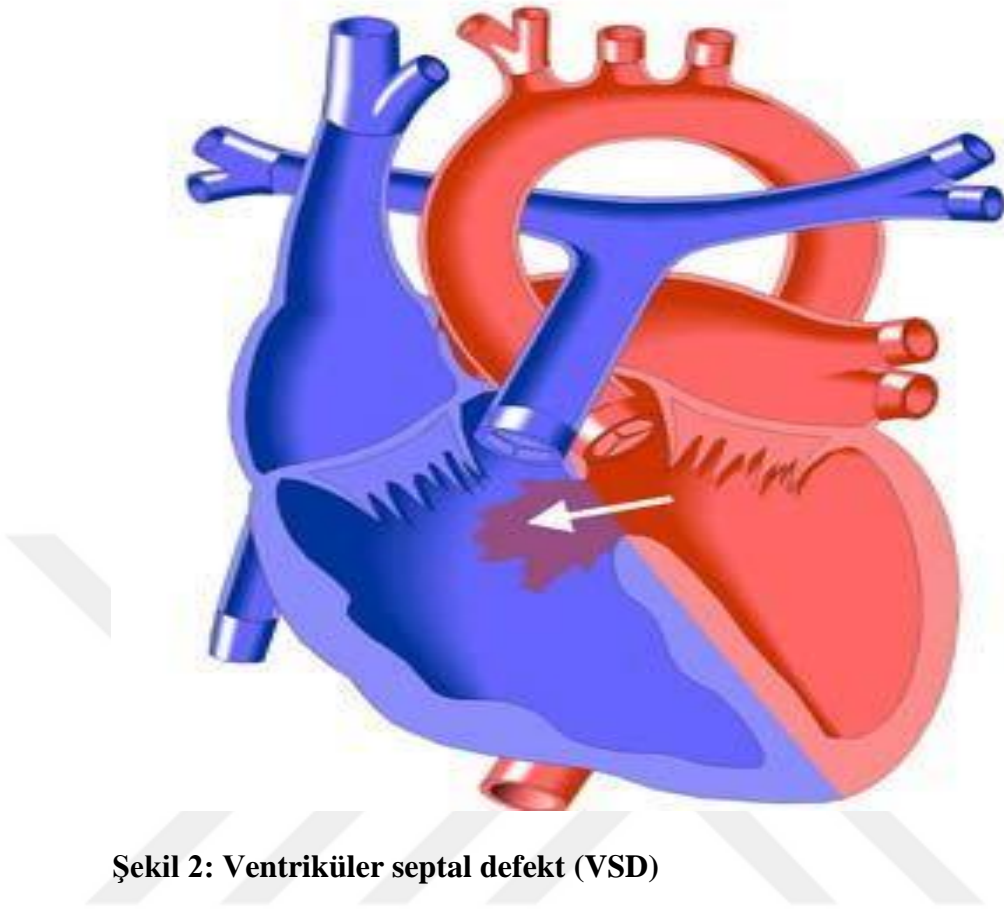
Pulmoner vasküler hastalık şüphesi varsa, pulmoner direnci hesaplamak ve PA basıncını ölçmek için kalp kateterizasyonu yapılmalıdır ancak invaziv olmayan yöntemlerle ASD yeterince gösterilmiş ve ek patoloji şüphesi yoksa kalp kateterizasyonuna gerek yoktur.

Tedavi ve prognoz

Sekundum tip ASD'lerin spontan kapanma oranının % 87 olduğu saptanmıştır. Çocuklarda spontan kapanma için 2-4 yaşına kadar beklenir. Adelosan ve yetişkinlerde ise tanı konur konmaz kapatılır. ASD kapatma işlemi cerrahi veya transkateter yolla yapılabilir (30,33).

2.2.2.Ventriküler Septal Defekt

Ventriküler septal defekt, çocuklarda en sık rastlanan KKH'dır. Tüm doğumsal kalp hastalıklarının yaklaşık % 15-20'sini oluşturur. Büyük bir kısmının erişkin yaşa kadar spontan kapanması nedeniyle erişkindeki sıklığı daha azdır. Belirgin cinsiyet farklılığı bulunmasa da kızlarda biraz daha sıktır. Bu anomalinin bulguları asemptomatik bir çocuktaki üfürümden, ağır konjestif kalp yetersizliğine (KKY) kadar defektin yeri, çapı, eşlik eden diğer anomalilerin varlığına bağılı olarak geniş bir yelpazede olabilir. VSD, anatomik yerleşimine göre perimembranöz, subarteriyel (outlet, infundibular), inlet (A-V kanal tipi) ve musküler tipte olabilir. Hemodinamik olarak ise büyük, orta ve küçük VSD olarak sınıflandırılır (34,35).



Şekil 2: Ventriküler septal defekt (VSD)

Fizyopatoloji ve klinik bulgular

VSD’de şantın yönü soldan sağdır ve şant miktarı, defektin yerinden çok büyüklüğüyle ve pulmoner vasküler rezistans (PVR) düzeyiyle ilgilidir. Şant sistol boyunca ve sağ ventrikül (RV) kontraksiyondayken olduğundan, RV’de önemli bir hacim yüklenmesi olmaz, RV göreceli olarak normal boyutlarda kalır ancak LA ve sol ventrikülde (LV) gelişme görülür. Tedavi edilmeyen VSD’lerde uzun dönemde pulmoner arteriyollerdeki başlangıçta intimal, daha sonra medial müsküler hipertrofi ile PVR artar, pulmoner basınç sistemik basıncı geçince şant tersine döner ve pulmoner vasküler obstrüktif hastalığa (PVOH, Eisenmenger sendromu) neden olur. İlk klinik bulgular pulmoner basıncın fizyolojik olarak düştüğü doğumdan sonraki 1-6. haftalar arasında genel muayenede üfürüm duyulması ile ortaya çıkmaya başlar.

Takipne, taşikardi, aşırı terleme, beslenirken yorulma, kilo alamama, tekrarlayan akciğer enfeksiyonları, pulmoner hipertansiyon (PH) geliştikten sonra siyanoz ve aktivite düzeyinde azalma görülebilir (30,31).

Fizik muayene

Küçük VSD'li infantlarda büyüme ve gelişme normaldir. Geniş VSD'lilerde ise hayatın 2-3. ayından önce büyüme, gelişme geriliği ve KKY bulguları ortaya çıkar. Eisenmenger sendromu gelişen hastalarda siyanoz ve çomak parmak görülebilir.

Elektrokardiyografik bulgular

Küçük VSD'li hastalarda EKG genellikle normaldir. Orta büyüklükteki defektlerde genellikle LV hipertrofi bulguları vardır. Eğer hastada PH gelişmiş ise sağ aks deviyasyonu ve RV hipertrofisi bulguları görülebilir (31).

Telekardiyografik bulgular

Soldan sağa şantın belirgin olduğu olgularda pulmoner vaskülaritede artış, LA dilatasyonu, LV hipertrofisine bağlı kardiyomegali görülebilir. Eisenmenger sendromu gelişirse PA ve hiluslardaki damarlar belirginleşirken, periferik akciğer alanları iskemiktir ve kardiyomegali geriler (31).

Ekokardiyografik bulgular

Ekokardiyografi ile defektin sayısı, boyutu, yerleşim yeri belirlenir, PA basıncı hesaplanabilir, eşlik eden diğer anomaliler saptanabilir.

Kalp kateterizasyonu

Pulmoner arter basıncı, pulmoner vasküler direncin belirlenmesi, şant oranının hesaplanarak ameliyat endikasyonunun saptanması, operasyon için defektin

lokalizasyonunun belirlenmesi, inoperabilite kriterlerinin varlığının araştırılmasında kullanılmaktadır (36).

Tedavi ve prognoz

Membranöz ve müsküler VSD'lerin % 30-40'ı hayatın ilk aylarında kendiliğinden kapanır veya kclr ancak inlet ve outlet defektler kclmez veya kendiliğinden kapanmaz. Geniş VSD'li çocuklarda genellikle doğumdan sonraki 6-8. haftadan sonra KY gelişir. Hastalar ilk 6 ay içerisinde sık takip edilmelidir. Pulmoner arter direnci yüksek olan hastalarda 1-2 yaş içinde cerrahi müdahale yapılmalıdır. Pulmoner arter direnci artmamış olsa bile sol-sağ şantı belirgin olan hastalarada 2-5 yaşlarında cerrahi müdahale planlanmalıdır. VSD'li hastalarda bakteriyel endokardit profilaksisi unutulmamalıdır (27,31,36).

2.2.3.Atriyoventriküler Septal Defekt

Atriyoventriküler kanal defekti ve endokardiyal yastık defekti olarak da adlandırılır. Doğumsal kalp hastalıkları içindeki sıklığı % 3-5'dir. Endokardiyal yastıkıklar ile diğer septum yapılarının (interatriyal, atriyoventriküler, interventriküler) birleşme kusuruna bağlı olarak oluşur. Parsiyel (inkomplet), intermediate ve komplet (rastelli tip A,tip B, tip C) AVSD olarak  tipi bulunmaktadır (37,38).

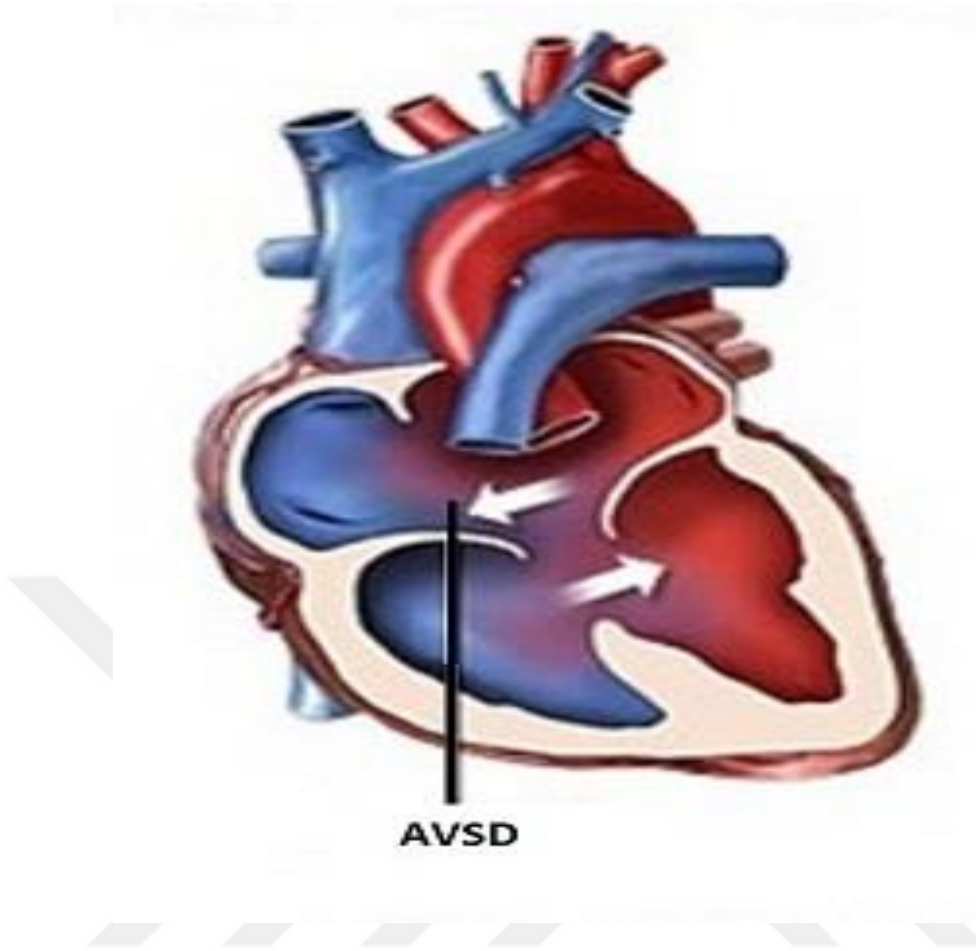
Fizyopatoloji ve klinik bulgular

Parsiyel AVSD'de, atriyoventriküler kapaklarda ve atriyal septumun alt kısmında defekt vardır. Ventriküller arasında geçiş yoktur. AV kapakların aşağı

doğru yer değiştirmesi nedeniyle aort kapağı ile AV kapaklar birbirinden uzaklaşır ve karakteristik kuğu boynu deformitesi oluşur. Parsiyel AVSD'deki hemodinamik bozukluklar sekundum ASD'lerle benzer özellik gösterir. Pulmoner kan akımının artması ile RA ve RV genişler. Parsiyel AVSD'li hastalar çocukluk çağı boyunca genellikle asemptomatiktirler. Genel muayenede üfürüm tesbit edilmesi ile tanıya gidilir. Sekundum ASD'den farkı gelişme geriliğine yol açmasıdır (37,38).

Intermediate AVSD'de hem ASD, hem VSD vardır. Her iki AV kapağın anusları ve orifisleri aynıdır. Valvüleri ayıran ince fibröz bir yapı mevcuttur.

Komplet AVSD'li hastaların % 40'ı Down sendromludur. Down sendromlu hastaların % 40'ında doğumsal kalp defekti bulunur ve bu defektlerin yarısı AVSD'dir. Komplet AVSD'yi ise ostium primum ASD, interventriküler septumdaki inlet VSD, mitral kapak anteriorunda ve triküspit septal yaprakıktaki kleft oluşturur. Komplet AVSD'de ki hemodinamik değişiklikler ASD ve VSD'de görülenin toplamıdır. KY bulguları çoğunlukla bir yaşından önce ortaya çıkar (30,31,38).



Şekil 3: Atriyoventriküler defekt (AVSD)

Fizik muayene

AVSD' li çocukların genellikle kilo alımı geridir, taşikardi, hepatomegali ve takipne gibi KY bulguları görülebilir. Sternum sol alt kenarında 3-4/6. dereceden holosistolik üfürüm duyulabilir. Mitral yetersizlik (MY) belirginleşirse sistolik üfürüm en iyi apekte duyulur (30,31,38).

Elektrokardiyografik bulgular

AVSD'li hastaların çoğunda sinüs ritmi hakimdir. PR uzaması görülebilir. QRS aksında sola kayma (-40 ile-150 derece) karakteristiktir. Hastaların tümünde sağ dal bloğu ve RV hipertrofisi bulunur (31).

Telekardiyografik bulgular

Parsiyel AVSD'de, sekundum ASD'de görülen telekardiyografi bulguları görülür. Komplet AVSD'de ise dört kalp odacığının da kapsayan kardiyomegali vardır (31)

Ekokardiyografik bulgular

Ekokardiyografi ile AVSD'deki defektlerin tümü, ameliyat için önemli olan ASD ve VSD'nin boyutu, AV kapak anomalisi, RV ve LV'nin boyutları, LV içindeki papiller kasların yapısı tesbit edilebilir (30).

Kalp kateterizasyonu

Ek kardiyak patoloji ve PVOH düşünüldüğünde kalp kateterizasyonu yapmak gerekebilir (30,31,38).

Tedavi ve prognoz

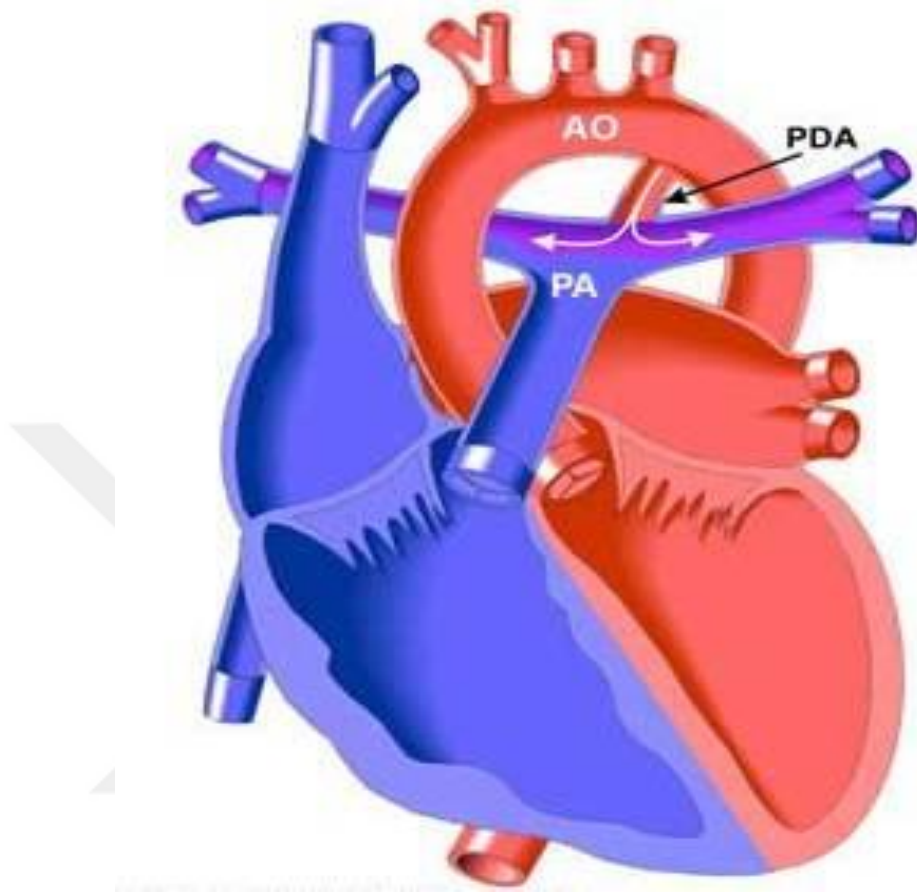
Parsiyel AVSD'li hastalarda defekt kendiliğinden kapanmaz. Asemptomatik hastalarda 2-4 yaşlarında cerrahi düzeltme ameliyatı yapılmalıdır. Semptomatik olanlarda ise cerrahi en kısa sürede yapılmalıdır.

Komplet AVSD'li hastalar doğumdan sonraki ilk 1-2 ayda KY tanısı alırlar. Hastaların yarısı ilk 6 ayda, % 80'i ilk yıl içinde kaybedilir. Ölüm nedeni sıklıkla kalp yetersizliği veya akciğer enfeksiyonudur. Hastaların çoğunda tıbbi tedaviye yanıt vermeyen KY görüldüğünden, tanı konduğunda cerrahi olarak tedavi edilmelidir (38).

2.2.4. Patent Duktus Arteriyozus

Patent duktus arteriyozus, PA ile inen aorta arasındaki normal fetal yapının devam etmesidir. Sıklıkla sol subklaviyen arter çıkışının yaklaşık 5-10 mm

distalindedir. Sıklığı term canlı doğumda 1/2000, tüm KKH içerisindeki görülme sıklığı ise %5-10 arasındadır. Kızlarda daha siktir (39).



AO: Arkus aorta PA: Pulmoner arter

Şekil 4: Patent duktus arteriyozus (PDA)

Fizyopatoloji ve klinik bulgular

Duktusun fonksiyonel kapanması doğumdan sonraki ilk 12 saat içinde, anatomik kapanması ise 2-3. haftada gerçekleşir. Üç aydan sonra kapanmamış duktuslar anormal olarak kabul edilir. Aorttaki kan duktus yolu ile RV'den PA'ya gelen sistemik venöz kan ile karışarak akciğerlere, oradan da pulmoner venler ile LA, LV ve aortaya geri gelir. Sonuçta LA ve LV'de volüm yüklenmesi olur.

Hemodinamik özellikleri VSD'ninkine benzer. Küçük duktusu olan hastalar genellikle asemptomatiktir. Geniş PDA'sı olan hastalarda egzersiz dispnesi, tekrarlayan alt solunum yolu hastalıkları, huzursuzluk, kilo alamama ve KKY görülür (30,31,40).

Fizik muayene

PDA'nın tipik bulgusu genellikle en iyi sol klavikula altı ve sternumun sol kenarında duyulan devamlı bir üfürümdür. Büyük şanlı hastalarda apikal diyastolik rulman, geniş nabız basıncı ile birlikte sıçrayıcı periferik nabız (sistolik basıncın artıp diyastolik basıncın azalması nedeniyle) ve KKY bulguları tesbit edilebilir. Eğer pulmoner direnç sistemik direnci geçerse sağ-sol şanta bağlı olarak sadece vücudun alt yarısında siyanoza neden olur (diferasiyel siyanoz) (30,31).

Elektrokardiyografik bulgular

Küçük ve orta genişliklerdeki PDA'larda EKG genellikle normaldir. Geniş PDA'lılarda ise biventriküler hipertrofi, sol atriyal genişleme görülebilir (40).

Telekardiyografik bulgular

Küçük şanlı PDA'larda telekardiyografi normal iken, orta ve geniş PDA'larda LA ve LV genişlemesi nedeniyle kardiyomegali görülebilir. Eğer PH gelişirse kalp boyutu küçülür ve PA topuzu ve hiler bölgedeki damarlar belirginleşir (40).

Ekokardiyografik bulgular

Ekokardiyografi ile PDA görüntülenir, LA ve LV boyutları ile dolaylı olarak sol-sağ şantın miktarı belirlenebilir. Ayrıca ek intrakardiyak anomaliler tesbit edilebilir (32,37).

Kalp kateterizasyonu

PDA'nın kesin tanısı EKO ile konur. Ancak kesin tanı konulamayan atipik vakalarda, PVOH gelişenlerde ve PVR'yi hesaplamak için kullanılabilir (37).

Tedavi ve prognoz

Prematürlerde PDA kendiliğinden veya medikal tedavi (indometazin, ibuprofen, parasetamol, vb.) ile kapanabilir. Miadında doğan PDA'lı bebeklerde ise bu tedaviler etkili değildir ve prematürlerin aksine, miad bebeklerde ve çocuklarda PDA kendiliğinden kapanmaz. Gerekli durumlarda infektif endokardit gelişme riskinden dolayı profilaksi uygulanmalıdır. Hemodinamik etki oluşturacak kadar geniş duktuslar, yaşa bakılmaksızın girişimsel tekniklerle veya cerrahi yolla kapatılmalıdır (30,31,40).

2.3.NATRIÜRETİK PEPTİTLER

Kalbin endokrin bir organ olduğu kabul edildikten sonra yapılan çalışmalarda atrium kaynaklı atriyal natriüretik peptit (ANP), ilk olarak domuz beyin dokusundan izole edilen BNP ve beyinde sentezlenen C-tip natriüretik peptit (CNP) olarak adlandırılan peptitlerin varlığı bulunmuştur. BNP ilk olarak domuz beyin dokusunda tesbit edilmiş olduğundan bu adı alsa da, esas olarak kalp kaynaklıdır ve miyokarda yüksek konsantrasyonlarda bulunur. Natriüretik peptitler memelilerde gösterilmiş üç ana peptit dışında bir yılan türünden izole edilen dendroaspis natriüretik peptit (DNP) ve renal dokuda tesbit edilen ürodilantin olmak üzere beş grup altında incelenir (41).

2.3.1.Natriüretik Peptitlerin Tipleri

a) Atriyal natriüretik peptit

ANP, atriyuma ait kas hücrelerinde sentez edilerek plazmaya salınan natriüretik, diüretik ve vazoaaktif özellikleri olan bir peptit hormondur (42). Geni

1.kromozom üzerinde lokalizedir. En yoğun olarak sağ atriyumda, subperikardiyal yüzeyde ve atriyal apendikte bulunur (43). 126 aminoasitli bir prohormon olarak salınır. Daha sonra C-terminal ve N-terminal parçalara ayrılır. Fizyolojik olarak aktif formu 28 aminoasitten oluşan C-terminal-ANP'dir. Atriyum duvar gerilmesi ANP salınımı için en önemli uyarandır. ANP hücre içi granüllerde depolanır ve uyarılmasıyla hızla dolaşıma verilir (44).

b) Beyin natriüretik peptit

Geni 1. kromozomda yer alır. 108 aminoasit içeren proBNP'nin yıkımı ile 32 aminoasit içeren aktif BNP ve 76 aminoasit içeren NT-proBNP oluşur. Her iki peptit de dolaşımda bulunabilir. BNP, hazır sentezlenmiş olarak bulunmaz, uyarın ile gen ekspresyonunun hızlı bir şekilde gerçekleşmesi sonucunda sentezlenir ve salgılanır. Bu nedenle akut değişikliklerde BNP'deki artış, ANP'deki artıştan daha değerlidir. BNP'yi kodlayan gen esas olarak kalp dokusunda olsa da hemen hemen tüm dokularda bulunduğu gösterilmiştir. Volüm yüklenmesi ve ventrikül duvar gerilimi artışı BNP salınımı için esas uyarandır (45,46).

c) C tip natriüretik peptit

Santral sinir sistemi (SSS), hipofiz anterior lobu, böbrekler ve vasküler dokularda sentezlenen, aynı prekürsörden ayrılan 22 ve 53 aminoasit içeren iki ayrı peptittir. ANP ve BNP hormon özelliği gösterirken, CNP parakrin bir natriüretik peptittir. CNP'nin lokal vazodilatatör etki, SSS'de nörotransmitter benzeri etki, damar dokusu üzerinde antiproliferatif, ve vazorelaksan etkileri mevcuttur. Ancak KY olan hastalarda yükselmediği saptanmıştır (47).

d) Dendroaspis natriüretik peptit

Bir yılan türü olan yeşil mamba (*Dendroaspis angusticeps*) yılanının venomundan izole edilmiştir. 38 aminoasitten oluşur. Vazodilatör etkinliği olup KY hastalarında yükseldiği saptanmıştır (26).

e) Ürodilantin

Vazodilatör etkileri vardır. Renal hücreler tarafından üretilir. İdrarda tesbit edilir ancak plazmada bulunmaz (26).

2.3.2.Natriüretik Peptitlerin Fizyolojik Etkileri

Natriüretik peptitler proksimal tübüldeki anjiotensin-II aracılığı ile olan su ve sodyum reabsorpsiyonunu engellerler, toplayıcı kanalda vazopressinin etkisini bloke ederler, afferent arteriyolarda dilatasyon ve efferent arteriyollarda vazokontrüksiyon yaparlar, vasküler düz kasta relaksasyon yaparak arteriyel ve venöz dilatasyona neden olur, sempatik sinir sistemi, RAAS, endotelin ve ADH'ı inhibe ederler. Sonuç olarak GFR' yi artırır, natriürez, diürez oluşturur, art ve ön yükü azalırlar. Ayrıca kalp ve damar hücreleri için antiproliferatif ve antifibrotiktirler (48).

2.3.3.Natriüretik Peptitlerin Reseptörleri Ve Eliminasyonu

Natriüretik peptitler etkilerini natriüretik peptit reseptör A (NPR-A), natriüretik peptit reseptör-B (NPR-B), natriüretik peptit reseptör C (NPR-C) denilen üç reseptör üzerinden gösterirler. Bu reseptörlerin böbrek, kalp, düz kas, adrenal bez ve SSS'de bulunduğu gösterilmiştir. BNP ve ANP, NPR-A'ya bağlanırken CNP, NPR-B'ye bağlanarak etki gösterir. NPR-C'nin natriüretik peptit yıkımında rol aldığı, plazma konsantrasyonlarının düzenlenmesi ve dolaşımdan temizlenmesinde etkili olduğu

böylece natriüretik peptitlerin plazma konsantrasyonlarında büyük dalgalanmaların oluşumunu engelleyen hormonal tampon sistemi olarak görev yaptığı düşünülmektedir. Natriüretik peptitleri temizleyen bir başka mekanizmada enzimatik yol olan nötral endopeptidazlardır (NEP). NEP endotel hücreleri, kardiyak miyositler, düz kas hücreleri, böbrek epitel hücreleri, fibroblastlar, adrenal bezler, sindirim sistemi, akciğer ve beyinde bulunur (49). BNP'nin yıkılmasında esas metabolik yol NEP aracılı enzimatik yoldur. BNP'nin NEP affinitesi CNP ve ANP'ye göre daha azdır. Bu nedenle BNP'nin yarı ömrü daha uzundur. Büyük bir molekül olan NT-proBNP'nin eliminasyonunda böbrekler etkili olup hücrel reseptörler ve NEP rol almamaktadır. Bu sebeple NT-proBNP'nin kandan temizlenmesi, BNP'den daha uzundur (50).

2.3.4.BNP ve NT-proBNP

Brain natriüretik peptit'in esas salınım yeri ventrikül miyokardı olup, KY'de artan duvar gerilimi ve strese yanıt olarak salınmaktadır. Atriyum miyositindeki BNP düzeyi ventrikül miyositinkinden daha fazladır ancak ventriküler doku daha fazla olduğundan ventriküllerden salınan miktar toplamda daha fazla olmaktadır. BNP diğer natriüretik peptitler gibi egzersiz ve pozisyondan etkilenmez, stabildir, ölçümü kolaydır ve geniş bir dağılım aralığı yoktur. KY' nin teşhisinde, tedavi stratejisinin belirlenmesinde, tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde, mortalite ve morbiditeyi belirlemede, akut koroner sendromlarda yüksek riskli hasta grubunun belirlenmesinde, miyokard enfarktüsü sonrası dönemde, prognostik belirteç olarak BNP iyi bir göstergedir. NT-proBNP de BNP gibi ventriküler volüm ve basınç yüklenmesinin, ventrikülün iskemik hasarlanmasının kuvvetli bir göstergesidir. NT-proBNP, BNP'ye oranla daha yüksek stabilite ve daha uzun yarılanma ömrüne

sahiptir, gece ve gündüz varyasyon göstermez, serum alındığı andaki şartlardan (pozisyon, egzersiz gibi) daha az etkilenir. Oda ısısında EDTA'lı kanda BNP 24 saat, NT-proBNP ise 72 saat stabil kalır. Dondurulma ve erimeyle bozulmazlar. NT-proBNP, kardiyak fonksiyonların değerlendirilmesinde, azalmış ejeksiyon fraksiyonunda, yüksek LV diyastol sonu basıncı, yüksek LV diyastol sonu volümü olanlarda artmaktadır (35,51,52).

2.4.GALEKTİN

2.4.1.Galektin Yapısı

Galektinler, ortak paylaşılan amino asit dizileri ve oligosakkarit zinciri içeren, beta-galaktozidaz olarak bilinen karbonhidrat sınıfıyla bağlantı kuran hayvansal lektinlerdir. On beş farklı galektin tanımlanmıştır ve keşfedilme sırasına göre (galektin-1, galektin-15) olarak sınıflandırılmıştır (53). Tüm galektinler, karbonhidrat bağlanmasından sorumlu 130 aminoasitlik karbonhidrat tanıma bölgeleri içerir. Galektinler karbonhidrat bağlama özelliklerine göre bivalent veya multivalenttir. İki karbonhidrat bağlama bölgesine sahip olanlar bivalenttir. Galektin-3 karbonhidrat bağlama özelliğine göre multivalenttir. Galektinler beta-galaktozidaz bağlayıcı lektinlerin bir üyesidir ve inflamasyon, kanserler ve immünolojik cevapta önemli rollere sahiptir (54).

2.4.2.Galektin-3

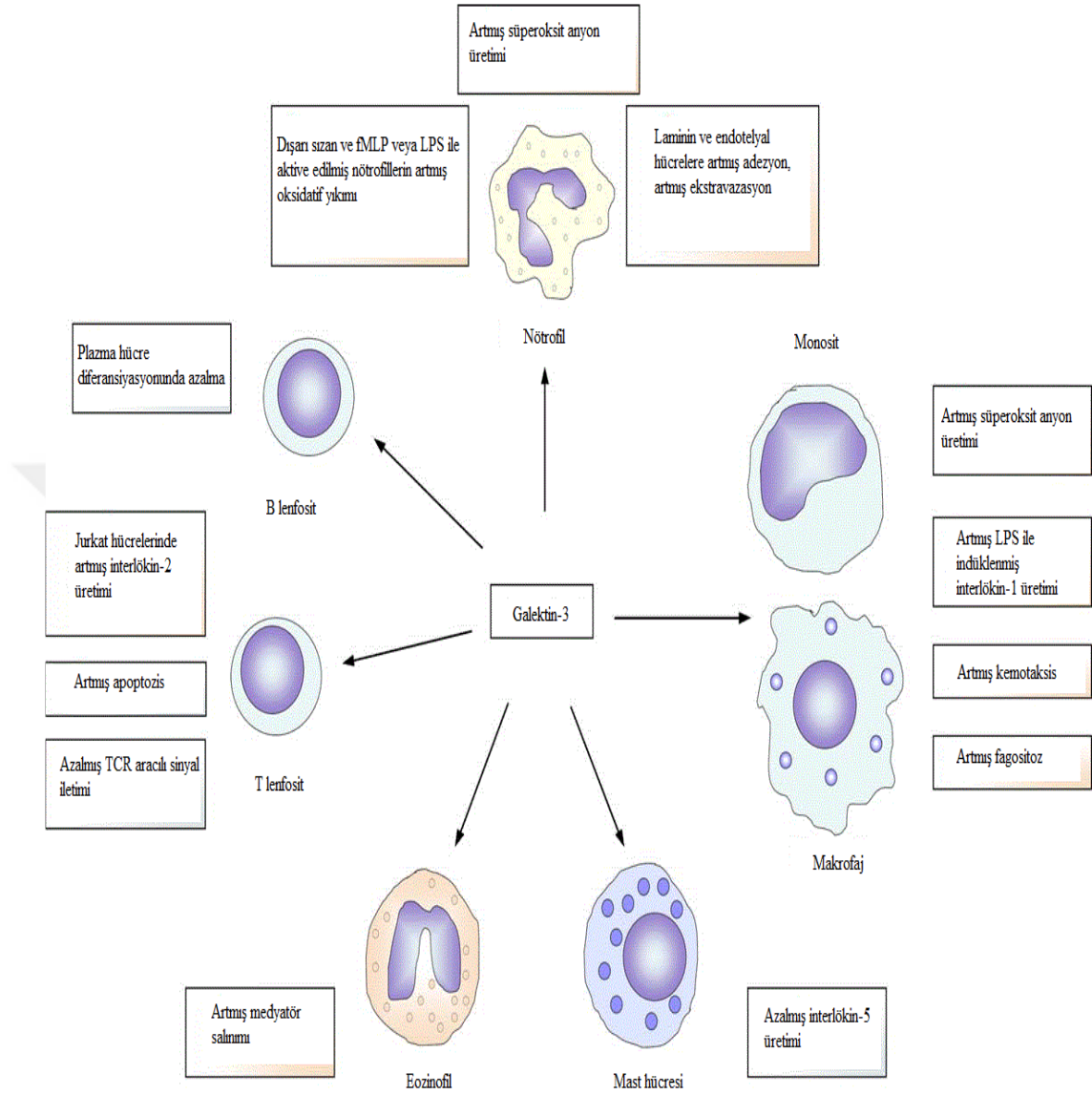
Galektinler içinde en yaygın çalışan Galektin-3'tür. Galektin-3, 30-35 kDa molekül ağırlığında orta boyutlu, prolin ve glisinden zengin özel bir amino terminal bölgesi içeren lektindir (55). Galektin-3, b-galaktozidaz bağlayıcı lektin ailesinin bir üyesidir. N-terminal bölgesindeki kısa aminoasit segmentlerinden oluşan ardışık

tekrar bölgeleri sayesinde C-terminal karbonhidrat tanıma bölgesi ile bağlantı kurabilen tek galektindir (56).

Galektin-3 nükleus, hücre yüzeyi, extraselüler çevrede ve esas olarak sitoplazmada bulunmaktadır. Endoplazmik retikulum-golgi ağı üzerinden ilerleyen ve henüz aydınlatılmamış bir mekanizma tarafından hücreler tarafından salgılanmaktadır. Galektin-3 salgılanması ilk trimesterde cilt, sindirim ve solunum sistemi epitel tabakaları, böbrek tübülleri, üreter, miyokard hücreleri, kondrositler ve karaciğer gibi dokularda lokalizedir (57). Erişkinlerde ise yaygın olarak birçok dokudan sekrete edilmektedir. Pleiotropik biyolojik fonksiyonu sayesinde birçok fizyolojik ve patolojik süreçte rol alır.

2.4.3 Galektin-3 fonksiyonları ve fizyolojik etkileri

Galektin-3 intraselüler glikoproteinler, hücre yüzeyi molekülleri ve extraselüler matrix proteinleri ile etkileşim kurar. İnflamasyon, immünolojik cevap, apoptozis, fibrozis ve kanserlerde düzenleyici rollere sahiptir. Galektin-3'ün in vitro şartlarda major non integrin laminin bağlayıcı protein olarak davrandığı bu sayede monosit ve makrofajların adezyonuna yardımcı olduğu ve makrofaj-ekstraselüler matriks etkileşimini sağladığı belirtilmektedir. Galektin-3 ekspresyonu T hücrelerinin büyümesini ve nötrofillerde apoptozu modüle etmektedir. Aynı zamanda T hücrelerinde apoptozu önler (58,59). Ayrıca galektin-3'ün nötrofil aktivasyonunun düzenlenmesi, nötrofil degranülasyonunda görev aldığı belirlenmiştir (58).



Şekil 5: Galektin-3 etkileri

Galektin-3'ün immün sistem hücrelerine olan etkileri (fMLP: N-formil-metiyonil-lösil fenilalanin, LPS: Lipopolisakkarid, TCR: T hücre reseptörü (99))

Galektin-3 immün hücre proliferasyonu ve apoptoziste de rol alır. Bu rolünü iki yönlü olarak yapar. Yapılan çalışmalarda galectin-3'ün hücreleri apoptozdan

koruduğu ve hücrelerde apoptoza da neden olduğu gösterilmiştir (60). Galektin-3 anti apoptotik etkilerini supresör bcl-2 proteini üzerinden yaptığı tesbit edilmiştir. Bu şekilde T hücreli lösemi, meme kanseri, tiroid kanseri gibi birçok kanser hüresinde apoptozisi inhibe etmektedir (61). Galektin-3 sitokrom-c serbestleşmesi ve caspaz-3 aktivasyonu ile de apoptotik etki gösterir (62).

Galectin-3, immün sistem hücrelerine de etki eder. Mast hücreleri, nötrofiller, monositler ve T hücrelerini aktive ederek sitokin üretimine neden olur. Aynı zamanda T hücreleri ve nötrofillerde apoptozisi uyarır (63).

2.4.3.Kalp Yetersizliğinde Galektin-3

Galektin-3'ün en önemli etkisi fibrozisteki rolüdür. Makrofaj türevi galectin-3 kardiyak fibroblast proliferasyonuna ve kollagen birikimine neden olarak interstisyel fibroze ve TGF-beta aktivasyonu ile sol ventrikül disfoksiyonuna neden olur (64). Bu durum KY hastalarında serum galektin-3 seviyesinin, kardiyak hücre dışı matriks döngüsünün serum belirteçleri ile yüksek derecede ilişkili olduğunu göstermektedir. Kanda yükselmiş galektin-3 düzeylerinin akut dekompanse KY tanısı konmuş hastalarda yüksek ölüm riski ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Galektin -3 kronik KY olan hastalarda prognoz ile ilişkilidir. Yapılan çalışmalarda yüksek galektin-3 düzeyleri, yüksek dolum basınçları ve diyastolik anormalliklerle ilişkilidir. Galektin-3 aynı zamanda yüksek RV sistolik basıncı, azalmış RV sistolik fonksiyonları ve ciddi mitral-triküspit yetersizliği ile de ilişkili bulunmuştur. Galektin-3 kalpte yerleşen fibroblastlarla ilişkili aktive makrofajların ürünüdür. Bu makrofajlar miyokardiyal kollajeni arttırmaları ve interstisyel fibrozis yaparlar. Dirk ve arkadaşlarının yaptığı ve yaşları 60 ile 80 arasında değişen 232 hastayı kapsayan çalışmada plazma galektin-3 düzeyinin KY olan hastalarda yeni bir prognostik faktör

olarak kullanılabileceği gösterilmiştir (65). Çocuklarda galektin-3 ile KY arasındaki ilişkiyi gösteren sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Galektin-3'ün, KY tanı ve prognoz tahmininde, mortalite riskinin belirlenmesinde, tedavi yöntemi seçiminde yeni bir marker olarak kullanılabileceği öne sürülmüştür (67). Ancak galektin-3 düzeylerinin KY'nin tanı ve takibinde önemli olmadığını bildiren yayınlarda mevcuttur (74).



3-GEREÇLER VE YÖNTEMLER

Çalışmamız, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında 2015–2016 tarihleri arasında gerçekleştirildi. Çalışma öncesinde İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan 2015/107 protokol kodu ile onay alındı. Çalışma İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından 2015/91 proje kodu ile desteklendi. Çalışmaya alınan tüm hastaların aileleri bilgilendirilerek aydınlatılmış onamları alındı.

3.1 Çalışma grupları

Çalışmamız hasta ve kontrol grubu olmak üzere iki popülasyonda, prospektif kesitsel bir araştırma olarak gerçekleştirildi. Çalışmaya İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi çocuk kardiyoloji polikliniğine başvuran, yapılan muayene ve tetkikler sonucunda sol–sağ şanlı doğumsal kalp hastalığına bağlı KY tanısı alan, yaşları 10 gün ile 24 ay arasında değişen 30 çocuk hasta alındı (grup-1). Grup-1 hastalarına KY tedavisi için digoksin, kaptopril, furosemid başlandı ve hastaların bir bölümü cerrahi tedaviye verildi. Sistemik bir hastalığı bulunmayan 23 sağlıklı çocuk (grup-2) kontrol grubu olarak çalışmaya alındı. Muayene sırasında akut veya kronik herhangi bir sistemik hastalığı (enfeksiyonlar dahil) olan, çalışmaya alınmadan önce kalp hastalığı için veya başka bir hastalık için ilaç kullanan ve yaşı 10 günden küçük yenidoğanlar çalışmaya alınmadı. Sol-sağ şanlı KKH'na bağlı KY tanısı; klinik değerlendirme, ROSS puanlaması ve ekokardiyografik inceleme ile konuldu.

Çalışmaya alınan iki hastada takip sürecinde medikal iyileşme gözlenip antikonjestif tedavi ihtiyacı ortadan kalktığından çalışmadan çıkarıldı. Bir hasta operasyondan hemen sonra ex olduğundan, bir hasta da başka merkezde takip olmak istediğinden çalışma dışı bırakıldı. Üç hasta çalışmaya katılmak istemediğinden çalışmaya alınmadı. 30 hastanın 7'si bu nedenlerle çalışma dışı bırakıldığından çalışma 23 hasta ile tamamlandı.

3.2 Klinik değerlendirme

Çalışmaya alınan çocukların nabız, saturasyon ve vücut ağırlığı ölçümleri pediatri poliklinik hemşiresi tarafından yapıldı. Çalışmaya alınan tüm vakaların sistemik ve kardiyak muayeneleri aynı çocuk uzmanı tarafından yapıldı.

Grup 1; 9 erkek, 14 kız toplam 23 hastadan oluşuyordu. Kontrol grubu (grup 2), yaş ve cinsiyetleri grup 1 ile benzer özellik gösteren, sistemik ve kardiyolojik muayenesi normal olan 13 erkek, 10 kız çocuktan oluşuyordu.

3.3 Laboratuvar inceleme

Tam kan sayımı: Tam kan sayımı için hasta ve kontrol grubundan, EDTA'lı tüpe 2 cc kan alındı. Kan örnekleri aynı gün hastanemiz hematoloji laboratuvarında Sysmex marka XN-1000 model cihaz ile çalışıldı.

NT-proBNP, Galektin-3: Hastalardan tedavi öncesi ve sonrası, kontrol grubundan ise bir kez NT-proBNP ve galectin-3 için 2 adet düz tüpe 3'er cc kan örneği alındı. Alınan kan örnekleri bekletilmeden 4000 devir/dk.'da 5 dakika süreyle santrifüj edilip serum elde edildi. Serum örnekleri daha sonra çalıştırılmak üzere -70 C'de saklandı.

NT-proBNP için serum örnekleri hastanemiz biyokimya laboratuvarında Siemens marka immulite 2000 model cihazla çalışıldı

Galektin-3 için serum örnekleri başka bir merkezde Biomerieux marka minivides model cihazla ELFA (Enzyme-Linked Fluorescent Assay) yöntemi ile çalışıldı.

3.4 Ekokardiyografik değerlendirme

Çalışmaya alınan tüm vakaların ekokardiyografik değerlendirmeleri, pediatrik kardiyoloji uzmanı tarafından Vivid Pro 7 (GE, Vingmed ultrason, Horten, Norway) ekokardiyografi cihazı ile Amerikan Ekokardiyografi Derneği' nin önerilerine göre standart prekordiyal derivasyonlar kullanılarak yapıldı (92).

3.5 İstatistiksel incelemeler

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, oran, minimum, maksimum) yanı sıra nicel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren değişkenlerin iki grup karşılaştırmalarında Student t Test, normal dağılım göstermeyen değişkenlerin iki grup karşılaştırmalarında ise Mann Whitney U testi

kullanıldı. Nitel verilerin karşılaştırılmasında ise Yates' Continuity Correction test (Yates' düzeltmeli Ki-kare) kullanıldı. Değişkenler arası ilişkilerin değerlendirilmesinde de Spearman's Korelasyon Analizi kullanıldı. Normal dağılım gösteren parametrelerin tedavi öncesi ve tedavi sonrası karşılaştırmalarında Paired Sample t test, normal dağılım göstermeyen parametrelerin karşılaştırmalarında ise Wilcoxon Signed Ranks test kullanıldı. Anlamlılık $p<0.01$ ve $p<0.05$ düzeylerinde değerlendirildi.



4. BULGULAR

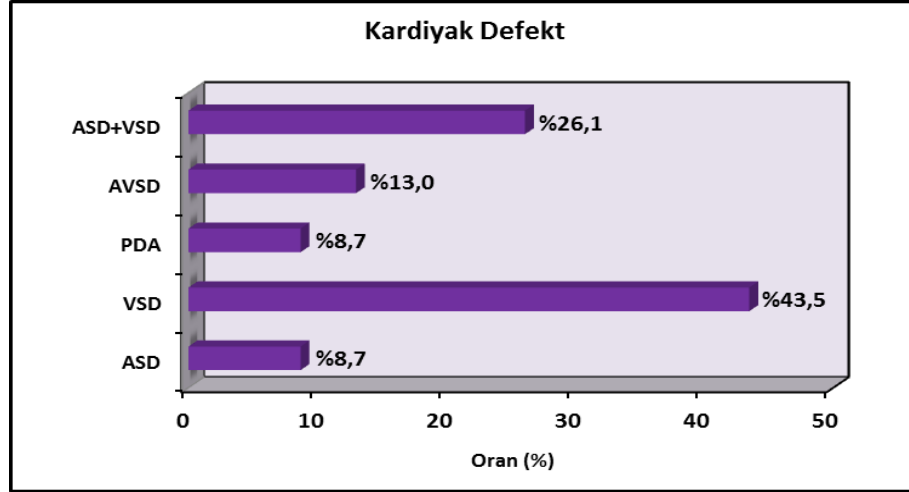
Çalışma 2015-2016 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Çocuk Kardiyoloji polikliniğine başvuran %52,2'si (n=24) kız, %47,8'i (n=22) erkek olmak üzere toplam 46 çocuk ile yapıldı. Çocukların yaşları 1 ile 8 ay arasında değişmekte olup, ortalama 2.72 ± 2.08 ve medyan 2 aydı.

Tablo 3: Tanımlayıcı Özelliklerin Dağılımı

Yaş (ay) (n=46)	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	1-8 (2)
	<i>Ort±Ss</i>	2,72±2,08
Cinsiyet (n=46); n (%)	Kız	24 (52,2)
	Erkek	22 (47,8)
Takip süresi (ay) (n=23)	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	4-12 (4)
	<i>Ort±Ss</i>	7,48±3,87
Kardiyak Defekt(n=23)	ASD	2 (8,7)
	VSD	10 (43,5)
	PDA	2 (8,7)
	AVSD	3 (13,0)
	ASD+VSD	6 (26,1)

Hasta grubun takip süresi 4 ile 12 hafta arasında değişmekte olup, ortalama 7.48 ± 3.87 ve medyan 4 haftaydı.

Kardiyak tanıları incelendiğinde; %8,7'si (n=2) geniş sekundum ASD, %43,5'i (n=10) VSD, %8,7'si (n=2) PDA, %13,0'ü (n=3) AVSD ve %26,1'i (n=6) ASD+VSD idi.



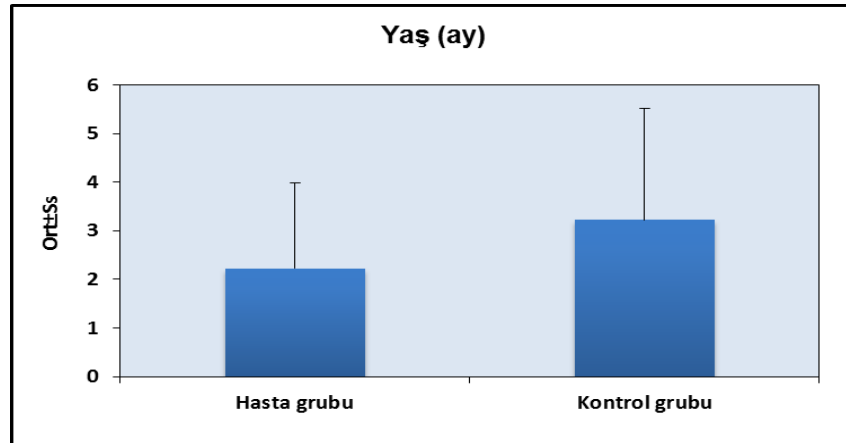
Şekil 6: Hasta grubunu kardiyak defekt tanılarının dağılımı

Tablo 4: Gruplara Göre Yaşların Değerlendirilmesi

		Hasta grubu	Kontrol grubu	P
Yaş (ay)	Min-Mak (Medyan)	1-8 (2)	1-7 (2)	^a 0,178
	Ort±Ss	2,22±1,76	3,22±2,30	

^aMann Whitney U Test

Hasta grubunun yaş ortalaması 2.22±1.76 ay iken, kontrol grubunun ortalama 3.22±2.30 ayı. Gruplara göre çocukların yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0.178; p>0.05).



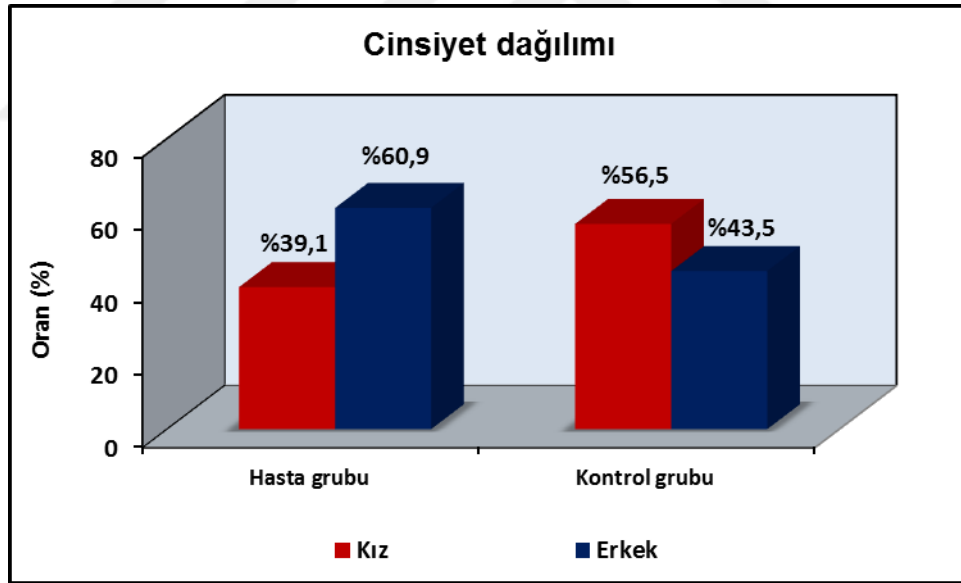
Şekil 7: Gruplara göre yaş dağılımı

Tablo 5: Gruplara Göre Tanımlayıcı Özelliklerin Değerlendirilmesi

		Hasta grubu	Kontrol grubu	P
Cinsiyet; n (%)	Kız	9 (39,1)	14 (56,5)	0,376
	Erkek	13 (60,9)	10 (43,5)	

^cYates's Continuity Correction Test

Hasta grubunun %39,1'i (n=9) kız, %60,9'u (n=14) erkek iken, kontrol grubunun %56,5'i (n=13) kız, %43,5'i (n=10) erkekti. Gruplara göre çocukların cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0.376; p>0.05).



Şekil 8: Gruplara göre cinsiyet dağılımı

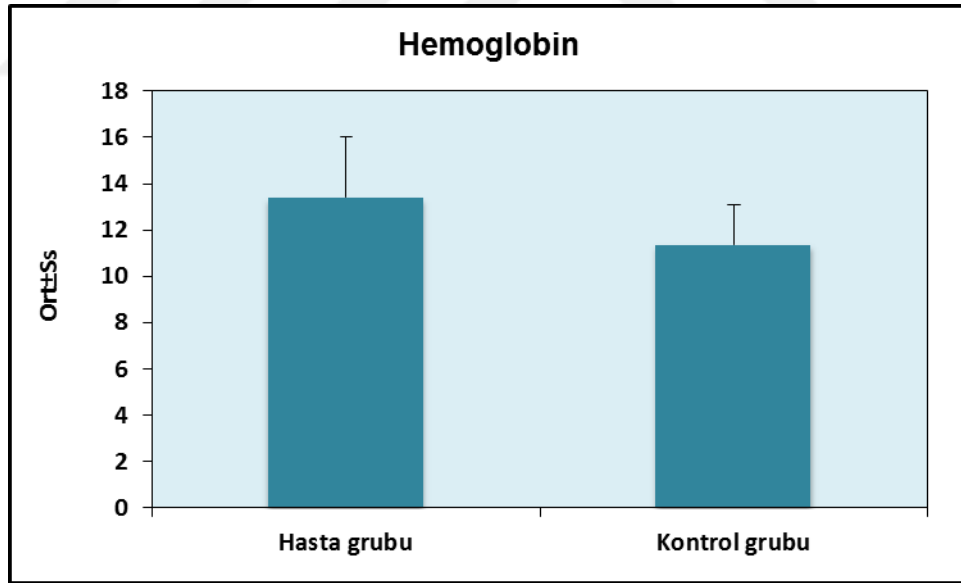
Tablo 6: Gruplara Göre Hemogloblin Ölçümlerinin Değerlendirilmesi

		Hasta grubu	Kontrol grubu	P
Hemogloblin	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	8,8-19,6 (13)	9,2-17,4 (11,1)	^b 0,003**
	<i>Ort±Ss</i>	13,40±2,63	11,37±1,70	

^bStudent t Test

**p<0,01

Hasta grubunun hemogloblin ölçümleri ortalama 13.40 ± 2.63 iken, kontrol grubunun ortalama 11.37 ± 1.70 'dir. Gruplara göre çocukların hemogloblin ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0.003$; $p<0.01$); hasta grubunun hemogloblin ölçümleri, kontrol grubundan anlamlı düzeyde yüksekti.

**Şekil 9: Gruplara göre hemogloblin ölçümlerinin dağılımı**

Tablo 7: Gruplara Göre Kilo Ölçümlerinin Değerlendirilmesi

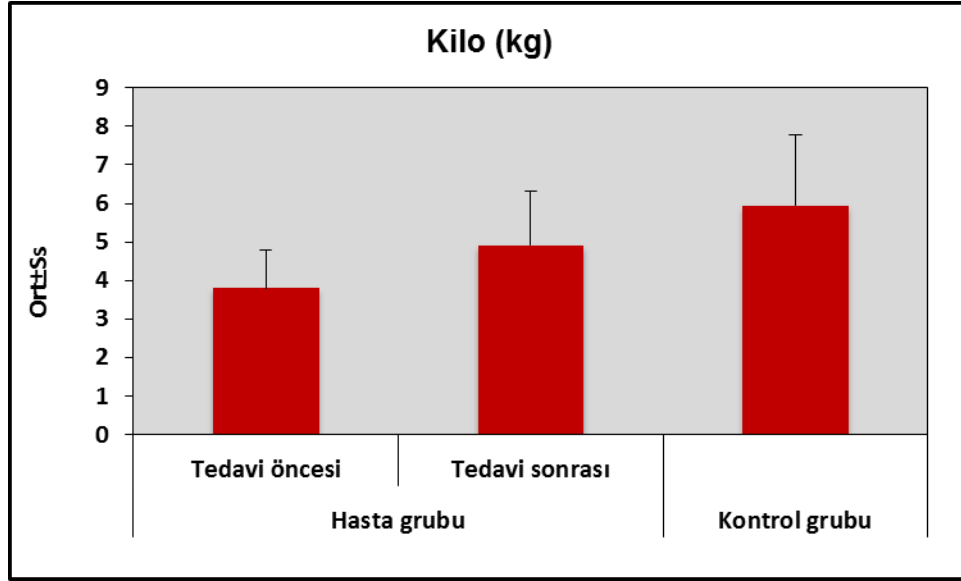
		Kilo (kg)		^d p
		Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	
Hasta grubu	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	2,3-7 (4)	2,7-9 (4,6)	0,001**
	<i>Ort±Ss</i>	3,80±0,99	4,91±1,41	
Kontrol grubu	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	2,9-10 (5,9)	2,9-10 (5,9)	-
	<i>Ort±Ss</i>	5,95±1,83	5,95±1,83	
		^a p 0,001**	0,053	

^aMann Whitney U Test^dWilcoxon Signed Ranks Test

**p<0,01

Hasta grubunun tedavi öncesi kilo ölçümleri ortalama 3.80±0.99 kg iken, tedavi sonrasında ortalama 4.91±1.41 kg; Kontrol grubunun ise ortalama 5.95±1.83 kg'dı.

Hasta grubun tedavi öncesine göre tedavi sonrası kilo ölçümlerindeki artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.001; p<0.01). Tedavi öncesinde hasta grubun kilo ölçümlerinin, kontrol grubundan düşük olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.001; p<0.01). Tedavi sonrasında da hasta grubun kilo ölçümlerinin, kontrol grubundan düşük olması istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, anlamlılığa yakın bulundu (p=0.053; p>0.05).



Şekil 10: Gruplara göre kilo ölçümlerinin dağılımı

Tablo 8: Gruplara Göre Nabız Ölçümlerinin Değerlendirilmesi

		Nabız		^e p
		Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	
Hasta grubu	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	100-177 (147)	101-154 (134)	0,032*
	<i>Ort±Ss</i>	146,87±18,50	135,43±14,25	
Kontrol grubu	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	100-166 (138)	100-166 (138)	-
	<i>Ort±Ss</i>	134,43±16,03	134,43±16,03	
		^b p 0,019*	0,824	

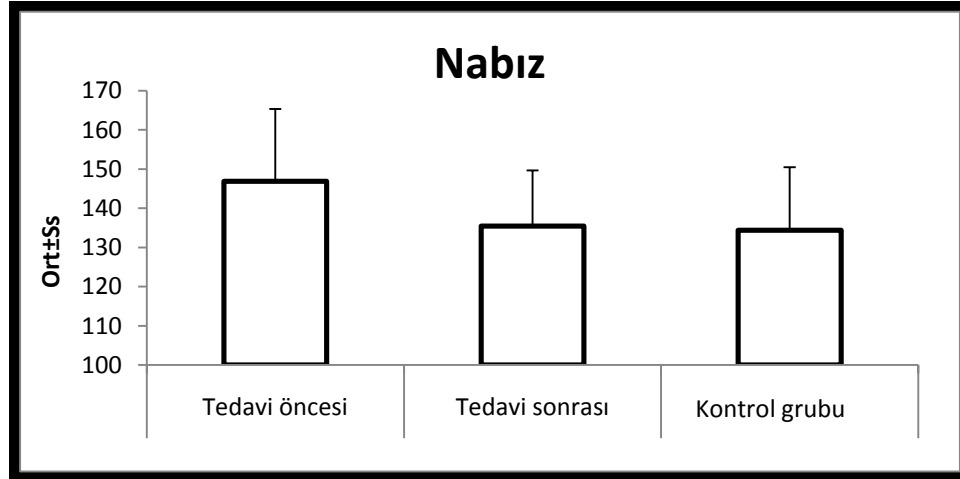
^bStudent t Test

^ePaired Samples Test

*p<0,05

Hasta grubunun tedavi öncesi nabız ölçümleri ortalama 146,87±18.50 iken, tedavi sonrasında ortalama 135,43±14.25; Kontrol grubunun ise ortalama 134,43±16.03'dür.

Hasta grubun tedavisi öncesine göre tedavi sonrası nabız ölçümlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.032; p<0.05). Tedavi öncesinde hasta grubun nabız ölçümlerinin, kontrol grubundan yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.019; p<0.05). Tedavi sonrasında hasta ve kontrol grubun nabız ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0.824; p>0.05).



Şekil 11: Gruplara göre nabız ölçümlerinin dağılımı

Tablo 9: Gruplara Göre Ross Skoru Ölçümlerinin Değerlendirilmesi

		Ross skoru		^d p
		Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	
Hasta grubu	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	7-10 (8)	0-6 (2)	0,001**
	<i>Ort±Ss</i>	8,22±1,09	2,13±1,55	
Kontrol grubu	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	0-1 (0)	0-1 (0)	-
	<i>Ort±Ss</i>	0,22±0,42	0,22±0,42	
		^a p 0,001**	0,001**	

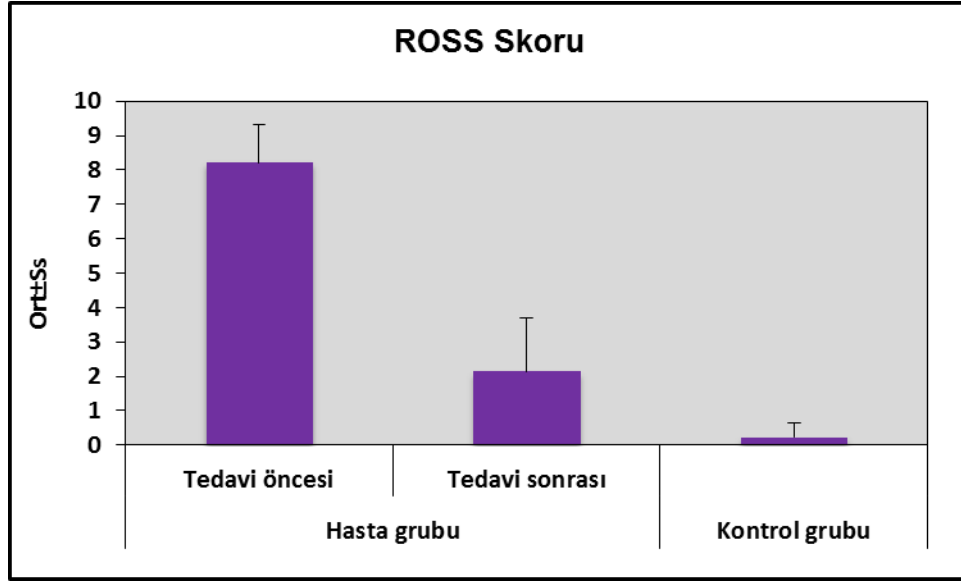
^aMann Whitney U Test

^dWilcoxon Signed Ranks Test

**p<0,01

Hasta grubunun tedavi öncesi Ross skoru ölçümleri ortalama 8.22±1.09 iken, tedavi sonrasında ortalama 2.13±1.55; Kontrol grubunun ise ortalama 0.22±0.42 idi.

Hasta grubunun tedavi öncesine göre tedavi sonrası Ross skoru ölçümlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.001; p<0.01). Tedavi öncesinde hasta grubun Ross skoru ölçümlerinin, kontrol grubundan yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.001; p<0.01). Tedavi sonrasında da hasta grubun Ross skoru ölçümlerinin, kontrol grubundan yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.001; p<0.01).



Şekil 12: Gruplara göre Ross skoru ölçümlerinin dağılımı

Tablo 10: Gruplara Göre NT-proBNP Ölçümlerinin Değerlendirilmesi

		NT-proBNP		^d p
		Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	
Hasta grubu	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	354-35000 (5747)	31,1-30134 (604)	0,001**
	<i>Ort±Ss</i>	10330,65±10491,78	3616,7±7591,91	
Kontrol grubu	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	34,7-779 (162)	34,7-779 (162)	-
	<i>Ort±Ss</i>	228,52±207,02	228,52±207,02	
		^a p 0,001**	0,007**	

^aMann Whitney U Test

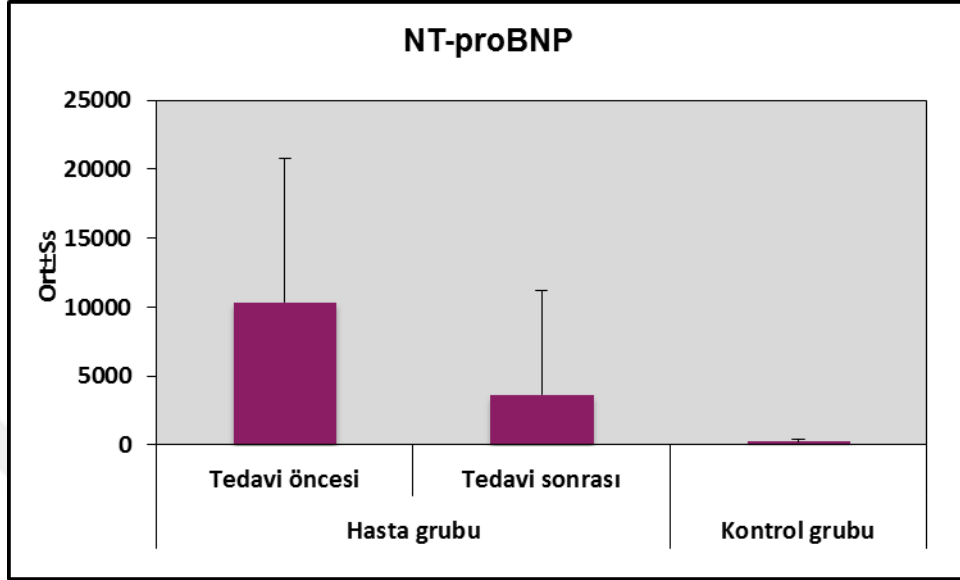
^dWilcoxon Signed Ranks Test

**p<0,01

Hasta grubunun tedavi öncesi NT-proBNP ölçümleri ortalama 10330,65±10491,78 ve medyan 5747 iken, tedavi sonrasında ortalama 3616,7±7591,91 ve medyan 604; Kontrol grubunun ise ortalama 228.52±207,02 ve medyan 162 idi.

Hasta grubun tedavi öncesine göre tedavi sonrası NT-proBNP ölçümlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.001; p<0.01). Tedavi öncesinde hasta grubun NT-proBNP ölçümlerinin, kontrol grubundan yüksek olması istatistiksel

olarak anlamlı bulundu ($p=0.001$; $p<0.01$). Tedavi sonrasında da hasta grubun NT-proBNP ölçümlerinin, kontrol grubundan yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.007$; $p<0.01$).



Şekil 13: Gruplara göre NT-proBNP ölçümlerinin dağılımı

Tablo 11: Gruplara Göre Galektin-3 Ölçümlerinin Değerlendirilmesi

		Galektin 3		^d p
		Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	
Hasta grubu	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	4,4-42,7 (11,7)	7,1-29,2 (13,3)	0,843
	<i>Ort±Ss</i>	15,18±9,60	13,41±4,81	
Kontrol grubu	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	3,9-16,2 (11,9)	3,9-16,2 (11,9)	-
	<i>Ort±Ss</i>	10,96±3,54	10,96±3,54	
		^a p 0,317	0,083	

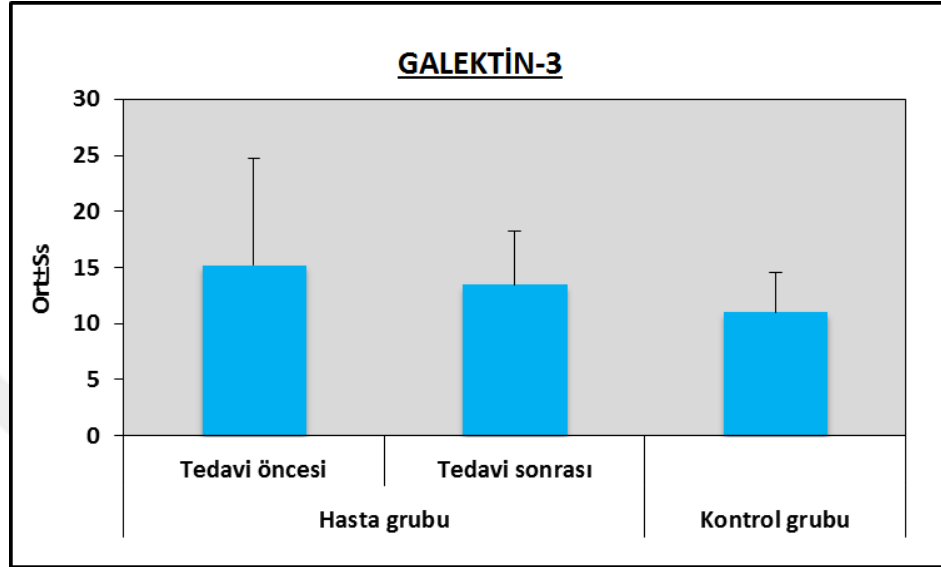
^aMann Whitney U Test

^dWilcoxon Signed Ranks Test

Hasta grubunun tedavi öncesi galektin-3 ölçümleri ortalama 15.18 ± 9.60 iken, tedavi sonrasında ortalama 13.41 ± 4.81 ; Kontrol grubunun ise ortalama 10.96 ± 3.54 'tü.

Hasta grubun tedavi öncesine göre tedavi sonrası galektin-3 ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.843$; $p>0.05$). Tedavi öncesinde

hasta ve kontrol grubun Galektin 3 ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.317$; $p>0.05$). Tedavi sonrasında da hasta ve kontrol grubun Galektin 3 ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.083$; $p>0.05$).



Şekil 14: Gruplara göre Galektin-3 ölçümlerinin dağılımı

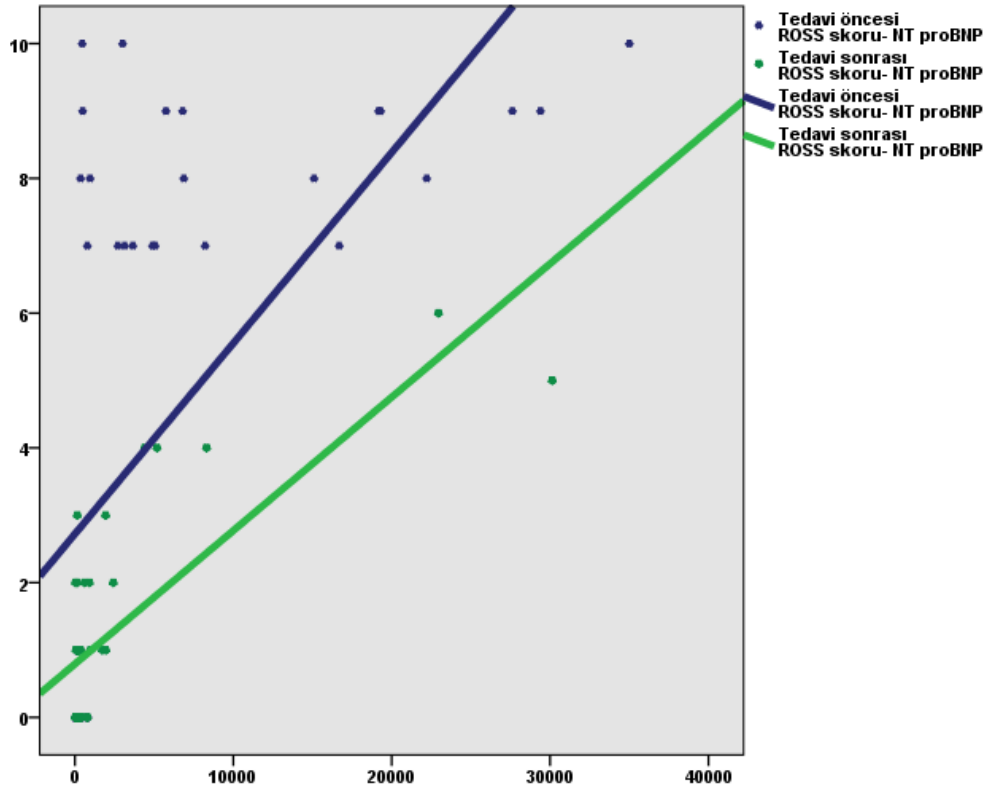
Tablo 12: Gruplara Göre Ross Skoru, NT-proBNP ve Galektin 3 Ölçümlerinin Değerlendirilmesi

		Hasta grubu	
		Tedavi öncesi	Tedavi sonrası
Ross skoru – NT proBNP	r	0,210	0,588
	p	0,336	0,003**
Ross skoru - Galektin 3	r	-0,124	0,102
	p	0,572	0,644
NT proBNP - Galektin – 3	r	0,030	0,133
	p	0,893	0,545

r: Spearman's Korelasyon Katsayısı

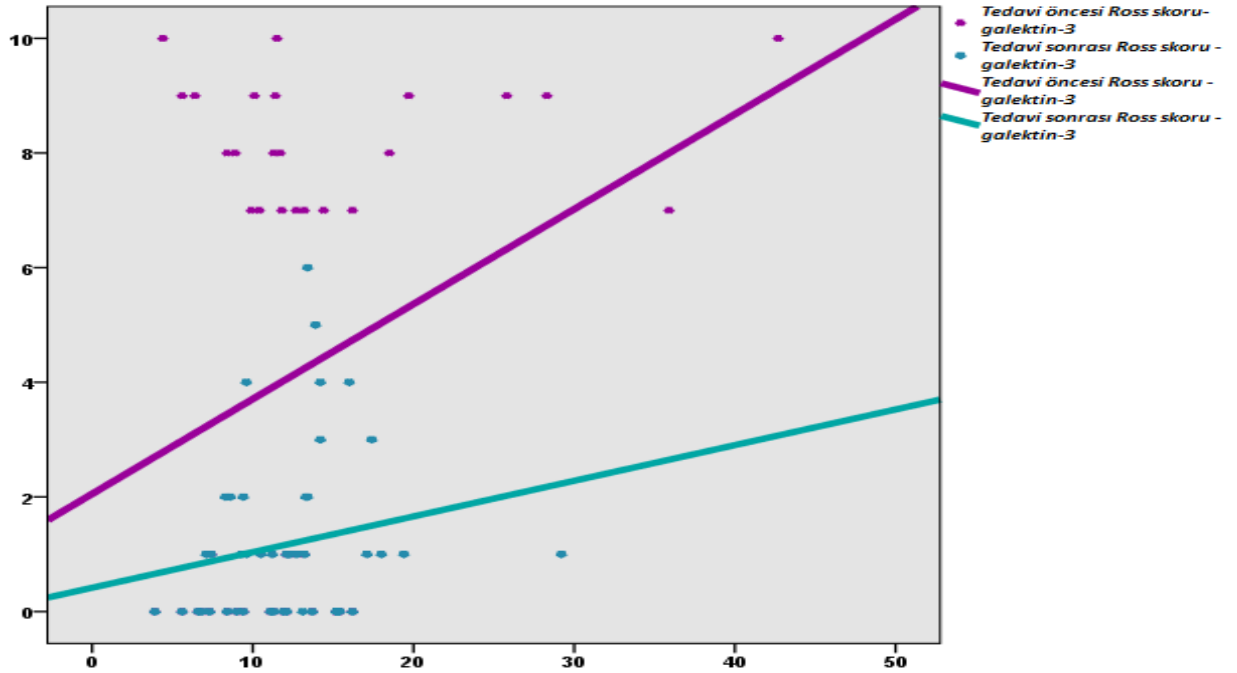
** $p<0,01$

Tedavi öncesinde Ross skoru ile NT-proBNP ölçümü arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0.05$). Tedavi sonrasında Ross skoru ile NT-proBNP ölçümü arasında pozitif yönlü (Ross skoru artıkça, NT-proBNP ölçümü de artan) %58,8 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($r:0.588$; $p=0.003$; $p<0.01$).



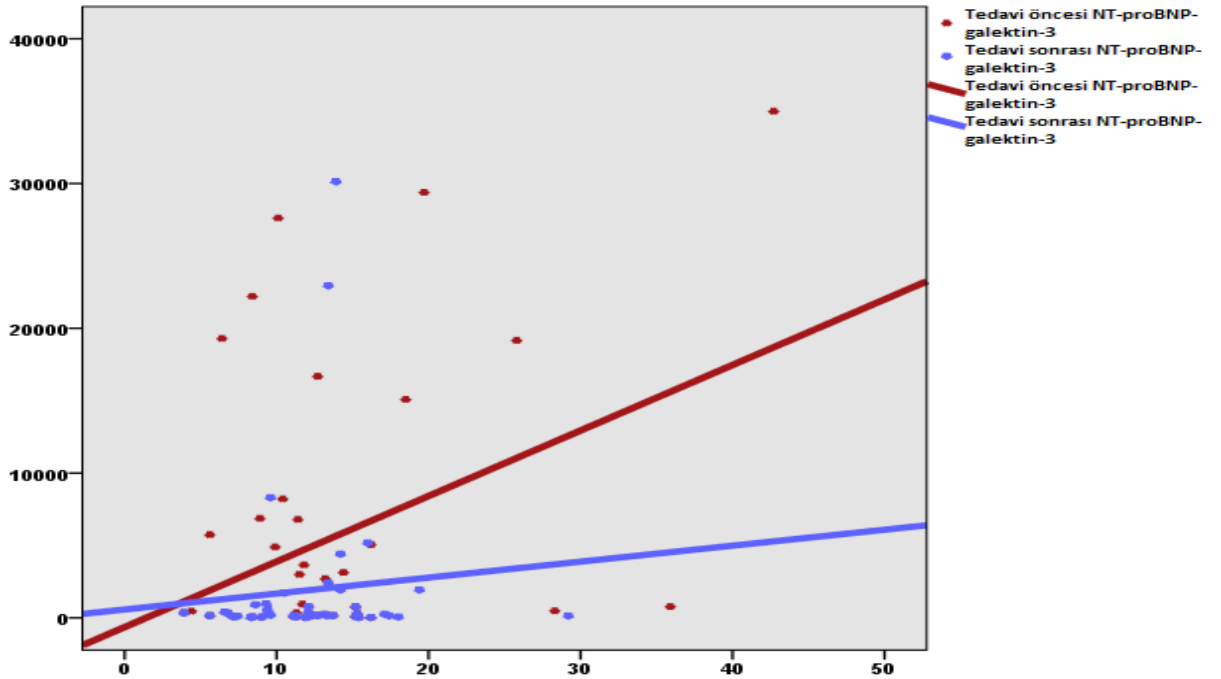
Şekil 15: Tedavi öncesi ve sonrasında Ross skoru ile NT-proBNP ölçümü ilişkisi

Tedavi öncesinde Ross skoru ile galektin-3 ölçümü arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0.05$). Tedavi sonrasında da Ross skoru ile galektin-3 ölçümü arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0.05$).



Şekil 16: Tedavi öncesi ve sonrasında Ross skoru ile Galektin-3 ölçümü ilişkisi

Tedavi öncesinde NT-proBNP ile galektin-3 ölçümü arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0.05$). Tedavi sonrasında da NT-proBNP ile galektin-3 ölçümü arasında da istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0.05$).



Şekil 17: Tedavi öncesi ve sonrasında Galektin-3 ile NT-proBNP ölçümü ilişkisi

5.TARTIŞMA

Soldan sağa şanlı KKH'na bağlı KY, çocukluk dönemlerinden itibaren karşımıza çıkan önemli bir sorundur. KY, yüksek tedavi maliyeti, iş gücü kaybı, yüksek morbidite ve mortalitesi nedeniyle hem hasta hem de toplum için ağır bir yük oluşturmaktadır. Bu nedenle KY riski yüksek hastalar, hastalık belirgin hale gelmeden önce saptanmalı ve tedavi edilmelidir. Tanısız yenidoğan ölümlerinin bir kısmından KKH'nın sorumlu olduğu göz önüne alındığında, bu hastalıkların insidansının bilinenden daha yüksek olduğu sonucuna varılmaktadır. KKH tanısını koymak için yeterli tıbbi donanım ve çocuk kardiyoğu bir çok bölgede yoktur. Bu nedenle bu hastalıkların gözden kaçma ihtimali artmaktadır (1-5).

Ross ve arkadaşları çocuklarda KY'nin ciddiyetini derecelendirmek için bir skorlama önermiş ancak bu sistem hastanın emme süresi ve miktarı gibi kriterleri içerdiğinden kullanımını sınırlandırmıştır. Daha sonra bu skorlama sistemi modifiye edilerek tüm çocukluk yaş gruplarında kullanılabilir şekilde düzenlenmiştir. Hastanın öyküsünde aşırı terleme ve takipne varlığı, fizik muayenede solunum sıkıntısı, solunum hızı, kalp hızı ve hepatomegali varlığına göre derecelendirme yapılmıştır (90). Çocuklarda KY'nin klinik olarak değerlendirilmesinde değişik puanlamalar kullanılmakla birlikte bugün yaygın olarak kabul görmüş puanlama sistemi Ross sınıflamasıdır. Yapılan çalışmalarda Ross evresi KY olan hastalarda KY olmayanlardan daha yüksek saptanmıştır (93). Bununla birlikte değerlendirmenin uygulayan kişiye göre değişebilmesi testleri objektif veri olmaktan uzaklaştırmaktadır (1-2).

Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak; Hasta grubunun tedavi öncesine göre tedavi sonrası Ross skoru ölçümlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.001$). Tedavi öncesinde hasta grubunun Ross skoru ölçümlerinin, kontrol grubundan yüksek olması da istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.001$). Tedavi sonrasında da hasta grubunun Ross skoru ölçümlerinin, kontrol grubundan yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p=0.001$).

Soldan sağı şanlı KKH' na bağı KY gelişen hastalarda asıl tedavi soldan sağı şanta neden olan defektin cerrahi veya girişimsel yöntemlerle onarılmasıdır. Erken süt çocukluğu döneminde cerrahi ya da girişimsel tedavilerin elektif şartlarda planlanması veya geciktirilebilmesi için medikal tedaviler kullanılabilir. Bu nedenlerle çocuklarda KY erken tanısı ve tedavi takibinde bazı belirteçler kullanılmalıdır. Bu nedenle natriüretik peptitler günümüzde geçerli bir marker olarak kullanılmaktadır (1-5).

Brain natriüretik peptit, ventrikül duvar geriliminin artması, ventriküler hacim ve/veya basınç artması durumlarında ventriküllerden salınan bir polipeptittir. NT-pro BNP, BNP ile birlikte proBNP'den salınan bir moleküldür. Klinik tablonun şiddeti ile NT-proBNP düzeyi doğru orantılı olarak yükselir. Bu nedenle tedavi izlemi ve prognoz tahmini için iyi bir marker olarak nitelendirilmiştir (6-8).

Koch ve ark. yaptıkları bir çalışmada, soldan sağı şanlı kalp hastalığı olan çocuklarda şant miktarı, RV basıncı, PA basıncı ve pulmoner direnç ile BNP değerinin doğru orantılı olduğunu göstermişlerdir (68).

Çocuklarda BNP ve NT-proBNP değerlerinin yaşla ilişkisini gösteren çalışmalar yapılmıştır. Çalışmalarda, doğumdan sonra NT-proBNP değerlerinin yüksek olduğu, daha sonra düştüğü ve doğum sonrası beşinci günde sabit değerlere ulaştığı gösterilmektedir. Prematüre bebeklerde doğum sonrası yüksek NT-proBNP değerlerinin ilk iki ay devam ettiği, iki aydan sonra giderek azaldığı ve sağlıklı çocuklarda belirtilen düzeye indiğı gözlenmiştir (24,47,68). Bu nedenle biz çalışmamıza prematüre bebekleri ve ilk 10 günlük yenidoğanları dahil etmedik.

Doğumdan sonra plasental direncin ortadan kalkması ile birlikte sistemik vasküler direnç yükselir ve ventrikül duvar gerilimi artar. Akciğer kanlanmasıdaki artışa rağmen pulmoner vasküler direncin hayatın ilk günlerinde yüksek oluşu ventrikül duvar geriliminin yüksek seyretmesine yol açmaktadır. Pulmoner kan akımının doğum sonrası artması ventriküllerin volüm yükünü de arttırmaktadır. Ventrikül duvar gerilimindeki artış ve artmış volüm yükü BNP sentezini uyarmaktadır (24, 47,68, 76, 78, 89).

Schwachtgen ve arkadaşları, 62 sağlıklı term yenidoğanın kord kanında ve doğum sonrasındaki günlerde serumlarında NT-proBNP değerlerini ölçerek kord kanı örneklerinde NT-proBNP düzeylerinin 281–2595 pg/ml (ortalama 818 pg/ml) olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmada hayatın ilk birkaç gününde bu düzeylerde artış olduğunu, sonrasında ise zamanla azaldığı bildirilmiştir (79). Nir ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, doğumdan 18 yaşına kadar olan 690 sağlıklı çocuk incelenmiştir. Sonuçlara göre doğumdan sonra NT-proBNP düzeyleri çok yüksek olup ilk birkaç günde belirgin şekilde azalmakta ve bir ay ile 18 yaş arasında ise aşamalı olarak hafif bir düşüş olmaktadır (24). Koch ve arkadaşlarının yaptığı benzer bir çalışmada, 195 sağlıklı çocuk (doğum–17,6 yaş) incelenmiş ve BNP değerlerinin sağlıklı çocuklarda erişkinlere göre daha düşük olduğunu saptanmıştır (68). Mir ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise yaşları 11 gün ile 17 yaş arasında değişen sağlıklı çocuklarda yaşa bağlı olarak serum NT-proBNP düzeylerinde anlamlı değişiklik olmadığı bildirilmiştir (76). Bizim çalışmamızda hasta grubunun yaş ortalaması 2.22 ± 1.76 ay, kontrol grubunun yaş ortalaması 5 ± 3.7 ay idi. Yaş yönünden gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0.178$). Hasta grubunun tedavi öncesi NT-proBNP ölçümleri 354-35000 pg/ml (ortalama 10330 pg/ml), tedavi sonrasında 31,1-30134 pg/ml (ortalama 3616 pg/ml) kontrol grubunun ise 34,7-779 pg/ml (ortalama 228,5 pg/ml) idi. Kontrol grubunun NT-proBNP değerinin yapılan çalışmalarla uyumlu olarak normal sınırlarda olduğu gözlemlendi.

Brain natriüretik peptidin esas salınım yeri ventrikül miyokardıdır ve KY’de artan duvar gerilimi ve strese yanıt olarak salınmaktadır. Atriyum miyositindeki BNP düzeyi ventrikül miyositinkinden daha fazladır ancak ventriküler doku daha fazla olduğundan ventriküllerden salınan miktar toplamda daha fazla olmaktadır. BNP diğer natriüretik peptitler gibi egzersiz ve pozisyonun etkilenmez, stabildir, ölçümü kolaydır ve geniş bir dağılım aralığı yoktur. KY’nin teşhisinde, tedavi stratejisinin belirlenmesinde, tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde, mortalite ve morbiditeyi belirlemede, prognostik belirteç olarak BNP iyi bir göstergedir. NT-proBNP, BNP’ye oranla daha yüksek stabilite ve daha uzun yarılanma ömrüne sahiptir, gece ve gündüz varyasyon göstermez, serum alındığı andaki şartlardan (pozisyon, egzersiz gibi) daha az etkilenir (35,51,52).

Cohen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yaşları 1-36 ay arasında değişen 17 KKY tanılı hastanın tedavi öncesi ve tedavi sonrası NT-proBNP değerleri ölçülmüş ve tedavi sonrası NT-proBNP düzeylerinde belirgin düşüş olduğu gösterilmiştir. Bu sonuçlardan yola çıkılarak KY olan hastalarda tedavi etkinliğini izlemek için NT-proBNP'nin kullanılabilceği bildirilmiştir (77). Eerola ve arkadaşlarının yaptığı benzer bir çalışmada, volüm ve basınç yüklenmesi olan ASD, PDA ve aort koarktasyonlu hastalar ile 64 sağlıklı çocuk grubu karşılaştırılmıştır. ASD ve PDA'da NT-proANP ve NT-proBNP düzeylerinin kontrol grubundan daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. (83). Geiger ve arkadaşları ise 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 karşılaştırmışlar. Çalışmada NT-ProBNP düzeyinin KKH olanlarda kalp hastalığı olmayan gruptan daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Çalışma sonucunda NT-proBNP düzeyinin kalp hastalığı tanısında yardımcı bir marker olarak kullanılabilceği belirtilmiştir (84). Kunii ve arkadaşları da kalbin volüm yükünü artıran KKH' da (ASD, VSD, PDA vb.) BNP düzeyinin hastalığın şiddeti ile korele olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmada özellikle VSD'li hastalarda BNP düzeyinin cerrahi endikasyonun belirlenmesinde önemli bir marker olduğu belirtilmiştir (81). Koch ve arkadaşları, KY semptomu bulunmayan KKH'ı olan çocuklarda BNP düzeylerini araştırmışlar ve çalışma sonucunda sol-sağ şant lezyonu olanlarda BNP düzeyini daha yüksek bulmuşlar ve BNP konsantrasyonu ile şant volümü arasında pozitif ilişki olduğunu tespit etmişlerdir. Yine sol ventrikül EF'nun azaldığı hastalarda BNP düzeyinin arttığı tespit edilmiştir (68). Benzer şekilde, Nir ve arkadaşları da sol-sağ şantın fazla olduğu kardiyak defektli çocuklarda NT-proBNP düzeyinin daha fazla arttığını göstermişlerdir (114). Mir ve arkadaşlarının yaptığı benzer bir çalışmada, VSD'li hastaların da olduğu KKH olan 31 çocuk hastada KKY semptomları ile NTproBNP düzeyi arasında pozitif bir korelasyon tespit edilmiştir (88). Zhang ve arkadaşlarının, yaptığı çalışmada da doğumsal kalp hastalığı olan 71 çocuk hasta alınmış ve bu hastalar KY olan ve olmayan şeklinde gruplandırmıştır. Çalışmada BNP ve NT-proBNP düzeyleri ölçülmüş ve her iki grupta ölçülen BNP ve NT-proBNP düzeyleri kontrol grubundan yüksek bulunmuştur. KKY olan grupta ise bu yüksekliğin daha fazla olduğu saptanmıştır (86).

Çalışmamızda da yapılan bu çalışmalarla uyumlu olarak hasta grubun tedavi öncesine göre tedavi sonrası NT-proBNP ölçümlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.001$; $p<0.01$). Tedavi öncesinde hasta grubun NT-proBNP ölçümlerinin, kontrol grubundan yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.001$; $p<0.01$). Tedavi sonrasında da hasta grubun NT-proBNP ölçümlerinin, kontrol grubundan yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p=0.007$; $p<0.01$).

NT-proBNP ile çocuk hastaların klinik bulguları esas alınarak KY'ni derecelendirmek için geliştirilmiş olan Ross sınıflaması arasında pozitif bir ilişki vardır. Mir ve arkadaşları, 31 KKY tanısı almış, yaşları 1 ay ile 14 yaş arasında değişen hastarı Ross puanı ile evrelendirmiş ve evre yükseldikçe NT-pro BNP düzeyinin arttığı göstermişlerdir (76). Çalışmamızda tedavi öncesinde Ross skoru ile NT-proBNP ölçümü arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$). Ancak tedavi sonrasında Ross skoru ile NT-proBNP ölçümü arasında pozitif yönlü (Ross skoru artıkça, NT-proBNP ölçümü de artan) istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($p=0.003$). Bu durum NT-proBNP' nin KY tanısında kullanılan güçlü bir belirteç olduğunu göstermektedir. Aynı zamanda KY tedavisi alan hastaların takiplerinde kullanılabilen önemli bir parametre olduğu çalışmamız ile de değerlendirilmiştir.

Natriüretik peptidlerin, KY tanı, prognoz ve risk değerlendirilmesinde önemli bilgiler sağladığı, aynı zamanda KY tedavisinin takibinde bir rolünün olabileceği gösterilmiştir. Ancak, natriüretik peptidlerin kullanımında, böbrek disfonksiyonu, obezite, yaş, düşük özgüllük gibi birtakım sınırlılıkların bulunduğu da bilinmektedir. Bu nedenle KY tanı ve prognozunu belirlemede yeni biyobelirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır (96). Natriüretik peptitler KY olan hastaların takibinde yaygın olarak kullanılsa da sadece ventriküler yüklenmeyi göstermekte ve KY'de oluşan diğer önemli mekanizmaları yansıtmamaktadır. Galektin-3, KY'de BNP'ye göre patofizyolojik durumların farklı yönlerini gösterebilmektedir. Bu nedenle KY tanı ve prognoz tahmininde yeni bir marker olarak kullanılabilceğini saptayan çalışmalar bulunmaktadır (93). Ayrıca hayvanlarda yapılan çalışmalarda galektin-3'ün farmakolojik inhibisyonunun kardiyak fibrozis ve remodelingi azalttığı, KY

gelişimini önlediği gösterilmiştir. Yani galektin-3 KY gelişimini engellemede farmakolojik olarak hedeflenecek bir yolak olabilir (93-44).

Biz çalışmamızda, süt çocuğu yaş grubunda KY olan ve sağlıklı kontrol grubunda NT-proBNP düzeyleri ile galektin-3 düzeylerini karşılaştırdık. Olgulara Ross skorlaması yaparak, KY olan grupta Ross evrelemesi ile KY'nin derecesi ve bu parametreler arasındaki ilişkiyi tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerlendirmeyi amaçladık. Çocuk hastalarda KY'de galektin-3 için kısıtlı sayıda çalışma bulunmaktadır.

Galektin-3, 30-35 kDa molekül ağırlığında orta boyutlu, prolin ve glisinden zengin özel bir amino terminal bölgesi içeren lektindir (55). Galektin-3 b-galaktozidaz bağlayıcı lektin ailesinin bir üyesidir. N-terminal bölgesindeki kısa aminoasit segmentlerinden oluşan ardışık tekrar bölgeleri sayesinde C-terminal karbonhidrat tanıma bölgesi ile bağlantı kurabilen tek galektindir (56). Galektin-3 kardiyomiyositlerde hemen hiç tespit edilmez ancak miyokardiyal etkilenme durumunda aktive kardiyak makrofajlar tarafından salgınır ve fibroblast proliferasyonu, tip 1 kollojen depolanmasını (TGF-beta'yı aktive ederek) uyarır. Matriks üretimini stimüle eder. KY gelişiminde anahtar önemde olan kardiyak fibrozis ve remodelingte düzenleyici rol oynar (91).

Galektin-3'ün KY progresyonu ve kalp hasarı patofizyolojisinde direkt rol aldığına dair kanıtlar artmaktadır. Bu da galektin-3'ü tanı, prognoz ve tedavide araştırılması gereken önemli bir hedef yapmaktadır. Galektin-3 ekspresyonun KY tanısı konmadan önce ortaya çıktığını gösteren çalışmalar mevcuttur. NT-proBNP ve diğer kardiyak markerlar KY'nin sonucu olarak yükselmekte, hastalığın progresyonuna dahil olmamaktadırlar. Bu nedenle galektin-3, KY'ni öngörmeye ve KY sekellerinden korunmada faydalı olabilmektedir. Gopal ve arkadaşları galektin-3 düzeyinin akut-kronik, sistolik–diyastolik farkı olmaksızın tüm KY olan hastalarda yükseldiğini saptamışlardır (94). Benzer şekilde Dirk ve arkadaşlarının yaptığı yaşları 60 ile 80 yıl arasında değişen 232 hastayı kapsayan çalışmada plazma galektin-3 düzeyinin KY olan hastalarda yeni bir prognostik faktör olarak kullanılabileceği bildirilmiştir (65). Sharma ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da kardiyak hipertrofisi olan farelerde KY gelişmeden önceki dönemde yapılan

miyokardiyal biyopside galektin-3 düzeyinde anlamlı artışın olduğu ve bu farelerde sonradan hızlı ilerleyen KY'nin meydana geldiği görülmüştür. Çalışmada galektin-3 artışı ile miyokardiyal makrofajlarda artış, kardiyak fibroblastlarda proliferasyon, kollagen üretiminde ve siklin D1 ekspresyonunda artış olduğu saptanmıştır. Sağlıklı farelerin perikardiyal keseleri içine düşük doz galektin-3 enjekte edildiğinde 4 hafta sonra bu farelerde sol ventrikül disfonksiyonu, aort darlığı ve düşük ejeksiyon fraksiyonu meydana geldiği gösterilmiştir (87). Wouter ve arkadaşlarının KY nedeniyle hastanede yatan yaşları ortalama 61.6 ile 72.9 yıl arasında değişen 902 hastada yaptığı çalışmada ise taburculuk sırasında yüksek galektin-3 düzeyinin yaş, cinsiyet, NYHA sınıfı, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, renal fonksiyon ve natriüretik peptit düzeylerinden bağımsız olarak hastaneye yeniden yatış ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (88). Benzer bir çalışma da Felker ve arkadaşları tarafından median yaşı 59 yıl, median NT-proBNP düzeyi 848 pg/ml, median sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu % 24 olan, 895 hastada yapılmıştır. NT-proBNP ile galektin-3 arasındaki ilişki değerlendirilmiş ve yüksek NT-proBNP ve yüksek galektin-3 seviyesi olan hastalarda hastaneye yatışta sağ kalım oranı düşüken, düşük galektin-3 ve düşük NT-proBNP olan hastalarda sağ kalım oranının daha yüksek olduğu görülmüştür (72). Yine Ho ve arkadaşlarının yaş ortalaması 59 yıl olan 3353 kişi arasında yaptığı çalışmada galektin-3 seviyesinin artmış sol ventrikül kitlesi ile ilişkili olduğu gözlenmiştir. Galektin-3 düzeyi ile KY arasında anlamlı bir ilişki görülmüş ayrıca galektin-3'ün tüm nedenlere bağlı mortalite riski ile de ilişkisi olduğu tespit edilmiştir (71). Benzer şekilde, Velde ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da akut dekompanse KY ve kronik KY olan hastalarda yüksek galektin-3 düzeyi ile artmış mortalite ve morbidite riskinin ilişkili olduğu gösterilmiştir (75). Boer ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise KY olan hastalar değerlendirilmiş olup, korunmuş sol ventrikül EF olan hastalarda, azalmış sol ventrikül EF olan hastalara göre plazma galektin-3 düzeyi arasında daha güçlü bir ilişki tespit edilmiştir. Galektin-3 düzeyinin veya NT-proBNP nin tek başına biyomarker olarak kullanılmasındansa ikisinin birlikte kullanılmasının daha güçlü bir belirteç olduğu bildirilmiştir (73).

Çocuklarda galektin-3 ile KY arasındaki ilişkiyi gösteren sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Kotby ve arkadaşlarının çocuklarda yaptığı çalışmada, kronik KY olan yaşları 2 ay – 15 yaş arasında değişen 45 hasta ile yaş ortalaması 8

yaş olan 45 sağlıklı çocuktan oluşan kontrol grubu değerlendirilmiştir. Çalışmada normal EF ile birlikte olan KY olan hastalar (grup-1a), düşük EF ile birlikte KY olan hastalar (grup-1b) ve kontrol grubu (grup-2) olarak 3 gruba ayrılmıştır. Çalışmada grup-1'in galektin-3 düzeyi grup-2'ye göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Yine çalışmada grup-1a'nın galektin-3 düzeyinin grup-1b'ye göre istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Hastaların Ross skoru ile galektin-3 düzeyi arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir. Yaş ile galektin-3 düzeyi arasında pozitif bir birliktelik saptanmış, buna karşılık boy, kilo, BMI, hastanede yatış süresi ve sayısı, nabız, sistolik ve diyastolik kan basıncı arasında anlamlı bir ilişki gösterilmemiştir. (91). Bu nedenle çalışmamızda gruplara göre yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmamasına dikkat edildi ($p=0.178$; $p>0.05$).

Zayed ve arkadaşlarının yaptıkları ve yaşları 6-48 ay arasında olan VSD'li 50 hasta ve 25 sağlıklı çocuğu kapsayan çalışmada; VSD ve PH'lu hastaların galektin-3 düzeyleri, PH'ı olmayan hastalar ve kontrol grubundan yüksek bulunmuştur (95). Mohammed ve arkadaşlarının yaptıkları benzer bir çalışmaya ise yaşları 5-36 ay arasındaki soldan sağa şanlı KKH olan 60 hasta alınmış ve hastaların Ross skoru ve EKO'larına bakılarak 30' unda KY tespit edilmiştir. Hastaların Ross skoru evre I-III olarak bulunmuştur. KY olan ve olmayan grupta galektin-3 düzeyi kontrol grubuna göre yüksek saptanmıştır. Galektin-3, KY olan çocuklarda KY olmayanlara göre önemli oranda yüksek saptanmıştır ($p < 0.001$) ve bu yükseklik hastalık şiddeti ile (yüksek Ross evresi, ekokardiyografik bulgular) orantılı bulunmuştur. Yine KY olan grupta Ross skoru KY olmayan gruba göre yüksek evrededir. Ross skoru ile galektin-3 düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir ($p=0,000$) (93). Çalışmamızda ise sadece 3 hastanın Ross skoru evre IV'tü. Diğer hastaların Ross skoru düşük evredeydi. Ancak bizim çalışmamızda Ross skoru ile galektin-3 arasında da anlamlı ilişki bulunamadı. Tedavi öncesinde Ross skoru ile galektin-3 ölçümü arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0.05$). Yine tedavi sonrasında da Ross skoru ile galektin-3 ölçümü arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0.05$).

Bu çalışmaların aksine Motiwala ve arkadaşlarının yaş ortalaması 69,3+11,5 yıl ve sol ventrikül disfonksiyonu olan 151 hastada yaptığı çalışmada, hastalar

galektin-3 konsantrasyonunun 20 ng/ml üstünde veya altında olmasına göre 2 gruba ayrılmış ve hastalar 3 ay aralıklarla yaklaşık 12 ay izlenmiştir. Galektin-3 düzeyleri ile klinik durumun göstergesi olan NHYA sınıfında artış arasında anlamlı bir ilişki olmadığı gösterilmiştir ($p=0.08$). Üçüncü aydaki ölçüme ilaveten 6. ayda yapılan değerlendirmelerin yalnızca 3. aydaki ölçümlere göre daha değerli olduğu bildirilmiştir. Bu da galektin-3'ün uzun dönemde daha değerli bir parametre olabileceğini göstermektedir. Hastaların NT-proBNP düzeyi ile galektin-3 düzeyi arasında pozitif bir korelasyon olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p=0.10$). Tedavi sonrasında da KY ile galektin-3 arasında anlamlı bir ilişki görülmemiştir (74). Benzer şekilde Armenian ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada yaşları 6-58 yıl olan, kanser hastalığı nedeniyle antrasiklin tedavisi alan ve tedavi sonrası 2 veya daha fazla yıl geçmiş 150 hasta ile 50 sağlıklı kontrol grubu değerlendirilmiştir. Hastalar çocuk onkoloji grubunun uzun dönem takip rehberine göre (98) KY'ne neden olma açısından yüksek riskli (antrasiklin dozu $>300 \text{ mg/m}^2$) ve düşük riskli (antrasiklin dozu: $1-300 \text{ mg/m}^2$) olarak ayrılmıştır. Yüksek doz antrasiklin tedavisi alan hastaların, düşük doz antrasiklin tedavisi alanlara ve kontrol grubuna kıyasla NT-proBNP düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır ($p<0.01$). Ancak galektin-3 düzeyleri arasında üç grupta herhangi bir fark bulunamamıştır ($p=0.10$). Yüksek doz antrasiklin tedavisi alan hastaların galektin-3 düzeyleri $5.2-20.6 \text{ ng/ml}$ (ortalama 10.8 ng/ml), düşük doz antrasiklin tedavisi alan hastaların galektin-3 düzeyleri $5.4-19.7 \text{ ng/ml}$ (ortalama 9.2 ng/ml) ve kontrol grubunun galektin-3 düzeyleri $6.8-18.4 \text{ ng/ml}$ (ortalama 9.7 ng/ml) saptanmıştır (97). Bizim çalışmamızda da hasta grubun tedavi öncesine göre tedavi sonrası galektin-3 ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.843$; $p>0.05$). Tedavi öncesinde hasta ve kontrol grubun galektin-3 ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.317$; $p>0.05$). Yine tedavi sonrasında da hasta ve kontrol grubun galektin-3 ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.083$; $p>0.05$). Benzer şekilde çalışmamızda tedavi öncesinde NT-proBNP ile galektin-3 ölçümü arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0.05$). Tedavi sonrasında da NT-proBNP ile galektin-3 ölçümü arasında da istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı ($p>0.05$).

Sonuç olarak, çocukluk ve erişkin yaş grubunda yapılan bazı çalışmalarda serum galektin-3 düzeyi ile KY arasında anlamlı bir ilişki görülmekle birlikte bu ilişkiyi doğrulamayan çalışmalarda mevcuttur (74). Bizim çalışmamızda da serum galektin-3 düzeyi ile KY arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Ayrıca çalışmamız 0-2 yaş grubunda yapılan bir çalışma olup galektin-3 salımının yaş ile birlikte değiştiğini gösteren çalışmalar da olması nedeniyle bu yaş grubunda daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz. Çalışmamızda hasta grubunun yaş ortalaması 2.22 ± 1.76 ay iken, kontrol grubunun yaş ortalaması 3.22 ± 2.30 aydı. Kotby ve ark. yaptığı çalışmada da yaş ile galektin-3 düzeyi arasında pozitif bir birliktelik saptanmıştır. Erişkin yaş grubunda normal Galektin-3 düzeyleri 11 ng/ml ' den küçüktür. Çocuk yaş grubunda sınırlı veriler olup yapılan çalışmalarda galektin-3 düzeyi $0-1,8 \text{ ng/ml}$ arasında değişmekteyken daha büyük çocuklarda $0-2,14 \text{ ng/ml}$ arasındadır (ortalama $0,73 \text{ ng/ml}$) (93). Çalışmamızda hasta grubunun tedavi öncesi galektin-3 ölçümleri $4,4-42,7 \text{ ng/ml}$ (ortalama $15.18 \pm 9.60 \text{ ng/ml}$) iken, tedavi sonrasında $7,1-29,2 \text{ ng/ml}$ (ortalama $13.41 \pm 4.81 \text{ ng/ml}$); Kontrol grubunun ise $3,9-16,2 \text{ ng/ml}$ (ortalama $10.96 \pm 3.54 \text{ ng/ml}$) idi. Çalışmamız, tüm bu çalışmalara göre kıyaslandığında çocuklarda bile en küçük yaş aralığına sahipti. Bu durum galektin-3 düzeyinde farklılık yaratmış olabilir. Bu nedenle hasta ve kontrol grubu sayısının daha geniş olduğu çalışmalar galektin-3 düzeyinin bu yaş aralığındaki değişimi için daha fazla yol gösterici olacaktır. Ek olarak bu çalışmaların tümünde galektin-3 düzeyi çalışılırken ELISA yöntemi kullanılmıştır. Bizim çalışmamızda ELFA yöntemi kullanıldı. Sonuçlardaki değişiklik kullanılan yöntemin farklı olmasına da bağlanabilir. Yine çalışmamızda hastalar KY'nin erken döneminde değerlendirilmiş olup takip süremiz yaklaşık 1 aydı. Galektin-3 makrofajlardan salınan, fibrozis ve remodelingte rolü olan bir marker olması nedeniyle KY'nin geç dönemlerinde veya kronik KY'de daha anlamlı olabileceği düşünüldü. Ayrıca uzun takip süresinin erken dönem takiplerden daha değerli olduğunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (74).

Çalışmamız 23 hasta 23 kontrol olmak üzere kısıtlı sayıda olgu ile yapılmış olup yaş aralığına göre gruplara ayrılmış daha geniş hasta popülasyonlarında daha uzun takip süreli olarak yapılacak çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

6. ÖZET

Çalışmamız, soldan sağa şanlı KKH'na bağlı kalp yetersizliği tanısı konulan, 1 ay-24 ay arası çocuk hastalarda yapıldı. KY tanısı, klinik değerlendirme, Ross puanlaması ve ekokardiyografik inceleme ile konuldu. Hastaların ilk geliş ile 1 aylık KY tedavisi veya cerrahi tedavi sonrası, kalp yetersizliği tanı ve takibinde günümüzde yaygın olarak kullanılan NT-proBNP ile yeni bir marker olan galektin-3 düzeylerini karşılaştırdık.

Çalışmamız, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda 2015–2016 tarihleri arasında yapıldı. Çocuk kardiyoloji polikliniğine başvuran ve yapılan muayene ve tetkikler sonucunda soldan sağa şanlı konjenital kalp hastalığına bağlı kalp yetersizliği tanısı konulan, yaşları 10 gün ile 24 ay arasında değişen 23 hasta (grup 1) ve 23 sağlıklı (grup 2) çocuk kontrol grubu olarak belirlenerek prospektif olarak değerlendirildi. Fizik muayene ve ekokardiyografi incelemelerine göre kalp yetersizliği bulguları olan 23 hastaya (grup 1) digoksin, kaptopril, furosemid başlandı ve KY kontrol altına alınamayan hastalar cerrahiye verildi. Hastalar yaklaşık bir ay sonra tekrar değerlendirildi. Hastalardan tedavi öncesi ve sonrası NT-proBNP ve galektin-3 çalışıldı. Yine tedavi öncesi ve sonrası ekokardiyografik verileri ve Ross skoruna göre evreleri kaydedildi.

Hasta ile kontrol grubu arasında NT-proBNP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlendi ($p=0.001$) ancak galektin-3 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p=0,317$). Hasta grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası NT-proBNP ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş görüldü ($p=0.001$). Hasta grubunun tedavi öncesi ve tedavi sonrası galektin-3 düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.843$). Tedavi sonrasında, hasta grubunun NT-proBNP ölçümleri kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0.007$). Tedavi sonrasında, hasta grubunun galektin-3 ölçümleri ile kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0.083$).

Çalışmamızdaki bulgularda elde edilen veriler galektin-3'ün, soldan sağa şanlı konjenital kalp hastalığına bağlı KY tanısı alan 1-24 ay yaş grubundaki hastaların tanı ve takibinde erken dönemde anlamlı bir parametre olmadığı yönündedir. Ancak çalışmamız kısıtlı sayıda hasta ve kontrol grubu ile yapıldığından geniş hasta

gruplarında ve uzun izlem süreleri ile yapılacak çalışmalar daha anlamlı olacaktır. Çalışmamız bu yaş aralığında daha geniş hasta grupları ile yapılacak çalışmalar için öncü nitelik taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler: Galektin-3, NT-proBNP, kalp yetersizliği, 1-24 ay arası çocuk



ABSTRACT

Our study was conducted on heart failure patients due to congenital heart disease with left to right shunt, age range between 1-24 months. Heart failure was diagnosed by clinical evaluation, Ross scoring and echocardiographic examination. We compared levels of Galectin-3, a novel biomarker for diagnosis and follow up of heart failure and a widely used biomarker NT-pro BNP initially and after first month of medical or surgical treatment.

Our study was performed at pediatrics clinic of Inonu University Faculty of Medicine between 2015- 2016. 23 patients (group 1) who had referred to pediatric cardiology department and diagnosed heart failure due to congenital heart disease with left to right shunt by physical and laboratory examination (age range 10 days-24 months) and 23 healthy children (group 2) were evaluated prospectively. 23 patients (group 1) with heart failure symptoms detected by physical examination and echocardiography results were treated with digoxin, captopril, furosemide. The patients who out of control by medical treatment were referred to the surgery. Patients were reevaluated after the first month of treatment. The pre and posttreatment NT-proBNP and galectin 3 values were measured. And also pre and posttreatment Ross scores and echocardiographic data were assessed.

A statistically significant difference was observed in NT-proBNP levels between the patient group and the control group ($p = 0.001$). However, there was no significant difference in galectin-3 levels between the groups ($p = 0,317$). There was a significant decrease between pre and posttreatment NT-proBNP levels in patients group ($p = 0.001$). But there was no significant difference between pre and posttreatment galectin-3 levels in patient group ($p = 0.843$). The post-treatment NT-proBNP values of patients were significantly higher than the control group ($p = 0.007$). There was no significant difference in post-treatment Galectin 3 levels between groups ($p = 0.083$).

According to results of our study, it was determined that galectin-3 was not a significant parameter for early time diagnosis and follow-up of heart failure due to congenital heart disease with left to right shunt in 1-24 months age group. As our

study was made with limited number of patients and controls, further studies with larger population and longer time may provide more data.

This study may be a pioneer for the studies with larger patient groups at this age range.

Key words: Galectin-3, NT-proBNP, heart failure, infants aged 1-24 months



8. KAYNAKLAR

1. Barnes S, Shields B, Bonney W, Hardin J, Abdulla R: The Pediatric Cardiology Pharmacopoeia: 2004 Update, *Pediatric Cardiology* 25: 623- 646, 2004.
2. Abdulla R, M.D: Drug Therapy in Pediatric Cardiology and the Role of Digoxin in Pediatric Congestive Heart Failure, *Pediatric Cardiology* 25:621 2004.
3. 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.
4. 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.
5. Robert E.Shaddy, MD: Optimizing treatment for chronic congestive heart failure in children. *Crit Care Med* 2001 Vol, 29. No:10 S237–240.
6. 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.
7. Amiram Nir, MD, and Nadera Nasser, MD: Clinical Value of NTProBNP and BNP in Pediatric Cardiology. *Journal of Cardiac Failure* Vol. 11 No. 5 Suppl. 2005.
8. Hoffman JIE, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:(12)1890–1900.
9. Galectin-3, cardiac structure and function, and long-term mortality in patients with acutely decompensated heart failure. *Eur J Heart Fail* 2010; 12,826–832
10. Park MK. Congestive heart failure. In: Park MK, (editor). *Pediatric cardiology for practitioners*. 4th ed. San Antonio: Mosby, 2002 p.401-11.
11. Ertuğrul T. Konjestif kalp yetersizliği. İçinde: Neyzi O, Ertuğrul T, (editörler). *Pediatrici*. 3.baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 2002 s.1001-6.
12. Hsu DT, Pearson GD. Heart failure in children: part II: diagnosis, treatment, and future directions. *Circulation.* 2009;2(5):490-8.
13. Webster G, Zhang J, Rosenthal D. Comparison of the epidemiology and co-morbidities of heart failure in the pediatric and adult populations: a retrospective, cross-sectional study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2006;6(1):23.

14. Özkutlu S, Saraçlar M. Konjestif kalp yetmezliği. *Katki Pediatri Dergisi*. 1996;17:722-744.
15. Jefferies JL, Chang AC. The neurohormonal axis and biochemical markers of heart failure. *Cardiol Young*. 2005;15:333-344.
16. Braunwald E. Congestive heart failure: a half century perspective. *Eur Heart J*. 2001;22:825-836.
17. Francis GS, Gassler JP, Sonnenblick EH. Heart Failure. In: Fuster C, Alexander RW, O'Rourke RA (editors). *The Heart*. 10 th ed. International Edition: McGraw- Hill; 2001: 653-685.
18. James N, Smith M. Treatment of heart failure in children. *Current Paediatrics*. 2005;15:539-548.
19. Büyükköztürk K, Kalyon N. Kalp yetersizliği. Birinci baskı. İstanbul: Üniform: 2003:78-85
20. Bernstein D. Heart Failure. In: Behrman RE, Kliegman RM, Hal BJ (editors). *Nelson Textbook of Pediatrics*. 18th edition. Philadelphia, WB Saunders Comp, 2007: p.1976-82.
21. Chaturvedi V, Saxena A. Heart failure in children: clinical aspect and management. *Indian J Pediatr*. 2009;76(2):195-205.
22. Finch C.A, Huebers A.H. Iron methabolism. *Clin Physio Biochem* 1986; 4: 5– 10.
23. Francis GS. Changing the remodelling process in heart failure; basic mechanism and laboratory results. *Curr Opin Cardiol* 1998; 13: 156–161.
24. 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.
25. Ross RD, Bollinger RO, Pinsky WW. Grading the severity of congestive heart failure in infants. *Pediatr Cardiol*. 1992;13(2):72-5.
26. 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.
27. Kantor PF, Mertens LL. Clinical practice: heart failure in children. Part II: current maintenance therapy and new therapeutic approaches. *Eur J Pediatr*. 2010;169(4):403-10.
28. 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.

29. 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.
30. Bernstein D. The Cardiovascular System. In: Behrman RE, Kliegman RM, Hal BJ, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 18th edition. Philadelphia, WB Saunders Comp, 2007: p.1883-91.
31. Schneeweiss A. Cardiovascular drugs in children. II. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in pediatric patients. *Pediatr Cardiol*. 1990;11(4):199-207.
32. Park MK. Sol- sağ şantlı lezyonlar. *Pediatric cardiology for practitioners* 5th ed. Adana Nobel kitabevi, 2009:161–191.
33. Salyam GS. Atriyal septal defekt. *Turkiye Klinikleri J Cardiol* 2003;16:220–36.
34. Graham TP, Gutgesell HP. Ventricular septal defects. *Moss and Adams' Heart disease in infants, children and adolescents*, 5th ed. Williams & Wilkins, 1995:724–746.
35. Park MK. Left- to- right shunt lesions. *Pediatric cardiology for practitioners* (Ed. Park MK, Troxler RG)"da 4.baskı, Mosby, 2002 USA:129–155.
36. Talner NS. Large ventricular septal defects in infants. *Progr Pediatr Cardiol*. 2001;14(2):153-162.
37. 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.
38. Kırallı K. Atriyovenriküler septal defekt. *Turkiye Klinikleri J Cardiol* 2003;16:248–256.
39. Çil E. Doğumsal kalp hastalıkları. *T Clin J Int Med Sci* 2006, 2(15):51–59.
40. Brook MM, Heyman MA. Patent ductus arteriosus. In: Emmanouilides GC, Riemenschneider TA, Allen HD, Gutgesell HP (editors). *Moss and Adams' heart disease in infants, children and adolescents*, 5th ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1995: p.746-62.
41. Friedl W, Mair J, Thomas S, Pichler M, Puschendorf B. Natriuretic peptides and cyclic guanosine 3', 5'-monophosphate in asymptomatic and symptomatic left ventricular dysfunction. *Heart* 1996; 76: 129-136.
42. Sterzel R, Luft C, Lang E. Effects of atrial natriüretic factor in rats with renal insufficiency. *J Lab Clin Med* 1987; 110: 63-68.

43. 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.
44. Clerico A, Del Ry S, Maffei S, Prontera C, Emdin M, Gianness D. The circulating levels of cardiac natriuretic hormones in healthy adults: effects of age and sex. *Cli Chem Lab Med* 2002; 40: 371-377.
45. Yandle T. Biochemistry of natriuretic peptides. *Intern Medi* 1994; 135: 561-576.
46. Koulouri S, Acherman RJ, Wong PC, Chan LS, Lewis AB. Utility of Btype natriuretic peptide in differentiating congestive heart failure from lung disease in pediatric patients with respiratory distress. *Pediatr Cardiol* 2004; 25: 341-346.
47. Schulz H, Langvik TA, Sagen EL, Smith J et al. Radioimmunoassay for N- terminal pro brain natriuretic peptide in human plasma. *Scand J Clin Invest* 2001; 61: 33–42.
48. De Lemos JA, Mcguire DK, Drazner MH. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. *Lancet* 2003; 362: 316-322.
49. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic Peptides. *N Engl J Med* 1998; 339: 321-328.
50. Mair J, Friedl W, Thomas S, Puschendorf B. Natriuretic peptides in assessment of left-ventricular dysfunction. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 1999; 230: 132- 142.
51. 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.
52. 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.
53. Cooper DN. Galectinomics: finding themes in complexity. *Biochim. Biophys Acta* 2002; 1572: 209-231.

54. Rabinovich GA, Baum LG, Tinari N, Paganelli R, Natoli C, Liu FT, Iacobelli S. Galectins and their ligands: amplifiers, silencers or tuners of the inflammatory response. *Trends Immunol* 200; 23: 313–320.
55. Ahmed H, Du SJ, O’Leary N, Vasta GR. Biochemical and molecular characterization of galectins from zebrafish (*Danio rerio*): notochord-specific expression a prototype galectin during early embryogenesis. *Glycobiol* 2004; 14: 219–232.
56. Barondes SH, Castronovo V, Cooper DN, Cummings RD, Drickamer K, Feizi T, Gitt MA, Hirabayashi J, Hughes C, Kasai K, Leffler H, Liu FT, Lotan R, Mercurio AM, Monsigny M, Pillai S, Poirer F, Raz A, Rigby PWJ, Rini JM, Wang JL. Galectins: A family of animal beta-galactoside-binding lectins. *Cell* 1994; 76: 597-8.
57. Van den Brûle FA, Fernandez PL, Buicu C, Liu FT, Jackers P, Lambotte R, Castronovo V. Differential expression of galectin-1 and galectin-3 during first trimester human embryogenesis. *Dev Dyn* 1997; 209: 399–405.
58. Sano H, Hsu DK, Yu L, Apgar JR, Kuwabara I, Yamanaka T, et al. Human galectin-3 is a novel chemoattractant for monocytes and macrophages. *J Immunol* 2000; 165: 2156-2164.
59. Sato S, Ouellet N, Pelletier I, Simard M, Rancourt A, Bergeron MG. Role of galectin-3 as an adhesion molecule for neutrophil extravasation during streptococcal pneumonia. *J Immunol* 2002; 168: 1813-1822.
60. Matarrese P, Fusco O, Tinari N, Natoli C, Liu FT, Semeraro ML, et al. Galectin- 3 overexpression protects from apoptosis by improving cell adhesion properties. *Int J Cancer* 2000; 85: 545–554.
61. Akahani S, Nangia-Makker P, Inohara H, Kim HR, Raz A. Galectin-3: a novel antiapoptotic molecule with a functional BH1 (NWGR) domain of Bcl-2 family. *Cancer Res* 1997; 57: 5272-5276.
62. Fukumori T, Takenaka Y, Yoshii , Kim HR, Hogan V, Inohara HT, et al. CD29 and CD7 mediate galectin-3-induced type II T-cell apoptosis. *Cancer Res* 2003; 63: 8302–8311.
63. Liu F.T. Regulatory roles of galectins in the immune response. *Int Arch Allergy Immunol* 2005; 136: 385-400.
64. Bataller R. & Brenner DA. Liver fibrosis. *J Clin Invest* 2005; 115: 209-218.

65. Prognostic value of galectin-3, a novel marker of fibrosis, in patients with chronic heart failure: data from the DEAL-HF study. Lok DJ, et al. *Clin Res Cardiol*. 2010
66. Renal handling of galectin-3 in the general population, chronic heart failure, hemodialysis. Meijers WC, et al. *J Am Heart Assoc*. 2014.
67. The utility of galectin-3 for predicting cause-specific death in hospitalized patients with heart failure. Zhang Y, et al. *J Card Fail*. 2015.
68. Koch A, Zink S, Singer H. B-type natriuretic peptide in paediatric patients with congenital heart disease. *Eur Heart J*. 2006;27(7):861-866.
69. 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.
70. Suda K, Matsumura M, Matsumoto M. Clinical implication of plasma natriuretic peptides in children with ventricular septal defect. *Pediatr Int*. 2003;45(3):249-254.
71. Jennifer E. Ho, MD, Chunyu Liu, PHD, Asya Lyass Galectin-3, a Marker of Cardiac Fibrosis, Predicts Incident Heart Failure in the Community *Journal of the American College of Cardiology* Vol. 60, No. 14, 2012
72. G. Michael Felker, Galectin-3 in Ambulatory Patients With Heart Failure Results From the HF-ACTION Study *Circ Heart Fail*. 2012;5:72-78
73. Rudolf A. de Boer, Dirk J. A. Lok, Predictive value of plasma galectin-3 levels in heart failure with reduced and preserved ejection fraction *Annals of Medicine*, 2011; 43: 60–68
74. Shweta R. Motiwala, Jackie Szymonifka, Serial measurement of galectin-3 in patients with chronic heart failure: results from the ProBNP Outpatient Tailored Chronic Heart Failure Therapy (PROTECT) study *European Journal of Heart Failure* (2013) 15, 1157–1163
75. A. Rogier van der Velde, MD; Lars Gullestad² Prognostic Value of Changes in Galectin-3 Levels Over Time in Patients with Heart Failure: Data from CORONA and COACH *Circ Heart Fail*. published online February 8, 2013 Print ISSN: 1941-3289. Online ISSN: 1941-3297
76. 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: 176.
77. 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.

78. Senio Y, Ogawa A, Yamashita T, et al. Application of NT- proBNP and BNP measurements in cardiac care: a more discerning marker for the detection and evaluation of heart failure. *Eur J Heart Fail* 2004; 6: 295– 300.
79. 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.
80. 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 paediatr* 2004; 93: 603–607.
81. 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.
82. 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.
83. 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.
84. 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.
85. 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.
86. 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.
87. Umesh C. Sharma, MB BS, MSc; Saraswati Pokharel Galectin-3 Marks Activated Macrophages in Failure-Prone Hypertrophied Hearts and Contributes to Cardiac Dysfunction *American Heart Association Circulation*. 2004;110:3121-3128.

88. Wouter C. Meijers, MD, elevated plasma galectin-3 is associated with near-term rehospitalization in heart failure a pooled analysis of 3 clinical trials Meijers et al American Heart Journal June 2014 Am Heart J 2014;167:853-860.
89. Cowley CG, Bradley JD, Shaddy RE. B-Type natriuretic peptide levels in congenital heart disease. *Pediatr Cardiol* 2004; 25: 336–340.
90. Ross RD, Bollinger RO, Pinsky WW. Grading the severity of congestive heart failure in infants. *Pediatr Cardiol* 1992; 13(2):72-75.
91. Alyaa Amal Kotby Omneya Ibrahim Youssef Springer Science Business Media New York 2016 *Pediatr Cardiol* DOI 10.1007/s00246-016-1488-2
92. Lang RM, Bierig M Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology *J Am Soc Echocardiogr*. 2005 Dec;18(12):1440-63.
93. Layla A. Mohammed , Heba S. Gafar. Galectin-3 as Early Detector of Heart Failure in Children with Congenital Cyanotic Heart Disease *Clinical Medicine and Diagnostics* 2014, 4(5): 90-98
94. Gopal DM, Kommineni M. Relationship of plasma galectin-3 to renal function in patients with heart failure: effects of clinical status, pathophysiology of heart failure, and presence or absence of heart failure. *J Am Heart Assoc* 2012;1:e000760.
95. Khaled Mahmoud Salem Zayed, Ahmed Mohsen Abdelhakeem. Novel biomarkers for pulmonary hypertension in children with ventricular septal defect *Egyptian Pediatric Association Gazette*. Volume 64, Issue 2, June 2016, Pages 61–68
96. Novel Biomarkers and Biomarker-Guided Therapy in Chronic Heart Failure *Turkiye Klinikleri J Cardiol-Special Topics* 2015;8(3):24-31
97. Armenian SH, Gelehrter SK. Screening for cardiac dysfunction in anthracycline-exposed childhood cancer survivors. *Clin Cancer Res*. 2014 Dec 15;20(24):6314-23. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-3490. Epub 2014 Jun 19
98. Children's Oncology Group. Long-term Follow-Up Guidelines for Survivors of Childhood, Adolescent and Young Adult Cancers. 3.0 ed. Children's Oncology Group; Arcadia CA : 2008.

99. Dumić J, Dabelić S, Flögel M. Galectin-3: an open-ended story. *Biochim Biophys Acta* 2006; 1760: 616-35.

